



Data de Submissão: 11/12/2017
Data de Aprovação: 22/06/2018

RELATO DE CASO

Síndrome de Kallmann: Relato de caso na adolescência

Kallmann's syndrome: Case report in adolescence

Nádia Ferreira Navarro¹, Everton Sukster², Ricardo Becker Feijó³

Palavras-chave:

síndrome de Kallmann,
hipogonadismo,
adolescente,
transtornos do olfato.

Resumo

Introdução: A síndrome de Kallmann (SK) é caracterizada pela associação de hipogonadismo e anosmia. O hipogonadismo pode ser diagnosticado na infância devido à presença de criptorquidia e/ou micropênis, ou pode ser identificado na adolescência devido à atraso puberal diante da ausência de caracteres sexuais secundários. **Relato de Caso:** Descrever os achados clínicos de um adolescente com diagnóstico de SK após acompanhamento ambulatorial desde a infância, salientando os aspectos mais prevalentes desta afecção e as repercussões clínicas associadas. **Conclusão:** Alterações clínicas na infância tais como criptorquidia e anosmia, assim como atraso puberal, são sinais de alerta para investigação e diagnóstico de hipogonadismo e SK, contribuindo para a prática clínica ambulatorial da Pediatria e Hebiatria.

Keywords:

Kallmann syndrome,
hypogonadism,
adolescent,
olfaction disorders.

Abstract

Introduction: Kallmann syndrome (KS) is characterized by the combination between hypogonadism and anosmia. Hypogonadism can be diagnosed during childhood by identifying cryptorchidism and/or micro penis or during adolescence due to pubertal delay considering the absence of secondary sexual characteristics. **Case Report:** To describe the clinical findings regarding teenagers diagnosed with KS, monitored since childhood, emphasizing the prevalent aspects as well as the clinical consequences associated to it. **Conclusion:** Clinical abnormalities during childhood such as cryptorchidism and anosmia or pubertal delay should be considered warning signs to start examining and diagnosing hypogonadism and SK, which should lead to clinical practices of Pediatrics and adolescent medicine.

¹ Médica - Residente R1 do Programa de Residência em Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Mestre em Pediatria da UFRGS - Médico Contratado da Unidade de Adolescentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Professor Associado de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRGS - Chefe da Unidade de Adolescentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço para correspondência:

Ricardo Becker Feijó.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Atílio Bilibio, nº 120/23, Porto Alegre - RS, Brasil. CEP: 91530-008. E-mail: rbfeijo22@gmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Kallmann (SK) foi inicialmente descrita por Maestre de San Juan, em 1856, e caracterizada como condição hereditária por Franz Josef Kallmann, em 1944. Bardin et al., em 1969, descreveram que portadores desta síndrome apresentavam baixos níveis de gonadotrofinas. Na última década, muito avanços relacionados à embriogênese dos neurônios olfatórios e mutações genéticas foram incorporadas à descrição e diagnóstico desta afecção, sendo identificadas formas ligadas ao X, autossômica dominante e autossômica recessiva¹⁻³.

A caracterização da SK ocorre por hipogonadismo hipogonadotrófico (HHI) associado a alterações olfatórias, como hiposmia ou anosmia. O HHI é a ausência de desenvolvimento puberal, seja ela parcial ou completa, secundária a um defeito na produção ou secreção hipotalâmica do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) ou pela resistência hipofisária à sua ação⁴. A prevalência da SK é variável, ocorrendo entre 1:10.000 e 1:80.000 nos homens e 1:50.000 nas mulheres, podendo atingir uma relação maior no sexo masculino de até 5:1 em relação às mulheres^{1,5}.

A anosmia está relacionada à deficiência de GnRH porque a migração e a diferenciação dos neurônios secretores de GnRH dependem da formação do bulbo olfatório. Os neurônios do bulbo olfatório e os secretores de GnRH advêm do epitélio nasal embrionário, migram em direção às meninges e cruzam a placa cribiforme. Em seguida, os neurônios GnRH se dirigem para a área pré-óptica hipotalâmica, guiando-se pelas projeções dos neurônios do bulbo olfatório. Dessa forma, os defeitos na formação do bulbo e do trato olfatório desorientam a migração e diferenciação dos neurônios GnRH¹.

A ocorrência de aplasia ou hipoplasia dos bulbos olfatórios pode ser confirmada com a realização de ressonância magnética (RNM) de crânio, porém seus achados não se relacionam com a função olfativa. Além disso, a RNM é importante para diagnosticar possíveis alterações nas estruturas da ouvido interno, além de detectar tumores ou lesões em região hipotalâmica ou hipofisária⁶.

Para a suspeita de HHI, devem-se considerar critérios de atraso puberal: ausência de telarca até os 13 anos, amenorreia primária aos 15 anos e para os meninos volume testicular menor que 4ml aos 14 anos. Entretanto, existem influências étnicas e raciais que podem determinar diferenças e protocolos distintos para a definição dos intervalos etários^{2,7,8}. Mais raramente, pode também ser suscitado na infância, quando ocorre criptorquidia e/ou micropênis.

Os portadores de SK podem ter outras malformações associadas, tais como fenda palatina, palato ogival, agenesia renal, perda auditiva neurossensorial, daltonismo, déficit de aprendizagem¹, assim como comprometimento na espermatogênese e fertilidade^{9,10}.

Aproximadamente 30% dos casos de síndrome de Kallmann são relacionados a mutações conhecidas, com alterações envolvendo cerca de 20 genes. Em casos nos

quais não há mutação identificada, a causa desta condição segue desconhecida. Pesquisadores seguem em busca de outras alterações genéticas que possam causar tal desordem¹¹.

As mutações mais frequentes ocorrem nos seguintes genes: KAL-1 (também denominado ANOS1), CHD7, FGF8, FGFR1, PROK2 ou PROKR2. Mutações no gene KAL-1 são responsáveis pela SK ligada ao X. A maioria dos portadores de mutações do KAL-1 possui comprometimento severo da secreção de gonadotrofinas e o quadro clínico já pode ser identificado ao nascimento.

A mutação no gene FGFR1 está associada à SK autossômica dominante. Assim como nas mutações do KAL-1, as mutações do FGFR1 apresentam grande variedade de genótipos, fenótipo familiar variável e maior severidade do fenótipo reprodutivo em relação aos pacientes com a síndrome que não apresentem mutação destes genes. Existe alta prevalência de criptorquidia e micropênis nos homens portadores de mutações do FGFR1. Além disso, pacientes com mutação do FGFR1 apresentam mais frequentemente defeitos do palato e agenesia dental, achados não descritos nos pacientes portadores de mutação no KAL-1¹¹.

Além do fenótipo clássico da SK (hipogonadismo associado à anosmia), alguns portadores de mutação nos genes PROKR2 e PROK2 apresentam hipogonadismo isolado ou anosmia isolada, podendo estar ausentes outras manifestações comuns na SK como sincinesia bimanual, alterações renais, agenesia dental e defeitos de face ou palato¹.

Alguns pacientes possuem uma variante fenotípica reversível, podendo ter regressão do hipogonadismo após início de reposição androgênica, com aumento do volume testicular, normalização dos níveis de testosterona e fertilidade após a suspensão da terapia androgênica.

O estabelecimento de uma associação entre fenótipo e genótipo é um recurso importante para auxiliar na triagem para melhor notificação, acompanhamento e aconselhamento dos pacientes e suas famílias¹¹.

Laboratorialmente, ocorrem baixos níveis de esteroides sexuais e gonadotrofinas normais ou baixas. A ausência ou redução da resposta das gonadotrofinas ao teste com GnRH confirma o diagnóstico^{1,6}.

O tratamento é baseado na reposição de esteroides sexuais, visando a ocorrência de desenvolvimento puberal normal, incluindo tentativa de restaurar a fertilidade com administração de hormônio liberador de gonadotrofina¹². O tempo de início do tratamento é importante não apenas para estabelecer equilíbrio metabólico, ósseo e sexual, como também para minimizar os efeitos psicossociais relacionados à SK^{11,13}.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, peso de nascimento de 3900g, comprimento de 51cm, parto vaginal a termo, iniciou acompanhamento na Pediatria e Nefropediatria com diagnóstico de rins policísticos aos 2 meses de idade.

Realizado atendimento na cirurgia pediátrica com 3 anos de idade devido à identificação de testículo esquerdo retrátil, seguindo em acompanhamento ambulatorial até procedimento cirúrgico de orquidopexia esquerda aos 7 anos e orquidopexia direita aos 9 anos de idade.

Durante consulta pediátrica com 9 anos, paciente apresentou queixa de dificuldade em sentir odores, sendo encaminhado para Otorrinolaringologia com diagnóstico de anosmia. Realizada RNM de crânio evidenciando bulbos olfatórios hipoplásicos e sulcos olfatórios rasos, com hipófise e haste hipofisária de aspecto usual.

Aos 11 anos de idade, o exame físico demonstrou estadiamento puberal de Tanner G1P1, volume testicular de 1ml bilateral e pênis de 3-5cm de comprimento. Os exames laboratoriais não evidenciaram alterações referentes a gonadotrofinas, testosterona e estradiol: LH<0,1mUI/ml (1,7-8,6mUI/ml); FSH=0,24mIU (1,5-12,4mIU/ml); Estradiol=7,6pg/ml (7,63-42,6pg/ml); HCG<2mUI/ml (<10mUI/ml). RX de idade óssea evidenciou: idade cronológica (IC) 1 ano 6 meses/idade óssea (IO) 11 anos (DP 10 meses), apresentando estatura de 146,5cm e peso de 37Kg. Encaminhado para Endocrinologia com suspeita de síndrome de Kallmann, sendo iniciado teste com administração de cipionato de testosterona 50mg/mês durante 3 meses.

Na avaliação pós-teste aos 11 anos e 8 meses, identificou-se estadiamento puberal de Tanner P2, volume testicular de 2ml bilateral e pênis de 5-7cm de comprimento, sendo suspenso uso de testosterona.

Aos 13 anos e 6 meses de idade, o paciente apresentava desenvolvimento puberal de Tanner G3P2, volume testicular de 2ml à direita e 3ml à esquerda, pênis 5-7cm, sem sinais de muda vocal e com velocidade de crescimento de 6,5cm/1 ano. Ecografia testicular sem alterações, RX de idade óssea com IC=13 e IO=12 anos 6 meses, com DP=10,72 meses.

Após revisão na Endocrinologia aos 14 anos, apresentava estadiamento de Tanner G3P2, testículo com 3ml à esquerda e 4ml à direita. Iniciada administração de cipionato de testosterona 50mg/mês durante 3 meses, sendo aumentada a dose para 100mg/mês.

Atualmente, o paciente encontra-se em estadiamento puberal de Tanner P4, volume testicular de 5ml à esquerda e 6ml à direita, pênis com 9cm de comprimento, estatura de 164,5cm e 54,4Kg. Orientado paciente e familiares quanto ao diagnóstico de SK e possível relação com alterações da espermatogênese e infertilidade, seguindo acompanhamento na Unidade de Adolescentes e no Serviço de Endocrinologia.

DISCUSSÃO

Embora rara, a síndrome de Kallmann representa um diagnóstico de grande repercussão na Pediatria e Hebiatria,

uma vez que o diagnóstico precoce pode antecipar um acompanhamento clínico multidisciplinar e reposição hormonal com objetivo de tratar o hipogonadismo e/ou dar suporte às alterações persistentes tais como anosmia e risco de infertilidade.

O presente Relato de Caso descreve um adolescente com SK que apresentou resposta adequada ao tratamento clínico: embora antes da faixa etária para diagnóstico de atraso puberal, o paciente recebeu teste de reposição hormonal aos 11 anos devido aos sinais clínicos relacionados à criptorquidia, alterações renais e anosmia identificados durante a infância. Embora essa forma de apresentação tenha seu diagnóstico baseado em condições clínicas, pediatras e hebiatras devem estar atentos durante investigação de malformações que incluam alterações de palato, renais ou auditivas, considerando a possibilidade de identificar casos de mutações genéticas definidas.

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro RS, Abucham J. Síndrome de Kallmann: Uma Revisão Histórica, Clínica e Molecular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(1):8-17.
2. Martins S, Ribeiro L, Cardoso H, Oliveira MJ, Borges T. Síndrome de Kallmann... será possível um diagnóstico mais precoce? *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2012;7(2):18-22.
3. Forni PE, Wray S. GnRH, anosmia and hypogonadotropic hypogonadism--where are we? *Front Neuroendocrinol.* 2015;36:165-77.
4. Tusset C, Trarbach EB, Silveira LFG, Beneduzzi D, Montenegro L, Latronico AC. Aspectos clínicos e moleculares do hipogonadismo hipogonadotrófico isolado congênito. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(8):501-11.
5. Pawlitzki IH, Dieckhoff P, Schadel A, Miny P. Estimating frequency of Kallmann syndrome among hypogonadic and among anosmic patients. *Am J Med Genet.* 1987;26(2):473-9.
6. Dżaman K, Zborowska-Piskadlo K, Pietniczka-Załęska M, Kantor I. Kallmann syndrome in pediatric otorhinolaryngology practice - Case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;100:149-53.
7. Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):707-18.
8. Palmert MR, Dunkel L. Delayed Puberty. *N Engl J Med.* 2012;366(5):443-53.
9. Nishio H, Mizuno K, Moritoki Y, Kamisawa H, Kojima Y, Mizuno H, et al. Clinical features and testicular morphology in patients with Kallmann syndrome. *Urology.* 2012;79(3):684-6.
10. Salama N. Kallmann syndrome and deafness: an uncommon combination: A case report and a literature review. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14(8):541-4.
11. Kim SH. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(4):456-66. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.4.456
12. Dash PK, Raj DH. Biochemical and MRI findings of Kallmann's syndrome. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:pii: bcr2014207386. DOI: 10.1136/bcr-2014-207386
13. Fraietta R, Zylberstein DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(Suppl 1):81-8.