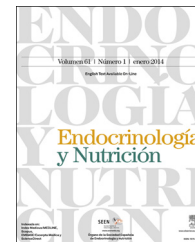


# Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Síndrome de Kallmann de diagnóstico tardío



#### Late-diagnosed Kallmann syndrome

El síndrome de Kallmann es la forma más frecuente de hipogonadismo hipogonadotropo aislado con pubertad retrasada. Característicamente existe déficit de GnRH asociado a anosmia o hiposmia por agenesia o hipoplasia de los bulbos olfatorios<sup>1</sup>. Se trata de una enfermedad hereditaria, genéticamente heterogénea, pudiéndose transmitir como rasgo ligado al cromosoma x o de forma autosómica dominante o recesiva. Su incidencia aproximada es de 1/8.000 en varones, y 1/40.000 en mujeres<sup>2</sup>. Su diagnóstico suele ser entre los 14-16 años de edad, cuando se consulta por retraso puberal.

El primer caso se trata de un varón de 52 años, que fue remitido por presentar osteoporosis grave con fenotipo hipogonadal. Como antecedentes destacaban una hipoacusia severa izquierda y un labio leporino desde el nacimiento. A la exploración se objetivaron ausencia de vello junto con criptorquidia, micropene y ginecomastia. El paciente lo había ocultado hasta entonces. Ante los datos clínicos presentes se sospechó hipogonadismo y se llevaron a cabo estudios hormonales y de imagen. Los resultados del análisis hormonal (tabla 1) fueron de hipogonadismo hipogonadotropo. En la RMN cerebral se confirmó una hipoplasia severa de ambos bulbos olfatorios. Ante los datos expresados el diagnóstico más probable es el de síndrome de Kallmann.

Por otro lado, en un segundo caso estudiamos una mujer de 44 años, tratada desde los 18 años con anticonceptivos orales por amenorrea primaria, con persistencia de la misma tras varios intentos de retirada del tratamiento. En la anamnesis refería anosmia. Tras realizarle análisis hormonal se objetivó un hipogonadismo hipogonadotropo, y en el estudio densitométrico se observó una osteoporosis y en la RMN cerebral se confirmó una hipoplasia de bulbos olfatorios.

El síndrome de Kallmann fue descrito por primera vez en 1856<sup>3</sup>. La prevalencia es aproximadamente 4 veces mayor en los varones que en las mujeres. Desde el punto de vista fisiopatológico, se explica por un defecto en la migración de las neuronas fetales secretoras de GnRH desde la placoda olfatoria (donde se originan) hasta el hipotálamo

medial basal, donde constituyen el generador de pulsos de GnRH. Este defecto puede ser absoluto o parcial. Debido a ello las células que contiene GnRH y las neuritis terminan en una maraña alrededor de la lámina cribosa y en las capas durales adyacentes a las meninges, por debajo del prosencéfalo<sup>7</sup>.

Hay varios genes implicados en su desarrollo. El mejor conocido es el gen KAL1 localizado en el locus Xp 22.3, gen ligado al cromosoma X<sup>4</sup> que escapa a la inactivación x, que sería responsable del llamado síndrome de Kallmann 1 (KAL1). El gen KAL1 codifica una glucoproteína de 680 aminoácidos, llamada anosmina-1, con características de molécula de adherencia neural extracelular que podría funcionar como un «explorador» para guiar las neuronas GnRH hasta el hipotálamo medial basal. Se ha demostrado que la anosmina-1 se distribuye por la placoda olfatoria y el prosencéfalo en la semana 5-6 de vida fetal. La delección y/o mutaciones del gen KAL1 producen un cambio de marco y codones de parada prematura que daría lugar a las alteraciones que definen el síndrome de Kallmann<sup>5</sup>. Esta alteración rara vez repercute en las mujeres.

Otras formas hereditarias son menos conocidas. La forma autosómica dominante se conoce como síndrome de Kallmann 2 (KAL2), y la de herencia autosómica recesiva se conoce como síndrome de Kallmann 3 (KAL3).

El hecho de que haya varios genes implicados<sup>4</sup> podría justificar la variabilidad del fenotipo en cada caso; sin embargo, también se observa una heterogenicidad intrafamiliar<sup>6</sup>.

En los casos aquí comentados existían las 2 características clínicas principales, hipogonadismo y anosmia<sup>1</sup>. Una historia clínica detallada incidiendo en el aspecto de la olfacción nos puso en la pista de su diagnóstico. Pero además, no hay que olvidar que pueden existir otras características acompañantes como ginecomastia, criptorquidia, micropene, labio leporino, paladar hendido, fusión facial imperfecta, trastornos convulsivos, metacarpianos cortos, pie cavo, sordera neurosensorial, ataxia cerebelosa, etc., algunas de las cuales estaban presentes en el primer caso.

Las pruebas de olfacción, en los casos de hiposmia, a veces son difíciles de interpretar, por lo que aporta una mayor sensibilidad la RMN coronal y axial craneal de los surcos-bulbos olfatorios. En ella queda patente una aplasia o hipoplasia del bulbo olfatorio en alrededor del 90% de casos,

Tabla 1

	Cortisol (µg/dl)	TSH (mU/ml)	T4 libre (ng/dl)	FSH (UI/l)	LH (UI/l)	Testosterona total (ng/ml)	Testosterona libre (pg/ml)	Estradiol (pg/ml)	PRL (ng/ml)	Colesterol total (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	Peso (kg)	IMC
Valores de referencia	6-25	0,3-4,5	0,9-1,9			1,9-7,4								
Caso 1	23,82	1,53	1,24	0,4	<0,1	0,148	2,6	<12	5,2	234	106	46	59	22,20
Caso 2	21,86	2,19	1,21	0,7	0,1	0,11			10,8	242	151	75	52,3	20,42

llevando al diagnóstico, especialmente en niños pequeños y de edad prepuberal. Con la RMN, los surcos olfatorios pueden detectarse desde la semana 30 de edad gestacional y los bulbos olfatorios entre la semana 30 y 34<sup>8</sup>. El estudio genético es muy importante, y casi se podría decir obligado, pero en los casos mencionados no se realizó por la negativa de los pacientes.

La mayoría de los casos, según datos bibliográficos, se suelen diagnosticar a los 14-16 años<sup>8,9</sup>. La particularidad de nuestros casos es la edad tardía del diagnóstico. En el primer caso, el diagnóstico tardío fue debido a un componente psico-socio-cultural, por el cual, el paciente no consultó antes con un especialista. En cambio, en el segundo caso la paciente sí consultó a los 18 años, pero no se buscó en ese momento la etiología de la amenorrea primaria, y simplemente fue tratado el síntoma.

Cuando el diagnóstico es tardío, el hipogonadismo se manifiesta por una falta o escasez del desarrollo sexual inapropiado para la edad, proporciones enucoides por cierre tardío de los cartílagos de crecimiento en extremidades con una relación entre el segmento superior/segmento inferior reducida y una envergadura aumentada, osteopenia/osteoporosis por disminución de la mineralización de la matriz ósea y aumento de la resorción ósea, y alteraciones en la composición corporal con aumento de masa grasa (incluida abdominal) de distribución ginoide y disminución de masa muscular. De ese modo, el tratamiento tardío del hipogonadismo conduciría a un aumento del riesgo de fractura y cardiovascular, así como a un envejecimiento más precoz.

Podemos concluir que el síndrome de Kallmann, a pesar de ser una enfermedad poco frecuente, debe sospecharse en pacientes que presentan hipogonadismo hipogonadotrofo independientemente de la edad, e incidir en la anamnesis preguntando sobre la presencia de hiposmia<sup>1</sup>. De esa manera se podrá llegar a un diagnóstico adecuado y, por tanto, establecer el tratamiento sustitutivo precoz, que disminuirá todas las posibles consecuencias de dicho déficit.

### Bibliografía

1. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WJ. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): Pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev.* 1998;19: 521-39.
2. Vidal A, Loidi L, Colino E, Miranda MC, Barrio R. Síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X: heterogeneidad interfamiliar e intrafamiliar. *Med Clin (Barc).* 2007;128:777-9.
3. Carreras G, Udina M. Etiopatogenia del síndrome de Kallmann. Relación genotípica-fenotípica. *Endocrinol Nutr.* 2006;53:519-24.
4. Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M, Hayes FJ, Valkenburgh SB, Schipani E, et al. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: Genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 1532-8.
5. Quinton R, Duke VM, de Zoysa PA, Platts AD, Valentine A, Kendall B, et al. The neuroradiology of Kallmann's syndrome: A genotypic and phenotypic analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3010-7.

6. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest.* 2007;117:457–63.
7. Azoulay R, Fallet-Bianco C, Garel C, Grabar S, Kalifa G, Adamsbaum C, et al. MRI of the olfactory bulbs and sulci in human fetuses. *Pediatr Radiol.* 2006;36:97–107.
8. Rubio Roldan LA, Balboa de Paz F, Sánchez Díaz JI, Herrera Andújar P, Fernández Tomé J. Hypogonadotropic hypogonadism and anosmia. *An Esp Pediatr.* 1981;15:390–6.
9. Wortsman J, Hughes LF. Case report: Olfactory function in a fertile eunuch with Kallmann syndrome. *Am J Med Sci.* 1996;311:135–8.

M. del Carmen Cabrejas Gómez\*,  
M. Ángeles Vicente Vicente, M. Ángeles Antón Miguel  
y Miren Urcelay Rojo

*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Álava, Sede de Txagorritxu, Vitoria. Álava, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carmenmallen2000@yahoo.es](mailto:carmenmallen2000@yahoo.es)  
(M.d.C. Cabrejas Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.10.002>

## Infarto hipofisario silente de etiología infrecuente



### Silent pituitary infarction of an uncommon etiology

La apoplejía hipofisaria (AH) es un síndrome clínico infrecuente pero potencialmente mortal que se produce tras una hemorragia aguda o infarto hipofisario. Puede desarrollarse en una hipófisis sin ningún proceso patológico previo, pero generalmente aparece como complicación de un adenoma<sup>1</sup>. El espectro de presentación clínica es muy amplio, ya que puede cursar con clínica inespecífica, con síntomas y signos típicos (cefalea, náuseas, vómitos, alteraciones visuales) o, en los casos más graves, con insuficiencia hipofisaria que evolucione a coma y muerte. La presentación subclínica es la más infrecuente. Esta circunstancia, junto con la escasa prevalencia del síndrome, dificulta su diagnóstico, con el consecuente aumento de la morbimortalidad. Presentamos el caso de un paciente sin antecedentes personales relevantes que sufrió una AH secundaria a una extracción dentaria, etiología no descrita hasta ahora.

Varón de 41 años remitido a nuestra consulta de endocrinología por parte de su médico de cabecera, para estudio de hipotensión y anemia crónica. El paciente no presentaba antecedentes familiares ni personales de interés salvo una extracción dentaria hacía 4 años con sangrado de unos 2 l que requirió ingreso hospitalario y tratamiento con expansores del plasma. Desde aquel incidente, el paciente presentaba un cuadro clínico inespecífico, consistente en anorexia y pérdida de peso, molestias abdominales, intolerancia al frío, anemia normocítica normocrómica y disminución de la libido sin impotencia. A la exploración física, el paciente presentaba cifras tensionales bajas (90/60 mmHg), normopeso (talla 172 cm y peso 68,7 kg), ausencia de bocio a la palpación, y piel seca y áspera. La valoración cardiopulmonar, de abdomen y extremidades se encontraron dentro de la normalidad. Debido a la sospecha de hipopituitarismo se realizó un estudio hormonal basal con los siguientes resultados: cortisol basal sérico (1.<sup>ª</sup> y 2.<sup>ª</sup> determinación): 2,3 y 3,15 µg/dl (normal: 5-30), ACTH 6,7 pg/ml (10-80), prolactina 6,8 ng/ml (2,5-7,5), TSH 0,15 µU/ml (0,30-5,5), T4l 3,9 pg/ml (8,5-18), LH 6,95 mU/ml (0,6-12), FSH 3 mU/ml (1,0-8,0), testosterona total 3,92 ng/ml (1,8-18,5). Con el diagnóstico de déficit corticoideo y tiroideo, se

instauró tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y levotiroxina. Para diagnosticar un posible déficit de GH se realizó el test de hipoglucemia insulínica: glucosa 88, 39, 30 y 20 mg/dl (con dicha glucemia se suspendió el test); GH 0,19, 0,49, 2,78 y 2,84 ng/ml, respectivamente. IGF-1 basal 65 ng/ml (normal: 90-360). Tras comprobar que el paciente cumplía los criterios del protocolo, se instauró tratamiento de dicho déficit.

La resonancia magnética (RM) demostró un pequeño resto en el parénquima hipofisario en el suelo de la silla turca, cuya señal era típica de adenohipófisis normal, así como un aumento de tamaño de la silla turca. Esta atrofia hipofisaria y una gran silla turca se definieron como compatibles con la AH. En estudios radiológicos realizados 2 años después se observó una evolución a silla turca vacía sin otras alteraciones. Actualmente, el paciente se encuentra asintomático y sin complicaciones secundarias al tratamiento sustitutivo. La mayoría de los casos de AH presentan como proceso patológico de base un tumor hipofisario (ya sea conocido antes o tras la aparición de la AH). Aunque la AH es una entidad de escasa frecuencia, gracias a diversos estudios se ha demostrado, hasta en el 40% de los pacientes, la existencia de factores precipitantes para su desarrollo<sup>2,3</sup>: hipertensión arterial, traumatismo craneoencefálico, terapia anticoagulante, radioterapia, antecedentes de cirugía mayor (sobre todo cardíaca) o la realización de procedimientos como test dinámicos de función hipofisaria, anestesia general o gammagrafías de perfusión coronaria, caso recientemente publicado<sup>4</sup>. La fisiopatología de la AH no se ha dilucidado por completo, en la actualidad. En el caso de una AH sobre un adenoma, existen diversas teorías como el rápido crecimiento tumoral que sobrepasa los aportes sanguíneos causando necrosis, o posibles vasculopatías intrínsecas a los tumores hipofisarios (ya que estos sangran hasta 5,4 veces más que otros tumores del sistema nervioso central)<sup>5</sup>.

En el caso presentado, suponemos que la causa más probable del infarto hipofisario y posterior desarrollo de hipopituitarismo fue la extracción dentaria y el sangrado posterior. En la anamnesis del paciente no se encontraron causas de hipopituitarismo como intervenciones neuroquirúrgicas o radioterapia, antecedentes de traumatismo craneoencefálico o clínica compresiva, de hipo o hiperfunción hormonal, sugestiva de tumoración hipofisaria o supraselar. Así mismo, el paciente no presentaba antecedentes o clínica compatible con enfermedad infiltrativa sistémica o infecciosa. Consideramos que dicho caso es