

## RELATO DE CASO

### **Síndrome de Kallmann**

*Kallmann Syndrome*

**Amanda Azevedo Oliveira <sup>1</sup>, Amanda Larissa Camargo Dias <sup>1</sup>, Luciana Yara Bonaldi de Biaggi <sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmica do 6º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá

<sup>2</sup> Professor titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Itajubá

### **Contato:**

Amanda Oliveira

amanda\_azevedo95@hotmail.com

## **Síndrome de *kallmann*: relato de caso**

### **Resumo:**

A síndrome de Kallmann é um fenótipo único de doença do hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, caracterizado por distúrbios do desenvolvimento e anormalidades olfatórias. A prevalência da síndrome ainda é desconhecida. Geralmente é transmitida como um distúrbio ligado ao cromossomo X ou, menos frequentemente, é autossômico. Sua incidência aproximada é de 1 / 10.000 homens e 1 / 50.000 mulheres. Os achados clínicos desta entidade incluem atraso pubertário, hábito eunucóide, diminuição ou ausência da sensibilidade olfativa e infertilidade. Devido à raridade do caso, principalmente em mulheres, e seu sub-reconhecimento pelos médicos, poucos casos foram relatados na literatura. Portanto, este estudo descreve a importância da síndrome e suas características clínicas.

**Palavras chave:** Síndrome de Kallmann, hipogonadismo hipogonadotrófico, anosmia, infertilidade.

### ***Kallmann syndrome: case report***

#### ***Abstract:***

*Kallmann's syndrome is a unique phenotype of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, characterized by developmental disorders and olfactory abnormalities. The prevalence of the syndrome is still unknown. It is usually transmitted as a disorder connected to the X chromosome or, less frequently, is autosomal. Its approximate incidence is 1 / 10,000 men and 1 / 50,000 women. Clinical findings of this entity include pubertal delay, eunucodal habit, decreased or absent olfactory sensitivity, and infertility. Due to the rarity of the case, especially in women, and its underrecognition by doctors, few cases have been reported in the literature. Therefore, this study describes the importance of the syndrome and its clinical characteristics.*

**Key words:** *Kallmann's syndrome, hypogonadotropic hypogonadism, anosmia, infertility.*

## Introdução

A síndrome de Kallmann (SK) é um fenótipo único de doença do hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (IHH), caracterizado por distúrbios do desenvolvimento e anormalidades olfatórias. O IHH refere-se a diferentes graus de defeitos congênitos na secreção de GnRH, resultando na presença de doenças incompletas do desenvolvimento puberal, pertencentes aos transtornos do desenvolvimento da gonadotrofina hipotalâmica.<sup>1,2,3</sup> Em 1856, Maestre de Sanjuan relatou a existência da doença de disfunção sexual associada à disfunção olfativa e em 1944, Kallmann et al.<sup>2</sup> relataram pela primeira vez nove casos de disfunção sexual associada a anosmia, propondo tratar-se de uma doença genética, que ficou conhecida como SK. Desde aquela época, tem havido um número de casos familiares e esporádicos relatados, e esta doença foi encontrada para se associar com outras malformações congênitas.<sup>4,5</sup>

A prevalência de SK ainda é desconhecida. Geralmente é transmitida como um distúrbio ligado ao cromossomo X ou, menos frequentemente, é autossômico. Sua incidência aproximada é de 1 / 10.000 homens e 1 / 50.000 mulheres; Afeta cinco vezes menos a mulher e, embora a maior prevalência no sexo masculino possa sugerir um maior envolvimento do cromossomo X, as mutações podem ser autossômicas.<sup>6,7</sup>

Os achados clínicos desta entidade incluem atraso pubertário, hábito eunucóide, diminuição ou ausência da sensibilidade olfativa e infertilidade.<sup>5</sup> A sensibilidade olfativa pode ser aferida pela história clínica, embora a anosmia ou hiposmia sejam frequentemente subvalorizadas pelo doente por olfatométria ou pelo reconhecimento de odores particulares como o café.<sup>8</sup> Tendo em conta que maioria dos indivíduos com SK não apresenta desenvolvimento pubertário adequado, um dos principais desafios consiste em induzir o processo de maturação sexual.<sup>9</sup>

Devido à raridade do caso, principalmente em mulheres, e seu sub-reconhecimento pelos médicos, poucos casos foram relatados na literatura. Portanto, este estudo descreve a importância da síndrome e suas características clínicas.

## **Descrição do caso**

Aprovado pelo CEP sob número 3.027.381. JOS, feminina, estudante, 20 anos, natural de Itajubá - MG. Paciente relata que aos 14 anos não apresentava nenhum desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, como desenvolvimento das mamas, surgimento de pelos no corpo nem ocorrência da primeira menstruação. Procurou atendimento médico para investigação, sendo realizados exames laboratoriais e de imagem. Foram feitas dosagens de LH e FSH (hormônios gonadotróficos) e estradiol (esteroide sexual), sendo detectado LH = 0,05mUI/mL (1,80 a 11,78 mUI/mL), FSH < 0,13mUI/mL (3,03 a 8,08 mUI/mL) e estradiol < 20pg/mL (40 a 410 pg/mL). Ultrassonografia pélvica mostrou útero e ovários com dimensões reduzidas. Foi feita a hipótese diagnóstica de hipogonadismo hipogonadotrófico, devido aos níveis baixos de esteroides sexuais (estradiol) associados a níveis baixos de gonadotrofinas. Foi feita solicitação de cariótipo e tomografia computadorizada (TC) de crânio para avaliação dos bulbos olfatórios e estruturas adjacentes. Apresentou cariótipo normal (46XX) e TC de crânio dentro dos parâmetros da normalidade. Foram realizados testes olfatórios (teste de identificação de cheiro) para pesquisa de anosmia/hiposmia, confirmando a perda absoluta do olfato na paciente em questão. Diante do quadro clínico e dos resultados apresentados pelos exames, foi diagnosticado síndrome de Kallmann, doença caracterizada pelo hipogonadismo hipogonadotrófico associado a anosmia ou hiposmia. A paciente aguardou 2 anos para a definição diagnóstica e início do tratamento. Assim, aos 16 anos, foi prescrito estrogênio conjugado diariamente por 2 anos, sendo associado posteriormente medroxiprogesterona por 14 dias a cada mês. Evoluiu com desenvolvimento das mamas, pêlos e regularidade menstrual. Devido a efeitos colaterais do tratamento como cefaleia e edema, as medicações foram trocadas por valerato de estradiol e levonorgestrel. Atualmente, a paciente continua em uso das medicações prescritas, com melhora dos efeitos colaterais e ciclos menstruais regulares.

## **Discussão**

A Síndrome de Kallmann (SK) é uma doença hereditária que afeta o eixo reprodutivo e o olfato; caracteriza-se, portanto, pela associação de hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia ou hiposmia. É causada por um defeito na diferenciação

e na migração pré-natal dos neurônios produtores do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) em decorrência de alteração no desenvolvimento das terminações olfativas que são essenciais para essa migração.<sup>1,2</sup> Estudos imunohistoquímicos mostraram que os neurônios responsáveis pela secreção de GnRH migram da placa olfatória para o hipotálamo precocemente na embriogênese. A migração dos neurônios responsáveis pela secreção de GnRH e dos nervos olfatórios ocorre dentro dos limites das meninges, acima da lâmina cribiforme. Assim, a migração anormal desses neurônios afeta a secreção de GnRH hipotalâmico e, conseqüentemente, a pulsatilidade das gonadotrofinas hipofisárias, causando o hipogonadismo hipogonadotrófico.

Ao longo da última década, houve a identificação de vários genes envolvidos na Síndrome de Kallmann.<sup>2</sup> O traço é transmitido geneticamente de forma recessiva ligada ao X ou como um caráter autossômico dominante, podendo ocorrer a heterogeneidade genética. O gene KAL-1, no braço curto do cromossoma X (Xp22.3), codifica uma proteína (anosmin-1) responsável pelas funções necessárias para a migração neuronal. Mutações ou deleções nesse gene KAL-1 são responsáveis pela forma ligada ao X da doença. A herança autossômica dominante inclui mutações no FGFR1 e a autossômica recessiva inclui mutações no PROKR2.<sup>3,4</sup>

As manifestações clínicas da Síndrome de Kallmann decorrem da deficiência de produção de esteroides gonadais. Raramente, a síndrome é diagnosticada antes da puberdade. Nas meninas, a ausência de telarca aos 13 anos ou menarca aos 16 anos é indício de hipogonadismo <sup>4,5</sup>, assim como relatado no caso, em que a paciente em questão apresentou a menarca apenas após o uso de terapia hormonal.

As características clínicas nas mulheres variam de achados eunucóides clássicos a desenvolvimento moderado das mamas. Amenorréia primária, imaturidade sexual, níveis abaixo do normal de gonadotrofinas, cariótipo feminino normal e anosmia ou hiposmia são achados clínicos.<sup>6,7,8</sup> No caso relatado, a paciente não apresentava caracteres sexuais secundários, juntamente com a anosmia, caracterizando o quadro clínico da síndrome. Os ovários dessas pacientes raramente contêm folículos que passaram do primeiro estágio de desenvolvimento, sugerindo que os estágios recentes da maturação folicular exijam uma quantia de gonadotrofina que está além daquela secretada por essas pacientes. A imaturidade ovariana responde prontamente à gonadotrofina exógena ou a estimulação pulsátil com GnRH,

sendo possível que ocorra ovulação e, até mesmo, gestações.<sup>9,10</sup>

Os pacientes podem apresentar, além do hipogonadismo e da anosmia, outras malformações associadas, como defeitos na linha média, lábio leporino, fenda palatina, agenesia renal, surdez sensorineural, infertilidade, paraplegia espástica, disfunção cerebelar e nistagmo.

A avaliação dos pacientes com deficiência de gonadotrofinas exige uma história familiar meticulosa para identificar outros membros da família com essa síndrome, já que alguns integrantes da família podem apresentar anosmia ou hiposmia, sem qualquer disfunção reprodutiva. Tanto o fenótipo olfatório, reprodutivo e manifestações associadas podem ser diferentes em indivíduos de uma mesma família, variando até mesmo em gêmeos idênticos.<sup>5</sup>

A doença afeta somente a secreção de gonadotrofinas e todos os outros hormônios hipofisários são secretados normalmente. O diagnóstico hormonal de hipogonadismo hipogonadotrófico baseia-se na demonstração de níveis baixos de esteroides sexuais (testosterona no homem e estradiol na mulher) associados a níveis normais ou baixos de gonadotrofinas (FSH e LH).<sup>4,11</sup> Caso haja estimulação exógena com GnRH, a maioria dos pacientes aumenta os níveis circulantes de LH e FSH.

O diagnóstico de anosmia pode ser obtido através de uma anamnese minuciosa, um exame físico detalhado, incluindo endoscopia dos terços médio e superior da cavidade nasal e exames complementares (testes olfatórios e imagem), comumente empregados na avaliação de pacientes com alterações do olfato. Entre os testes olfatórios, o mais utilizado tem sido o teste de identificação de cheiro. O mesmo é composto por 20 itens que a pessoa deve cheirar em cada narina isoladamente, por exemplo, gasolina, amendoin, café, menta, entre outros.<sup>12,13</sup> A ressonância magnética da região dos bulbos olfatórios permite a identificação de aplasia ou hipoplasia dos bulbos, especialmente quando o paciente apresenta hiposmia ou quando os testes de olfato não estão disponíveis.<sup>4, 14, 15</sup>

Os testes de imagem incluem principalmente a ressonância magnética (RM). A RM dos bulbos olfatórios é indicada caso não se descubra a causa da anosmia com os exames anteriores. A RM do encéfalo deve enfatizar o hipotálamo-hipófise, para excluir existência de uma massa encefálica. A RM da região selar também permite descartar malformações de linha média que podem estar presentes nos pacientes com mutação do FGFR1.<sup>6, 16, 18</sup>

A TC não é indicada para diagnosticar ausência ou presença do aparato olfatório, uma vez que sua visualização é limitada com a TC, devido à existência de artefatos na base do crânio. Assim, a RM é o melhor método para o estudo do bulbo e trato olfatório, já que as imagens não são afetadas pelos artefatos da base do crânio. Além disso, pode detectar outras causas de disfunção olfatória, incluindo meningiomas ao longo da lâmina cribiforme, injúria pós-traumática, coleções extra-axiais, e outras massas nasosinusais que podem afetar a função olfatória.<sup>17,19</sup>

A paciente do quadro relatado não realizou a RM, devido esta depender do Sistema Único de Saúde para realizar o exame, e o diagnóstico clínico foi feito antes mesmo de ser realizado o exame, portanto, não sendo mais necessário.

O diagnóstico diferencial da SK deve ser feito com infecção viral, infecção intracraniana (meningite e encefalite), injúria pós-traumática ao epitélio olfatório, atresia de coana e hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático. Ressalta-se que a única diferença clínica entre pacientes com SK e hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático é a anosmia, presente nos pacientes com SK.<sup>3,5,7</sup>

O manejo com os pacientes acometidos por essa síndrome é precário. Há pouco a oferecer às pessoas com hiposmia ou anosmia congênita. É importante ressaltar que, muitas vezes, as pessoas não estão cientes de seu defeito olfatório. Por essa razão, deve-se alertar os pacientes quanto a ambientes que dependem do olfato, evitando contato com produtos químicos arriscados e gases. As imagens obtidas com a RM dos bulbos olfatórios são importantes, uma vez que podem definitivamente responder às dúvidas referentes ao possível restabelecimento do sentido do olfato. Isso porque mostra a ausência ou hipoplasia do bulbo e trato olfatório, situação em que a restauração da função olfatória é limitada.<sup>11, 12</sup>

O tratamento da SK consiste em reposição hormonal com o objetivo principal de desenvolver os caracteres sexuais secundários no adolescente. As opções terapêuticas incluem esteroides sexuais, gonadotrofinas e GnRH pulsátil. Na prática clínica, o tratamento de escolha é a reposição hormonal com esteroides sexuais gonadais.<sup>7,8</sup>

Assim, a amenorréia e o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e a infertilidade podem ser satisfatoriamente tratados. O uso de estrogênios naturais inicialmente isolados permite inicialmente o desenvolvimento mamário e, após associado a progestágeno cíclico, a regularidade menstrual. Quando o diagnóstico é

retardado, podemos encontrar pacientes com hábito eunucóide pelo não fechamento das epífises. O prognóstico quanto à gestação é satisfatório.<sup>13,14</sup> A reposição com esteroides sexuais (estradiol/progesterona) na mulher permite o equilíbrio hormonal e qualidade de vida, mas esse tipo de terapia não permite a correção da fertilidade. O tratamento para induzir a fertilidade requer a terapia com gonadotrofinas (FSH/hCG) ou GnRH).<sup>7,8,9</sup>

## **Conclusão**

A síndrome de Kallmann é um distúrbio genético raro, principalmente em mulheres, o que implica em importantes transtornos na vida de seus portadores, tanto pelo hipogonadismo, infertilidade e anosmia/hiposmia associado. A ausência de puberdade associada a gonadotrofinas persistentemente baixas e anosmia/hiposmia deve sempre evocar o diagnóstico de SK. Raramente, a síndrome é diagnosticada antes da puberdade, o que torna relevante a discussão desse trabalho, pois, o diagnóstico precoce permite às pacientes uma melhor qualidade de vida. O diagnóstico correto da SK permite um tratamento em tempo adequado, com menor impacto do hipogonadismo hipogonadotrófico na vida do paciente e correção da infertilidade.

## **Referências**

1. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev.* 1998 Oct;19(5):521-39.
2. Mitchell AL, Dwyer A, Pitteloud N, Quinton R. Genetic basis and variable phenotypic expression of Kallmann syndrome: towards a unifying theory. *Trends Endocrinol Metab.* 2011 Jul;22(7):249-58.
3. Vilar L. *Endocrinologia clínica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
4. Vieira TC and Abucham J. Diagnóstico e tratamento da síndrome de Kallmann. In: Czepielewski MA, Meirelles R, Carvalho GA (eds). *PROENDÓCRINO Programa de Atualização em Endocrinologia e Metabologia: Ciclo 6*. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015. p.67-89.



5. Hipkin LJ, Casson IF, Davis JC. Identical twins discordant for Kallmann's Syndrome. *J Med Genet.* 1990 Mar;27(3):198-9.
6. Maione L, Benadjaoud S, Eloit C, Sinisi AA, Colao A, Chanson P, et al. Computed tomography of the anterior skull base in Kallmann syndrome reveals specific ethmoid bone abnormalities associated with olfactory bulb defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):E537-46.
7. Ghervan C, Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome in males. *Presse Med.* 2014 Feb;43(2):152-61.
8. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Smolarczyk R, Katulski K, Genazzani AR. Kallmann syndrome in women: from genes to diagnosis and treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Apr;29(4):296-300.
9. Ribeiro RS, Abucham J. Síndrome de Kallmann: uma revisão histórica, clínica e molecular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008 Feb;52(1):8-17.
10. Wen J, Pan L, Xu X, Wang J, Hu C. Clinical data and genetic mutation in Kallmann syndrome with charge syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(27):e11284.
11. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Sep;11(9):547-64.
12. Dodé C, Hardelin JP. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Feb;17(2):139-46.
13. Bry-Gauillard H, Larrat-Ledoux F, Levailant JM, Massin N, Maione L, Beau I, et al. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Apr 1;102(4):1102-11.
14. Alpízar ER, Saborit MG, Gutiérrez CH, Izray OY. Síndrome de Kallmann. Presentación de un caso. *Medisur.* 2016 Oct 17;14(6):780-83.
15. Shetty S, Kapoor N, John RA, Paul TV. Olfactory Agenesis in Kallmann Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2015 Apr 1;9(4):OJ01.
16. Melmed S. Fertility and fragrance: another cause of Kallmann syndrome. *J Clin Invest.* 2015 Jun 1;125(6):2275-78.
17. Shin SJ, Sul Y, Kim JH, Cho JH, Kim GH, Choi JH, et al. Clinical, endocrinological, and molecular characterization of Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a single center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Mar 31;20(1):27-33.

18. Manara R, Salvalaggio A, Favaro A, Palumbo V, Citton V, Elefante A, et al. Brain Changes in Kallmann Syndrome. *American Journal of Neuroradiology*. 2014 Sep;35(9):1700-06.
19. Dunkel L, Quinton R. Transition in Endocrinology: Induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jun;170(6):R229-39.