Síndrome de Kallmann de diagnóstico tardío. Presentación de un caso

Kallmann syndrome late diagnosis. Case presentation

IRASEL MARTÍNEZ-MONTENEGRO^{1*} Y CLAUDIA BORGES-ALONSO²

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Teodoro Maldonado Carbo; ²Servicio de Endocrinología, Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, Guayaquil, Guayas, Ecuador

RESUMEN

El síndrome de Kallmann es la forma más frecuente de hipogonadismo hipogonadotrópico aislado con pubertad retrasada. Suele diagnosticarse en la adolescencia al consultar por retraso puberal. Es genéticamente heterogéneo. Se presenta el caso de un paciente de 34 años con infertilidad y eunucoidismo, asociado a hipogonadismo hipogonadotrópico en el que se realiza el diagnóstico tardío de esta entidad. Se indica tratamiento con gonadotropina coriónica humana con la intención de lograr fertilidad.

Palabras clave: Hipogonadismo hipogonadotrópico. Infertilidad. Retraso puberal. Eunucoidismo. Anosmia.

ABSTRACT

Kallmann syndrome is the most common form of isolated hypogonadotropic hypogonadism with delayed puberty. It is usually diagnosed in adolescence when consulting for delayed puberty. It is genetically heterogeneous. We present the case of a 34-year-old patient with infertility and eunuchoidism, associated with hypogonadotropic hypogonadism in whom the late diagnosis of this entity is made. Treatment with human chorionic gonadotropin is indicated with the intention of achieving fertility.

Key words: Hypogonadotropic hypogonadism. Infertility. Pubertal delay. Eunuchoidism. Anosmia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kallmann (SK) es la forma más frecuente de hipogonadismo hipogonadotrópico aislado con pubertad retrasada. Característicamente existe déficit de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) asociado a anosmia o

hiposmia por agenesia o hipoplasia de los bulbos olfatorios¹. Tiene una prevalencia de un caso por cada 8,000 hombres, aproximadamente, y se observa un marcado predominio masculino (proporción hombres:mujeres, 4:1 a 5:1)². Su diagnóstico suele hacerse entre los 14-16 años de edad, cuando se consulta por retraso puberal³. Fue descrito por primera vez en 1856⁴.

Correspondencia:

*Irasel Martínez-Montenegro
E-mail: irasel051283@gmail.com

Fecha de recepción: 28-04-2019
Fecha de aceptación: 28-05-2019
DOI: 10.24875/RME.19001936

Disponible en internet: 28-11-2019
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2019;6:199-201

2462-4144/© 2019 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Se trata de una enfermedad genéticamente heterogénea y se observan casos con herencia recesiva ligada al cromosoma X, autosómica dominante y autosómica recesiva, aunque muchos casos son esporádicos. Aproximadamente en el 30-40% de los casos el SK se debe a una mutación conocida de genes que desempeñan funciones importantes en la migración de las neuronas de GnRH desde la placoda olfatoria hasta el hipotálamo, donde constituyen el generador de pulsos de GnRH, y en el desarrollo normal de los bulbos olfatorios durante el desarrollo fetal^{5,6}.

El hecho de que haya varios genes implicados podría justificar la variabilidad del fenotipo en cada caso⁷. Actualmente se conocen siete genes que se han relacionado con el SK (*KAL1*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2*, *FGF8*, *NELF* y *CHD7*), sin embargo, solo en el 30% de los pacientes con diagnóstico clínico se llega a encontrar una mutación en uno de estos genes⁸. También los familiares con SK pueden presentar una expresión clínica variable, como hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (HHI), anosmia aislada o retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (RCCP)^{5,6}.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 34 años de edad, profesor de idioma inglés, que acude a consulta de endocrinología por presentar hipogonadismo, infertilidad y ginecomastia. Previamente tratado a los 31 años con testosterona mensual durante 6 meses. Al interrogatorio refiere baja frecuencia de afeitado, deseo sexual presente, falta de erecciones matutinas y escaso eyaculado.

Al examen físico se aprecia aspecto eunucoide, talla 1.84 cm, brazada 197 cm, peso 110 kg, anosmia, ginecomastia bilateral simétrica, distribución prepuberal de la grasa, vello fino y delicado, testículos 4 ml duros e insensibles, tamaño del pene 5 cm.

En exámenes de laboratorio se obtuvieron los siguientes resultados: hormona foliculoestimulante (FSH) 0.87 mUI/ml (1.5-2.4 mUI/ml), hormona luteinizante (LH) 0.34 mUI/ml (1.7-8.6 mUI/ml), testosterona 0.18 (2.49-8.36 ng/ml), 17-beta estradiol 5.00 (13.5-59.5 pg/ml), prolactina (PRL) 2.2 (2.5-27.0 ng/ml), hormona

estimulante del tiroides (TSH) 1.91 (0.4-4 mU/l), hormona adrenocorticotropa (ACTH) 43.20 (6.0-48 pg/mL). En el examen de la función exocrina del testículo mediante espermograma: azoospermia.

Los estudios de imagen realizados fueron: ecografía testicular que informa parénquima glandular homogéneo, medidas derecho 16 x 8 x 10 mm, izquierdo 19 x 8 x 12 mm, epidídimo derecho e izquierdo de forma y estructura normal; densitometría ósea columna lumbar: osteopenia; densitometría ósea: osteopenia; resonancia magnética nuclear de silla turca: aumento del diámetro anteroposterior de la silla turca, la región selar se encuentra parcialmente llena de líquido cefalorraquídeo, herniación de la aracnoides que comprime y aplana la glándula hipofisaria contra el suelo selar, «silla turca vacía», tras la administración de contraste se evidencia realce homogéneo del tejido hipofisario.

Teniendo en cuenta el cuadro clínico, los estudios hormonales y radiológicos, se realizó el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico prepuberal por SK. Se indicó el tratamiento hormonal con gonadotropina coriónica humana en lugar de sustitución con testosterona, ya que el motivo principal de la consulta es la infertilidad.

DISCUSIÓN

El HHI, también conocido como eunucoïdismo hipogonadotrópico o hipogonadismo hipogonadotrópico congénito, es un grupo clínicamente heterogéneo de trastornos poco frecuentes que se caracterizan por una carencia aislada y variable de gonadotropinas con una función hipofisaria por lo demás normal⁹.

Los hombres con HHI no experimentan una pubertad normal, lo que da lugar a una maduración sexual incompleta o eunucoïdismo, carencia androgénica con concentraciones muy bajas de testosterona, concentraciones bajas de LH y FSH y una alteración de la producción espermática¹⁰.

La carencia gonadotropa se debe a un defecto en la síntesis o la acción de la GnRH como demuestra la

ausencia o la alteración de los patrones de secreción pulsátil de la LH¹¹ y la posibilidad de normalizar la secreción gonadotropa y la función testicular mediante el tratamiento pulsátil con GnRH exógena. En ocasiones, un hombre con una virilización normal desarrolla HHI en la edad adulta¹².

En algunos hombres con HHI predomina la secreción de FSH sobre la de LH, lo que da lugar a alguna maduración de las células germinales, espermatogenia y a una variante rara de HHI conocida como carencia aislada de LH, o síndrome del eunuco fértil^{13,14}.

Aproximadamente en el 60% de los casos, la HHI se acompaña de anosmia o hiposmia; es lo que se conoce como SK⁹. El desarrollo sexual es incompleto para la edad de acuerdo a la clasificación de Tanner. Los pacientes masculinos con este síndrome típicamente se encuentran en un Tanner genital I-II, las mujeres en Tanner mamario I y en los dos géneros habrá un Tanner II-III del vello púbico, ya que este puede estar influenciado por los andrógenos adrenales^{15,16}.

El 40% restante de los hombres con HHI muestran otros defectos del desarrollo, como sincinesia, agenesia renal unilateral, labio leporino/paladar hendido u ojival, pérdida de la audición neurosensorial, anomalías esqueléticas en los dedos, agenesia dental, anomalía de los movimientos oculares o ceguera para los colores y agenesia del cuerpo calloso¹⁰.

Debemos tener presente para el diagnóstico diferencial la hemocromatosis, ya que después de la diabetes, el hipogonadismo secundario representa la segunda endocrinopatía más frecuente asociada a la hemocromatosis hereditaria^{17,18}. Normalmente se observa en hombres con cirrosis hepática y diabetes¹⁰.

En ausencia de anosmia, hiposmia u otras anomalías morfológicas, las características clínicas y analíticas del RCCP no pueden distinguirse de las del HHI. Si a los 18 años no se ha producido la pubertad espontánea en un paciente normosómico, el diagnóstico suele ser HHI, no RCCP¹⁰.

Los objetivos del tratamiento en el SK son lograr el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y fertilidad. Pacientes masculinos: el reemplazo hormonal con testosterona en prepúberes produce una virilización normal. La terapia androgénica mejora

el comportamiento sexual aumentando la libido y la erección, además los pacientes refieren aumento de la energía, sensación de bienestar, actividad física, mejoría de la memoria y el sueño. La testosterona aumenta la masa muscular, la densidad mineral ósea y la eritropoyesis y disminuye la masa grasa¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): Pathophysiological and generative considerations. *Endocr Rev.* 1998;19(5):521-539.
2. Vidal A, Loidi L, Colino E, Miranda MC, Barrio R. Síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X: heterogeneidad interfamiliar e intrafamiliar. *Med Clin (Barc).* 2007;128:777-779.
3. Rubio Roldán LA, Balboa de Paz F, Sánchez Díaz JI, Herrera Andújar P, Fernández Tomé J. Hypogonadotropic hypogonadism and anosmia (Maestre San Juan-Kallman's syndrome). *An Esp Pediatr.* 1981;15:390-6.
4. Carreras G, Udina M. Etiopatogenia del síndrome de Kallmann. Relación genotípica-fenotípica. *Endocrinol Nutr.* 2006;53:519-524.
5. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P, et al. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):835-851.
6. Layman LC. Clinical genetic testing for Kallmann syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1860-1862.
7. Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M, Hayes FJ, Valkenburg SB, Schipani E. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: Genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1532-1538.
8. Semple RK, Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism – novel insights and new questions. *Clin Endocrinol.* 2010;72:427-435.
9. Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):707-718.
10. Matsumoto A, Bremner W. Patología testicular. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Tratado de Endocrinología*, 13.ª ed. Elsevier; 2017. pp. 714-74.
11. Santoro N, Filicori M, Crowley Jr WF. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocr Rev.* 1986;7(1):11-23.
12. Dwyer AA, Hayes FJ, Plummer L, Pitteloud N, Crowley WF Jr. The long-term clinical follow-up and natural history of men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4235-4243.
13. Pitteloud N, Boeppel PA, DeCruz S, Valkenburg SB, Crowley WF Jr, Hayes FJ. The fertile eunuch variant of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: spontaneous reversal associated with a homozygous mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2470-2475.
14. Smals AG, Kloppenborg PW, Van Haelst UJ, Lequin R, Benraad TJ. Fertile eunuch syndrome versus classic hypogonadotropic hypogonadism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1978;87(2):389-399.
15. Campos Martorell A, Vega Puyal L, León MC, Yeste Fernández D, Albisu Aparicio MA, Carrascosa Lezcano A. Diagnóstico de síndrome de Kallmann en varones durante el periodo neonatal: revisión de los últimos 15 años. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013;4(1):48-53.
16. Gutiérrez-Amavizca BE, Figueroa LE, Orozco-Castellanos R. Síndrome de Kallmann. Aspectos genéticos y variantes fenotípicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;5(2):157-161.
17. Kanwar P, Kowdley KV. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(6):517-530.
18. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2451-2455.
19. Barrio R, Roldán B, Martín-Frías M. Inducción de la pubertad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;6(Suppl):39-44.