

Síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier: serie de tres casos pediátricos

Kallmann–Maestre de San Juan–Morsier syndrome: a series of three paediatric cases

Alicia Martínez Sebastián¹, Cristina Amparo del Castillo Villaescusa¹, Alfonso Enrique Maldonado Morillo²

¹ *Pediatría. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, Valencia (España)*

² *Radiología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, Valencia (España)*

Resumen

Introducción. El síndrome de Kallmann es una rara enfermedad de causa genética (resultando el gen *ANOS-1* el más frecuentemente afectado) que produce un déficit en la liberación de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y secundariamente, un déficit de gonadotropinas hipofisarias y de esteroides sexuales. Este síndrome suele diagnosticarse en el adolescente varón con retraso puberal y alteración en el olfato (anosmia o hiposmia), aunque debemos sospecharlo en edades más precoces de la vida en niños con micropene y/o criptorquidia.

Casos clínicos. Presentamos tres casos de síndrome de Kallmann en adolescentes varones que consultaron por alteración en el olfato y retraso del crecimiento o pubertad secundarios a un hipogonadismo hipogonadotropo, en los que se evidenció una ausencia o hipoplasia de los bulbos olfatorios en la resonancia magnética, que han evolucionado favorablemente tras una normalización en los valores de hormonas sexuales, consiguiendo un desarrollo adecuado de los caracteres sexuales secundarios con hormona estimulante del folículo humana recombinante y hormona gonadotropina coriónica humana y/o testosterona.

Conclusiones. El pediatra debe estar familiarizado con este raro síndrome, en el que la sospecha diagnóstica es fundamental, desde el neonato hasta el adolescente varón, en la mayoría de los casos, que consulten por micropene, criptorquidia o retraso de los caracteres sexuales secundarios, entre otros, siendo la anosmia un signo clínico característico de esta entidad, para así poder iniciar un tratamiento precoz con gonadotrofinas y/o testosterona, según su evolución clínica, que pueda normalizar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios desde los primeros meses de vida, realizar consejo genético precoz a la familia, restablecer la fertilidad y evitar posibles problemas de autoestima secundarios.

Palabras clave: *anosmia, hipogonadismo hipogonadotropo, Kallmann*

Abstract

Introduction. Kallmann syndrome is a rare disease of genetic cause (the *ANOS-1* gene being the most frequently affected) that produces a deficiency in the release of gonadotropin-releasing hormone and, secondarily, pituitary gonadotropin and sex steroid deficiency. This syndrome is usually diagnosed in male adolescents with delayed puberty and an abnormal sense of smell (anosmia or hyposmia), although it should be suspected earlier in life in children with micropenis and/or cryptorchidism.

Clinical cases. We report three cases of Kallmann syndrome in adolescent males who visited due to an

Correspondencia:

Alicia Martínez Sebastián
Pediatría
Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia,
Valencia, España
aliciamarsebastian@gmail.com

altered sense of smell, retardation of growth or puberty, secondary to hypogonadotropic hypogonadism, in whom the absence or hypoplasia of olfactory bulbs was evidenced in magnetic resonance imaging. The condition progressed favourably after normalization of the values of the sex hormones, and an adequate development of the secondary sexual characteristics was achieved with human recombinant follicle stimulating hormone and human chorionic gonadotropin and/or testosterone.

Conclusions. The paediatrician must be aware of this rare syndrome, in which the diagnostic suspicion is fundamental, in newborn to adolescent males who visit in most cases due to micropenis, cryptorchidism or delayed secondary sexual characteristics, among others, being anosmia a characteristic clinical sign of this entity. A timely diagnosis allows early treatment to be initiated with gonadotropins and/or testosterone, according to the clinical development. Such therapy can normalize the development of secondary sexual characteristics from the first months of life, provide the family with early genetic advice, restore fertility and prevent possible secondary self-esteem issues.

Key words: *anosmia, hypogonadotropic hypogonadism, Kallmann*

Introducción

El síndrome de Kallmann fue descrito inicialmente en el 1856 por el patólogo español Maestre de San Juan cuando, realizando una autopsia a un paciente masculino, asoció la presencia de genitales externos subdesarrollados con la ausencia de bulbos olfatorios. Posteriormente, Kallmann describió el trastorno como un síndrome genético basándose en los informes clínicos de varios miembros de tres familias con eunucoidismo y anosmia. En 1963 Morsier y Gauthier sugirieron la disfunción hipotalámica como su etiología, por lo que este síndrome recibe el nombre de Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier o, como es más conocido, síndrome de Kallmann⁽¹⁾.

Las características principales del síndrome de Kallmann son el hipogonadismo hipogonadotrofo y la anosmia o hiposmia, aunque conocemos que presenta una gran heterogeneidad clínica, puede asociar anomalías renales (agenesia renal), neurológicas (sincinesia, anomalías de línea media y disfunción cerebelosa con ataxia) y audiométricas (hipoacusia de conducción o sensorial, unilateral en la mayoría de las ocasiones, presente hasta en el 28-40% de las series)⁽¹⁾, y, con menor frecuencia, presenta anomalías musculoesqueléticas (anormalidades óseas digitales, escoliosis), anomalías oculomotoras y cardiopatías. La ginecomastia también se puede observar en raras ocasiones, aunque esto

ocurre normalmente más durante el tratamiento y a menudo es transitoria. El diagnóstico suele realizarse por retraso puberal por déficit de hormonas sexuales en un paciente con alteración en el olfato⁽¹⁻³⁾.

La incidencia del síndrome de Kallmann es muy superior en el sexo masculino, y se estima en 1 de cada 10.000 varones y en 1 de cada 50.000 mujeres⁽¹⁾. El patrón de herencia es variable y se conocen varios genes que se han relacionado con el síndrome de Kallmann: *ANOS1*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2*, *FGF8*, *NELF*, *CHD7*, *FGF17*, *HS6ST1*, *IL17RD*, *KISS1R*, *SOX10*, *TACR3*...⁽²⁾; sin embargo, sólo en el 40% de los pacientes con diagnóstico clínico⁽⁴⁾ se llega a encontrar una mutación en uno de estos genes. El gen *ANOS-1* o *KAL-1* (Xp 22.3), responsable del síndrome de Kallmann ligado al X, es el que se detecta más frecuentemente, y resulta afectado hasta en un 10-20% de los casos, según las series⁽¹⁾. El segundo en frecuencia, con un 10%⁽¹⁾, es el gen denominado *FGFR1* (8p11.2-12). El estudio genético resulta fundamental para poder dar consejo genético al paciente y a su familia.

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar las características clínicas, genéticas, bioquímicas y de imagen de tres casos de síndrome de Kallmann diagnosticados en nuestro centro.

Casos clínicos

Caso 1

Adolescente varón de 14 años y 4 meses que consultó por micropene. Los padres detectaron escaso desarrollo peneano al año de edad, motivo por el cual acudieron al endocrinólogo pediátrico en Argentina, quien pautó tratamiento con testosterona y valoró una buena respuesta al objetivar aumento del tamaño del pene, por lo que no realizó más exploraciones complementarias. El paciente refería pérdida del sentido del olfato.

En el momento de nuestra valoración, detectamos testes en bolsa de 4 cm³, bolsa escrotal pequeña, pene de 4 cm de longitud y 1,5 cm de diámetro, estadio de Tanner II, P1 sin vello pubiano y A1 sin vello axilar. Tenía un peso de 57 kg (p84 – Estudios españoles de crecimiento 2018) y una talla de 160,2 cm (p60) con un índice de masa corporal (IMC) de 22,2 (p87) y una edad ósea (Greulich y Pyle) de 13 años. El fenotipo era normal, y destacaba únicamente la presencia de ginecomastia bilateral con tejido glandular circunscrito a la región retroareolar. Solicitamos una analítica sanguínea en la que destacaba lo siguiente: hemograma y bioquímica, normales; testosterona, 0,1 ng/mL (rango de referencia: <3 ng/mL); lutropina, 0,1 mUI/mL (rango de referencia: 1-8 UI/L); folitropina, 0,3 mUI/mL

(rango de referencia: 0,6-12 UI/L); globulina fijadora de hormonas sexuales, 14 nmol/l (16-100 nmol/L); sulfato de dehidroepiandrosterona, 124,4 µg/dL (30-555 µg/dL); prolactina y tirotrópina, sin alteraciones. La hormona antimülleriana era superior al límite alto detectado por nuestro laboratorio. En el estudio genético mediante secuenciación de regio-

nes codificantes e intrónicas flanqueantes del gen *ANOS-1* no se detectaron mutaciones. No se analizaron otros genes (Tabla 1).

La resonancia magnética (RM) cerebral mostró hipoplasia de los bulbos olfatorios, sin otras alteraciones (Figura 1). La ecografía abdominal resultó normal.

Tabla 1. Características clínicas, analíticas y radiológicas.

Paciente	1	2	3
Motivo de consulta	Micropene	Talla baja	Retraso puberal
Edad al diagnóstico en nuestro centro	14 + 4/12 años (sospecha: 1 año)	15 (sospecha: < 8 años)	15
Edad actual	16	18	17
Edad ósea en el momento del diagnóstico	13	13	14
Analítica basal			
LH	0,1 mUI/mL	0,7 mUI/mL	0,1 mUI/mL
FSH	0,1 mUI/mL	0,9 mUI/mL	0,2 mUI/mL
Testosterona inicial	0,1 ng/mL	0,3 ng/mL	0,2 ng/mL
Testosterona final	8,2 ng/mL	3,4 ng/mL	0,4 ng/mL
Inhibina B inicial	78 pg/mL	205 pg/mL	10 pg/mL
Inhibina B final	162 pg/mL	162 pg/mL	53 pg/mL
AMH inicial	> 23 ng/mL	> 23 ng/mL	4,9 ng/mL
AMH final	4,5 ng/mL (tras testosterona exógena)	18,9 ng/mL (tras testosterona exógena)	12,2 ng/mL
RM cerebral	Hipoplasia de los bulbos olfatorios	Agenesia de los bulbos y los tractos olfatorios, microadenoma hipofisario	Hipogenesia del cuerpo calloso, hipófisis ectópica, agenesia de los bulbos y los tractos olfatorios
Ecografía abdomino-pélvica	Normal	Normal	Atrofia del testículo izquierdo, renal sin alteraciones
Audiometría	Pendiente de estudio	Pendiente de estudio	Pendiente de estudio
Genética	<i>ANOS-1</i> normal	<i>ANOS-1</i> normal	<i>FGFR1</i>
Anosmia	Sí	Sí	Sí
Otra patología asociada	Ginecomastia	Obesidad Hipercolesterolemia	Hipospadias intervenido a los 17 meses Escroto bífido intervenido con 11 años Teste izquierdo atrófico. Alteración del comportamiento (rasgos de Asperger, TDAH) Síndrome de apnea-hipopnea del sueño Displasia vertebral (vértebra en mariposa L2, hemivértebra en T4), escoliosis, fusión de los arcos costales de la parrilla derecha
AMH: hormona antimülleriana; FSH: folitropina; LH: lutropina; RM: resonancia magnética; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.			



Figura 1. Resonancia magnética cerebral del caso 1 con síndrome de Kallmann. Hipoplasia de los bulbos y los surcos olfatorios (flecha).

En una primera fase, iniciamos tratamiento con hormona estimulante del folículo humana recombinante (rFSH) 75 UI/dos veces a la semana durante 2-4 meses. En una segunda fase proseguimos con rFSH 75-150 UI/dos veces a la semana y hormona gonadotropina coriónica humana (HCG) 250 UI/dos veces a la semana durante 6-12 meses y, finalmente, en una tercera fase administramos rFSH 150 UI/tres veces a la semana y HCG tres veces a la semana con aumento cada seis meses en función de la evolución, hasta 1.500-2.500 UI, con ascenso progresivo durante dos años (dosis final de rFSH, 150 UI/tres días a la semana y HCG 1.000 UI/ tres días a la semana). Derivamos a la unidad de reproducción asistida para la criopreservación del semen, previa a la suspensión del tratamiento durante seis meses para la comprobación de la irreversibilidad del hipogonadismo y el consiguiente inicio del tratamiento con testosterona. A los tres años de seguimiento, presentaba testes de 15 cm³, pene de 13 cm, así como adrenarquia completa y práctica desaparición de la ginecomastia, persistiendo aréolas con piel redundante y de aspecto pendular que ocasionaban alteración de la autoestima, por lo que se le remitió a cirugía y está pendiente de intervención.

Caso 2

Adolescente varón de 15 años que consultó por retraso del crecimiento, obesidad, hipercolesterole-

mía y anosmia. Había sido controlado hasta los 8 años por un médico privado por talla baja y retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo. La velocidad de crecimiento se encontraba enlentecida (4-5 cm/año), con desviación progresiva del percentil hasta situarse por debajo de p1 para la edad. La edad ósea estaba retrasada dos años con respecto a la cronológica. En un estudio analítico, el factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo 1 y la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento semejante a la insulina eran normales para su estadio puberal.

En el momento de nuestra valoración, destacaban unos testes de 4 cm³, simétricos, y micropene (7 cm). Presentaba un estadio de Tanner II, P1 sin vello pubiano y A1 sin vello axilar. Tenía un peso de 72 kg (p92) y una talla de 161,4 cm (p8), con un índice de masa corporal de 27,6 (>p99). El fenotipo era normal. Solicitamos una analítica sanguínea en la que destacaba: hemograma normal y bioquímica con colesterol, 228 mg/dL (125-200 mg/dL); lipoproteína de baja densidad, 153 mg/dL (<100 mg/dL); lipoproteína de muy baja densidad y lipoproteína de alta densidad, sin alteraciones; testosterona, 0,3 ng/mL; lutropina, 0,7 mUI/mL; folitropina, 0,9 mUI/mL; y hormona antimülleriana, por encima del límite alto detectado por nuestro laboratorio. En el estudio genético no se detectaron mutaciones en el gen *ANOS-1* y no se analizaron más genes (Tabla 1).

La RM cerebral sin y con administración de contraste intravenoso mostró un microadenoma hipofisario de 4 mm y la ausencia de bulbos olfatorios (Figura 2). Las RM realizadas en 2017, 2018 y 2021 mostraron una lesión estable de 4 mm, sin cambios. La ecografía abdominal resultó normal.

Iniciamos tratamiento con rFSH y HCG humana con ascenso progresivo durante dos años y derivamos a la unidad de reproducción asistida para la criopreservación del semen. Tras una ventana terapéutica y comprobar el descenso de los niveles séricos de testosterona, se inició el tratamiento sustitutivo con testosterona intramuscular. A los dos años y medio de seguimiento, presenta un desarrollo puberal completo con teste derecho de 20 cm³, izquierdo de 15 cm³ y pene de 11,7 cm.

Está en seguimiento, a su vez, por gastroenterología y nutrición infantil por sobrepeso e hipercolesterolemia, y actualmente recibe un tratamiento con estatinas.

Caso 3

Adolescente varón de 15 años que consultó por retraso puberal.

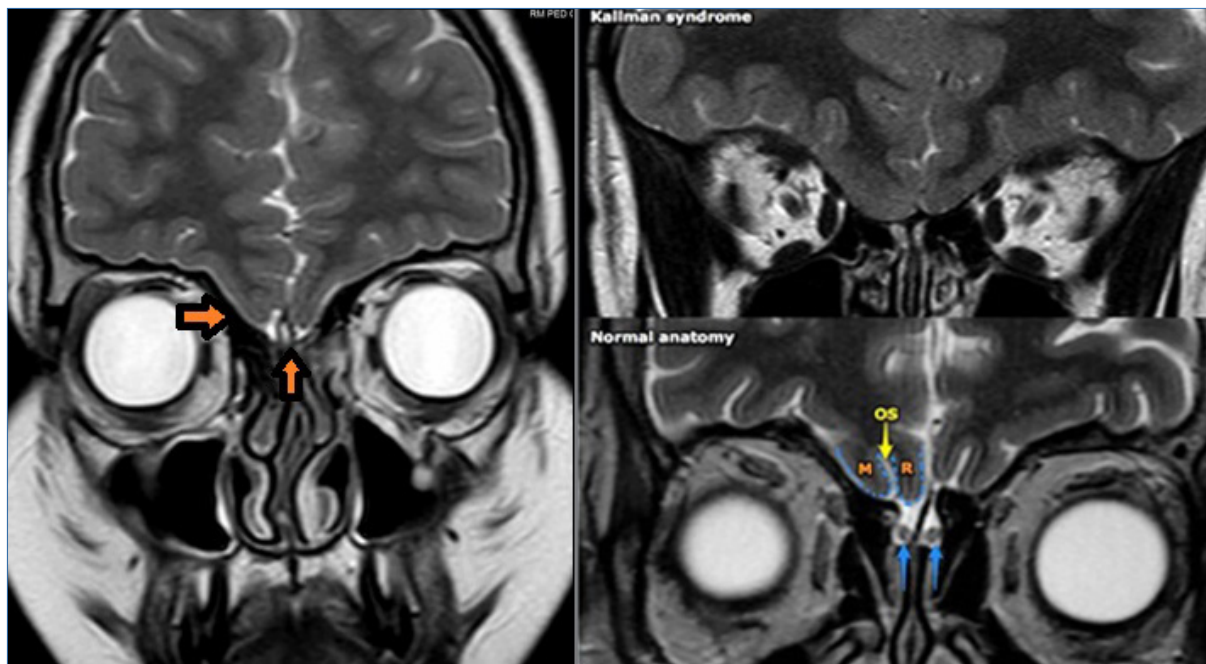


Figura 2. Resonancia magnética cerebral del caso 2 con síndrome de Kallmann. Ausencia de tractos y bulbos olfatorios (flecha). Comparación con anatomía normal (flecha azul: bulbos olfatorios, flecha amarilla-OS: surco olfatorio, R: giro recto, M: giro orbitario medial).

En el momento de nuestra valoración, presentaba testes en bolsa de 3 cm³ (izquierdo de menor volumen, 2 cm³), así como pene enterrado de longitud normal (12 cm), estadio de Tanner I, P2 con vello en la base del pene y axilarquia incipiente. El peso era de 65 kg (p73), con una talla de 160,3 cm (p6) y un índice de masa corporal de 25,3 (p99). La edad ósea (Greulich y Pyle) era de 14 años, con velocidad de crecimiento normal. El fenotipo era normal. El paciente refería pérdida del olfato. Solicitamos una analítica sanguínea en la que destacaba: hemograma y bioquímica, normales; testosterona, 0,2 ng/mL; lutropina; 0,1 mUI/mL; folitropina, 0,2 mUI/m; prolactina, corticotropina y tirotropina, sin alteraciones; inhibina B, 10 pg/mL (54-295 pg/ml); y hormona antimülleriana, 4,9 ng/mL (1,43-11,6 ng/ml). El estudio genético mediante un panel de genes candidatos para hipogonadismo hipogonadotrofo detectó una probable mutación de *novο* en el gen *FGFR1* –variante: NM_023110.2:c.2071 T>A p.(Trp691Arg)–, pero no fue posible estudiar a los padres al rechazar el estudio genético de segregación de familiares no afectados (Tabla 1).

La RM cerebral mostró hipogenesia del cuerpo calloso, hipófisis ectópica y agenesia de los bulbos olfatorios, así como una alteración morfológica cortical en la región frontal izquierda (Figura 3). La ecografía abdomino-pélvica detectó una atrofia testicular izquierda (con longitud de 8,8 mm y ecogenicidad disminuida), sin presentar alteraciones renales. La evolución confirmó que no existían otros déficits hormonales a nivel hipofisario.

Iniciamos tratamiento con rFSH y HCG humana con ascenso progresivo (hasta rFSH 150 UI/dos veces por semana y HCG humana 250 UI/dos veces por semana). En el momento actual (año y medio de tra-

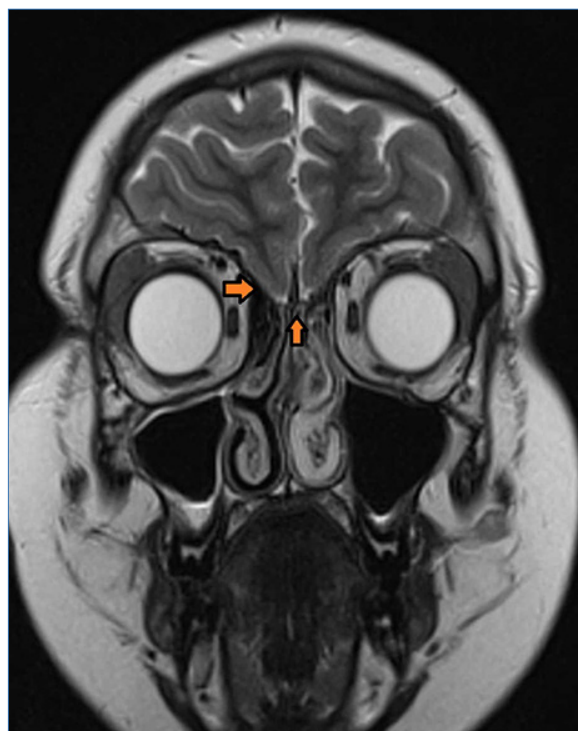


Figura 3. Resonancia magnética cerebral del caso 3 con síndrome de Kallmann. Ausencia de tractos y bulbos olfatorios (flecha).

tamiento), el teste derecho es de 12 cm³, el izquierdo, de 8 cm³, el pene está desarrollado en grosor (tamaño adulto) con longitud normal y el vello pubiano en estadio P4.

El paciente sigue control clínico de patología asociada por la unidad de neuropediatría, con buen control clínico actual. Asimismo, fue valorado por urología debido a la impresión de chorro miccional anómalo, y se objetivó un pene normal para el estadio puberal con exceso de piel prepucial que ocasionaba dicha alteración, debido a la cirugía de hipospadias en la primera infancia.

Discusión

El síndrome de Kallmann se produce por un defecto de migración de las neuronas de la hormona liberadora de gonadotropina y de las neuronas olfativas durante el desarrollo embrionario, lo que produciría un hipogonadismo hipogonadotrofo con insuficiente producción de esteroides sexuales e inadecuada gametogénesis⁽⁵⁾.

El diagnóstico inicial se basa en la sospecha clínica. En la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se realiza durante la adolescencia por un retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios como los casos que presentamos, aunque no debemos olvidar que la presencia de micropene (presente en el caso 1) o criptorquidia, nos podrían hacer pensar en el diagnóstico de un hipogonadismo hipogonadotrofo en edades más tempranas^(6,7).

Ante la sospecha clínica de un síndrome de Kallmann, debe practicarse una analítica hormonal basal, en la que unos niveles normales o disminuidos de gonadotropinas y testosterona nos orientan hacia el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrofo (Tabla 1).

El diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrofo también puede apoyarse en test de estímulo, como el test de HCG y el de hormona liberadora de gonadotropina, aunque su rendimiento en la pubertad es escaso. No podemos olvidar que el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrofo es fundamentalmente clínico, apoyándonos siempre en niveles hormonales bajos para la edad ósea del paciente y ausencia de desarrollo puberal^(8,9).

Una vez planteado el diagnóstico se deben buscar posibles anomalías asociadas. Debería realizarse una ecografía renal (el gen *ANOS1* es el único que se ha relacionado con anomalías renales, en especial con la agenesia renal unilateral), una RM cerebral (estudio de la región hipotalámico-hipofisaria y el territorio de los bulbos olfatorios) (Figuras 1-3) y estudio audiométrico en todos los pacientes⁽⁸⁾.

El tratamiento recomendado consiste en el inicio de gonadotropinas, como describimos en los tres casos presentados, para poder producir una inducción puberal fisiológica. Si tras completar el desarrollo sexual y tras la ventana terapéutica el hipogonadismo es irreversible y no produce testosterona de forma espontánea, podremos iniciar inyecciones intramusculares de testosterona cada tres semanas (o en gel diario según las preferencias de nuestro paciente), en dosis crecientes progresivas, hasta alcanzar la dosis objetivo, que se mantendrá durante la edad adulta, y requiriéndose controles periódicos en el servicio de endocrinología⁽⁸⁾.

Es de vital importancia detectar estos casos para poder tratar a estos pacientes precozmente y que consigan un desarrollo puberal completo que no condicione su fertilidad futura, constituyendo las alteraciones persistentes en el olfato una pista diagnóstica muy característica de esta entidad clínica.

Conclusiones

El pediatra debe estar familiarizado con el síndrome de Kallmann, ya que debido a su rareza y gran heterogeneidad clínica y fenotípica puede ser difícil de diagnosticar. Este síndrome se diagnostica en la mayoría de las ocasiones ante la detección de un retraso del crecimiento, un retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y/o una alteración del olfato en un adolescente varón. El pediatra podrá iniciar un tratamiento precoz que pueda normalizar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios de forma fisiológica, evitando posibles problemas de autoestima en adolescentes sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios, realizar un consejo genético precoz a la familia, así como garantizar el adecuado desarrollo de la fertilidad.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Campos Martorell A, Vega Puyal L, Clemente León M, 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;4:48-53.
2. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 2021;28:15-29.
 3. Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, Hudgins L. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:2796-801.
 4. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metab*. 2018;86:124-34.
 5. Fontecha García de Yébenes M, Hoyos Gurrea R, Iglesias Fernández C, Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan. Presentación de 2 casos clínicos. *An Pediatr*. 2009;71(1):88-9.
 6. Alnæs M, Melle KO. Kallmann syndrome. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2019;139(17).
 7. Fu CP, Lee IT. Kallmann syndrome with micropenis. *Am J Med Sci*. 2018;356(2):e23.
 8. Marhari H, Chahdi Ouazzani FZ, Ouahabi HE, Bouguenouch L. Kallmann-de Morsier syndrome: about 3 cases. *Pan Afr Med J*. 2019;18(33):221.
 9. Cañete Estrada R, Gil Campos M, Cañete Vázquez MD. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:253-66.