



Hipogonadyzm u pacjenta z mutacją w genie kodującym podjednostkę beta hormonu luteinizującego (LH)

Hypogonadism in a Patient with a Mutation the Luteinizing Hormone Beta-Subunit Gene

H. Valdes-Socin, R. Salvi i wsp.

N Engl J Med 2004; 351: 2619-25

Rozwój jąder u osobników płci męskiej odbywa się pod wpływem gonadotropiny kosmówkowej (hCG) podczas życia płodowego, a następnie hormonów luteinizującego (LH) i folikularnego (FSH), wydzielanych przez przysadkę. Oddziaływanie tych hormonów jest niezbędne w procesie maskulinizacji płodów męskich, dojrzewania płciowego i dla utrzymania płodności. Prawidłowe stężenia hormonu luteinizującego zapewniają rozwój komórek Leydiga i spermatogenezę.

Hipogonadyzm u mężczyzn cechuje się eunuchoidalną budową ciała, niepłodnością, impotencją, ginekomastią, zmniejszeniem objętości jąder i obniżonym poziomem testosteronu. W przypadku hipogonadyzmu hipogonadotropowego obniżenie stężenia testosteronu jest wtórne do niedomogi przysadki wydzielającej hormony tropowe lub podwzgórza produkującego hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH).

Hormony glikoproteinowe podwzgórza takie jak LH, FSH, hCG, i tyreotropina (TSH) zbudowane są z dwóch podjednostek, z których jedna zwana podjednostką alfa jest jednakowa dla wszystkich, a druga – beta – specyficzna dla każdego z powyższych hormonów. Należy podkreślić dużą, ponad 80%, homologię sekwencji podjednostek beta hCG i LH, kodowanych przez sąsiadujące geny w chromosomie 19q13.32. Prawidłowa aktywność biologiczna i wiązanie do receptorów hormonów tropowych jest możliwe, jeśli zajdzie heterodimeryzacja obu podjednostek alfa i beta.

Nie opisano dotychczas mutacji inaktywującej w genie dla podjednostki alfa.

Mutacja w genie kodującym podjednostkę beta FSH u mężczyzn wywołują hipogonadyzm i azoospermie, a u kobiet opóźnione dojrzewanie lub niepłodność. Mutacja inaktywująca w genie dla podjednostki beta LH została opisana u jednego pacjenta, u którego obserwowano niski poziom testosteronu, opóźnione dojrzewanie i zahamowanie spermatogenezy.

Autorzy prezentowanej pracy opisali drugi przypadek mężczyzny, u którego wystąpiła inna mutacja w genie podjednostki beta. Wskutek mutacji powstające białko nie ulegało heterodimeryzacji, co doprowadziło do braku aktywności biologicznej LH.

Opisywany trzydziestoletni mężczyzna z Kamerunu był badany z powodu braku dojrzałości płciowej i niepłodności. Cechował się wysokim wzrostem (191 cm) i wagą 100 kg, eunuchoidalnymi proporcjami ciała, ginekomastią i dziecięcym głosem. Długość penisa wynosiła 4 cm, a objętość jąder 8 ml. W badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę nieznaczalne stężenia hormonu luteinizującego (LH) (<0,2 mIU/ml, N: 2,0 – 10,0), podwyższone stężenie FSH (23 mIU/ml, N: 1,0 – 8,0), niski poziom testosteronu (T) (0,3 ng/ml, N: 2,5 – 10,0), dihydrotestosteronu (DHT) (73 ng/ml, N: 200 – 1000) i siarczanu dehydroepiandrosteronu (S-DHEA) (851µg/l, N:

900-3700). Stężenia inhibiny B, progesteronu, estradiolu i βhCG były prawidłowe. W teście z GnRH stężenie FSH we krwi wzrosło dwukrotnie, natomiast LH pozostało poniżej progu wykrywalności. Rezonans magnetyczny głowy i przysadki mózgowej nie wykazał żadnych nieprawidłowości.

Badanie mikroskopowe tkanki pobranej podczas biopsji jąder uwidocznilo hipoplastyczne kanaliki nasienne z przewagą komórek Sertolego oraz znacznie zredukowaną spermatogenezę.

Kariotyp pacjenta był prawidłowy 46,XY. Analiza sekwencji genu kodującego podjednostkę beta LH wykazała obecność substytucji G→A w końcowej części egzonu 2. Jest to mutacja zmieniająca sens i skutkiem jest zamiana glicyny na kwas asparaginowy w 36 pozycji łańcucha podjednostki beta. (Gly36Asp). Synteza białka zachodziła prawidłowo lecz to podstawienie zakłócało heterodimeryzację podjednostek alfa i beta.

Przebadano 162 zdrowych mężczyzn z tej samej grupy etnicznej i jednego zdrowego ochotnika ze Szwajcarii aby sprawdzić czy obserwowana mutacja nie jest polimorfizmem w populacji Kamerunu. Nie stwierdzono takiej zmiany w żadnym z 326 przebadanych chromosomów.

Pacjent leczony był początkowo testosteronem w iniekcjach domięśniowych co trzy tygodnie. Po dwóch tygodniach znormalizował się poziom FSH i testosteronu. W ciągu kolejnych 12 tygodni testosteron doprowadził do maskulinizacji i wzrostu członka do 8 cm, jednak objętość jąder nie zmieniła się i w ejakulacie nie było plemników. Dopiero po roku leczenia gonadotropiną kosmówkową jądra osiągnęły objętość 14 ml, poziom testosteronu był wysoki, a w ejakulacie mimo oligospermii plemniki miały prawidłową morfologię i ruchomość.

Komentarz

Prezentowany przypadek jest istotny z tego względu, że pozwala ocenić izolowany niedobór LH na dojrzewanie płciowe mężczyzn. Mutacje inaktywujące w genie dla podjednostki beta LH są niezwykle rzadkie. Zarówno w opisywanym przypadku, jak i we wcześniejszym doniesieniu pacjenci mieli męski fenotyp przy urodzeniu, co potwierdza fakt, że LH nie jest koniecznym czynnikiem w maskulinizacji podczas życia płodowego. Prawdopodobnie za pośrednictwem receptora dla LH gonadotropina kosmówkowa kieruje procesami rozwoju jąder i steroidogenezy. Również w przypadku braku LH w życiu dorosłym leczenie gonadotropiną może zapewniać prawidłową produkcję testosteronu. Niedobór lub nieaktywna biologicznie postać LH doprowadza do opóźnienia dojrzewania płciowego i niepłodności wskutek zahamowania spermatogenezy.

Lek. Izabella Czajka

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie