

PROKR2 como causa infrecuente de síndrome de Kallmann en un paciente afecto de síndrome de Cornelia de Lange

PROKR2 as an unusual cause of Kallmann syndrome in a patient with Cornelia de Lange syndrome

Sandra Jiménez Ruiz¹, Nuria Espinosa Seguí², Mari Luz Paredes Martínez³, Andrea Bailen Vergara², Manuel Roig Riu²

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Vega Baja. Servicio de Pediatría. Orihuela, Alicante (España)

² Endocrinología Pediátrica. Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante (España)

³ Sección de Radiología. Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante (España)

Resumen

El síndrome de Kallmann (SK) es una forma congénita de hipogonadismo hipogonadotrofo que asocia anosmia. Solamente el 40% de pacientes con déficit de hormona liberadora de gonadotropina tiene una mutación genética identificada, y las mutaciones que afectan a los genes *PROK2* y *PROKR2* alcanzan únicamente el 6%. La mayoría de estas alteraciones se heredan de acuerdo con un patrón mendeliano, aunque se sabe que varios de estos genes actúan de forma oligogénica; tal complejidad genética podría explicar la penetrancia incompleta y expresividad variable de la enfermedad.

Presentamos el caso de un varón de 10 años derivado a pediatría especializada por retraso psicomotor, talla baja y micropene, además de rasgos dismórficos; tras la realización de pruebas complementarias, se determina que el paciente presenta un hipogonadismo hipogonadotrofo, probablemente secundario a una mutación en heterocigosis en el gen *PROKR2* heredada de la madre, quien es portadora en homocigosis de la misma variante y no ha desarrollado la enfermedad. A su vez, el paciente también está afecto del síndrome de Cornelia de Lange, y se le diag-

nostica por estudio genético una mutación de novo en heterocigosis en el gen *NIPBL*, el más frecuentemente asociado a esta entidad. Tras la obtención del diagnóstico de SK, se inicia tratamiento con gonadotropinas, hormona estimulante del folículo humana recombinante y hormona gonadotropina coriónica humana, con buena respuesta; se consigue un aumento del volumen testicular y un crecimiento peneano; y se confirma la efectividad de la pauta de tratamiento administrada en los pacientes con SK.

Palabras clave: *PROKR2*, *NIPBL*, *síndrome de Kallmann*, *síndrome de Cornelia de Lange*, *hipogonadismo hipogonadotrofo*.

Abstract

Kallmann syndrome (KS) is a congenital form of hypogonadotropic hypogonadism with abnormal olfactory function. Only 40% of patients with GnRH deficiency have an identified genetic mutation. However, only 6% of those have mutations affecting the *PROK2* and *PROKR2* genes. Most of these alterations are inherited following a Mendelian pattern, although several of these genes are known to act oligogenically. This genetic complexity could explain the incomplete penetrance and variable expressivity of the disease.

We describe the case of a 10-year-old male referred to specialized paediatrics due to psychomotor retardation, short stature and micropenis, as well as dysmorphic features. Complementary tests revealed

Correspondencia:

Sandra Jiménez Ruiz, Endocrinología Pediátrica, Hospital Vega Baja. Servicio de Pediatría, carretera de Orihuela- Almoradi sin numero, 03314, Orihuela, Alicante, España
E-mail: sandrajimru@gmail.com
E-mail: nuriaespinosa30@yahoo.es

hypogonadotropic hypogonadism probably secondary to a heterozygous mutation in the *PROKR2* gene, inherited from his mother (homozygous carrier of the same variant without having developed the disease). In addition, our patient also suffered from Cornelia de Lange syndrome, which was diagnosed by a heterozygous mutation in the *NIPBL* gene, the one that is most frequently associated with this entity. After obtaining the diagnosis of KS, treatment with gonadotropins, rFSH and hCG was initiated, achieving an increase in testicular volume and penile growth. This confirmed the effectiveness of the treatment regimen administered in patients with KS.

Key words: *PROKR2, NIPBL, Kallmann syndrome, Cornelia de Lange syndrome, hypogonadotropic hypogonadism.*

Introducción

El síndrome de Kallmann (SK) es una forma congénita de hipogonadismo hipogonadotropo que asocia hiposmia o anosmia. La disminución de la función gonadal se debe a un defecto en la migración de las neuronas hipotalámicas que sintetizan la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) desde la placoda olfatoria durante el desarrollo embrionario. El déficit de GnRH provoca disminución de los niveles de gonadotropinas y de esteroides sexuales, lo que conduce a una falta de maduración sexual y ausencia de características sexuales secundarias.

El fenotipo reproductivo puede variar desde hipogonadismo grave con criptorquidia o micropene hasta reversión del hipogonadotropismo. Las características asociadas incluyen labio leporino, paladar hendido, agenesia dental, pérdida auditiva, sincinesias, escoliosis, agenesia renal, anomalías en el movimiento de los ojos y ataxia⁽¹⁾.

Se han realizado estimaciones variables y escasas sobre la incidencia; un estudio en Finlandia estima que la incidencia es de 1 / 48.000. Es una condición genética, y, con frecuencia ligada al cromosoma X, lo que provoca mayor prevalencia en varones. Aproximadamente 1 de cada 30.000 hombres tiene la enfermedad en comparación con 1 de cada 125.000 mujeres⁽²⁾.

Sólo el 40% de los pacientes con déficit aislado de GnRH tiene una mutación genética identificada. Mientras que algunos genes causan principalmente SK, otros sólo causan hipogonadismo hipogonadotropo normósmico idiopático existiendo otra mayoría de genes que causan ambas formas (genes superpuestos).

Si bien en la mayoría la herencia sigue un patrón mendeliano, se conoce que varios de estos genes

interactúan de manera oligogénica y la mayoría de ellos actúan en las vías del neurodesarrollo y neuroendocrinas; algunos de ellos también desempeñan el papel de genes modificadores. Tal complejidad genética puede explicar la penetrancia incompleta y la expresividad variable de esta enfermedad. Entre ellos destacan *KAL1, NSMF, FGFR1, FGF8, FGF17, IL17RD, PROK2, PROKR2, HS6ST1, CHD7, WDR11, SEMA3A, TUBB3, SOX10, GnRH1, GnRHR, KISS1, KISS1R, TAC3, TACR3, LEP* y *LEPR*⁽³⁾.

PROK2 y *PROKR2* constituyen el 6%, y ambos se asocian a la neurogenia de los bulbos olfatorios y a la migración de las células neuronales olfatorias⁽⁴⁾.

El diagnóstico de SK suele retrasarse a la adolescencia en relación con un retraso de la pubertad, y se encuentran niveles de testosterona, lutropina y folitropina bajos, con niveles de prolactina adecuados. La resonancia magnética de alta resolución puede confirmar hipoplasia o aplasia de los bulbos olfatorios, aunque no siempre se correlaciona con el estado clínico de la función olfatoria, por lo que el diagnóstico de anosmia debe confirmarse con pruebas funcionales y una anamnesis detallada.

El tratamiento oportuno para inducir la pubertad puede ser crucial para la salud sexual, ósea y metabólica y para la minimización de los efectos psicológicos asociados. El régimen de tratamiento depende principalmente de si el objetivo es desarrollar características sexuales secundarias o también inducir la fertilidad⁽⁵⁾.

Se han propuesto protocolos de tratamiento en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito, utilizados en el SK, que incluyen un pretratamiento con hormona estimulante del folículo humana recombinante (rFSH) durante dos meses seguido de terapia combinada con rFSH y hormona gonadotropina coriónica humana (HCG)⁽⁶⁾.

El síndrome de Cornelia de Lange es un trastorno del desarrollo hereditario dominante poco frecuente con una prevalencia estimada de 1 de cada 10.000 / 30.000 recién nacidos vivos, sin predominio racial ni diferencias por sexos. Se han descrito mutaciones heterocigotas en varios genes (*NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, BRD4, HDAC8* y *ANKRD11*) que contribuyen al síndrome, siendo el gen *NIPBL*, que codifica un componente del complejo de cohesión, responsable de aproximadamente del 70% de los casos⁽⁷⁾.

En la mayoría de las ocasiones, este síndrome se produce como resultado de nuevas mutaciones genéticas en individuos sin antecedentes familiares, aunque se han descrito casos de mosaicismo germinal⁽⁸⁾.

Se trata de un trastorno multisistémico con variaciones fenotípicas amplias. Los rasgos faciales característicos incluyen braquicefalia, sinofridia, vello facial e hirsutismo generalizado con pestañas largas y rizadas; los individuos afectados pueden presentar microcefalia, dientes pequeños y espaciados de erupción tardía, labio superior delgado con comisuras deprimidas, paladar hendido, puente nasal hundido, surco nasolabial largo, pabellones auriculares de implantación baja y cuello corto. A nivel oftalmológico, asocian ptosis, nistagmo y miopía. Las anomalías musculoesqueléticas de los miembros inferiores incluyen sindactilia del segundo espacio interdigital, oligodactilia, ausencia de tibia, micromelia, metatarso aducto, enfermedad de Legg-Perthes y escoliosis. El hallazgo más característico en las extremidades superiores es la hipoplasia radiocubital bilateral; también asocian focomelia, ausencia de uno o más dedos y coaliciones carpianas. A nivel visceral pueden presentar reflujo gastroesofágico o estenosis pilórica, cardiopatías congénitas, alteraciones auditivas, anomalías urinarias y anomalías genitales, como criptorquidia, hipospadias o micropene. Entre las manifestaciones neurológicas destacan el retraso mental y del lenguaje o la hiper-tonía. A nivel endocrino, puede existir disfunción en la secreción de gonadotropinas y de prolactina, retraso del crecimiento pre- y posnatal y retraso en la maduración ósea⁽⁹⁾.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la identificación genética de una variante patogénica en individuos con manifestaciones clínicas compatibles.

El tratamiento se ha de individualizar en función de las características clínicas de cada paciente con evaluación del desarrollo psicomotor y de las habilidades comunicativas⁽¹⁰⁾.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de origen marroquí, con barrera idiomática lo que nos dificulta hacer una precisa anamnesis, recién llegado a España a los 9 años y remitido a endocrinología por criptorquidia derecha y a neurología por retraso psicomotor; además, presenta un interrumpido seguimiento en consultas por múltiples viajes a su país de origen, lo que retrasó aún más el diagnóstico y el tratamiento.

1. Antecedentes personales y familiares

Como antecedentes personales, destaca un embarazo de curso normal probablemente a término con peso en el nacimiento menor de 2 kg, desconocido con exactitud, sin otros antecedentes perinatales de interés. Desarrollo psicomotor: inicia deambula-

ción después de los 18 meses, lenguaje con monosílabos a partir de los 24 meses con buena evolución posterior; asocia trastorno fonológico que mejora tras la escisión del frenillo lingual; adquiere la lectoescritura a los 9 años.

No tiene antecedentes familiares de consanguinidad ni de retraso psicomotor en sus dos hermanos.

Se obtiene consentimiento informado para la publicación de los datos clínicos e iconográficos.

2. Exploración física

Destacan ya en la primera visita a los 9 años los rasgos dismórficos, la alteración del perímetro cefálico y, en menor medida, la talla baja. Somatometría: peso, 30 kg (-0,67 desviaciones estándar [DE]); talla, 127 cm (-2,07 DE); y perímetro cefálico, 49 cm (-3,34 DE).

El paciente presenta facies tosca con protrusión ocular, ptosis palpebral derecha, sinofridia con cejas triangulares tupidas, pestañas largas, puente nasal ancho, *filtrum* prominente, pabellones auriculares grandes de implantación baja, manchas hipocrómicas en ambas regiones temporales, braquimetacarpia, pliegue palmar único, clinodactilia del quinto dedo, braquimetatarsia, criptorquidia derecha con teste en canal inguinal alto y micropene de 2 cm. El estadio de Tanner es P1G1 (testes prepuberales, 3 y 2 cm³) (Figura 1).

En el resto de la exploración física no se hallan hallazgos patológicos.

3. Exploraciones complementarias

Se solicita un estudio analítico general de talla baja en el que se obtienen valores normales incluso para la hormona del crecimiento, por lo que pensamos que la talla baja podría estar asociada a un cuadro sindrómico en el paciente, ya que su talla diana es de 176 cm.

Se solicita también un estudio general hormonal que es normal a los 9 años y 7 meses (tirotropina, tiroxina libre, prolactina, corticotropina y cortisol), salvo los niveles de gonadotropinas basales bajos (lutropina y folitropina) para el estadio de Tanner I: lutropina, 0,07 UI/L, y folitropina, 0,6 UI/L; y testosterona total, 0,1 ng/ml, por lo que ampliamos el estudio de hipogonadismo.

Se confirma por ecografía la criptorquidia testicular con un teste derecho en canal inguinal alto, aunque con una estructura normal, y un teste izquierdo sin alteraciones.



Figura 1. Fenotipo. a) Sinofridia con cejas triangulares tupidas, ptosis palpebral derecha, pestañas largas, puente nasal ancho, *filtrum* largo, pabellones auriculares de implantación baja. b) Braquimetatarsia. c) Braquimetacarpia.

Se realiza un test largo de estimulación con HCG (Profasi) a los 11 años como método diagnóstico y terapéutico del micropene, con 1.000 UI intramusculares dos veces a la semana durante tres semanas, con aumento de la concentración de testosterona basal de 0,12 ng/mL a 1,58 ng/mL, lo que confirmó la integridad de la síntesis de testosterona, aunque sin aumento del tamaño del pene.

Se remite a urología para orquidopexia por criptorquidia derecha.

Además, no se realiza ningún test de estimulación con GnRH (Luforan) para completar el estudio de gonadotropinas, ya que el paciente viaja nuevamente a Marruecos y se pierde el contacto durante casi cuatro años.

A su vez, en consultas externas de neuropediatría se solicitan estudios genéticos por retraso psicomotor e intelectual, y se obtiene un cariotipo 46,XY normal y un CGH-array sin alteraciones. En cuanto a las pruebas de imagen, se realiza una tomografía computarizada en la que únicamente destaca un pólipo esfenoide izquierdo y una resonancia magnética en la que se aprecia una megacisterna magna, variante Dandy-Walker. Se completan las pruebas complementarias con un rastreo metabólico y se obtiene un resultado normal.

Ante los rasgos fenotípicos y analíticos que confirman un hipogonadismo hipogonadotrópico, se solicita un estudio genético dirigido para síndrome de Cornelia de Lange y para SK, con resultado positivo en ambos.

Para el síndrome de Cornelia de Lange, se detecta una mutación en heterocigosis de la variante c.8326dup p.(Ile2776Asnfs*7) en el gen *NIPBL*. La variante detectada es un cambio de tipo frameshift (mutación con cambio del marco de lectura) que predice la sustitución de un aminoácido isoleucina por asparagina en la posición 2776 de la proteína que, debido al desplazamiento de la pauta de lectura, origina un codón de parada prematuro siete aminoácidos después. Esta variante se considera como probablemente patogénica tras la aplicación de predictores bioinformáticos y al encontrarse descrita en bases de datos clínicos. Otros genes estudiados son *SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8* y *RAD21*.

Para el síndrome de Kallmann: se identifica la presencia en heterocigosis de la variante c.253C>T (p.Arg85Cys) en el gen *PROKR2*. La variante detectada es un cambio de tipo missense (mutación con cambio de sentido) que produce la sustitución de un aminoácido altamente conservado arginina por cisteína en la posición 85 de la proteína, que afecta a varios dominios funcionales. Ha sido descrita como variante probablemente patogénica tras la aplicación de predictores bioinformáticos y al encontrarse descrita en bases de datos clínicos, de frecuencia poblacional, en artículos científicos de pacientes afectados de SK y en un estudio funcional in vitro en el que se concluye que la variante afecta a vías de señalización, pero con efectos leves^(11,12). Otros genes estudiados fueron *ANOS1*, *CHD7*, *DUSP6*, *FEZF1*, *FGF17*, *FGF8*, *FGFR1*, *FLRT3*, *FSHB*, *GNRH1*, *GNRHR*, *HESX1*, *HS6ST1*, *IL17RD*, *KISS1*, *KISS1R*, *LHB*, *NR0B1*, *NSMF*, *POLR3B*, *PROK2*, *SEMA3A*, *SPRY4*, *TAC3*, *TACR3* y *WDR11*.

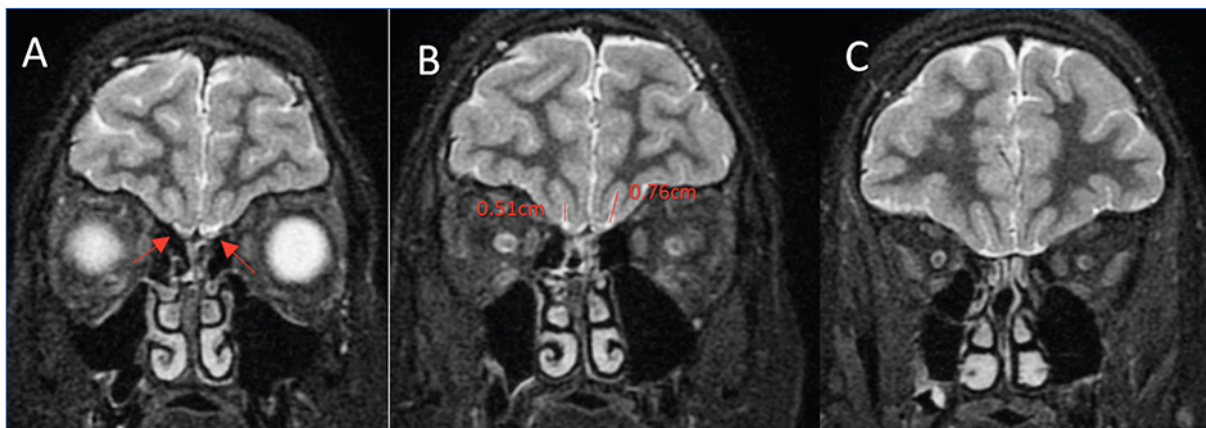


Figura 2. Ausencia/atrofia de bulbos y cintillas olfatorias. Resonancia magnética, cortes coronales potenciados en T₂. a) Bulbos olfatorios atróficos. b) Surcos olfatorios patológicos < 8 mm. c) Ausencia de cintillas olfatorias.

Tras confirmarse el SK por genética, realizamos un test del olfato con resultado de anosmia y solicitamos resonancia magnética de los bulbos olfatorios; se realizan secuencias coronales potenciadas en T₂ en las que se aprecian bulbos olfatorios atróficos (Figura 2a, a la altura del globo ocular y la *crista galli*), y surcos olfatorios patológicos izquierdo y derecho de 7 y 5 mm, respectivamente (Figura 2b, tangencial al margen posterior del globo ocular), y no apreciación de cintillas olfatorias (Figura 2c). Se consideraron patológicos unos surcos olfatorios menores de 8 mm (Figura 3).

Ampliamos el estudio de SK a ambos padres, para consejo genético. Se confirma en la madre la presencia en homocigosis de la variante probablemente patogénica c.253C>T (p.Arg85Cys) en el gen *PROKR2* y no se detecta la mutación en el gen *NIP-*

BL. El estudio genético paterno es negativo para ambas mutaciones. Por lo tanto, se concluye que la variante c.8326dup p.(Ile2776Asnfs*7) en el gen *NIPBL*, identificada en el paciente, y responsable del síndrome de Cornelia de Lange, era de *novo*.

Ampliamos los estudios complementarios ajustados a los dos síndromes referidos por el estudio genético: la valoración otorrinolaringológica, la ecografía renal y la valoración cardiológica (ecocardiograma y electrocardiograma) obtienen resultados dentro de la normalidad.

4. Tratamiento y evolución clínica

A los 10 años, tras valoración por urología por la criptorquidia, se indica tratamiento quirúrgico y se realiza

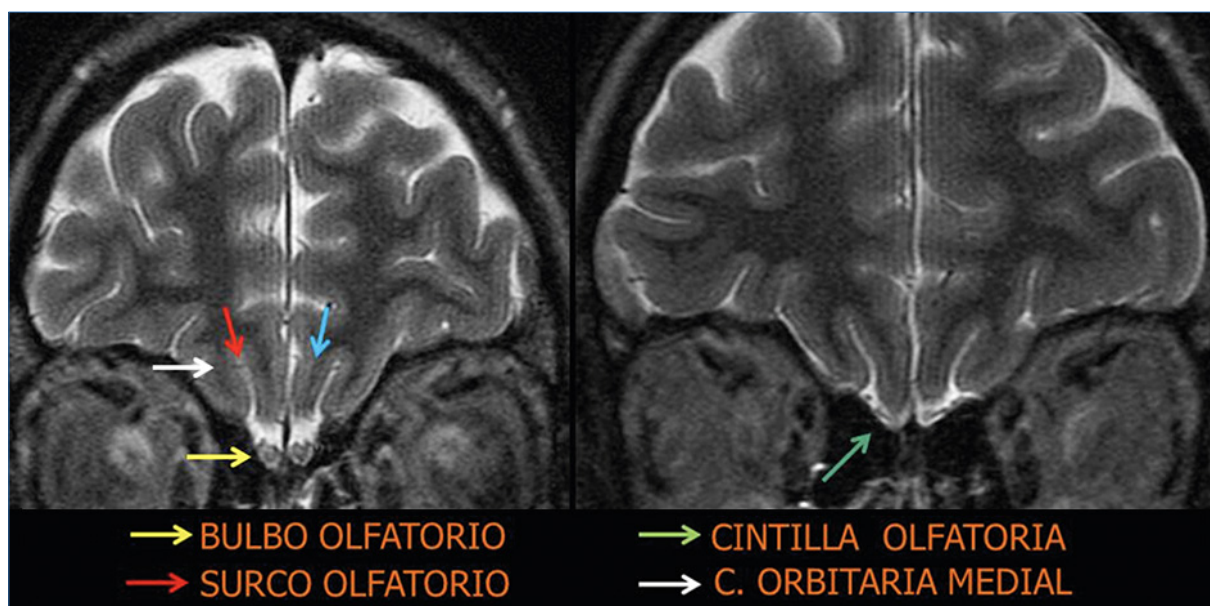


Figura 3. Vía olfatoria intracraneal normal. Resonancia magnética, cortes coronales potenciados en T₂. Estructuras normales de la vía olfatoria intracraneal.

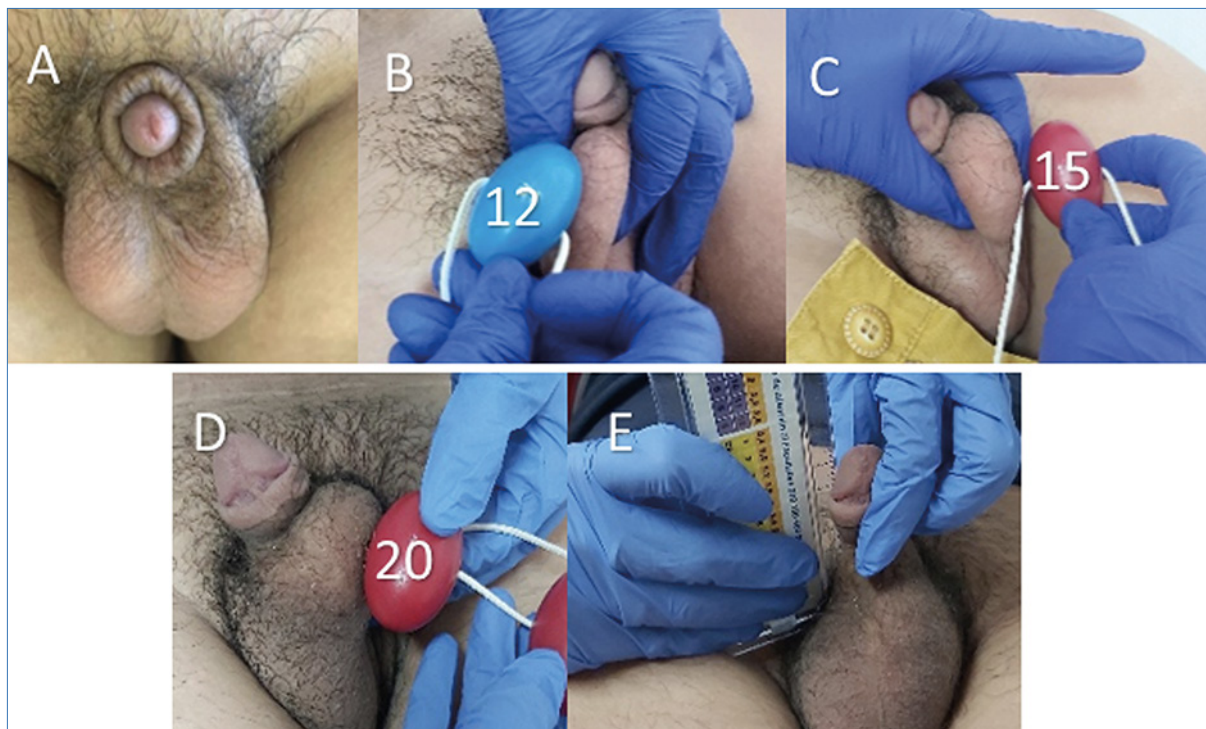


Figura 4. Progresión de la pubertad tras el tratamiento. a) Genitales pretratamiento, testes de 8 y 10 cm³ con pene de 5 cm. b) Teste derecho de 12 cm³ tras la segunda fase. c) Teste izquierdo de 15 cm³ tras la segunda fase. d) Ambos testes de 20 cm³ en la tercera fase. e) Pene de 8,5 cm en la tercera fase.

orquidopexia del teste derecho con buena evolución quirúrgica posterior. Presenta también enuresis nocturna en seguimiento por nefrología y reflujo gastroesofágico.

En cuanto al tratamiento médico, tras el diagnóstico de micropene a los 10 años, se inicia la aplicación de gel de testosterona con escasa respuesta y posteriormente un tratamiento con inyecciones intramusculares de testosterona según pauta de micropene, 25 mg cada tres semanas durante cuatro meses, sin respuesta tras dos tandas.

A los 13 años, recién llegado de Marruecos, vuelve a acudir a consulta, edad en la que presenta estadio de Tanner II P2G2 (pene de 2,5 cm y testes de 4 cm³, ambos en la bolsa escrotal tras la orquidopexia). En ese momento habla castellano y sabe realizar operaciones matemáticas sencillas, como sumas y restas, con dificultad para la multiplicación.

A los 15 años observamos una pubertad lentamente evolutiva con estadio de Tanner III (testes derecho e izquierdo de 8 y 10 cm³, respectivamente, y micropene de 5 cm), edad ósea acorde con la edad cronológica, y gonadotropinas (folitropina, 2,9 UI/L; y lutropina, 2,2 UI/L) y testosterona (1,34 ng/mL) dentro del rango de normalidad para Tanner III en el estudio hormonal.

A los 15 años, ante la lenta evolución de la pubertad, con micropene y con volumen testicular inferior al correspondiente por las edades ósea y cronológica, acompañado del diagnóstico genético de SK, se decide el inicio de tratamiento con gonadotropinas, administrando rFSH y HCG en tres fases, con el fin de completar los caracteres sexuales secundarios (aumentando el volumen testicular y con ello el tamaño del pene) y conseguir fertilidad.

En la primera fase se administran 75 UI de rFSH dos veces por semana durante dos meses. En la segunda fase se administran 150 UI de rFSH dos veces por semana en función del nivel de inhibina B y 250 UI de HCG dos veces por semana durante seis meses. En la tercera fase, como la edad ósea es superior a 14 años, se administran 150 UI de rFSH tres veces por semana; en cuanto a la HCG, se administran 500 UI tres veces por semana durante 6-12 meses.

Antes del inicio del tratamiento (15 años y 6 meses), el paciente presenta un teste derecho de 8 cm³ y un izquierdo de 10 cm³, un pene de 5 cm y una voz infantil, y unos niveles de testosterona y de inhibina B de 1,34 ng/mL y 170 pg/mL, respectivamente. Tras dos meses de tratamiento llega a la segunda fase con ambos testes de 10 cm³ y un pene de 6,5 cm (+1,5 cm), una edad ósea de 15,5-16 años y una voz infantil. Tras finalizar la segunda fase de tratamiento (con 16 años y dos meses), el paciente presenta unos testes de 12 y 15 cm³, un pene de 7,5 cm (+2,5 cm), una voz grave y

una inhibina B de 229 pg/mL. Tras cuatro meses de tratamiento, en la tercera fase presenta ambos testes de 20 cm³, un pene de 8,5 cm y una voz más grave, y unos niveles de testosterona y de inhibina B de 1,3 ng/mL y 244 pg/mL, respectivamente (Figura 4).

Seguirá tratamiento con gonadotropinas hasta finalizar la pauta, momento en el que se realizará un seminograma para la valoración de la capacidad reproductiva del paciente.

Discusión y conclusiones

Un gran porcentaje de los casos de SK se presentan de forma esporádica aunque en otras ocasiones son claramente familiares. Los modelos de herencia familiar más frecuentes son los ligados al cromosoma X y relacionados con el gen *KAL1*; el resto de las mutaciones suele heredarse con patrón autosómico recesivo o dominante. En nuestro caso, el patrón de herencia es autosómico dominante, ya que la madre es portadora de la misma mutación que el paciente, aunque pensamos que debido a la heterogeneidad clínica no padece la enfermedad y en el padre no se describe la mutación⁽¹³⁾.

Los genes *PROK2* y *PROKR2* codifican la proteína prokineticina 2 y su receptor respectivamente; prokineticina 2 se une al receptor en la superficie celular desencadenando una serie de señales que regulan diversas funciones celulares. Se ha demostrado que intervienen en el desarrollo de los bulbos olfatorios y en la migración de neuronas que sintetizan la GnRH⁽¹¹⁾.

La mayoría de estas mutaciones son de sentido erróneo y pueden presentarse en individuos sanos por lo que generan incertidumbre sobre su papel en la enfermedad, debido a la falta de una clara correlación genotipo-fenotipo.

En este artículo describimos una madre fenotípicamente normal (sin alteraciones del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal), homocigota para c.253C>T (p. Arg85Cys) en el gen *PROKR2*; mientras que su hijo afecto de SK es heterocigoto para la misma mutación.

Estos datos podrían sugerir, teniendo en cuenta la bibliografía revisada, que es poco probable que la variante identificada esté implicada de forma aislada en esta patología y que deberían existir otros factores genéticos o modificadores ambientales que hayan afectado a la etiología de esta entidad⁽¹⁴⁾. Además, el paciente presenta el síndrome de Cornelia de Lange, que también podría influir en el fenotipo de hipogonadismo.

Una vez diagnosticado, es imprescindible iniciar una pauta de tratamiento con el fin de minimizar las

comorbilidades asociadas a esta patología. Nuestro objetivo fue inducir la virilización, conseguir una función sexual normal, promover el crecimiento y la salud ósea y abordar problemas sobre el bienestar psicológico.

La inducción a la pubertad en adolescentes varones con hCG en monoterapia o con hCG más rFSH en terapia combinada produce crecimiento testicular y mejoría de la fertilidad en comparación con una terapia con testosterona únicamente. Si el paciente muestra un inicio espontáneo del desarrollo puberal, se puede comenzar con hCG en monoterapia, agregándose al tratamiento folitropina en los casos en los que exista azoospermia tras 6-12 meses desde el inicio del tratamiento. La inducción temprana de la espermatogonia puede aumentar la capacidad de producción de espermatozoides, y la hCG en monoterapia es teóricamente menos eficaz que la terapia combinada de hCG y rFSH. El pretratamiento con folitropina puede aumentar el número de células de Sertoli antes de la exposición a la hCG y, por lo tanto, tiene el potencial de mejorar los resultados sobre la fertilidad^(15, 16).

En el caso de nuestro paciente se optó por una terapia combinada de rFSH y hCG, consiguiendo un aumento del volumen testicular de hasta de 12 cm³ y un crecimiento peneano de hasta de 3,5 cm, confirmando la efectividad de la pauta de tratamiento administrada.

Además, llama la atención, en lo referente al caso clínico, que también se encontró otra mutación genética de *novo* en heterocigosis responsable del síndrome de Cornelia de Lange, c.8326dup (p. Ile2776Asnfs*7) en el gen *NIPBL* en el mismo paciente; hecho que podría influir además en el fenotipo de hipogonadismo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©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. Sonne J, Lopez-Ojeda W. Kallmann syndrome. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 13 de nov-

- iembre de 2020]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538210/>.
- Laitinen E-M, Vaaralahti K, Tommiska J, Eklund E, Tervaniemi M, Valanne L, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:41.
 - Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism.* 2018;86:124-34.
 - Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Front Endocrinol.* 2014;5:109.
 - Kim SH. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: past, present, and future. *Endocrinol Metab Seoul Korea.* 2015;30(4):456-66.
 - Sato N, Hasegawa T, Hasegawa Y, Arisaka O, Ozono K, Amemiya S, et al. Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Pediatr Endocrinol Case Rep Clin Investig Off J Jpn Soc Pediatr Endocrinol.* 2015;24(2):37-49.
 - Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard A-M, Deardorff MA, Gillett PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet.* 2018;19(10):649-66.
 - Leanza V, Rubbino G, Leanza G. Case report: atypical Cornelia de Lange syndrome. *F1000Res.* 2014;3:33.
 - Cheung K, Upton J. Cornelia de Lange syndrome. *J Hand Surg.* 2015;40(12):2501-3.
 - Cox KH, Oliveira LMB, Plummer L, Corbin B, Gardella T, Balasubramanian R, et al. Modeling mutant/wild-type interactions to ascertain pathogenicity of PROKR2 missense variants in patients with isolated GnRH deficiency. *Hum Mol Genet.* 2018;27(2):338-50.
 - Dodé C, Rondard P. PROK2/PROKR2 signaling and Kallmann syndrome. *Front Endocrinol.* 2013;4:19.
 - Sbai O, Monnier C, Dodé C, Pin J-P, Hardelin J-P, Rondard P. Biased signaling through G-protein-coupled PROKR2 receptors harboring missense mutations. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2014;28(8):3734-44.
 - Sejnau JE, Céspedes C, Pérez Niño JF, Suárez C. Síndrome de Kallmann. Revisión sistemática de la literatura. *Urol. Colomb.* 2010;XIX(3):85-94.
 - McCormack SE, Li D, Kim YJ, Lee JY, Kim S-H, Rapaport R, et al. Digenic inheritance of PROKR2 and WDR11 mutations in pituitary stalk interruption syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2501-7.
 - Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):R229-39.
 - Silveira LFG, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1781-8.