

Tekort aan luteïniserend hormoon: gevolgen voor de voortplanting

Hernan Gonzalo Valdes-Socin¹, Iulia Potorac¹, Cécile Libiouille², Adrian Daly¹, Albert Beckers¹

1. Dienst endocrinologie, CHU de Liège

2. Dienst menselijke genetica, CHU de Liège

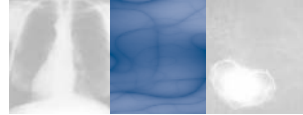
In de voorplantingsfysiologie is duidelijk bewezen dat de hypofysaire glycoproteïne-hormonen LH (luteïniserend hormoon) en FSH samen de productie van geslachtssteroïden (die noodzakelijk zijn voor de virilisatie en de feminisatie) en de vorming van gameten (spermatozoa bij de man en follikels bij de vrouw) regelen. De secretie van hypofysaire gonadotrofines wordt zelf gestimuleerd door zowat 1.500 hypofysaire GnRH-neuronen (GnRH = *gonadotrophin releasing hormone*) en wordt geremd door een recentelijk ontdekt GnIH (*gonadotrophin inhibitory hormone*) (1). De secretie van GnRH wordt aangestuurd door hypothalamische neuropeptiden, zoals de kisspeptines, neurokinine B, dinorfine, leptine... (Figuur 1). Die neuropeptiden integreren de verschillende interne signalen en de omgevingsignalen die noodzakelijk zijn voor de puberteit en vervolgens de voortplanting. Patiënten met *loss-of-function*-mutaties van de GnRH-genen, de bovenvermelde neuropeptiden en hun receptoren vertonen dan ook hypogonadotroop hypogonadisme. Die patiënten hebben een min of meer ernstig LH- en FSH-tekort (2, 3). Het was wachten op enkele zeldzame observaties, zoals mutaties in de bètasubeenheid (β) van het luteïniserend hormoon, om een beter inzicht te krijgen in de specifieke en geïsoleerde bijdrage die LH levert tot de voortplanting. In dit artikel doorlopen we de historische en recente gegevens over LH-deficiëntie en de gevolgen ervan voor de voortplanting.

LH-tekort: historische gegevens

In 1950 hebben de Argentijnen Pasqualini en Bur de casus gepubliceerd van een volwassen man met hypoandrogenisme en een intact gebleven spermatogenese (Figuur 2). Een testisbiopsie toonde evenwel hypoplastische zaadbuisjes en leydigcellen (4). Het syndroom van hypoandrogenisme met spermatogenese wordt gekenmerkt door een eunuchachtig voorkomen, hypoplasie van de penis, ingedaalde testes en pseudogynaecomastie. Bij de initiële

casus werd FSH in de urine teruggevonden. Herhaalde toediening van hCG verhoogde de secretie van geslachtssteroïden (4, 5). In 1953 hebben Mc Cullagh et al. vijf soortgelijke gevallen beschreven (6). De patiënten hadden een gedaald LH-gehalte in de urine en produceerden wel degelijk FSH (4). Alle mannen waren steriel. In de Angelsaksische literatuur worden die patiënten ten onrechte 'fertiele eunuchen' genoemd (7, 8). In 1968 hebben Fairman et al. (8) een geïsoleerde LH-deficiëntie aangetoond bij een eunuch van 24 jaar. Met een RIA kon

geen LH in de urine of het plasma worden aangetoond, en de LH-spiegel steeg evenmin na stimulering door clomifeen. Door een behandeling met hCG ontwikkelde die man secundaire geslachtskenmerken. Na behandeling bevatte het sperma 350 miljoen spermatozoa/ml. De patiënt heeft geen kinderen. Axelrod et al. (9) hebben later een geval beschreven van een 22-jarige eunuch, zoon van aan elkaar verwante ouders. Hij vertoonde een tragere puberteit, een lage testosteronspiegel en een hoge LH-spiegel.

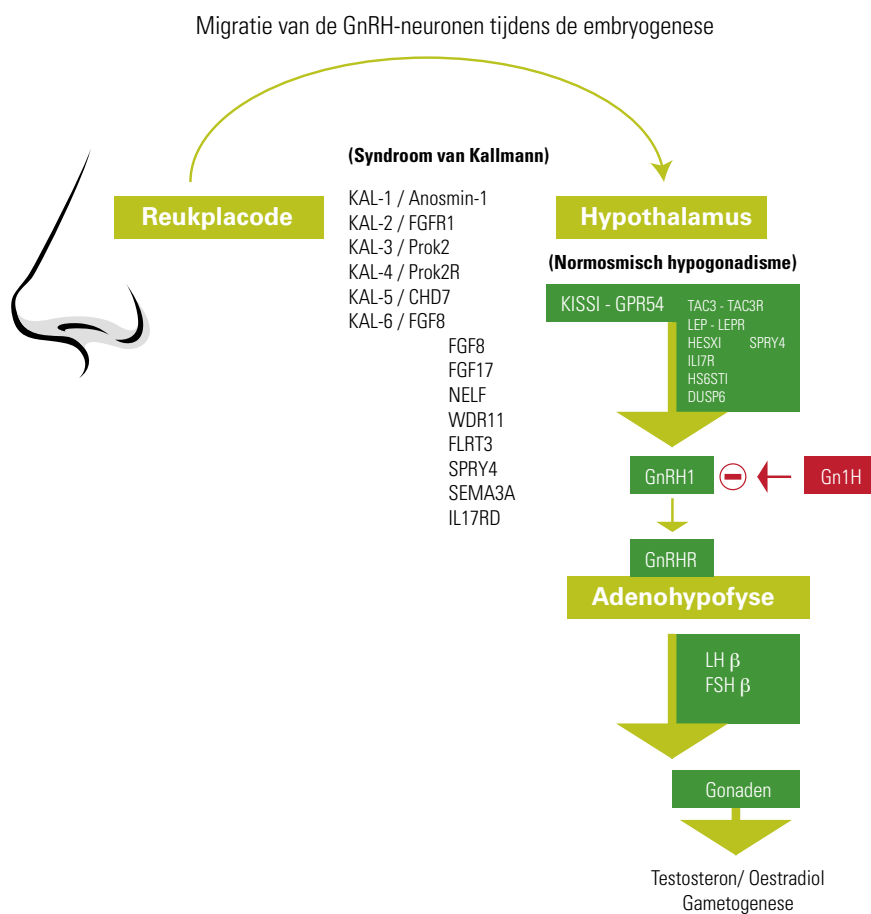


METABOLISME

Figuur 1:

Voortplantingsas, die wordt gecontroleerd door GnRH, GnH en de verschillende genen die bijdragen tot de ontwikkeling ervan tijdens het embryonale leven.

Afwijkingen van de genen (KAL1, KAL2, etc) die meespelen bij de migratie van de GnRH- en olfactieve neuronen, veroorzaken het syndroom van Kallmann. Afwijkingen van de genen stroomopwaarts en -afwaarts van de hypothalamus, die merendeels coderen voor neuropeptiden, veroorzaken een centraal hypogonadisme met een normale reukzin (2, 3).



FSH daarentegen is overwegend constitutief. Het serum bevat meerdere fracties of isovormen van LH, die verschillen qua geglycosyleerde residu's. Die verschillende isovormen hebben een verschillende immunologische en biologische activiteit (10). Sommige LH-varianten zijn 'niet te zien', ofwel wordt hun concentratie overschat naargelang de doseringsmethode die het laboratorium gebruikt.

Zoals we verder nog zullen zien, kunnen polymorfismen van LH een geringere biologische activiteit van het hormoon verklaren.

Genetische en moleculaire bases van LH-deficiëntie

Pas in 1992 werd een moleculaire verklaring gevonden voor de bovenvermelde gevallen. Door het bloedverwantschap in de familie die Axelrod et al. (9) beschreven, werd gedacht aan een hereditaire structurele afwijking van LH. Bij sequencing van het β LH-gen werd een homozygote mutatie in exon 2 ontdekt waarbij glutamine 54 was vervangen door arginine (NM_000894.2: c.221A>G, p.Gln74Arg) alias p.Gln54Arg (Tabel 1). Die mutatie onderdrukt de biologische werking van LH, doordat LH niet meer kan binden aan zijn receptor (11). Het bestaan van een immunologisch actief, maar biologisch inefficiënt LH was toen nog niet bekend. In 2004 hebben we een man uit Kameroen gezien met een tragere puberteit en onvruchtbaarheid als gevolg van een geïsoleerde LH-deficiëntie. De patiënt was homozygoot voor een nieuwe antisense-mutatie (NM_000894.2: c.167G>A, p.Gly56Asp) alias p.Gly56Asp van het LHB-gen, dat codeert voor de bètasubeenheid van het luteïniserend hormoon. Bij die patiënt hebben we LH en β LH opgespoord, maar zonder succes. We hebben twee verschillende immunologische methoden gebruikt, één die specifiek is voor de epitopen van

Een teelbalbiopsie toonde hypotrofische leydigcellen en spermatozoa. Na toediening van hCG en LH herstelden de secundaire geslachtskenmerken. Het ejaculaat bevatte 11 miljoen spermatozoa/ml. Het LH van die patiënt was waarschijnlijk biologisch inactief, te oordelen naar de resultaten van in-vitrotests.

Biochemische kenmerken van LH

LH is een familie van glycoproteïnehormonen die een gemeenschappelijke alfasubeenheid hebben en een bètasubeenheid

die specifiek is voor de biologische werking van LH. LH activeert de receptor LHCGR (*Luteinizing Hormone/Choriogonadotropin Receptor*), een receptor voor LH en hCG. Als de twee alfa- en bètasubeenheden aan elkaar worden gekoppeld, wordt LH afgescheiden met geglycosyleerde residu's. Die residu's beïnvloeden de plasma-halfwaardetijd van LH en moduleren zijn biologische werking in de weefsels (10). LH wordt opgeslagen in de korrels van de gonadotrope cellen en wordt afgescheiden in respons op GnRH-stoten. De secretie van

geassembleerd LH en één die specifiek is voor de bètasubeenheid. Bij in-vitro-onderzoek van de gemuteerde LH-subeenheid hebben we vastgesteld dat die wel werd gesynthetiseerd, maar dat er geen heterodimeren van de alfa- en de bètaketens van LH werden gevormd. Dat was de eerste beschrijving van een immunologisch en biologisch inactief LH. In-silico-onderzoeken van die mutatie in samenwerking met een Zwitserse groep voorspelden dat de alfa- en bètasubeenheden van LH niet zouden kunnen worden geassembleerd (12).

Figure 2:
Eerste beschrijving van een patiënt met een LH-tekort in 1950.

Uitzicht van een eunuch, maar met intact gebleven spermatogenese: zelfde lichaamsverhoudingen als bij een eunuch, geen baard- en haargroei, zeer lichte pubis- en okselbehaarung. Hypoplasie van de penis, goede ontwikkeling van de teelballen. Urinaire gonadotrofines licht gedaald. Urinaire ketosteroiden gedaald. Een testisbiopsie toonde een intact gebleven epitheel van de zaadbuisjes, aanwezigheid van spermatozoa en een lichte hypoplasie van de leydigcellen (4).



Onze studie bevestigde de genetische basis van het syndroom van Pasqualini, meer dan 50 jaar na de eerste beschrijving ervan. Weiss et al. (11) en wij hebben de respectieve rol van het maternale hCG en LH bij de masculinisatie van de foetus beschreven. Een tekort aan LH bij de foetus (weinig actief bij de patiënt van Weiss et al. en volledig inactief bij onze patiënt) ging evenwel gepaard met ontwikkeling en indaling van de teelballen. Wij hebben daaruit afgeleid dat dit fenotype mogelijk is door hCG-secretie door de moeder tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. De hCG bindt aan de LHCGR en vervangt zo het LH. Dat heeft bij onze patiënt geleid tot een activering van de leydigcellen, vorming van steroïden en een zekere ontwikkeling van de zaadbuisjes. Die observaties hebben ons ook geleerd dat LH en FSH gecoördineerd moeten intervensiëren om een doeltreffende spermatogenese te bereiken. Na 24 maanden behandeling met hCG hebben we bij biopsie een normalisering van de verschillende structuren van de teelballen waargenomen (13, 14). Die behandeling herstelde de testosteronsecretie en de spermatogenese (bij telling 1.000 spermatozoa/ml). De patiënt en zijn echtgenote hebben een kind verwekt via ICSI (intracytoplasmatische injectie van een geïsoleerd spermatozoön van de patiënt in de eicel). Zijn zoon vertoonde dan het fenotype van een heterozygote mutatie. Dat werd gekenmerkt door ingedaalde teelballen, secretie van gonadotrofines en een normale testosteronspiegel op de leeftijd van 4 weken (13). In 2016 werd, eveneens met ICSI, een meisje geboren, dat normaal gebouwd is.

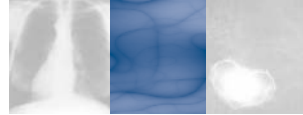
Op het ogenblik van onze eerste publicatie heeft een model van knock-outmuizen de interpretatie van onze gegevens bevestigd. Mannetje muizen met een gemuteerde β LH-eenheid hadden kleinere teelballen,

hypoplasie van de leydigcellen en de zaadbuisjes, en een lagere testosteronconcentratie. Interessant is dat de spermatogenese stilviel in het spermatidestadium, net als bij onze patiënt (15). De gegevens die worden verkregen bij knock-outmuizen kunnen echter niet zomaar worden doorgetrokken naar de mens (16): muizen produceren immers geen hCG.

Kort daarna hebben we een familie beschreven waarvan de initiële patiënt geen puberteitstekenen en kleinere teelballen vertoonde (17-19). De LH-spiegel van die patiënt was nauwelijks te meten, zelfs na stimulering met LHRH. Zijn LH was immunologisch inactief, maar licht biologisch actief. Hij had een homozygote mutatie van het LHB-gen (NM_000894.2: c.118_120del, p.Lys40del). Bij screening van de familie vertoonde een broer van de patiënt dezelfde homozygote mutatie. Die mutatie had geen invloed op de vorming van LH-dimeren, maar wel op de export en de secretie van LH door de gonadotrope cellen. In een recente publicatie (19) heeft onze groep in samenwerking met een Finse groep aangetoond dat die mutatie in een regio ligt die essentieel is voor het vervoer van glycoproteïnehormonen naar de secretieblaasjes. Bij vijf patiënten werden andere *loss-of-function*-mutaties van β LH teruggevonden (20-23). Die patiënten vertoonden een mannelijk fenotype bij de geboorte, maar ontwikkelden geen puberteitstekenen. De plasmatestosteronspiegel was zeer laag. Het spermogram toonde een azoö- of oligospermie en een teelbalbiopsie toonde nog enkele onrijpe leydigcellen en een geblokkeerde rijping van de kiemcellen in het spermatidestadium.

LH-tekort bij vrouwen

In 2007 werden een Braziliaanse (20) en een Marokkaanse familie (21) met bloedverwantschap beschreven. De initiële patiënt was in beide families een man. Maar



METABOLISME

Tabel 1:
In de literatuur beschreven gevallen met een loss-of-function-mutatie van het LHB-gen: klinische, pathologisch-anatomische, genetische en laboratoriumgegevens.

	Weiss et al. 1992 (11)	Valdés-Socin et al. 2004 (12)	Lofrano-Porto 2007 (20)	Achard et al. 2009 (21)	Basciani et al. 2012 (22)	Potorac et al. 2016 (19)	Song et al. 2017 (23)
Mutatie LH bèta	p.Gln54Arg Homozygoot	p.Glyc36Asp Homozygoot	IVS2+1G > C Homozygoot	Del10HisProlLeu Homozygoot	IVS2+1G > C12-bp- deletie in exon 2 Heterozygoot	delLys40 Homozygoot	p.Leu72Arg Homozygoot
Ligging	Exon 2	Exon 2	Intron 2	Exon 2	Exon en intron 2	Exon 2	Exon 3
Onderzoek van de functie van LH	- Bioactiviteit van LH verminderd	- Knot van cystéïne - geen vorming van LH-dimeren	- Abnormale tertiaire structuur - geen vorming van LH-dimeren	- Bioactiviteit van LH verminderd	- geen secretie van LH	- synthese, maar geen secretie van LH	- Bioactiviteit van LH verminderd? Geen functioneel onderzoek
Plasmaspiegel van LH	LH = 64	LH onmeetbaar laag	LH onmeetbaar laag	LH onmeetbaar laag	LH onmeetbaar laag	LH = 0,4 mUI/L	LH = 0,6 mUI/L
Vrouwen	neen	neen	1, amenorroe	1, amenorroe	1, oligomenorroe	neen	neen
Mannen	1 man, geen puberteitstekenen FSH = 113 mIE/l	1 man, geen puberteitstekenen Hypoandrogenisme FSH = 23 mIE/l Su α = 0,8 mIE/l inhB = N	2 mannen FSH en SU α verhoogd	1 man, geen puberteitstekenen FSH = 20,7 mIE/l SU α = 1,28 mIE/l inhB = N hoog AMH	1 man FSH = 8, mIE/l inhB = N	1 man, geen puberteitstekenen FSH = 19,6 mIE/l SU α = 1,6 mIE/l inhB = N	1 man, geen puberteitstekenen FSH = 15,9 mIE/l inhB = niet bepaald
Testisbiopsie	Leydig = 0 SPG stilgevallen	Leydig + verminderde SPG	Leydig = 0 SPG stilgevallen	Leydig+/- SPG +	(na hCG) Leydig+ SPG+	Leydig + verminderde SPG	Niet onderzocht
Spermiogram	-	Azoöspermie	Azoöspermie	Normospermie maar abnormale vormen	Oligospermie	Oligospermie	Niet onderzocht
Behandeling	T2 daarna hCG	T2 daarna hCG	T2	T2 daarna hCG	T2 daarna hCG	T2 daarna hCG	T2

Afkortingen: SU α (alfasubeenheid), inhB (inhibine B), AMH (*anti-Mullerian hormone*), SPG (spermatogenese), T2 (testosteron), N: normaal.
Normale waarden: FSH (1-10 ng/ml), LH (1-8ng/ml), SU α (0,2-1).

Lofrano et al. hebben ook – en dat was een première – bij een vrouw een homozygote mutatie in intron 2 gediagnosticeerd (NM_000894.2:c.183+1G>C) alias IVS2+1G->C, waardoor de β LH-peptide 79 residu's langer was. Die vrouw vertoonde secundaire amenorroe, een hypoplastische baarmoeder en chronische anovulatie.

In 2013 werd een nieuw geval van LH-deficiëntie beschreven bij een man van 31 jaar met 2 heterozygote mutaties. De eerste mutatie was IVS2+1G->C en de tweede een deletie van 12 basenparen in exon 2: die voorspelde een deletie van vier leucines in de hydrofobe kern van de signaalpeptide.

De zus met dezelfde mutatie vertoonde een normaal fenotype, met puberteitstekenen en onregelmatige menstruatcycli (oligomenorroe), wat waarschijnlijk wees op chronische anovulatie. Bij de heterozygote ouders werden echter geen klinische afwijkingen beschreven. Tabel 1 vat al die gegevens samen (Tabel 1). De patiënten

met één heterozygote mutatie, zoals de zoon van onze Kameroense patiënt, vertonen geen hypogonadisme. We weten niet met zekerheid of zij minder vruchtbaar zijn.

LH-polymorfismen: licht verminderde fertiliteit?

Single nucleotide polymorphisms (SNP's) zijn natuurlijke varianten waarbij slechts één of enkele nucleotiden gewijzigd zijn door transitie, transversie, kleine inserties of deleties. In het humane genoom zijn er ongeveer om de 1.000 basenparen SNP's te vinden. Die verklaren in hoge mate de biologische variabiliteit tussen mensen. In tegenstelling tot mutaties hoeven polymorfismen niet schadelijk te zijn, maar ze kunnen wel de functie van het overeenstemmende eiwit licht wijzigen. Polymorfismen van het LH-gen zouden zo complexe stoornissen, zoals onvruchtbaarheid, kunnen verklaren. Daarom werd daar al heel wat onderzoek naar verricht, zowel bij mannen als bij vrouwen. In Finland (24) en Japan (25) werd de eerste V-LH-variant ontdekt met twee puntmutaties in het gen dat codeert voor de

bètasubeenheid van LH (NM_000894.2: c.82T>C, p.Trp28Arg) alias Trp8Arg en (NM_000894.2: c.104T>C, p.Ile35Thr) alias Ile15Thr (Tabel 2). Vervanging van Ile15 door een Thr resulteert in een extra plaats voor glycosylering. Die LH-variant heeft in vitro een hogere biologische activiteit en een langere halfwaardetijd in de bloedbaan dan normaal LH. Bij jonge patiënten met een V-LH-variant is de gemeten LH-concentratie gemiddeld hoger dan bij controlepersonen (26). Bij oudere mannen is de LH-concentratie dan lager (27, 29). Een interessante casus is die van een Japanse patiënt die homozygoot is voor V-LH. De patiënt vertoont hypogonadisme met een testisvolume van 18ml en oligospermie, maar heeft normale LH- en FSH-spiegels (30). V-LH is een biologisch minder actieve vorm van LH en zou dus een rol kunnen spelen bij vruchtbaarheidsstoornissen (29, 31-38).

Hoewel LH-varianten volgens sommige studies geen onvruchtbaarheid veroorzaken bij mannen (29) wijzen recente, gecontroleerde

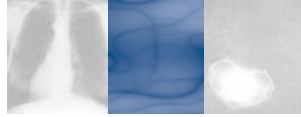
studies wel op subtiele afwijkingen bij het indalen van de teelballen en de spermatogenese bij die patiënten (Tabel 2). De frequentie van β LH-varianten kan verschillen volgens het ras: ze is hoger bij Australische Aboriginals (frequentie van dragerschap > 50%, frequentie van het allel 28,3%), maar bij de Kota's in het zuidoosten van India komen ze niet voor (29).

Bij de vrouw stimuleert LH de secretie van androgenen door de thecacellen van de ovaria, waardoor de follikelvorming stilvalt. Een bekend pathologisch voorbeeld daarvan is het polycysteusovariumsyndroom. LH-varianten spelen dus een rol bij menstruatiestoornissen en infertiliteit bij de vrouw. Tot slot, wat de behandeling betreft, is aangetoond dat de ovaria van patiënten die heterozygoot zijn voor V-LH, iets minder goed reageren op het standaardprotocol met een GnRH-agonist bij stimulering met FSH (r-hFSH). Die vrouwen hebben een hogere androsteendionspiegel en minder getransfereerde embryo's dan vrouwen met een normaal LH (28).

Tabel 2:

In de literatuur gerapporteerde reeksen van patiënten met een variant of een polymorfisme van β LH: klinische en genetische gegevens.

Auteurs, Jaar	Patiënten	Klinische afwijkingen	β LH-variant	Frequentie van de β LH-variant
Suganuma et al. 1995 (31)	51 vrouwen	Menstruatiestoornissen	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	6/51
Ramanujam 1999 (32)	166 vrouwen vs. controlegroep	Menstruatiestoornissen	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	11,9%
Takahashi et al. 1999 (33)	245 vrouwen vs. controlegroep	Menstruatiestoornissen	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	18%
Du et al. 2012 (34)	60 vrouwen	Menstruatiestoornissen	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	16,7%
Liu et al. 2012 (35)	315 vrouwen vs. controlegroep	Micropolycystische ovaria	G1502A	4,2%
Kaleva et al. 2005 (36)	83 mannen vs. controlegroep	Cryptorchidie	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	26%
Elkins et al. 2003 (37)	446 mannen vs. controlegroep	Prostaatcancer	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	18,6%
Hashad et al. 2012 (38)	50 mannen vs. controlegroep	Infertiliteit	p.Gly102Ser	21%
Punab et al. 2015 (26)	607 mannen vs. controlegroep	Infertiliteit	p.Trp8Arg/p.Ile15Thr	11%



Perspectieven en conclusies

Onderzoek over mutaties van LH en de daaruit voortvloeiende fenotypes opent zeker nieuwe perspectieven inzake voortplanting, maar ook op het gebied van contraceptie. Het interessante van die gegevens is dat we daardoor beter kunnen bepalen of subfertiele mannen en vrouwen drager zijn van LH-varianten.

Toediening van hCG stimuleert bij mannen de spermatogenese en wekt bij vrouwen de ovulatie op, net als recombinant LH. Opsporing van LH-polymorfismen kan nuttig zijn om onvruchtbare mannen en vrouwen op te sporen die baat zouden kunnen vinden bij een behandeling met recombinant LH. Inzake contraceptie zou een betere kennis van de subtiele moleculaire mechanismen, die de verschillende stappen in de synthese en de werking van de gonadotrofines controleren, over afzienbare tijd ook kunnen bijdragen tot de synthese van antagonistische die specifiek en op reversibele wijze gonadotrofinereceptoren blokkeren.

Referenties

1. Tsutsui K, Ubuka T, Son YL, Bentley GE, Krieglfield LJ. Contribution of GnRH Research to the Progress of Reproductive Neuroendocrinology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:179.
2. Valdes-Socin H, Debray FG, Parent AS, et al. Comment je diagnostique un hypogonadisme hypogonadotrope congénital isolé? *Rev Med Liège* 2010;65(11):634-41.
3. Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, Smell and Neurodevelopmental disorders: Genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Frontiers in Endocrinology* 2014 9; 5:109. doi: 10.3389/fendo.2014.00109. eCollection 2014
4. Pasqualini RQ, Bur GE. Síndrome hipoandrogénico con gametogénesis conservada. *Rev Asoc Méd Argent* 1950;64:6-10.
5. Pasqualini RQ. Hypoandrogenic syndrome with normal spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1953;13:128-9.
6. McCullagh EP, Beck JC, Schaffenburg CA. A syndrome of eunuchoidism with spermatogenesis, normal urinary FSH and low or normal ICSH: (fertile eunuchs). *J Clin Endocrinol Metab* 1953;13:489-509.
7. Hornstein OP, Becker H, Hofmann N, et al. Pasqualini-syndrom ("fertile eunuchoidism"). Clinical, histological and hormone-analytical findings. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;27:99:1907-11.
8. Faiman C, Hoffman DL, Ryan RJ, et al. The "fertile eunuch" syndrome: demonstration of isolated luteinizing hormone deficiency by radioimmunoassay technic. *Mayo Clin Proc* 1968;43:661-7.
9. Axelrod L, Neer RM, Kliman B. Hypogonadism in a male with immunologically active, biologically inactive luteinizing hormone: an exception to a venerable rule. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:279-87.
10. Ulloa-Aguirre A, Lira-Albarrán S. Clinical Applications of Gonadotropins in the Male. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016;143:121-74.
11. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, et al. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the β -subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:179-83.
12. Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, et al. Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing β -subunit gene. *N Engl J Med* 2004;351:2619-25.
13. Valdes-Socin H, Salvi R, Thiry A, et al. Testicular effects of isolated luteinizing hormone deficiency and reversal by long-term human chorionic gonadotropin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):3-4.
14. Valdes-Socin H, Beckers A. Pasqualini syndrome. *Medicina (B Aires)* 2015;75(1):53-8.
15. Ma X, Dong Y, Matzuk MM, et al. Targeted disruption of luteinizing hormone beta-subunit leads to hypogonadism, defects in gonadal steroidogenesis, and infertility. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(49):17294-.
16. Kumar TR, Wang Y, Lu N, et al. Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nat Genet* 1997;15(2):201-4.
17. Burlacu C, Daly A, Salvi R, et al. Characterization of a family harboring a novel LH beta subunit mutation associated with hypogonadism. 17th Meeting of the Belgian Endocrine Society; Bruxelles, 25 novembre 2007. Pfizer Young Investigator Award 2007. En: <http://hdl.handle.net/2268/65992>; consulté le 1/3/2017.
18. Beckers A. Hypogonadism due to LH deficiency. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2007;162(5-6):291-7.
19. Potorac I, Rivero-Müller A, Trehan A, et al. A vital region for human glycoprotein hormone trafficking revealed by an LHB mutation. *J Endocrinol* 2016;231(3):197-207.
20. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, et al. Luteinizing hormone β mutation and hypogonadism in men and woman. *N Engl J Med* 2007;357:897-904.
21. Achard C, Courtillot C, Lahuna O, et al. Normal spermatogenesis in a man with mutant luteinizing hormone. *N Engl J Med* 2009;361:1856-63.
22. Basciani S, Watanabe M, Mariani S, et al. Hypogonadism in a patient with two novel mutations of the luteinizing hormone β -subunit gene expressed in a compound heterozygous form. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3031-8.
23. Song JW, Hwang HJ, Lee CM, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to a mutation in the luteinizing hormone β -subunit gene. *Korean J Intern Med* 2017 Jan 16. doi: 10.3904/kjim.2015.373.
24. Petterson K, Ding YQ, Huhtaniemi I. An immunologically anomalous luteinizing hormone variant in a healthy woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(1):164-71.
25. Furui K, Suganuma N, Tsukahara S, et al. Identification of two point mutations in the gene coding luteinizing hormone (LH) beta-subunit, associated with immunologically anomalous LH variants. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(1):107-13.
26. Punab AM, Grigorova M1, Punab M, et al. Carriers of variant luteinizing hormone (V-LH) among 1593 Baltic men have significantly higher serum LH. *Andrology* 2015;3(3):512-9.
27. Lamminen T1, Huhtaniemi I. A common genetic variant of luteinizing hormone; relation to normal and aberrant pituitary-gonadal function. *Eur J Pharmacol* 2001;414(1):1-7.
28. Alviggi C, Petterson K, Longobardi S, et al. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;1:11:51. doi: 10.1186/1477-7827-11-51.
29. Lamminen T, Jiang M, Manna PR, et al. Functional study of a recombinant form of human LHbeta-subunit variant carrying the Gly(102)Ser mutation found in Asian populations. *Mol Hum Reprod* 2002;8(10):887-92.
30. Shiraishi K, Naito K. Fertile eunuch syndrome with the mutations [Trp8Arg and Ile15Thr] in the beta subunit of luteinizing hormone. *Endocr J* 2003;50(6):733-7.
31. Suganuma N, Furui K, Furuhashi M. Screening of the mutations in luteinizing hormone β -subunit in patients with menstrual disorders. *Fertil Steril* 1995;336:673-5.
32. Ramanujam LN, Liao WX, Roy AC, Loganath A, Goh HH, Ng SC. Association of molecular variants of luteinizing hormone with menstrual disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:243-6.
33. Takahashi K, Ozaki T, Okada M, Kurioka H, Kanasaki H, Miyazaki K. Increased prevalence of luteinizing hormone beta-subunit variant in patients with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1999;71(1):96-101.
34. Du JW1, Xu KY, Fang LY, Qi XL. Association between mutations of the luteinizing hormone β subunit and female infertility. *Mol Med Rep* 2012;5(2):473-6.
35. Liu N, Ma Y, Wang S, et al. Association of the genetic variants of luteinizing hormone, luteinizing hormone receptor and polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:36.
36. Kaleva M, Virtanen H, Haavisto AM, et al. Does variant luteinizing hormone (V-LH) predispose to improper testicular position in late pregnancy? *Pediatr Res*. 2005;58(3):447-50.
37. Elkins DA, Yokomizo A, Thibodeau SN, et al. Luteinizing hormone beta polymorphism and risk of familial and sporadic prostate cancer. *Prostate* 2003;56(1):30-6.
38. Hashad D, Mohamed N, Hashad MM. Luteinizing hormone β -subunit gene Gly102Ser variant and oxidative stress biomarkers in Egyptian infertile males. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1:484-9.