



Causas poco frecuentes de amenorrea debida a hipogonadismo hipogonadotrópico

Rare causes of amenorrhea due to hypogonadotropic hypogonadism



¹ **Melissa Castro Fernández**

Investigadora independiente. Alajuela, Costa Rica.

<https://orcid.org/0000-0001-6012-3537>

² **Sofía Gamboa Miranda**

Investigadora independiente. San José, Costa Rica.

<https://orcid.org/0000-0002-6581-7615>

³ **María Fernanda Guevara Sigarón**

Investigadora independiente. San José, Costa Rica.

<https://orcid.org/0000-0002-6518-5953>

Recibido
27/01/2023

Corregido
25/02/2023

Aceptado
20/03/2023

RESUMEN

El hipogonadismo hipogonadotrópico es un síndrome clínico de diversas etiologías congénitas o adquiridas, las cuales pueden o no causar amenorrea, ya sea primaria o secundaria, entre otros trastornos de la pubertad. La clasificación del hipogonadismo hipogonadotrópico abarca múltiples patologías que tienen en común una anomalía en el eje hipotálamo-hipofisario que lleva a una poca o nula estimulación ovárica.

Entre las causas congénitas poco comunes se encuentran el síndrome de Kallman, las causas idiopáticas de las cuales se han ido reconociendo mutaciones puntuales como la del CHD7, las mutaciones en la subunidad beta de la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante; y del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina. Respecto a las causas adquiridas poco comunes de amenorrea por hipogonadismo hipogonadotrópico se encuentran la seudociesis, la hipofisitis linfocítica periparto, la enfermedad hepática crónica no alcohólica y la enfermedad renal crónica.

PALABRAS CLAVE: amenorrea; hipogonadismo hipogonadotrópico; síndrome de Kallmann; seudociesis; hipofisitis linfocítica.

ABSTRACT

Hypogonadotropic hypogonadism is a clinical syndrome which has diverse acquired and congenital etiologies that may or may not cause primary or secondary amenorrhea and other disorders of puberty. The classification of hypogonadotropic hypogonadism includes multiple diseases which share some abnormality in the hypothalamic-pituitary axis that cause a lowered or null ovarian stimulation.



Regarding the rare congenital causes of hypogonadotropic hypogonadism are included Kallman syndrome, the idiopathic causes which have been being elucidated progressively like the one in CHD7, the mutations in the beta subunits of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone; and the mutation of gonadotropin-releasing hormone receptor. With regard to the acquired causes of amenorrhea due to hypogonadotropic hypogonadism are the pseudocyesis, the peripartum lymphocytic hypophysitis, the chronic non-alcoholic liver disease and chronic kidney disease.

KEY WORDS: amenorrhea; hypogonadotropic hypogonadism; Kallmann syndrome; pseudocyesis; lymphocytic hypophysitis.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: MED17355. Correo: melissacastro1802@hotmail.com.

² Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: MED17393. Correo: sofigbm25@gmail.com.

³ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: MED17413. Correo: mfsigaran@yahoo.com.

INTRODUCCIÓN

La amenorrea es un acontecimiento relativamente frecuente en la práctica médica. En este artículo se busca actualizar y profundizar en algunas de las causas menos frecuentes de amenorrea causada por hipogonadismo hipogonadotrópico (HH). Se subdivide en causas congénitas o adquiridas de anomalías, ya sea del hipotálamo o de la adenohipófisis.

Las descripciones anatómicas de la glándula pituitaria y el hipotálamo se originaron desde tiempos antiguos, sin embargo, es hasta el siglo 1900 que se comienza a dar un conocimiento acelerado respecto a su fisiología (1). Sobre el HH y sus diversas causas hay mucha investigación reciente, y se sabe que aún se está lejos de comprender y determinar esta alteración hormonal en su totalidad, por lo que resulta relevante realizar una actualización de la literatura mediante este artículo.

El HH es más frecuentemente adquirido que congénito (2), y explica el 30% de los casos de amenorrea secundaria (3) y

el 35% de los casos de amenorrea primaria (4). Como ya se mencionó, el término HH implica una anomalía en el eje hipotálamo-hipofisario, ya sea porque falla la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) por parte del hipotálamo, o porque falla la secreción de gonadotropinas por parte de la adenohipófisis (2) gracias a alteraciones en cualquiera de sus tipos celulares (5). Los pacientes con este tipo de hipogonadismo pueden tener niveles detectables o indetectables de hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés) y hormona foliculoestimulante (FSH, por sus siglas en inglés), y pueden además presentar distintas manifestaciones clínicas, las cuales van desde oligomenorrea hasta amenorrea, entre otras alteraciones de la pubertad (5). Con la redacción de este artículo se busca determinar cuáles son algunas de las causas menos comunes de amenorrea por hipogonadismo hipogonadotrópico, y presentar un resumen de estas.

MÉTODO

La presente investigación consiste en una revisión bibliográfica de carácter descriptivo. La publicación se basa en artículos originales, de revisión, casos clínicos, análisis retrospectivos y metaanálisis de relevancia científica. Se buscaron en las bases de datos disponibles en el Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica, tales como: Science Direct, Clinical Key, Cochrane y PubMed. Para localizar artículos de relevancia se utilizaron palabras claves como “amenorrea” e “hipogonadismo hipogonadotrópico”. Se limitó a artículos comprendidos entre el 2018 y 2023 en los idiomas inglés o español, con una excepción de un artículo de 1991 por su relevancia histórica. Con estos criterios de búsqueda se eligieron 31 artículos que fueron utilizados en esta revisión bibliográfica.

DESÓRDENES HEREDITARIOS DEL HIPOTÁLAMO

La conexión anatómica del hipotálamo con la hipófisis es antigua; sin embargo, es hasta 1936 que George Wislocki y Lester King logran determinar que el flujo sanguíneo fluye de este hacia la hipófisis y no viceversa (1). El HH congénito suele ser sinónimo de deficiencia aislada de GnRH, el cual engloba un grupo de enfermedades clínicamente heterogéneas (6,7). Esta deficiencia se caracteriza por un fallo en la migración de las aproximadas 1300 neuronas

secretoras de GnRH y en algunos casos de las neuronas olfatorias a las regiones hipotalámicas durante el desarrollo embrionario (7,8). Estos desórdenes se clasifican en dos grandes grupos: los anósmicos (síndrome de Kallmann, SK) y los normósmicos (que pueden ser idiopáticos (IHH) o causados por distintas anomalías genéticas) y se han identificado alrededor de 50 genes relacionados (7). La incidencia de este tipo de HH congénito es de 1-10/100,000 nacidos vivos, de los cuales 2 / 3 son causados por el síndrome de Kallmann (2). La IHH puede ser causada por mutaciones esporádicas (la causa más común) o tener una herencia, ya sea asociada al cromosoma X (el tipo más común de herencia familiar), autosómica dominante o autosómica recesiva; una gran cantidad de genes controlan el desarrollo del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal (7).

Síndrome de Kallmann

La primera mutación implicada en el desarrollo del IHH/SK fue en el gen ANOS1 (anteriormente llamado KAL1), el cual codifica para la anosmina-1, una proteína crucial durante la migración temprana de las neuronas olfatorias y secretoras de GnRH, entre muchas otras funciones. Esta mutación está asociada a la herencia familiar ligada al cromosoma X (5,7,8). La segunda mutación identificada en el desarrollo del SK fue la del gen FGFR1, el cual también desempeña un papel en la migración neuronal; las mutaciones de FGFR1

están relacionadas con la herencia autosómica dominante (7). El SK se caracteriza por HH asociado a hiposmia o anosmia y se estima que hasta el 50% de los pacientes con HH idiopático presentan algún grado de hiposmia, lo que sugiere que el IHH y el SK pueden ser dos extremos de un espectro y no entidades aisladas (7), al igual que el hecho de que mutaciones en el gen CHD7 pueden causar ya sea HH normósica o SK (5).

Las neuronas olfatorias y secretoras de GnRH normalmente migran hasta el hipotálamo, pero al sufrir un déficit en su migración, permanecen cerca del epitelio olfatorio. Al secretar GnRH lejos del hipotálamo, esta hormona no es capaz de estimular a las células gonadotropas de la adenohipófisis, explicando así la falta de activación endocrina que lleva a que no se secrete LH ni FSH por parte de la adenohipófisis. A su vez, niveles disminuidos de estrógeno por parte de los ovarios llevan a la amenorrea primaria y se dan también otros desórdenes de la pubertad como aumento de la edad ósea, infertilidad y baja estatura (5,7). Otros desórdenes relacionados con el síndrome de Kallmann son anomalías de la línea media como el paladar hendido, la agenesia renal unilateral, la ataxia cerebelar, la hipoacusia neurosensorial, la sinquinesia y la epilepsia (5).

Anomalías genéticas específicas

En esta otra clasificación entran el resto de causas hereditarias de HH por

deficiencia de GnRH sin disfunción olfatoria. La descripción de genes involucrados es un proceso activo mediante la secuenciación de nueva generación, y su gran diversidad se ve reflejada en la heterogeneidad fenotípica, aún hay muchos genotipos por dilucidar por lo que aproximadamente un 50% de las causas en esta categoría se siguen considerando idiopáticas, y de las que no son idiopáticas muchas veces el conocimiento genético es parcial (9). El HH causado por mutaciones específicas es aproximadamente tres veces menos frecuente en mujeres que en hombres, con una incidencia de 1/125,000 nacidas vivas. La variabilidad clínica va desde casos severos con alteraciones de la pubertad y amenorrea primaria hasta formas menos severas con HH de inicio en la edad adulta (8), o incluso con reversión espontánea a una función reproductiva normal permanente o transitoria hasta en un 5-10% de las pacientes. Parece que la probabilidad de reversión es más alta en pacientes con un nivel más elevado de LH al momento del diagnóstico (9).

Algunos ejemplos de genes involucrados en HH son el ya mencionado CHD7, el cual se asocia fuertemente al síndrome CHARGE (coloboma, anomalías cardíacas, atresia de coanas, retraso en desarrollo y crecimiento incluyendo HH, anomalías genitourinarias y anomalías auditivas) (8,9). Otro ejemplo menos común es el de la mutación del gen LEP/LEPR, que codifica para la leptina, y el receptor de leptina, respectivamente, el cual está

involucrado en la patogénesis de HH asociada a hiperfagia, obesidad y disfunción de células T; y en el caso de los genes KISS1/KISS1R y TAC3/TAC3R se han definido cerca de 25 variantes de mutaciones capaces de causar esta patología, mientras que otros genes como el SEMA3A, FGF8, SOX2 y SOX10 siguen acumulando evidencia, y se han determinado ya 10 variantes patológicas. También se han descrito mutaciones en el gen GPR54, el cual juega un papel importante en la señalización y liberación de GnRH (9,10).

DESÓRDENES ADQUIRIDOS DEL HIPOTÁLAMO

En general, son más frecuentes que las causas hereditarias. Algunas causas frecuentes son la amenorrea hipotalámica o funcional causada por desórdenes alimenticios, ejercicio intenso o estrés (5). Es necesario un funcionamiento adecuado en todos los niveles del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal para el correcto desarrollo y funcionamiento de las gónadas. Las manifestaciones clínicas de una alteración en este eje incluyen la ausencia de ciclos menstruales, aumento de la actividad física y la pérdida de peso. La supresión de la secreción GnRH genera una atenuación en la liberación de LH y FSH y, por ende, una disminución en la producción estrogénica. Estas pacientes suelen asociar bajos niveles circulantes de leptina, y se ha observado que la administración de leptina recombinante

puede aumentar la LH y el estradiol, generando crecimiento folicular y ovulación (10). Otras causas de desórdenes adquiridos del hipotálamo son las causadas por destrucción anatómica, como por ejemplo lesiones cerebrales traumáticas o malignidades que pueden afectar el hipotálamo directamente, o de manera iatrogénica, por la consecuente cirugía o radioterapia (10).

Seudociesis

Se define laseudociesis como la presencia de las manifestaciones clásicas del embarazo (náuseas, congestión mamaria, distensión abdominal, amenorrea, etc.) en una mujer no embarazada. Se han reportado cerca de 600 casos a la fecha, con edades entre los 6 y los 79 años (5,11). Como trastorno psiquiátrico, es un ejemplo florido de la influencia de la psique sobre el soma. Es un desorden multifactorial frecuentemente asociado a desórdenes psicóticos o episodios de depresión mayor (11). La confirmación de que la paciente no está embarazada se realiza mediante la medición de gonadotropina coriónica humana (hCG) o ultrasonido ginecológico (12).

La evaluación endocrinológica en algunas de estas pacientes ha mostrado ocasionalmente desórdenes del patrón hormonal normal, como por ejemplo alteraciones en la frecuencia de pulsatilidad de la LH y niveles de andrógenos elevados, pudiendo explicar así la amenorrea en estos casos, así

como niveles elevados de prolactina que llevan a manifestaciones como la galactorrea (5).

DESÓRDENES HEREDITARIOS DE LA ADENOHIPÓFISIS

Hay descripciones de la glándula pituitaria desde aproximadamente el año 200 a.C.; sin embargo, es hasta 1916 que se comienzan a dilucidar sus funciones como glándula reguladora de diversos procesos fisiológicos (1). La adenohipófisis contiene células somatotropas, tirotropas, corticotropas, lactotropas y gonadotropas, estas últimas son las encargadas de producir LH y FSH. De manera interesante, no solo los desórdenes de las células gonadotropas causan amenorrea, sino que también puede ser secundaria a anomalías de los otros tipos celulares (5). Los desórdenes hereditarios de la hipófisis causan solo el 5% de todas las causas de amenorrea primaria (13). Actualmente, hay un entendimiento acelerado con respecto a los mecanismos genéticos que regulan el desarrollo hipofisario normal; un ejemplo de una deficiencia de hormonas hipofisarias es la displasia septo-óptica, un síndrome que se presenta con defectos de fusión de la línea media y que suelen asociar mutaciones en el gen PROP1 (5).

Mutación de subunidades β de FSH y LH

La FSH y la LH se componen de una subunidad α , que es igual en ambas

hormonas, y una subunidad β , que es diferente. Al día de hoy, solo se han reportado mutaciones en las subunidades β , posiblemente por la letalidad que conlleva una mutación de la subunidad α (13-15).

El fenotipo de pacientes con mutaciones de FSH- β es de amenorrea primaria y ausencia total o parcial de desarrollo puberal. Se han descrito una variedad de mutaciones de esta subunidad, desde inactivación completa hasta otras alteraciones como sustituciones sin sentido, con cambio de sentido y mutaciones específicas (por ejemplo, Arg97X), lo cual explica la ligera heterogeneidad en el fenotipo. El tratamiento consiste en reemplazo de la FSH con hormona exógena y técnicas de reproducción asistida en caso de que la paciente presente infertilidad (13,16,17). Respecto a mutaciones de LH- β en mujeres, el primer caso fue descrito hasta el 2007. Estas pacientes se presentan con un fenotipo de pubertad normal, con una menarca normal o tardía; luego, pueden desarrollar amenorrea secundaria e infertilidad debido a niveles de estradiol que no llegan al mínimo necesario para causar la ovulación. El tratamiento de estas pacientes consiste en proveerlas de gonadotropina coriónica humana (hCG) exógena y LH (13).

Mutación del receptor de GnRH

El gen GNRHR codifica para el receptor de GnRH, mutaciones en este receptor llevan a HH normósico, al igual que

algunos de los ya mencionados desórdenes hereditarios hipotalámicos. Las mutaciones en este receptor explican el 16% del total de los casos de HH idiopático (18).

El GNRHR se expresa en las células gonadotropas de la hipófisis y pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G del tipo A (19,20). Se han descrito cerca de 8 mutaciones diferentes que pueden afectar a este receptor. En los casos de mutaciones con cambio de sentido, homocigotas heredadas de ambos padres, las pacientes se presentan con un desarrollo puberal variable pero la mayoría presenta amenorrea primaria (10,21). También se han reportado casos donde el receptor sufre una mutación sin sentido, la cual lleva a diferentes niveles de secreción de estradiol, explicando así la variabilidad fenotípica. Asimismo, hay pacientes con mutaciones con pérdida parcial de la función, las cuales responden bien a dosis suprafisiológicas de GnRH exógena (22).

De manera interesante, se han reportado pacientes con HH congénito por afectación del GNRHR que muestran una reversión espontánea de su hipogonadismo; no obstante, esto es muy raro e impredecible de momento (23).

Hay diversas mutaciones activantes e inactivantes del receptor GNRHR, las cuales pueden llevar desde el desarrollo de malignidades hasta los ya mencionados desórdenes reproductivos. También pueden sufrir polimorfismos,

sin embargo, su impacto en la acción de la gonadotropina es leve (20).

DESÓRDENES ADQUIRIDOS DE LA ADENOHIPÓFISIS

Los desórdenes más frecuentes suelen presentarse con amenorrea secundaria, ya que son adquiridos después de la pubertad, como por ejemplo en el caso de los adenomas pituitarios u otras patologías de tipo infiltrativo, inflamatorio o a causa de cirugía o radiación que afecte la función hipofisaria. La secreción excesiva de otras hormonas como la prolactina o la hormona tiroidea pueden llevar a la amenorrea (5). Se elige a la hipofisitis linfocítica periparto como una entidad poco frecuente de desorden adquirido de la adenohipófisis causante de amenorrea secundaria.

Hipofisitis linfocítica periparto

La hipofisitis linfocítica es un desorden autoinmune caracterizado por una disfunción hipofisaria a causa de inflamación crónica por parte de linfocitos y células plasmáticas. En muchos casos, se ha visto asociado a la gestación tardía o al periodo posparto; sin embargo, es una entidad que incluso puede suceder en hombres (24,25).

Algunas de las posibles causas de esta patología son una exposición mayor al sistema inmune por los cambios hemodinámicos del embarazo, o por posibles anticuerpos comunes entre la placenta y la hipófisis (25).

Las pacientes se presentan con síntomas por efecto de masa,

hipopituitarismo, hiperprolactinemia o diabetes insípida. En las pacientes, el hipopituitarismo puede llevar a deficiencia de gonadotropinas, explicando así la amenorrea secundaria e infertilidad (25).

El tratamiento de la hipofisitis linfocítica se basa en el uso de esteroides y azatioprina en el caso de mujeres embarazadas, los cuales solo en algunos casos logran llevar a una recuperación de la función de la glándula. En las pacientes con síntomas compresivos significativos puede considerarse la realización de una cirugía transesfenoidal, la cual presenta un riesgo mínimo, ya sea para el feto o para la madre (25,26).

OTRAS CAUSAS

La amenorrea hipogonadotrópica puede presentarse en varias enfermedades crónicas como la insuficiencia renal crónica, malignidades y síndromes malabsortivos (5). Se elige la enfermedad hepática crónica no alcohólica como causa poco frecuente de amenorrea, ya que su patogenia está lejos de ser completamente entendida, y también a la enfermedad renal crónica.

Enfermedad hepática crónica no alcohólica

Una de las enfermedades hepáticas relativamente frecuentes es el hígado graso, más común hoy en día por los altos índices de obesidad en niños y adultos. Parece ser que, en estos casos, el culpable de la amenorrea es más bien

la obesidad. Hay algunos reportes de caso que asocian la obesidad con el desarrollo de prolactinomas, la hiperprolactinemia tiene un efecto supresor en el eje hipotálamo-hipofisiario, lo que en estos casos explicaría el desarrollo de amenorrea, retraso de la pubertad, galactorrea y cefalea; sin embargo, no está muy claro si el prolactinoma es más bien un agente promotor de la obesidad o viceversa. Aun así, esta es una causa muy rara de amenorrea, ya que la incidencia de prolactinomas en niños es de 0.1/1,000,000 (27). La obesidad también se ha asociado a la hiperleptinemia y resistencia a la leptina, lo cual asimismo se ha visto que suprime el eje hipotálamo-hipofisiario, sin embargo, en contraste con la hipoleptinemia descrita en la amenorrea funcional, se desconocen las causas de este mecanismo (28).

En otros estudios, no tan recientes pero únicos, se ha asociado directamente la enfermedad hepática crónica como tal al desarrollo de amenorrea, aunque la amenorrea no se asoció a la severidad de la enfermedad hepática. Las pacientes mostraron niveles variables de estradiol, testosterona, prolactina y LH. Se encontró esta asociación incluso en pacientes no obesas o con bajo peso, sugiriendo así que la disfunción del eje hipotálamo-hipofisiario por enfermedad hepática puede tener otras causas que aún en la literatura actual no se han identificado (29).

Enfermedad renal crónica

En mujeres con diversos grados de enfermedad renal crónica (ERC) es común la presencia de irregularidades menstruales, y estas suelen empeorar y ser más frecuentes en pacientes conforme avanza la disfunción renal (30,31). Se han visto inclusive ciclos menstruales regulares en solamente aproximadamente 8-10% de las mujeres que reciben diálisis (30). En la mayoría de las mujeres ocurre amenorrea/anovulación para el momento en que se llega a recibir diálisis, y esto afecta no solamente la fertilidad de estas mujeres, sino también su salud ósea (30).

Cuando hay ERC, se produce un defecto en la pulsatilidad de secreción de GnRH, lo cual resulta en una falta de ciclicidad de FSH y LH (31). Esto provoca niveles bajos de estradiol, lo cual inhibe el aumento de LH y ovulación. Asimismo, en la ERC se tienen niveles altos de prolactina debido a un aumento de la producción y disminución del aclaramiento, lo cual inhibe igualmente la ovulación (31).

El tratamiento de estas irregularidades no está bien establecido, y el uso de medicamentos utilizados en mujeres sin ERC debe ser considerado ajustando la dosis según corresponda. Además, se ha visto que la diálisis peritoneal no logra la corrección de estos trastornos, y en muchos casos sólo hasta el trasplante renal se logra un retorno a la normalidad del ciclo (30).

CONCLUSIONES

El hipogonadismo hipogonadotrópico puede deberse a múltiples causas, ya sea por una anomalía en el hipotálamo o la hipófisis que se refleja en una pobre estimulación ovárica, la cual puede llevar a la amenorrea, algunas causas siendo mucho menos frecuentes que otras.

De las entidades hereditarias hipotalámicas, se determinó que las anomalías genéticas específicas son las causas menos frecuentes, ya que son menos comunes en las mujeres, y la identificación de genotipos específicos que expliquen la variabilidad fenotípica se encuentra aún en proceso por medio de la secuenciación de nueva generación. Se han identificado ya cerca de 50 genes asociados a la liberación de GnRH, de los cuales muchos presentan múltiples variantes patológicas. Es probable que, con la innovación en las tecnologías empleadas para la investigación, se incluya la descripción de aún más genes y su rol específico en las variantes respectivas. Respecto a las causas adquiridas de disfunción hipotalámica, se determina a la seudociesis como una de las menos frecuentes, con apenas unos 600 casos reportados.

Respecto a anomalías de la adenohipófisis, se encuentra que las mutaciones de la subunidad beta de la hormona luteinizante son una de las causas hereditarias menos frecuentes. Se han reportado pocos casos, el primero siendo hace menos de 20 años. Sobre las causas adquiridas, la hipofisitis linfocítica periparto es poco frecuente

por su asociación al embarazo y a factores inmunológicos.

Por último, se determinan los prolactinomas como una causa muy poco frecuente de amenorrea primaria, y se menciona también la enfermedad renal, ya que, aunque no es rara la amenorrea como tal en esta patología, el manejo de estas irregularidades menstruales no ha sido bien definido aún.

Se recomienda tomar en cuenta estas causas poco frecuentes de HH cuando se encuentre a una paciente con amenorrea de causa no clara, y de ser el caso de que se logre determinar que su trastorno menstrual se debe a alguna de estas causas poco frecuentes, valorar el importante aporte que puede significar reportar tales casos para la comunidad médica.

REFERENCIAS

1. Miller WL. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Brief History. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(4):212-223. DOI: 10.1159/000487755. Epub 2018, May 2. PMID: 29719288.
2. Sugiarto AM, Soelistijo SA. A female with isolated hypogonadotropic hypogonadism: A case report and review article. *Ann Med Surg (Lond).* 2022, Jan 26;74:103289. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103289. PMID: 35145667; PMCID: PMC8818903.
3. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020, Jul 30;11:2042018820945854. DOI: 10.1177/2042018820945854. PMID: 32843957; PMCID: PMC7418467.
4. Kaur J, Walia R, Jain V, Bhansali A, Vatsa R, Siwatch S. Clinical indicators to define etiology in patients with primary amenorrhea: Lessons from a decade of experience. *J Family Med Prim Care.* 2020, Aug 25;9(8):3986-3990. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_85_20. PMID: 33110798; PMCID: PMC7586622.
5. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JI. *Williams Gynecology.* 4th edition, United States of America: McGraw-Hill Education, 2020. Section 2, chapter 17: Amenorrhea. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=265>
6. Smedlund KB, Hill JW. The role of non-neuronal cells in hypogonadotropic hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol.* 2020, Dec 01;518:110996. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110996. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32860862.
7. Thakker S, Persily J, Najari BB. Kallman syndrome and central non-obstructive azoospermia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020, Dec;34(6):101475. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101475. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33419659.
8. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism.* 2018, Sep;86:124-134. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.012. Epub 2017, Nov 3. PMID: 29108899; PMCID: PMC5934335.
9. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. *Hum Genet.* 2021, Jan;140(1):77-111. DOI: 10.1007/s00439-020-02147-1. Epub 2020, Mar 21. PMID: 32200437.
10. Viswanathan V, Eugster EA. Etiology and treatment of hypogonadism in adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2011, Oct;58(5):1181-200. DOI: 10.1016/j.pcl.2011.07.009. PMID: 21981955; PMCID: PMC4102132.
11. Nagdive AB, Bhainsora RS, Fernandes R, Behere PB, Sethi S. Pseudocyesis Leading to Folie-à-Deux. *J Neurosci Rural Pract.* 2021, Apr;12(2):419-423. DOI: 10.1055/s-0041-1726615. Epub 2021, Mar 24. PMID: 33927534; PMCID: PMC8064852.

12. Espiridion ED, Fleckenstein C, Boyle P, Oladunjoye AO. A Rare Case of Pseudocyesis in a Patient with Bipolar Disorder. *Cureus*. 2020, Sep 10;12(9):e10352. DOI: 10.7759/cureus.10352. PMID: 33062475; PMCID: PMC7549847.
13. Szeliga A, Kunicki M, Maciejewska-Jeske M, Rzewuska N, Kostrzak A, Meczekalski B, Bala G, Smolarczyk R, Adashi EY. The Genetic Backdrop of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Int J Mol Sci*. 2021, Dec 08;22(24):13241. DOI: 10.3390/ijms222413241. PMID: 34948037; PMCID: PMC8708611.
14. Szymańska K, Kałafut J, Rivero-Müller A. The gonadotropin system, lessons from animal models and clinical cases. *Minerva Ginecol*. 2018, Oct;70(5):561-587. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04307-1. Epub 2018, Sep 26. PMID: 30264954.
15. Song JW, Hwang HJ, Lee CM, Park GH, Kim CS, Lee SJ, Ihm SH. Hypogonadotropic hypogonadism due to a mutation in the luteinizing hormone β -subunit gene. *Korean J Intern Med*. 2018, May;33(3):638-641. DOI: 10.3904/kjim.2015.373. Epub 2017, Jan 16. PMID: 28092701; PMCID: PMC5943644.
16. Misgar RA, Wani AI, Bankura B, Bashir MI, Roy A, Das M. FSH β -subunit mutations in two sisters: the first report from the Indian sub-continent and review of previous cases. *Gynecol Endocrinol*. 2019, Apr;35(4):290-293. DOI: 10.1080/09513590.2018.1529159. Epub 2019, Jan 2. PMID: 30602350.
17. Zhu L, Xiao N, Zhang T, Kong P, Xu B, Fang Z, Jin L. Clinical and genetic analysis of an isolated follicle-stimulating hormone deficiency female patient. *J Assist Reprod Genet*. 2020, Jun;37(6):1441-1448. DOI: 10.1007/s10815-020-01786-7. Epub 2020, May 5. PMID: 32367462; PMCID: PMC7311626.
18. Lee G, Lee MS, Lee R, Moon JE. A novel compound variant in GNRHR causing congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in a young male Korean patient. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2022, Jun 30. DOI: 10.6065/apem.2244070.035. Epub ahead of print. PMID: 35798295.
19. Cioppi F, Riera-Escamilla A, Manilall A, Guarducci E, Todisco T, Corona G, Colombo F, Bonomi M, Flanagan CA, Krausz C. Genetics of ncHH: from a peculiar inheritance of a novel GNRHR mutation to a comprehensive review of the literature. *Andrology*. 2019, Jan;7(1):88-101. DOI: 10.1111/andr.12563. Epub 2018, Dec 21. PMID: 30575316.
20. Rivero-Müller A, Huhtaniemi I. Genetic variants of gonadotrophins and their receptors: Impact on the diagnosis and management of the infertile patient. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022, Jan;36(1):101596. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101596. Epub 2021, Nov 10. PMID: 34802912.
21. Wang L, Lin W, Li X, Zhang L, Wang K, Cui X, Tang S, Fang G, Tan Y, Wang X, Chen C, Yang C, Tang H. A case report of congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism caused by novel mutation of GNRHR gene. *Medicine (Baltimore)*. 2021, Feb 5;100(5):e24007. DOI: 10.1097/MD.00000000000024007. PMID: 33592857; PMCID: PMC7870162.
22. Maione L, Fèvre A, Nettore IC, Manilall A, Francou B, Trabado S, Bouligand J, Guiochon-Mantel A, Delemer B, Flanagan CA, Macchia PE, Millar RP, Young J. Similarities and differences in the reproductive phenotypes of women with congenital hypogonadotropic hypogonadism caused by GNRHR mutations and women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2019, Jan 01;34(1):137-147. DOI: 10.1093/humrep/dey339. PMID: 30476149.
23. Šmigoc Schweiger D, Davidović Povše M, Trebušak Podkrajšek K, Battelino T, Avbelj Stefanija M. GNRHR-related central hypogonadism with spontaneous recovery - case report. *Ital J Pediatr*. 2022, Nov 12;48(1):184. DOI: 10.1186/s13052-022-01377-5. PMID: 36371229; PMCID: PMC9652797.
24. Funazaki S, Yamada H, Hara K, Ishikawa SE. Spontaneous pregnancy after full recovery

- from hypopituitarism caused by lymphocytic hypophysitis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018, Aug 03;2018:18-0081. DOI: 10.1530/EDM-18-0081. PMID: 30083350; PMCID: PMC6075371.
25. Nana M, Williamson C. Pituitary and Adrenal Disorders of Pregnancy. 2022, Oct 11. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Hofland J, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905272. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905272/>
26. Honegger J, Giese S. Acute pituitary disease in pregnancy: how to handle hypophysitis and Sheehan's syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2018, Dec;43(4):465-475. DOI: 10.23736/S0391-1977.18.02814-6. Epub 2018, Feb 19. PMID: 29463076.
27. Takaki Y, Mizuochi T, Nishioka J, Eda K, Yatsuga S, Yamashita Y. Nonalcoholic fatty liver disease with prolactin-secreting pituitary adenoma in an adolescent: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018, Oct;97(42):e12879. DOI: 10.1097/MD.00000000000012879. PMID: 30335007; PMCID: PMC6211884.
28. Barber TM, Kyrou I, Kaltsas G, Grossman AB, Randeve HS, Weickert MO. Mechanisms of Central Hypogonadism. *Int J Mol Sci.* 2021, Jul 30;22(15):8217. DOI: 10.3390/ijms22158217. PMID: 34360982; PMCID: PMC8348115.
29. Cundy TF, Butler J, Pope RM, Saggarr-Malik AK, Wheeler MJ, Williams R. Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *Gut.* 1991, Feb;32(2):202-6. DOI: 10.1136/gut.32.2.202. PMID: 1864542; PMCID: PMC1378809.
30. Rojas R, Clegg DJ, Palmer BF. Amenorrhoea and Estrogen Disorders in Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2021, Mar;41(2):126-132. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.007. PMID: 34140091.
31. Chang DH, Dumanski SM, Ahmed SB. Female Reproductive and Gynecologic Considerations in Chronic Kidney Disease: Adolescence and Young Adulthood. *Kidney Int Rep.* 2021, Nov 25;7(2):152-164. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.11.003. PMID: 35155855; PMCID: PMC8820991.