

# ***O Papel dos Receptores das Gonadotrofinas na Reprodução Feminina***

revisão

## RESUMO

As ações fundamentais das gonadotrofinas hipofisárias na vida sexual reprodutiva de ambos os sexos dependem da integridade estrutural e funcional dos seus respectivos receptores. Os receptores das gonadotrofinas localizados na membrana citoplasmática são membros da grande família dos receptores acoplados à proteína G e apresentam uma estrutura comum caracterizada por uma extensa porção extracelular e setes hélices transmembranas. A recente identificação de mutações inativadoras e ativadoras de ocorrência natural nos genes dos receptores do LH e do FSH contribuíram para a maior compreensão de estados patológicos gonadais. Neste trabalho, revisamos os aspectos moleculares dos defeitos dos genes dos receptores das gonadotrofinas e suas implicações fenotípicas no sexo feminino. Nas mulheres com mutações inativadoras em homozigose nestes genes, sintomas freqüentes como alterações menstruais (amenorréia secundária e oligoamenorréia) e infertilidade podem alertar o endocrinologista para o estabelecimento do diagnóstico definitivo da resistência ovariana ao LH ou ao FSH. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:369-374**)

**Unitermos:** LH; FSH; Receptores; Falência ovariana prematura; Hipogonadismo hipergonadotrófico.

## ABSTRACT

The critical actions of the pituitary gonadotropins in the sexual reproductive life in both sexes depend on the structural and functional integrity of their respective receptors. Gonadotropin receptors located within the cytoplasmic membrane are members of the G-protein coupled receptor superfamily which displays a common structure composed by a large extracellular region and seven-transmembrane helices. The recent identification of natural-occurring inactivating and activating mutations in the LH and FSH receptor genes has contributed to our better understanding of gonadal disorders. In the present study, we reviewed the molecular aspects of the defects of these genes and their phenotypic implications in females. In women with homozygous inactivating mutations in these genes, frequent symptoms, such as menstrual irregularities (secondary amenorrhea or oligoamenorrhea) and infertility can drive the endocrinologist to establish the final diagnosis of LH or FSH ovarian resistance. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:369-374**)

**Keywords:** LH; FSH; Receptors; Premature ovarian failure; Hypergonadotropic hypogonadism.

**A**S GONADOTROFINAS HIPOFISÁRIAS exercem um papel fundamental na vida reprodutiva de homens e mulheres. O desenvolvimento puberal normal e a fertilidade dependem da ativação e ação conjunta do eixo hormonal, constituído pelos hormônios hipotálamicos, hipofisários e gonadais. Nas mulheres em idade fértil, o hormônio foliculo estimulante (FSH) hipofisário

**Maria Beatriz da Fonte Kohek  
Ana Claudia Latronico**

*Unidade de Endocrinologia do  
Desenvolvimento e Laboratório de  
Hormônios e Genética Molecular  
LIM/42, Hospital das Clínicas da  
Faculdade de Medicina da Universidade  
de São Paulo, São Paulo, SP.*

*Recebido em 28/03/01  
Aceito em 05/04/01*

atua sobre o folículo ovariano primordial, determinando o seu desenvolvimento morfológico e funcional. O FSH induz aumento no número de células da granulosa, acarretando a formação do antro folicular e a produção da aromatase. O hormônio luteinizante (LH) hipofisário, por sua vez, estimula a síntese de andrógenos pelas células da teca, que sofrem aromatização em estradiol sob estímulo do FSH. O pico ovulatório de LH no meio do ciclo menstrual induz uma maior maturação folicular e ovulação. Finalmente, durante a fase lútea, o LH induz a formação do corpo lúteo e estimula a síntese de progesterona.

As ações do LH e FSH são dependentes da ligação a receptores localizados na membrana citoplasmática que pertencem à família dos receptores acoplados à proteína de ligação ao nucleotídeo guanina (proteína G) (1). Esta grande família de receptores é caracterizada pela presença de três distintos domínios: domínio extracelular ou aminoterminal, o domínio transmembrana formado por sete hélices hidrofóbicas conectadas por três alças intracelulares e três alças extracelulares e o domínio intracitoplasmático ou carboxiterminal (1). Uma característica importante dos receptores das gonadotrofinas é a presença de uma extensa região extracelular. Após ligação com o agonista, os receptores das gonadotrofinas ativam a proteína Gs, a qual, por sua vez, estimula a adenilciclase, determinando um aumento do AMP cíclico (AMPC) intracitoplasmático.

Os genes dos receptores das gonadotrofinas, LH e FSH, estão localizados no braço curto do cromossomo 2 e são compostos por 11 e 10 exons, respectivamente (2). O último exon destes receptores codifica o domínio transmembrana e o domínio intracelular carboxiterminal.

### FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

Uma mulher ao nascer possui aproximadamente 2 milhões de folículos primordiais (3). Porém, durante a sua vida fértil apenas 400 folículos estarão disponíveis para desenvolvimento e maturação. Desta forma, 99% dos folículos iniciais tornam-se atresícos ou sofrem apoptose. Hipoteticamente, a falência ovariana prematura pode ser causada por diminuição do número inicial de folículos primordiais, atresia acelerada dos folículos, alterações nos mecanismos de recrutamento do folículo dominante, ou interrupção do processo de maturação folicular (3).

A falência ovariana prematura, responsável por 2 a 3% das causas de infertilidade feminina, é uma condição heterogênea cuja etiologia permanece inde-

terminada na maioria dos casos. Caracteriza-se por hipogonadismo hipergonadotrófico, ocorrência de amenorréia, hipoestrogenismo e níveis elevados de gonadotrofinas antes dos 40 anos. Na maioria dos casos, a falência ovariana prematura apresenta-se de forma esporádica, no entanto, pode também ocorrer em várias mulheres dentro de uma mesma família, sugerindo uma base genética em sua etiologia.

### MUTAÇÕES INATIVADORAS DO RECEPTOR DO LH

Mutações inativadoras do gene do receptor do LH (LHR) foram identificadas pela primeira vez por Kremer e cols (4) em pacientes com cariótipo 46,XY com pseudohermafroditismo masculino causado pela hipoplasia das células de Leydig. Uma mutação em homozigose Ala593Pro na sexta hélice transmembrana do LHR foi identificada em duas irmãs com cariótipo 46,XY e genitália externa feminina. Células transfectadas com o receptor mutante Pro593 não apresentaram aumento da produção de AMPC em resposta a doses crescentes de hCG, indicando uma perda de função do receptor (4). Posteriormente, mutações inativadoras do gene do LHR foram também identificadas em pacientes masculinos com micropênis, associado ou não à hipospádia e criptorquidismo, e em mulheres com cariótipo 46,XX, irmãs de pseudohermafroditas portadores de hipoplasia das células de Leydig (2,4-6). Uma paciente brasileira com cariótipo 46,XX com amenorréia secundária e infertilidade apresentou uma mutação inativadora do LHR em homozigose (5). Esta paciente era irmã de 3 pseudohermafroditas masculinos devido à hipoplasia das células de Leydig. A mutação Arg554Stop códon identificada nesta família resultou em um receptor truncado ao nível da terceira hélice transmembrana. Até o presente, apenas quatro mulheres com resistência ovariana ao LH, todas irmãs de pacientes com hipoplasia das células de Leydig, foram relatadas na literatura (5-8). Quatro diferentes mutações inativadoras do LHR em homozigose foram identificadas nestas mulheres: a mutação Arg554Stop códon na terceira hélice transmembrana, a mutação Ala593Pro na sexta hélice transmembrana, uma microdeleção de dois aminoácidos consecutivos Leu608 e Val609 localizada na sétima hélice transmembrana e uma mutação Glu354Lys no domínio extracelular do LHR (5-8). É interessante notar que três das quatro mulheres com mutações inativadoras do LHR são de origem brasileira (5-7). Clinicamente, estas pacientes apresentaram genitália externa feminina normal e desenvolvimento mamário e pubiano adequados na puberdade (9). No entanto,

amenorréia primária ou irregularidade menstrual e infertilidade foram relatados em todas as pacientes estudadas. Sangramento vaginal espontâneo ocorreu em intervalos variáveis, enquanto sangramento após administração de progesterona foi presente em todas as mulheres estudadas, indicando a presença de secreção estrogênica (9,10).

As concentrações de LH e a relação LH/FSH foram elevadas em todas as quatro pacientes com mutações inativadoras do LHR em homozigose, caracterizando, desta forma, o quadro hormonal da resistência ovariana ao LH (9). As concentrações de andrógenos foram normais, assim como as concentrações de estradiol na fase folicular precoce, permitindo o completo desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e proliferação endometrial parcial nestas pacientes. Contudo, a produção estrogênica estava aparentemente reduzida, uma vez que as quatro mulheres com mutações inativadoras do LHR apresentavam grandes folículos (> 20mm) com concentrações séricas de estradiol relativamente baixas. Além disso, a massa óssea avaliada por densitometria estava reduzida em duas pacientes (9). Ultra-sonografia pélvica ou transvaginal revelou a presença de útero hipoplásico e ovários aumentados contendo cistos. Duas pacientes foram submetidas a biópsia ovariana, que evidenciou a presença de folículos antrais com atividade proliferativa, porém ausência de corpo lúteo ou albicans (9).

Em contraste às mutações inativadoras do LHR em homozigose, mutações em heterozigose em homens e mulheres não determinaram alterações clínicas e hormonais, indicando o padrão autossômico recessivo da resistência ovariana ao LH (5).

#### MUTAÇÕES INATIVADORAS DO RECEPTOR DO FSH

O FSH tem um papel importante na maturação folicular e na manutenção da produção de estrógeno pelas células da granulosa. Baseado neste princípio, o fenótipo esperado das pacientes com mutações inativadoras no gene do receptor do FSH (FSHR) é caracterizado pela baixa produção de estrógeno e infertilidade, em virtude da ausência de maturação folicular, como na falência ovariana prematura.

A primeira mutação inativadora do gene do FSHR foi identificada em 1995 por Äittomäki e cols. (11) na Finlândia. Os autores relataram a presença de uma mutação inativadora no exon 7 do gene do FSHR em pacientes com disgenesia gonadal 46,XX. Neste trabalho, foram estudados 37 indivíduos pertencentes a seis famílias distintas que apresentavam duas ou mais mulheres com disgenesia gonadal e cariótipo 46,XX

(11). Em 15 mulheres foi evidenciada uma substituição do nucleotídeo citosina por timina na posição 566 (566C > T) do exon 7 do gene do FSHR que determina a troca do aminoácido alanina por valina no códon 189 (Ala189Val) do domínio aminoterminal do receptor. A mutação Ala189Val está localizada em uma região do FSHR altamente conservada entre as espécies e próxima a um sítio de glicosilação. O estudo funcional desta mutação revelou uma queda significativa dos níveis de AMPc gerados nas células transfectadas com o receptor mutado, porém a afinidade foi mantida para o FSH. Os dados de Äittomäki e cols (11) demonstraram claramente que mutações inativadoras do gene do FSHR são causa de falência ovariana prematura de origem genética.

A descrição detalhada do fenótipo das mulheres portadoras da mutação Ala189Val revelou que estas pacientes eram clinicamente semelhantes a outras pacientes com disgenesia gonadal, com caracteres sexuais secundários ausentes ou pouco desenvolvidos e níveis elevados de FSH e LH e da relação FSH/LH (12). A diferença mais notável foi a presença de folículos ovarianos em quase todos os casos, consistente com a independência da ação do FSH para o recrutamento, crescimento e desenvolvimento inicial do folículo primordial. Em contraste, a ausência total de folículos foi observada em todos os casos onde não foi detectada mutação no FSHR. Portanto, o fenótipo da mutação do FSHR é diferente da forma mais comum de disgenesia ovariana como é encontrada na síndrome de Turner com ovários em fita e ausência de folículos em crescimento.

O estudo de 25 pacientes brasileiras com diagnóstico de falência ovariana prematura e cariótipo 46,XX não identificou a presença da mutação Ala189Val (13). De fato, a frequência dessa mutação em populações diferentes da finlandesa é muito baixa ou mesmo ausente (13-16). A presença da mutação Ala189Val na Finlândia provavelmente representa o efeito de um gene fundador seguido pelo seu enriquecimento genético nesta população de origem comum e mantida em isolamento durante seu crescimento (17).

Em nosso estudo identificamos duas mutações de ponto, Ala307Thr e Ser680Asn no FSHR em pacientes com falência ovariana e indivíduos normais. A frequência alélica da mutação Ala307Thr foi de 50% nos indivíduos normais e nas pacientes, enquanto a frequência da mutação Ser680Asn foi de 58% nos indivíduos normais e de 56% nas pacientes (13). Portanto, estas mutações constituem-se em polimorfismos frequentes e não desempenham papel relevante na falên-

cia ovariana prematura. O seqüenciamento automático completo do gene do FSHR das pacientes brasileiras com história familiar e/ou que apresentavam consanguinidade não revelou nenhuma alteração.

Recentemente dois pares de mutações do gene do FSHR em heterozigose composta foram descritos na França em mulheres com amenorréia primária e secundária, desenvolvimento puberal normal e desenvolvimento folicular até estágio antral (18,19). Duas das mutações, Ile160Thr e Asp224Val, presentes no domínio extracelular, prejudicaram quase completamente a ligação ao FSH (18,19). As células transfectadas mutantes demonstraram nenhuma ou pouca resposta de AMPc ao estímulo com FSH. As outras duas mutações, Arg573Cys na terceira alça intracelular e Leu601Val na sexta hélice transmembrana, causaram menor inibição do receptor, mantendo a afinidade de ligação ao FSH com uma resposta residual de AMPc de 12-24%, quando comparado ao receptor normal (18,19). Em um estudo recente foi demonstrado que uma nova mutação Ala419Thr na segunda alça transmembrana do FSHR abole a transdução do sinal sem interferir na ligação ao FSH (20).

Embora o número de mutações naturais no gene do FSHR seja pequeno, a descrição do fenótipo em relação à severidade do efeito da mutação na atividade residual do receptor pode também indicar uma relação fenótipo-genótipo como demonstrada pelas mutações do LHR. Deste modo, pacientes com menor atividade do FSHR apresentaram amenorréia primária hipergonadotrófica e ovários hipoplásicos; enquanto que nas portadoras de mutações menos graves ocorreu amenorréia secundária com ovários de tamanho normal e desenvolvimento folicular até o estágio antral, confirmando o papel essencial do FSH no crescimento e desenvolvimento dos folículos ovarianos.

#### MUTAÇÕES ATIVADORAS DOS RECEPTORES DO LH E FSH

Mutações ativadoras no exon 11 do gene do LHR causam puberdade precoce familiar independente de LH, exclusivamente no sexo masculino (21-33). Aproximadamente quinze diferentes mutações foram identificadas no domínio transmembrana de meninos com testotoxicose (2). Mulheres portadoras de mutações em heterozigose do gene do LHR, geralmente mães e irmãs dos pacientes com testotoxicose não apresentam puberdade precoce ou anomalias ovarianas. Rosenthal e cols. (32) avaliaram a mãe de dois meninos com testotoxicose devido à mutação ativadora Asp578Gly na sexta hélice transmembrana do LHR.

A secreção de gonadotrofinas, assim como de andrógenos, foi normal em condição basal, após estímulo agudo e crônico com GnRH e após administração de dexametasona. Recentemente avaliamos a resposta das gonadotrofinas após estímulo com GnRH em duas pacientes brasileiras assintomáticas, incluindo uma menina em idade pré-puberal (4 anos), com as mutações ativadoras Ala568Val e Thr577Ile, respectivamente. Ambas pacientes apresentaram concentrações normais de gonadotrofinas e andrógenos (34). Estes achados indicam que mutações ativadoras do LHR não determinam anormalidades ovarianas em meninas pré-púberes e mulheres em idade fértil.

Até hoje apenas uma mutação ativadora do gene do FSHR foi descrita em um homem que mantinha intacta a espermatogênese após hipofisectomia total e terapia de reposição com testosterona (20). Em mulheres ainda não foi identificada mutação semelhante, embora as características clínicas destas pacientes sejam de difícil previsão. Recentemente, Batista e cols. (35) não encontraram mutações ativadoras na linhagem germinativa de meninas com puberdade precoce independente de gonadotrofinas. Na mulher, hipoteticamente, a variante ativadora do FSHR poderia ser responsável pelo estímulo do crescimento das células da granulosa causando tumores ovarianos. No entanto, em estudo realizado por Giacaglia e cols (36) não foi identificada nenhuma mutação no gene do FSHR.

#### CONCLUSÃO

As mutações inativadoras dos genes dos receptores das gonadotrofinas determinam diversas anomalias fenotípicas, tais como alterações menstruais e infertilidade no sexo feminino. A síndrome de resistência ovariana ao LH e ao FSH atualmente constituem um importante diagnóstico diferencial das anomalias ovarianas primárias de origem genética. Além disso, o esclarecimento de sua base molecular contribuiu de forma significativa na compreensão do papel fisiológico de ambas gonadotrofinas no desenvolvimento ovariano e na oogênese.

#### REFERÊNCIAS

1. Segaloff DL, Ascoli M. The lutropin/choriogonadotropin receptor 4 years later. *Endocr Rev* 1993;14:324-47.
2. Latronico AC, Segaloff DL. Naturally occurring mutations of the luteinizing-hormone receptor: lessons learned about reproductive physiology and G protein-coupled receptors. *Am J Hum Genet* 1999;65:949-58.
3. Christin-Maitre S, Vasseur C, Portnoi MF, Bouchard P. Genes and premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145:75-80.

4. Kremer H, Kraaij R, Toledo SP, Post M, Fridman JB, Hayashida CY, et al. Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. **Nat Genet** 1995;9:160-4.
5. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJ, Rapaport R, Mendonça BB, Bloise W, et al. Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. **N Engl J Med** 1996;334:507-12.
6. Latronico AC, Chai Y, Arnhold IJ, Liu X, Mendonça BB, Segaloff DL. A homozygous microdeletion in helix 7 of the luteinizing hormone receptor associated with familial testicular and ovarian resistance is due to both decreased cell surface expression and impaired effector activation by the cell surface receptor. **Mol Endocrinol** 1998;12:442-50.
7. Toledo SP, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia PL, Hayashida CY, et al. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3850-4.
8. Stavrou SS, Zhu YS, Cai LQ, Katz MD, Herrera C, Defillo-Ricart M, et al. A novel mutation of the human luteinizing hormone receptor in 46XY and 46XX sisters. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2091-8.
9. Arnhold IJ, Latronico AC, Batista MC, Izzo CR, Mendonça BB. Clinical features of women with resistance to luteinizing hormone. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1999;51:701-7.
10. Arnhold IJ, Latronico AC, Batista MC, Mendonça BB. Menstrual disorders and infertility caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone receptor gene. **Fertil Steril** 1999;71:597-601.
11. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. **Cell** 1995;82:959-68.
12. Aittomaki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylostalo P, Hovatta O, et al. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3722-6.
13. da Fonte Kohek MB, Batista MC, Russell AJ, Vass K, Giacaglia LR, Mendonça BB, et al. No evidence of the inactivating mutation (C566T) in the follicle-stimulating hormone receptor gene in Brazilian women with premature ovarian failure. **Fertil Steril** 1998;70:565-7.
14. Layman LC, Amde S, Cohen DP, Jin M, Xie J. The Finnish follicle-stimulating hormone receptor gene mutation is rare in North American women with 46,XX ovarian failure. **Fertil Steril** 1998;69:300-2.
15. Whitney EA, Layman LC, Chan PJ, Lee A, Peak DB, McDonough PG. The follicle-stimulating hormone receptor gene is polymorphic in premature ovarian failure and normal controls. **Fertil Steril** 1995;64:518-24.
16. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. **Endocr Rev** 1997;18:739-73.
17. Jiang M, Aittomaki K, Nilsson C, Pakarinen P, Iltia A, Torresani T, et al. The frequency of an inactivating point mutation (566C->T) of the human follicle-stimulating hormone receptor gene in four populations using allele-specific hybridization and time-resolved fluorometry. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:4338-43.
18. Touraine P, Beau I, Gougeon A, Meduri G, Desroches A, Pichard C, et al. New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. **Mol Endocrinol** 1999;13:1844-54.
19. Beau I, Touraine P, Meduri G, Gougeon A, Desroches A, Matuchansky C, et al. A novel phenotype related to partial loss of function mutations of the follicle-stimulating hormone receptor. **J Clin Invest** 1998;102:1352-9.
20. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. **Endocr Rev** 2000;21:551-83.
21. Kremer H, Mariman E, Otten BJ, Moll GW Jr., Stoelinga GB, Wit JM, et al. Cosegregation of missense mutations of the luteinizing hormone receptor gene with familial male-limited precocious puberty. **Hum Mol Genet** 1993;2:1779-83.
22. Shenker A, Laue L, Kosugi S, Merendino JJ, Minegishi T, Cutler GB. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. **Nature** 1993;365:652-4.
23. Yano K, Hidaka A, Saji M, Polymeropoulos MH, Okuno A, Kohn LD, et al. A sporadic case of male-limited precocious puberty has the same constitutively activating point mutation in luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene as familial cases. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:1818-23.
24. Yano K, Kohn LD, Saji M, Kataoka N, Okuno A, Cutler GB Jr. A case of male-limited precocious puberty caused by a point mutation in the second transmembrane domain of the luteinizing hormone choriogonadotropin receptor gene. **Biochem Biophys Res Commun** 1996;220:1036-42.
25. Kawate N, Kletter GB, Wilson BE, Netzloff ML, Menon KM. Identification of constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in a family with male limited gonadotrophin independent precocious puberty (testotoxicosis). **J Med Genet** 1995;32:553-4.
26. Kosugi S, Mori T. TSH receptor and LH receptor. **Endocr J** 1995;42:587-606.
27. Kraaij R, Post M, Kremer H, Milgrom E, Epping W, Brunner HG, et al. A missense mutation in the second transmembrane segment of the luteinizing hormone receptor causes familial male-limited precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:3168-72.
28. Latronico AC, Anasti J, Arnhold IJ, Mendonça BB, Domenice S, Albano MC, et al. A novel mutation of the luteinizing hormone receptor gene causing male gonadotropin-independent precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2490-4.
29. Latronico AC, Abell AN, Arnhold IJ, Liu X, Lins TS, Brito VN, et al. A unique constitutively activating mutation in third transmembrane helix of luteinizing hormone receptor causes sporadic male gonadotropin-independent precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2435-40.

30. Laue L, Chan WY, Hsueh AJ, Kudo M, Hsu SY, Wu SM, et al. Genetic heterogeneity of constitutively activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in familial male-limited precocious puberty. **Proc Natl Acad Sci USA** 1995;92:1906-10.
31. Evans BA, Bowen DJ, Smith PJ, Clayton PE, Gregory JW. A new point mutation in the luteinising hormone receptor gene in familial and sporadic male limited precocious puberty: genotype does not always correlate with phenotype. **J Med Genet** 1996;33:143-7.
32. Rosenthal IM, Refetoff S, Rich B, Barnes RB, Sunthornthepvarakul T, Parma J, et al. Response to challenge with gonadotropin-releasing hormone agonist in a mother and her two sons with a constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor - a clinical research center study. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3802-6.
33. Gromoll J, Partsch CJ, Simoni M, Nordhoff V, Sippell WG, Nieschlag E, et al. A mutation in the first transmembrane domain of the lutropin receptor causes male precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:476-80.
34. Latronico AC, Lins TS, Brito VN, Arnhold IJ, Mendonça BB. The effect of distinct activating mutations of the luteinizing hormone receptor gene on the pituitary-gonadal axis in both sexes. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2000;53:609-13.
35. Batista MC, Kohek MB, Frazzatto ES, Fragoso MC, Mendonça BB, Latronico AC. Mutation analysis of the follicle-stimulating hormone receptor gene in girls with gonadotropin-independent precocious puberty resulting from autonomous cystic ovaries. **Fertil Steril** 2000;73:280-3.
36. Giacaglia LR, Kohek MBdF, Carvalho FM, Fragoso MC, Mendonça B, Latronico AC. No evidence of somatic activating mutations on gonadotropin receptor genes in sex cord stromal tumors. **Fertil Steril** 2000;74:992-5.

**Endereço para correspondência:**

Ana Claudia Latronico  
Hospital das Clínicas,  
Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42,  
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, FMUSP  
Caixa Postal 3671  
01060-970 São Paulo, SP  
Fax: (011) 3083-0626