



Amenorrea primaria y síndrome de Kallmann

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Universidad Autónoma de Barcelona
Unidad docente: Vall d'Hebron
Grado en Medicina y Cirugía

Autor: María Fernández Blanco. NIU: 1310977
Tutor: Dr. Julio Herrero

BARCELONA, 19 DE MAYO 2017.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a mi tutor, el Dr. Herrero por la ayuda prestada durante la realización de este trabajo y también me gustaría dar las gracias al Dr. Baro por su ayuda e información sobre el síndrome de Kallmann.

Índice

Agradecimientos	2
Resumen	2
Abstract	2
Amenorrea primaria	3
Amenorreas por obstrucción del tracto de salida	3
Amenorreas de origen uterino	3
Amenorreas de origen ovárico	3
Amenorrea hipofisaria.....	4
Diagnóstico	5
Síndrome de Kallmann	6
Historia	6
GnRH	6
Fisiopatología	7
Manifestaciones clínicas	8
Hipogonadismo	8
Anosmia	9
Otros síntomas.....	9
Herencia y genes implicados en el síndrome de Kallmann	10
Diagnóstico del síndrome de Kallmann	12
Pruebas diagnósticas	14
Tratamiento	15
Bibliografía	18

Resumen

La amenorrea primaria es un motivo de consulta común en ginecología y puede deberse a una gran variedad de etiologías. Un caso peculiar y que en muchas ocasiones es difícil llegar a su diagnóstico por la poca frecuencia, y las variedades fenotípicas entre diferentes pacientes es el síndrome de Kallmann. Este síndrome da lugar a un hipogonadismo hipogonadotrofo asociado a anosmia debido a un fallo en la migración de las neuronas de GnRH durante el periodo embrionario. Se han descrito diferentes genes con distintos patrones de herencia que explican agregación familiar en muchos casos, como sería el gen Kal 1, de herencia ligada al cromosoma X, pero la mayoría se deben a mutaciones esporádicas o en genes aún desconocidos. Su diagnóstico debe plantearse tras una amenorrea hipogonadotropa sin alteraciones visibles en hipotálamo e hipófisis o tras una amenorrea en la que nos mencionan que la paciente carece de sentido del olfato.

Abstract

Primary amenorrhoea is a common reason for consultation in gynecology and may be caused by a wide variety of etiologies. An unusual case, which in many cases is difficult to diagnose because of its infrequency and the phenotypic varieties among different patients, is the Kallmann syndrome. This syndrome results in hypogonadotropic hypogonadism associated with anosmia due to a failure in the migration of GnRH neurons during the embryonic period. Different genes have been described with different inheritance patterns that explain familial aggregation in many cases, such as the Kal 1 gene, which has X-linked inheritance, but most are due to sporadic or unknown gene mutations. We should consider this diagnosis in case there is a patient with a hypogonadotropic amenorrhoea with no visible alterations in the hypothalamus and pituitary gland or when the patient with amenorrhoea has a lack of sense of smell.

Amenorrea primaria

Se define amenorrea primaria como la falta de menstruación a los 16 años de edad con los caracteres sexuales secundarios desarrollados o la ausencia de menstruación y del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios a los 14 años de edad.

Ante este síntoma siempre deben descartarse causas fisiológicas como la presencia de embarazo. Una vez descartado, existen muchas etiologías posibles, pero pueden clasificarse según el origen de la alteración en amenorreas de hipotalámicas, amenorreas hipofisarias, amenorreas ováricas o amenorreas debidas a anomalías genitales.

Amenorreas por obstrucción del tracto de salida: podría deberse a un himen imperforado o a la presencia de membranas como el septo vaginal transversal completo (1). En estos casos los niveles de gonadotropinas son normales.

Amenorreas de origen uterino: se deben a alteraciones en el útero que pueden ir desde su ausencia hasta alteraciones del tejido endometrial que puede ser por radiación pélvica durante la infancia por alguna neoplasia o infecciones que pueden dar lugar a síndrome de Asherman. Un ejemplo de amenorrea será la agenesia de los conductos de Müller, donde el tercio superior de la vagina y el útero no se diferencian durante la embriogénesis, pero las gónadas son ovarios; otro ejemplo es el síndrome de insensibilidad a andrógenos o síndrome de Morris, donde el cariotipo es XY, pero debido a la resistencia a andrógenos y la conversión periférica de estrógenos desarrollarán los senos. En el primer ejemplo los niveles de estrógenos serán normales mientras que, en el segundo ejemplo, estos niveles estarán disminuidos y tendrá niveles de testosterona igual que un varón (2).

Amenorreas de origen ovárico: en estos casos las gonadotropinas estarán elevadas puesto que la hipófisis funciona correctamente, pero los niveles de estrógenos estarán disminuidos porque los ovarios no son capaces de realizar su función, dando lugar a un hipogonadismo hipergonadotrofo (1). Dentro de este grupo se encuentran las disginesias

gonadales, que pueden deberse a diversas anomalías cromosómicas como el síndrome de Turner o el síndrome de Swyer. También puede haber insuficiencia ovárica prematura, por síndromes poliglandulares autoinmunes o cáncer infantil que ha requerido irradiación pélvica como el tumor de Hodking (3). Por último, destacar que estas amenorreas ováricas pueden producirse por resistencia de los ovarios a la acción de las gonadotrofinas. También pueden darse amenorreas debido al síndrome del ovario poliquístico, pero en este caso tanto los niveles de estrógenos como de gonadotrofinas suelen ser normales y se caracteriza por un hiperandrogenismo, esta es la causa más frecuente de amenorrea secundaria, pero es raro como primaria (3).

Amenorrea hipofisaria: en estos casos, los niveles de FSH y LH estarán disminuidos pero la secreción de GnRH por parte del hipotálamo será normal. En muchas ocasiones, las amenorreas de origen hipofisario se acompañan de déficits de las otras hormonas que produce la glándula como la GH, ACTH o TSH, dando lugar a un hipopituitarismo. Un ejemplo serían las lesiones tumorales de la hipófisis, traumatismos, los antecedentes de radiación craneal o el síndrome de Sheehan, pero que cursa normalmente con amenorrea secundaria. Otra causa frecuente de amenorrea hipofisaria es la hiperprolactinemia, debido a micro o macroprolactinomas o el síndrome de la silla turca vacía.

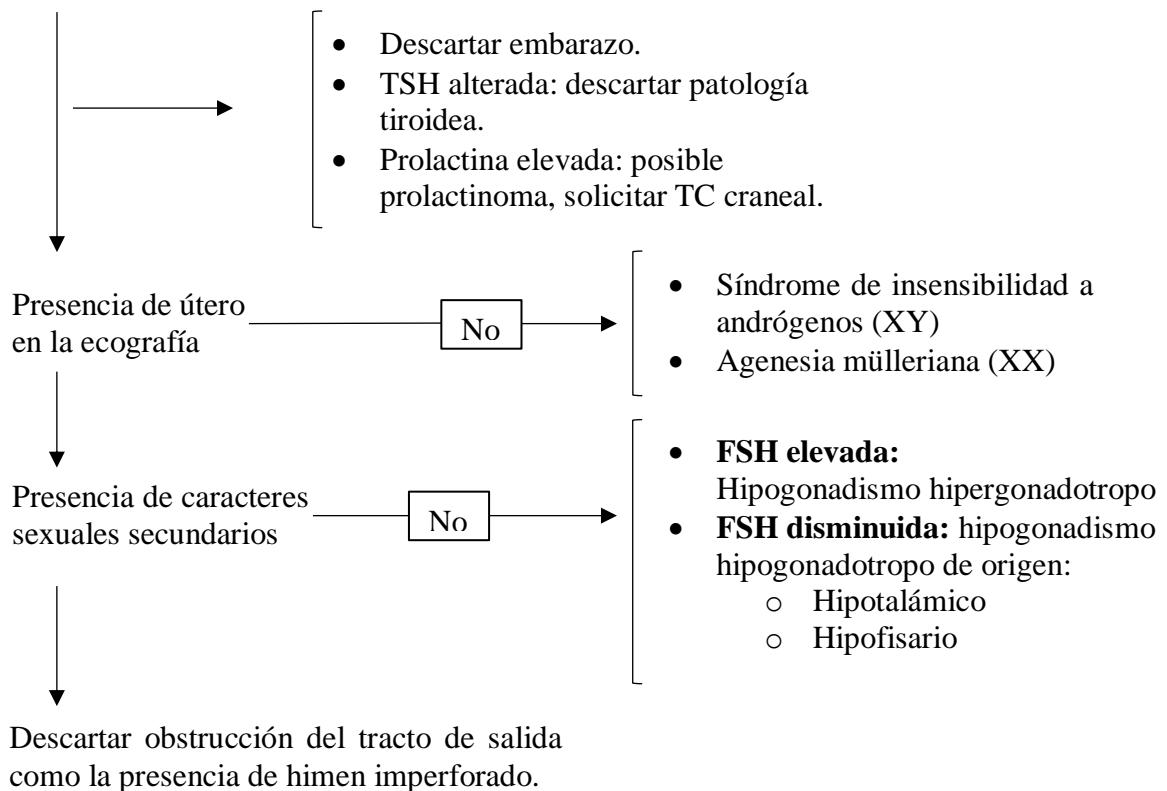
Amenorrea hipotalámica: se produce por una alteración en la síntesis o secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas o GnRH. Esto dará lugar a unos niveles bajos de GnRH, de ambas gonadotrofinas (FSH y LH) y a un hipoestrogenismo que se conoce como hipogonadismo hipogonadotrófico (1). Este tipo de amenorreas pueden deberse a lesiones en la zona del hipotálamo que afecten al núcleo arcuato e interfieran con la secreción pulsátil de GnRH, ya sea por traumatismos, antecedentes de radiación craneal, infecciones (meningitis tuberculosa, abscesos de la base, etc.), lesiones tumorales y enfermedades sistémicas como la sarcoidosis. También pueden darse por causa

funcionales, ya que el estrés, el exceso de ejercicio o la falta de alimentación y pérdida de peso como en la anorexia nerviosa, pueden dar lugar a amenorreas hipotalámicas. Por último, también pueden ser de causa genética, donde es importante destacar el Síndrome de Kallmann, una enfermedad poco frecuente, que se da en 1 de cada 50.000 mujeres aproximadamente, y se caracteriza por la presencia de un hipogonadismo hipogonadotropo asociado a anosmia. Este síndrome que se explicará a continuación se debe a la ausencia de GnRH por una alteración durante el desarrollo embrionario.

Diagnóstico

En una paciente con amenorrea primaria es importante realizar una historia clínica y una exploración física detalladas. También se debe solicitar un test de embarazo y los niveles de FSH, LH, TSH, prolactina y una ecografía pélvica. Ante los resultados de las exploraciones y pruebas complementarias solicitadas se puede seguir el siguiente esquema diagnóstico:

Amenorrea primaria



Síndrome de Kallmann

El síndrome de Kallmann es una alteración genética que se caracteriza por la presencia de hipogonadismo hipogonadotrofo con anosmia, debido a un desarrollo anómalo de las neuronas productoras de GnRH. Se trata por tanto de mujeres que acuden a consulta normalmente por amenorrea primaria y sin desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Este síndrome tiene lugar en aproximadamente 1 de cada 10.000 recién nacidos varones y 1 de cada 50.000 mujeres (4).

Historia

El síndrome de Kallmann fue descrito por primera vez por Aurelio Maestre de San Juan en 1849 quien constató la falta de desarrollo del pedículo olfatorio en una autopsia practicada a un varón con hipogonadismo (5). Sin embargo, fue Franz Jozef Kallmann quien describió la enfermedad en 1944, realizando un estudio sobre la aparición de hipogonadismo acompañado de anosmia en tres familias afectadas. Kallmann sugirió un posible defecto genético como causante del síndrome (6).

En 1950 el anatomista suizo de Morsier contribuyó a documentar la enfermedad describiendo la falta o ausencia de desarrollo de los bulbos olfatorios en pacientes masculinos con severo hipogonadismo, fue el primero en sugerir el origen hipotalámico del hipogonadismo (7). Unos años después se propuso la deficiencia de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) como la causante del hipogonadismo (8).

GnRH

La hormona liberadora de gonadotropinas o GnRH es una hormona hipotalámica encargada de controlar la función gonadal estimulando la síntesis y secreción de las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH. Las gonadotropinas hipofisarias situadas en la adenohipófisis se encargan de estimular la función gonadal, incluyendo la gametogénesis y la síntesis de hormonas esteroideas (4).

La GnRH fue descrita por primera vez en 1971, por la escuela Schally y Guillemin (9), quienes recibieron el premio nobel en 1977. Se trata de un péptido de 10 aminoácidos, cuya molécula tiene una configuración en horquilla, que se segrega de forma pulsátil a partir de neuronas bipolares y fusiformes diseminadas por el hipotálamo, pero, más concentradas en el núcleo arqueado y la región preóptica. Es importante que la secreción de GnRH sea pulsátil (cada 60-90min), ya que si es continua se produce una infrarregulación de los receptores que acaba inhibiendo la secreción de FSH y LH dando lugar a anovulación y amenorrea.

Sus proyecciones axonales convergen a través del tracto tuberoinfundibular en la eminencia media, donde sus terminales liberan sincrónicamente descargas intermitentes del decapeptido dentro de la vasculatura hipofisaria portal, que constituye el conducto hormonal entre hipotálamo y adenohipófisis. La GnRH es rápidamente metabolizada, tiene una semivida de 2-4 minutos (10) y es eliminada a través de la filtración glomerular. Las neuronas productoras de GnRH-1 se originan a partir de las células de la placoda nasal, que también emigran a la base frontal del cerebro para formar los bulbos olfatorios. De ahí que la malformación de estas sea la causante tanto de hipogonadismo como anosmia. El gen que controla su síntesis hipotalámica se encuentra en el brazo corto del cromosoma 8, y forma primero una pre-hormona de 92aa, sobre la que actúan enzimas convertidas hasta conseguir la GnRH de 10aa (11).

Fisiopatología

Esta enfermedad se produce por un fallo de migración de las neuronas de GnRH-1. Estas neuronas productoras de GnRH migran a partir de la sexta semana de gestación junto a los axones olfatorios desde la placoda olfativa hasta su localización final en el SNC. No se conocen los mecanismos por los que se produce esta migración en etapas precoces por lo que lo único que sabemos es que se produce un fallo de migración que dará por un lado

hipogonadismo, por la falta de las neuronas productoras de GnRH en el hipotálamo y por otro, la anosmia o hiposmia debido a la ausencia o hipoplasia del bulbo olfatorio y sus tractos. La mayoría de las anomalías fenotípicas reportadas en el síndrome pueden resultar de fracasos del desarrollo durante el periodo de organogénesis, entre las 4 y 10 semanas embrionarias (12).

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Kallmann típico se manifiesta con un hipogonadismo hipogonadotrofo severo asociado a anosmia. Sin embargo, existe una gran variabilidad entre pacientes, incluso entre miembros de la misma familia donde el grado de hipogonadismo o de sentido del olfato puede ser muy distinto. También existirá una gran diversidad de síntomas en función del gen que esté alterado.

Hipogonadismo: una de las manifestaciones más características es la ausencia de desarrollo puberal en estos pacientes. No desarrollarán los caracteres sexuales secundarios, aunque el vello púbico puede aparecer, ya que las glándulas suprarrenales no se encuentran alteradas y son capaces de secretar cantidades de cortisol que den lugar al inicio del desarrollo del vello en ambos sexos (13).

En varones, la diferenciación sexual es normal porque durante el primer trimestre las células de Leydig están estimuladas por la gonadotropina coriónica placentaria. A partir del tercer trimestre la síntesis de hormonas dependerá de GnRH y el déficit puede manifestarse con criptorquidia y micropene desde el nacimiento. En las mujeres no existen síntomas tan precoces y su diagnóstico pasa desapercibido. Durante la infancia el desarrollo del crecimiento será normal y es común que el síndrome se manifieste en la adolescencia con un retraso o ausencia del desarrollo puberal dependiendo de si el déficit de GnRH es total o parcial. En varones suele cursar con falta de progresión del volumen testicular, micropene, hábito eunecoide y ausencia de caracteres sexuales secundarios; y

en mujeres los síntomas principales son la ausencia de botón mamario o desarrollo mamario, aunque puede ser variable, ausencia de caracteres sexuales secundarios y principalmente amenorrea primaria en un 90% de los casos.

Debido al hipoestrogenismo ambos sexos padecen osteopenia y osteoporosis y tienen, por tanto, aumentado el riesgo de fractura.

En pacientes donde la GnRH ha sido suficiente para dar lugar al brote puberal puede ocurrir que este sea incompleto o que el síndrome se manifieste en la edad adulta como infertilidad e impotencia sexual.

Anosmia: el sentido del olfato puede estar completamente ausente (anosmia) o disminuido (hiposmia). Esta característica permite la diferenciación del síndrome de Kallmann de las otras causas de hipogonadismo hipogonadotropo, aunque muchos de estos pacientes no son conscientes del déficit olfativo y es necesario realizar pruebas para confirmarlo.

Otros síntomas: además de los dos síntomas principales, algunos pacientes pueden presentar otras anomalías que en ocasiones vienen determinadas por el gen que se encuentre alterado.

En el síndrome de Kallmann 1 o ligado al cromosoma X se encuentran movimientos involuntarios en espejo de miembros superiores (sinquinesia) en un 80% de los pacientes varones, y en un 30% agenesia renal unilateral. También puede haber paladar ojival e hipoacusia neurosensorial. Las mutaciones del gen FGFR1 o Kallmann 2 pueden asociarse a alteraciones de la línea media como agenesia dental, paladar hendido, agenesia de cuerpo calloso, malformaciones digitales y en un 10% sinquinesia bimanual. Otras alteraciones son: trastornos visuales como el daltonismo o la atrofia óptica, ptosis palpebral congénita, alteraciones auditivas, alteraciones estructurales en dedos de las

manos y pies, obesidad, síndrome de CHARGE y cardiopatías congénitas en algunas mujeres (14).

Herencia y genes implicados en el síndrome de Kallmann

El síndrome de Kallmann puede ser esporádico o familiar. Se han determinado mutaciones en genes conocidos en menos de un 30% de los pacientes que presentan el síndrome. Es entre 5-7 veces más frecuente en varones y se ha demostrado que puede ser tanto por herencia ligada al cromosoma X, herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta o herencia autosómica recesiva (4). Esta herencia puede ser a su vez monogénica o poligénica.

Las mutaciones responsables de este síndrome impiden la producción de proteínas con funciones necesarias para la migración neuronal y se han encontrado diversos genes causantes del síndrome: KAL 1, FGFR1, FGF8, PROKR2, CHD7 y PROK2 (4).

Gen KAL 1. Fue el primer gen aislado para el síndrome de Kallmann en 1991 (15). El gen KAL1, se localiza en el brazo corto del cromosoma X en Xp22.3 y codifica una proteína extracelular aminoglucosilada, la anosmina 1, que se expresa en múltiples tejidos embrionarios y órganos, incluyendo el bulbo olfatorio primitivo, el riñón, sistema digestivo y ciertas regiones del cerebro (16). Esta proteína es un péptido de 680 aminoácidos esencial para la orientación axonal y la migración de las neuronas olfativas y GnRH desde la placoda nasal hacia su localización final durante el desarrollo embrionario.

Las mutaciones en KAL 1, principalmente deleciones de nucleótidos o inserciones, interrumpen la migración de estas neuronas y se han demostrado en un 5-10% de los pacientes que padecen síndrome de Kallmann. Estas mutaciones pueden ser esporádicas o familiares y las portadoras de estas mutaciones ligadas al cromosoma X no presentan un fenotipo específico. Se trata por tanto de una herencia ligada al cromosoma X (15).

Las mutaciones de este gen suelen dar lugar al síndrome típico con un marcado hipogonadismo y anosmia.

Gen FGFR1: también llamado KAL 2, se encuentra localizado en el cromosoma 8p11.2-12 y codifica una glucoproteína que forma el receptor número 1 del factor de crecimiento de los fibroblastos o FGFR1. Se expresa en múltiples tejidos embrionarios y órganos como el tejido esquelético, el oído interno y el cerebro. Se cree que la proteína FGFR1 juega un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso ya que activa la vía mitogénica de la proteína-quinasa y regula la migración neuronal, la diferenciación, la supervivencia y la proliferación durante el desarrollo embriológico. Durante el desarrollo, la alteración de esta proteína altera la formación y migración de las neuronas olfativas y da lugar también a labio leporino y agenesia dental. Se han identificado mutaciones en el gen FGFR1 aproximadamente en el 10% de los pacientes con síndrome de Kallmann y se han asociado a herencia autosómica dominante del síndrome pero de penetrancia incompleta (14).

Gen FGF8. Este gen localizado en el cromosoma 10q24 codifica la proteína FGF8, que es miembro de la familia de del factor de crecimiento de fibroblastos FGF. El FGF8 es un ligando clave para FGFR1.

Los miembros de la familia FGF poseen amplias actividades mitogénicas y de supervivencia celular, y están involucrados en una variedad de procesos biológicos, incluyendo el desarrollo embrionario, el crecimiento celular, la morfogénesis, la reparación tisular, el crecimiento tumoral y la invasión (4).

Gen CHD7: la alteración de este gen (10p15-p14) se expresa en el epitelio olfatorio, en el hipotálamo y la hipófisis. Su mutación ocasiona deficiencia de GnRH y se asocia a síndrome de CHARGE, de herencia autosómica dominante que se caracteriza por las siguientes anomalías congénitas: coloboma, defectos cardíacos, atresia de coanas, retraso

de crecimiento y desarrollo, anomalías genitourinarias y anomalías del oído y sordera (17). Mutaciones heterocigotas en CHD7 se han encontrado en aproximadamente un 5% de las personas con síndrome de Kallmann (18).

Genes PROK2 y PROKR2. PROK2 codifica la prokineticina 2, situado en el brazo corto del cromosoma 3 y PROKR2 situado en el brazo corto del cromosoma 20, codifica el receptor de la prokineticina 2. En aproximadamente el 9% de los pacientes con síndrome de Kallmann se han descrito mutaciones en estos genes, tanto en homocigotos como en heterocigotos (19). También se han demostrado mutaciones en estos genes en pacientes sanos y en pacientes con hipogonadismo sin anosmia, hecho que dificulta la asociación de estos a la enfermedad, pero, in vitro sí que se ha demostrado que las alteraciones de estos dos genes dan lugar a hipogonadismo con anosmia (12).

En animales la función de estas proteínas es esencial en el desarrollo del bulbo olfatorio y se sugiere que tengan un papel importante en la migración de las neuronas que producen GnRH. También participan en la angiogénesis y regulan el ritmo circadiano.

Además de los mencionados, se han descrito mutaciones en otros genes que se cree que pueden dar lugar a este síndrome como los siguientes: SEMA3E (20); en el gen SEMA3A, que codifica la semaforina-3^a, cuya mutación altera la migración de las neuronas olfatorias durante el desarrollo (21) en el gen WDR11 (22) y en el gen FEZF1 (23). No obstante, la herencia de estos genes no está del todo clara y en la mayoría de los casos se trata de alteraciones poligénicas que dan lugar al síndrome.

Diagnóstico del síndrome de Kallmann

Aunque el diagnóstico pueda parecer fácil de reconocer mediante la historia clínica, ya que los síntomas de un hipogonadismo asociado a anosmia nos harían sospechar directamente este síndrome, en realidad es mucho más complejo. Esto se debe a la gran variabilidad fenotípica del síndrome de Kallmann que depende de la cantidad de GnRH

que presente el paciente, del gen mutado, que puede asociar otros síntomas como el síndrome de CHARGE y además, un dato importante es que la anosmia o hiposmia es muy variable. La mayoría de los pacientes, aunque presenten cierto grado de hiposmia, no son conscientes de que tienen esta alteración del sentido del olfato. Por ejemplo, en pacientes con hipogonadismo, pero sin anosmia es difícil distinguir si se trata de un hipogonadismo hipogonadotropo idiopático o de un síndrome de Kallmann, además, en muchas ocasiones no se les realizan pruebas adecuadas para detectar alteraciones en el olfato (12).

La mayor parte de los casos se diagnostican durante la adolescencia debido a la ausencia de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Pero esto puede variar en función del déficit de gonadotropinas que tenga el paciente. En varones en ocasiones se puede diagnosticar desde el nacimiento debido a la presencia de micropene y criptorquidia. En estos casos, la diferenciación sexual sí que se produce porque en el primer trimestre la testosterona es estimulada por la gonadotropina coriónica placentaria pero el desarrollo del pene tiene lugar en el tercer trimestre, donde la testosterona es estimulada por la LH del feto. En el caso de estos niños se observa niveles de FSH, LH y testosterona disminuidos en los primeros 6 meses de vida y se puede realizar un test de olfato para orientar el diagnóstico. Además, la RM del prosencéfalo puede ser útil para mostrar hipoplasia del bulbo olfatorio ya que a edades tan tempranas se dificulta la posibilidad de hacer test para medir el olfato o el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

Durante la infancia el diagnóstico es menos común ya que la falta de gonadotropinas no afecta al desarrollo en esta etapa, pero sí que puede diagnosticarse debido a otros síntomas asociados como la anosmia, paladar hendido, agenesia dentaria, síndrome de CHARGE, etc. (13).

En mujeres la mayor parte de los casos se diagnostican en la adolescencia como ya se ha mencionado debido a la amenorrea primaria. También hay algunos casos en que el déficit de GnRH no es tan marcado y se puede llevar a cabo el desarrollo puberal, pero se diagnostican por falta de libido o infertilidad en la vida adulta.

En cuanto a las pruebas diagnósticas es importante realizar una historia clínica detallada, que incluya una minuciosa historia familiar con antecedentes de alteraciones del olfato, amenorreas o alteraciones en el desarrollo puberal, también una exploración física que durante la adolescencia se caracterizará por la ausencia del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la amenorrea. El diagnóstico de estos pacientes es principalmente clínico, aunque se realizan pruebas complementarias para confirmarlo es muy difícil llegar a este si no hay una sospecha clínica previa.

Pruebas diagnósticas

1. Testosterona en varones y estradiol en mujeres, que estarán disminuidos durante la adolescencia.
2. Niveles de FSH y LH: suelen estar bajos, aunque en algunos casos pueden llegar a ser normales. Tras la administración de GnRH en pulsos estos niveles aumentan.
3. Se deben descartar la alteración de hormonas hipofisarias como la prolactina o la GH.
4. La resonancia magnética: por un lado, no se deben observar alteraciones en la hipófisis y el hipotálamo. Por otro lado, la RM suele mostrar hipoplasia o ausencia de los bulbos olfatorios, aunque en un 25% de los pacientes son normales (14). Además, la hipoplasia de los bulbos es difícil de ver en la imagen si no se sospecha previamente.
5. Ecografía vaginal en mujeres es útil para valorar y descartar otras alteraciones.
6. Ecografía renal en casos de Kallmann 1: puede mostrar agenesia renal.

7. Confirmación mediante pruebas genéticas si hay una historia familiar del paciente.
8. La anosmia o hiposmia puede ser determinada por la historia clínica o mediante pruebas olfatorias específicas.

Finalmente, se debe buscar cuidadosamente en los pacientes la presencia de trastornos adicionales incluyendo movimientos de espejo, anomalías del paladar, agenesia renal, agenesias dentarias, etc. Porque tales anomalías pueden dirigir al genetista hacia formas genéticas particulares de la enfermedad. En las familias afectadas por SK, el paladar hendido o la agenesia renal diagnosticada mediante ultrasonografía fetal puede revelar ocasionalmente la enfermedad antes del nacimiento (13).

Tratamiento

El tipo de tratamiento será diferente en hombres y mujeres y además dependerá de si el objetivo es el desarrollo puberal o tratar la infertilidad. En un primer momento, cuando se realiza el diagnóstico del síndrome el principal objetivo es que haya un desarrollo adecuado de los caracteres sexuales secundarios, así como reducir la incidencia de osteopenia en el adulto. Para ello se administran estrógenos durante 6 meses para conseguir el correcto desarrollo de los senos y después se añaden progestágenos al tratamiento. Es decir, el tratamiento del síndrome en mujeres se realizará mediante pastillas anticonceptivas, que pueden administrarse de forma continua o cíclica. Esto permitirá un desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y también mejorara la masa ósea, pero obviamente no serán fértiles pues el tratamiento en si es anticonceptivo.

En cuanto al tratamiento de la infertilidad, se dispone de dos opciones para conseguir el embarazo en mujeres. Los pulsos de GnRH mediante bomba serían el tratamiento de elección para conseguir una gestación espontánea pues se ha demostrado que tanto la administración de GnRH en pulsos por vía intravenosa o subcutánea tienen la capacidad

de inducir la ovulación (24). Este tratamiento es poco utilizado y se suele recurrir a realizar una fecundación in vitro (FIV).

La terapia con bomba de GnRH es un tratamiento fisiológico para inducir la ovulación y la fertilidad en mujeres con amenorrea hipotalámica, pero es muy costoso y presenta varios inconvenientes. En primer lugar, se debe hacer un estudio completo de fertilidad, tanto al hombre mediante un espermiograma como a la mujer, ya que cualquier alteración como puede ser una obstrucción en las trompas o un número insuficiente de espermatozoides no tendría sentido aplicar esta terapia ya que por mucha ovulación que consiga la mujer no se llevará a cabo el embarazo espontáneo. Es decir, se debe asegurar que la pareja podría concebir espontáneamente si se le administra la GnRH. Otro inconveniente es el hecho de llevar una bomba, ya sea subcutánea o intravenosa, es una molestia para la paciente y debemos asegurarnos que entienda el funcionamiento de la misma y lo realice correctamente. Además, si no se consigue el embarazo en el periodo de un año se suele recurrir a la FIV.

Por tanto, al decidir el tratamiento para lograr la gestación de una mujer con el síndrome se le pueden plantear ambas opciones siempre y cuando el médico crea que la paciente está capacitada para entender y poder manejar correctamente la bomba de GnRH, pero en la práctica clínica la mayoría de los casos deciden someterse a FIV.

Un dato curioso es que algunos estudios han observado que las mujeres con síndrome de Kallmann que consiguen la gestación tienen menos náuseas y vómitos, probablemente debido a la falta del sentido del olfato (25).

En cuanto al tratamiento en los varones se realiza terapia de remplazo hormonal con testosterona para conseguir un correcto desarrollo, este tratamiento sustituye la falta de función de la célula de Leydig, pero no sirve para estimular la espermatogénesis. Para

inducir la fertilidad el tratamiento de elección será GnRH en pulsos mediante bomba, pero podría utilizarse gonadotropina HMG (26).

Bibliografía

1. Child T. Investigation and treatment of primary amenorrhoea. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. 2011;21(2):31–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751721410002150>
2. Gelson E, Prakash A. Investigation and treatment of primary amenorrhoea. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. 2016;26(4):108–13. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751721416300045>
3. Hayden CJ, Balen AH. Primary amenorrhoea: investigation and treatment. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2007;17(7):199–204.
4. Blazej M, Agnieszka P-S, Roman S, Krzysztof K, Genazzani AR. Kallmann syndrome in women: from genes to diagnosis and treatment†. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2013 Apr;29(4):296–300. Available from: <http://10.0.12.37/09513590.2012.752459>
5. A M de SJ. Falta total de los nervios olfactorios con anosmia en un individuo en quien existia una atrofia congenita de los testiculos y miembro viril. *Siglo Med*. 1856;131:211–21.
6. FJ K, WA S, SE B. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic*. 1944;48:203–36.
7. G de M, Gauthier G. La dysplasie olfacto-genitale. *Pathol Biol*. 1963;11:1267–72.
8. Naftolin F, GW H, Bobrow M. Effect of purified luteinizing hormone releasing factor on normal and hypogonadotropic anosmic men. *Nature* [Internet]. 1971;232:496–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/232496a0>
9. Schally A V, Arimura A, Kastin AJ, Matsuo H, Baba Y, Redding TW, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone: One Polypeptide Regulates Secretion of

- Luteinizing and Follicle-Stimulating Hormones. *Science* (80-) [Internet]. 1971 Sep 10;173(4001):1036–7. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/173/4001/1036.abstract>
10. Redding, T.W., Kastin, A.J., Gonzalez-Barcena, D., Coy, D.H., Coy, E.J., Schalch, D.S., Schally AV. The Half-life, Metabolism and Excretion of Tritiated Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LH-RH) in Man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;37(4):626–31.
 11. Jara A. *Endocrinología*. 2ª Edición. 2010. 34-45 p.
 12. Dodé C, Hardelin J-P. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(December 2003):139–46.
 13. Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, Hudgins L. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2010;152(11):2796–801.
 14. Gutiérrez-Amavizca BE, Figuera LE, Orozco-Castellanos R. TEMAS DE ACTUALIDAD Síndrome de Kallmann. Aspectos genéticos y variantes fenotípicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;50(2):157–61.
 15. Hu Y, Bouloux PM. X-linked GnRH deficiency: Role of KAL-1 mutations in GnRH deficiency. Vol. 346, *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2011. p. 13–20.
 16. Legouis R, J-P H, Levilliers J. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* [Internet]. 1991;67:423–35. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90193-3](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(91)90193-3)
 17. Layman LC. Clinical genetic testing for Kallmann syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1860–2.
 18. Kim HG, Kurth I, Lan F, Meliciani I, Wenzel W, Eom SH, et al. Mutations in

- CHD7, Encoding a Chromatin-Remodeling Protein, Cause Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008;83(4):511–9.
19. Dodé C, Hardelin J-P. Clinical genetics of Kallmann syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2010;71(3):149–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20362962>
 20. Cariboni A, André V, Chauvet S, Cassatella D, Davidson K, Caramello A, et al. Dysfunctional SEMA3E signaling underlies gonadotropin-releasing hormone neuron deficiency in Kallmann syndrome. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2413–28.
 21. Hanchate NK, Giacobini P, Lhuillier P, Parkash J, Espy C, Fouveaut C, et al. SEMA3A, a Gene Involved in Axonal Pathfinding, Is Mutated in Patients with Kallmann Syndrome. *PLoS Genet.* 2012;8(8).
 22. Kim HG, Ahn JW, Kurth I, Ullmann R, Kim HT, Kulharya A, et al. WDR11, a WD protein that interacts with transcription factor EMX1, is mutated in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;87(4):465–79.
 23. Damla Kotan L, Ian Hutchins B, Ozkan Y, Demirel F, Stoner H, Cheng PJ, et al. Mutations in FEZF1 cause kallmann syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2014;95(3):326–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.08.006>
 24. Christou F, Pitteloud N, Gomez F. The induction of ovulation by pulsatile administration of GnRH: an appropriate method in hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2017;0(0):1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28277105><https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2017.1296948>
 25. Chryssikopoulos a, Gregoriou O, Papadias C, Loghis C. Gonadotropin ovulation

- induction and pregnancies in women with Kallmann's syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 1998;12(March):103–8.
26. John H, Schmid C. Kallmann's syndrome: clues to clinical diagnosis. *Int J Impot Res* [Internet]. 2000;12(5):269–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11424964>