



Síndrome de Kallmann. Reporte de cuatro casos

Héctor Eduardo Meza Vázquez,* Eduardo A. Serrano Brambila,** Francisco Ramos Salgado,*** Armando Miguel Ramos Valdés,*** Francisco Javier Sánchez Gutiérrez****

RESUMEN

La combinación de hipogonadismo hipogonadotrófico y anosmia o hiposmia descrito en 1944 por Kallmann, es una condición genéticamente heterogénea que puede presentarse de manera esporádica, ligada al cromosoma X, autosómicamente dominante o recesiva, siendo la forma ligada al cromosoma X la más frecuente. Se presentan cuatro casos de síndrome de Kallmann, los cuales presentan una pubertad retrasada con presencia de apariencia eunucoide, ginecomastia, criptorquidia, micropene, amenorrea primaria y alteraciones olfatorias características que componen este síndrome. El Síndrome de Kallmann se ha presentado en un promedio de edad de 27.5 años en esta serie de casos, siendo la infertilidad el principal motivo de consulta. La incidencia de esta entidad en el país no tiene un registro bien documentado. El retraso en el diagnóstico conlleva a una calidad de vida deficiente, además, falla en los tratamientos con gonadotrofinas o menopropinas para buscar la fertilidad ya que todos presentan volúmenes testiculares menores a 5 cc, aparición temprana de osteopenia u osteoporosis, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha.

Palabras clave: Síndrome de Kallmann, hipogonadismo hipogonadotrófico.

ABSTRACT

The combination of hypogonadotropic hypogonadism and anosmia or hyposmia described in 1944 by Kallmann, is a genetically heterogeneous condition that can occur sporadically, X-linked, autosomal dominant or recessive, with the X-linked form the most common. Four cases of Kallmann Syndrome which present a delayed puberty in the presence of eunuchoidal appearance, gynecomastia, cryptorchidism, micropenis, primary amenorrhea and impaired olfactory features that make this syndrome. Kallmann' Syndrome has been presented at a mean age of 27.5 years in this series of cases, infertility being the main complaint. The incidence of this disease in our country has no well-documented record. The delay in diagnosis leads to poor quality of life also fails in the treatments with gonadotropin or menopropins to seek fertility and testicular volumes all have less than 5 cc, early onset of osteopenia or osteoporosis, for what it should have a high index of suspicion.

Key words: Kallmann's Syndrome, hypogonadotropic hypogonadism.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kallmann (SK) se define como la combinación de hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) y anosmia o hiposmia descrito en 1944 por Kallmann,¹ es una condición genéticamente heterogénea que se presenta de manera esporádica, ligada al cromosoma X, autosómicamente dominante o recesiva.² Su incidencia es de 1:10,000 varones y en 1:50,000 mujeres, sugiriendo que la forma ligada al cromosoma X es la más frecuente.³

Su detección principalmente se realiza en pacientes que presentan una pubertad retrasada por la alteración en la aparición de caracteres sexuales secundarios, con apariencia eunucoide, ginecomastia, criptorquidia, micropene, amenorrea primaria, alteraciones olfatorias, etc.^{1,3-6}

Se han detectado principalmente dos genes involucrados en el SK: KAL1 y FGFR1, con múltiples variaciones en cuanto a las alteraciones que éstos desarrollan describiendo desde familias con las alteraciones típicas del gen KAL1,² las múltiples anomalías en ambos genes con

* Médico adscrito al Servicio de Urología, titular del Departamento de Andrología. ** Jefe del Servicio de Urología. *** Residente de Urología, Servicio de Urología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. **** Residente de Urología, Servicio de Urología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

varios grados de presentación –que incluyen una presentación familiar sin alteraciones olfatorias con presencia de gen KAL1–,^{2,7} hasta la presentación de casos con resolución espontánea posterior al tratamiento sustitutivo temporal con andrógenos o estrógenos dependiendo el sexo.⁸

Este último es el tratamiento principal para el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, la función eréctil, la osificación adecuada o prevención de la osteopenia y osteoporosis y el consiguiente riesgo de fracturas,⁴ hasta la terapia con gonadotrofinas y menotropinas para inducir la fertilidad; ésta, tiene mejores resultados en hombres que presentan al inicio un volumen testicular mayor a 5 mL.^{9,10} También hay reportes de técnicas quirúrgicas especiales para preservar el tejido testicular.⁶

A continuación se reportan cuatro casos de SK observados en el Servicio con la peculiaridad de una edad de presentación tardía.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Masculino de 33 años que acude a consulta por infertilidad primaria de cuatro años de evolución. Antecedentes: desarrollo de caracteres sexuales secundarios hasta los 16 años, espermaquia a los 23 años, disminución de la libido con erecciones débiles que le dificultan la penetración e hiposmia. Presenta fascies eunucoideas, vello pubiano y grasa corporal de aspecto ginecoide (*Figura 1*), desarrollo de mamas Tanner 2-3 (*Figura 2*) y testículos hipotróficos (*Figura 3*).

Hormona luteinizante (LH) 0.4 mUI/mL (valor de referencia 0.8-7.6), hormona foliculo estimulante (FSH) 0.7 mUI/mL (valor de referencia 0.7-11.1), estradiol 24.8 pg/mL (valor de referencia 0.0-56.0), prolactina (PRL) 3.5 ng/mL (valor de referencia 2.5-17.0), testosterona(T) menor de 20 ng/dL (valor de referencia 270.0-1,734.0), testosterona libre 0.49 pg/mL (valor de referencia 10.8-24.6) y prueba de reserva testicular de 9% (normal mayor de 110%); ultrasonido testicular con volúmenes de 4.5 mL y 4 mL, derecho e izquierdo respectivamente. Densitometría ósea: cadera 0.966 g/cm² (-2.12 DE, osteopenia), fémur 0.879 g/cm² (-1.47 DE, osteopenia).

Se inicia manejo con enantato de testosterona (ET) 250 mg intramuscular cada 21 días durante 12 meses para el desarrollo y mantenimiento de caracteres sexuales secundarios y obtención del volumen testicular máximo,⁹ para valorar posteriormente el uso de gonadotrofinas para estimular la espermiogénesis y manejo de infertilidad.

Caso 2

Masculino de 48 años de edad que acude por infertilidad primaria. Antecedentes: desarrollo de caracteres sexuales hasta los 17 años, ginecomastia Tanner 2, hiposmia, SK diagnosticado a los 31 años. Espermaquia, libido y erecciones, así como inicio de actividad sexual activa hasta los 31 años cuando inicia manejo con ET, criptor-



Figura 1. Caracteres sexuales secundarios.



Figura 2. Ginecomastia.

quidia derecha que amerita orquiectomía radical a los 34 años con reporte histopatológico de testículo atrofico, testículo izquierdo de 1.7 mL.

A los dos años de tratamiento con ET, desarrollo máximo de volumen testicular hasta 3 mL iniciando manejo con menotropinas durante seis meses con azoospermia tanto al inicio como al término del tratamiento, por lo que



Figura 3. Disminución del volumen testicular.

se suspende y regresa a manejo con ET, 250 mg cada 21 días. Actualmente con mantenimiento de caracteres sexuales secundarios y calidad de erecciones y libido satisfactorias, con LH 0.2, FSH 0.1, PRL 11.3, T 1499, densitometría ósea con resultado de 0.854 g/cm³ en columna lumbar (osteoporosis) sin presentar fracturas, agregando suplemento de calcio y vitamina D.

Caso 3

Masculino de 27 años de edad, acude por infertilidad primaria. Antecedente familiar de dos hermanos con infertilidad primaria y alteraciones de desarrollo de caracteres sexuales secundarios e hiposmia. Antecedentes personales: desarrollo de caracteres sexuales secundarios hasta los 16 años, sin referir alteraciones olfatorias, sin espermaquia y baja libido, iniciando a los 25 años de edad tratamiento con ET 250 mg intramuscular cada 21 días con desarrollo de caracteres sexuales secundarios, aumento de libido e inicio de actividad sexual con erecciones satisfactorias sin aumentar volumen testicular. A la exploración física con fascies eunucoides con distribución de grasa y vello corporal de aspecto ginecoide y ginecomastia Tanner 1, testículos hipotróficos con volumen de 1.5 mL en ambos. Con laboratorios de control en LH 0.1, FSH 0.1, T 637. El paciente no desea someterse a tratamiento con FSH recombinante y menotropinas por lo que prosigue con manejo sustitutivo con ET.

Caso 4

Masculino de 64 años de edad. Antecedentes: parotiditis a los ocho años, con desarrollo de caracteres sexuales secundarios hasta los 17 años y ginecomastia Tanner II, con hiposmia, aspermia y disminución de libido. SK diagnosticado a los 21 años, tratamiento con ET y desarrollo de caracteres sexuales secundarios, así como aumento

de la libido, erecciones y espermaquia, con inicio de vida sexual activa a los 25 años, testículos con volumen promedio menor a 4 cc. Inicia manejo con menotropinas con azoospermia tanto al inicio como al año de tratamiento por lo que continúa manejo con ET.

A la exploración física presenta melanosis en cara y tórax anterior, con vello de aspecto androide, con mamas Tanner I, ambos testículos hipotróficos de 2 x 2 x 1.5 cm y 2 x 2 x 1.5 cm. Laboratorios de control LH 0.2 mUI/mL, FSH 0.1 mUI/mL, T 456 ng/mL. Con densitometría ósea en cadera de 1.117 g/cm³ (dentro de rangos normales) y fémur de 0.907 g/cm³ (osteopenia). Paciente que se mantiene en vigilancia y manejo de ET con adecuada libido y función eréctil, sin datos de osteoporosis.

COMENTARIO

El SK es una entidad que se presenta habitualmente en la pubertad por la falta de desarrollo de caracteres sexuales secundarios; sin embargo, en nuestra experiencia, el SK se ha presentado a la edad promedio de 27.5 años, siendo la infertilidad el principal motivo de consulta. La incidencia de esta entidad en el país no tiene un registro confiable, tomando en cuenta la incidencia reportada en la literatura,^{2,3} se cuenta con sólo cuatro casos en un periodo de 40 años; dado que es un centro de referencia se podría considerar como un subdiagnóstico en general de este síndrome.

El motivo de consulta principal (infertilidad primaria) retrasa de manera significativa el diagnóstico con los consiguientes riesgos, por ejemplo, alteraciones óseas con aparición temprana de osteopenia u osteoporosis al no tener la influencia de los andrógenos durante la pubertad y durante la juventud sin poder conseguir una osificación genéticamente determinadas,^{4,8} así como la falla en los tratamientos con gonadotrofinas o menotropinas para buscar la fertilidad ya que todos presentan volúmenes testiculares menores a 5 cc.

Por lo anterior es de suma importancia la sospecha en pacientes púberes con falla en el desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios, hiposmia, etc., un posible SK, ya que su detección tardía disminuye la calidad de vida en general, con disminución de la probabilidad de fertilidad y aparición temprana de osteopenia y osteoporosis.

DISCUSIÓN

El SK está caracterizado por hipogonadismo hipogonadotrópico, siendo una característica destacable la ausencia de GnRH por falta de desarrollo del núcleo arcuado hipotalámico. Este síndrome es sospechado por la presencia de anosmia/hiposmia secundaria a desarrollo inadecuado del bulbo olfatorio, también se han descrito paladar y labio hendido, sordera, acortamiento del cuarto metacarpiano, anormalidades cardíacas y epilepsia.

El modo de transmisión es autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Su incidencia es 1 por 10,000 nacimientos masculinos siendo mu-

cho más raro en el sexo femenino. Clínicamente existe hábito eunocóide, ginecomastia, atrofia testicular, ausencia de vello corporal, anosmia o hiposmia. Las concentraciones de la testosterona sérica, LH y FSH están disminuidas, pero existe respuesta a la aplicación de GnRH exógena.

El diagnóstico debe sospecharse y realizarse en forma precoz para iniciar el tratamiento sustitutivo a una edad temprana y mejorar así la mineralización ósea, el desarrollo de caracteres sexuales secundarios a una etapa cronológica similar a la normal, aumentar la masa muscular y evitar posibles problemas de autoestima en adolescentes.

El manejo de los pacientes con SK tiene dos objetivos: mejorar la fertilidad y suministrar terapia androgénica de reemplazo. En esta serie de cuatro pacientes, todos respondieron satisfactoriamente al tratamiento en lo referente a la terapia hormonal sustitutiva; en cuanto a la fertilidad, no se presentó la respuesta esperada ya que el diagnóstico se realizó tardíamente y por lo tanto no se presentó el aumento fisiológico del volumen testicular en su momento.

En la literatura internacional sólo se encuentran reportes aislados de un solo caso, la serie más grande reportada recientemente es de 12 casos, todos manejados de la misma forma con resultados similares a esta serie.

Actualmente el SK continúa siendo un reto diagnóstico, ya que requiere el conocimiento de dicha entidad y la sospecha clínica, ya que si bien la falta de tratamiento no representa un riesgo para la vida, sí repercute en forma importante en la calidad de vida de los pacientes.

Con esta revisión, se desea proponer las bases para promover el juicio clínico y el diagnóstico temprano de estos casos. Una vez establecido el diagnóstico, el paciente requiere un manejo multidisciplinario por parte del Urólogo, Andrólogo y Psiquiatra para su tratamiento integral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 1944; 48: 203-36.
2. Naoko S, et al. Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann Syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGRF1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endoc Metab*; 2004; 89(3): 1079-88.
3. Rugarli EI, Ballabio A. Kallmann Syndrome: from genetics to neurobiology. *JAMA* 1993; 270(22): 2713-6.
4. Taylor HS, et al. Bone loss in Kallmann Syndrome. *Obst Gyn* 1996; 29: 734.
5. Ferro F, Borrelli P, Lucchetti MC. A surgical method to preserve testicular function and restore cosmetic appearance in hypogonadal men. *J Urol* 2004; 171: 2368-70.
6. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's Syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *End Rev* 1998; 19(5): 521-39.
7. Olivera LMB, et al. The importance of autosomal genes in Kallmann Syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endonc Metab* 2001; 86(4): 1532-8.
8. Pitteloud N, et al. Reversible Kallmann Syndrome, delayed puberty, and isolated anosmia occurring in a single family with a mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene. *J Clin Endoc Metab* 2005; 90(3): 1317-22.
9. Miyagawa Y, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30 year retrospective study. *J Urol* 2005; 173: 2072-5.
10. Naoko S, et al. Gonadotrophin therapy in Kallmann Syndrome caused by heterozygous mutations of the gene for fibroblast growth factor receptor 1: report of three families: case report. *Hum Reprod* 2005; 20(8): 2173-8.