

# Alteraciones del olfato asociadas a hipogonadismo hipogonadotrófico. Su importancia en la detección precoz

*Changes associated with the smell hypogonadotropic hypogonadism. It's importance in the early detection*

*Alterações associadas à hipogonadismo cheiro hypogonadotropic. Sua importância no detecção precoce alterações associadas à hipogonadismo cheiro hypogonadotropic. Sua importância no detecção precoce*

**Dra. Ana Ruth Cofré (1)**

**Agradecimientos: Dr. Oscar Daniel Ricciardi (A), Dra. Graciela M. Soler (B),**

**Dra. Patricia Portillo Mazal (C), Servicio de Otorrinolaringología (D), G.E.O.G. (E)**

## Resumen

**Introducción:** El hipogonadismo hipogonadotrófico asociado a alteraciones del olfato (HHA AO), es una variante de hipogonadismo hipogonadotrófico, que se asocian a un defecto en la hipófisis o en el hipotálamo, obedeciendo a una falta de hormonas que en condiciones normales estimulan a los ovarios o los testículos.

**Casos clínicos:** Este protocolo se originó a partir de pacientes que consultaron por alteraciones del olfato, desde octubre de 2013 hasta octubre de 2014, de 30 pacientes entre 6 a 16 años, se detectaron 3 mujeres menores de 15 años de edad; que presentaron anosmia constatada por olfatometría y ausencia de bulbos olfatorios en resonancia magnética nuclear. Una paciente presentó hipoacusia.

**Discusión:** El protocolo de estudio para la detección temprana del hipogonadismo hipogonadotrófico asociado a alteraciones del olfato, constará de: anamnesis completa, test de olfato, resonancia magnética nuclear de macizo craneofacial protocolo olfato, dosaje hormonal de LDH y FSH basal,

interconsulta con servicio de Pediatría y Endocrinología. Además, estudios audiométricos, ecografía abdominal y genética molecular para diagnóstico de certeza.

**Palabras clave:** Hipogonadismo hipogonadotrófico, anosmia, síndrome de Kallman, retraso puberal.

## Abstract

**Introduction:** The hypogonadotropic hypogonadism associated with disturbances of smell (HHA-AO), is a variant of hypogonadotropic hypogonadism, which are associated to a defect in the pituitary or hypothalamus, obeying a lack of hormones that normally stimulate the ovaries or the testicles.

**Clinical case:** This originated from patients who consulted for disorders of smell, from October 2013 to October 2014, 30 patients aged 6-16 years were detected, 3 women under 15 years of age; they had anosmia proven by olfactometry and absence of olfactory bulbs in Nuclear Magnetic Resonance. One patient had hearing lost.

(1) Médica ORL, Servicio ORL, Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, Ciudad de Buenos Aires. Miembro Adherente G.E.O.G. [cofreana@hotmail.com](mailto:cofreana@hotmail.com)

(A) Jefe de servicio ORL, Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, Ciudad de Buenos Aires. (B) Médica ORL, encargada Área de Olfato y Gusto, Servicio de ORL, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad de Buenos Aires. Miembro Fundador de G.E.O.G. (Grupo de Estudio de Olfato y Gusto). (C) Médica ORL, Médica asociada Servicio de ORL, Hospital Italiano de Buenos Aires. Miembro Adherente G.E.O.G. (D) Servicio de ORL, Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, Ciudad de Buenos Aires. (E) G.E.O.G. (Grupo de Estudio Olfato y Gusto).

**Discussion:** The study protocol for early detection of hypogonadotropic hypogonadism associated with disturbances of smell, consist of: complete anamnesis, smell test, Nuclear Magnetic Resonance Solid craniofacial smell protocol, hormonal assay of LDH and basal FSH, Serviced interconsultation Pediatrics and Endocrinology. In addition, audiometric studies, abdominal ultrasound and molecular genetics to diagnosis.

**Key words:** hypogonadotropic hypogonadism, anosmia, Kallman syndrome, delayed puberty.

## Resumo

**Introdução:** O hipogonadismo hipogonadotrófico associada a distúrbios do olfato (HHAAO), é uma variante de hipogonadismo hipogonadotrófico, que estão associados a um defeito na hipófise ou hipotálamo, obedecendo a uma falta de hormônios que normalmente estimulam os ovários ou os testículos.

**Caso clínico:** Este provenientes de pacientes que consultaram para distúrbios do olfato, a partir de outubro 2013 a outubro de 2014, 30 pacientes com idade entre 6-16 anos foram detectados, três mulheres com menos de 15 anos de idade; eles tinham anosmia comprovada por olfatosmetria e ausência de bulbos olfatórios em Ressonância Magnética Nuclear. Um paciente apresentou perda auditiva.

**Discussão:** O estudo para a detecção precoce de hipogonadismo hipogonadotrófico associada a distúrbios do olfato, consistir em: anamnese completa, teste de cheiro, Ressonância Magnética do protocolo cheiro craniofacial Sólidos Nuclear ensaio hormonal da LDH e basal FSH, interconsulta com Serviço Pediatria e Endocrinologia. Além disso, estudos de audiometria, ultra-som abdominal e genética molecular para diagnóstico.

**Palavras-chave:** hipogonadismo hipogonadotrófico, anosmia, síndrome de Kallman, puberdade tardía.

## Introducción

El hipogonadismo hipogonadotrófico asociado a alteraciones del olfato (HHAAO), es una variante de hipogonadismo hipogonadotrófico, estos se asocian a un defecto en la hipófisis o en el hipotálamo. Su origen obedece a una falta de hormonas que en condiciones normales estimulan a los ovarios o los testículos: la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LDH). De esta manera se genera el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, donde el hipotálamo -a través de las neuronas productoras

del neuropéptido liberador de gonadotrofinas (GnRH)- estimula a la hipófisis anterior, más exactamente a las células gonadotrofas, para la producción de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LDH); estas estimularán a los ovarios y a los testículos, para que secreten hormonas que conduzcan al desarrollo sexual normal en la pubertad. Este eje tiene su crecimiento en etapas tempranas del desarrollo embrionario, generándose a posteriori su integración funcional a través de diferentes mecanismos neuroendocrinos de retroalimentación positivos y negativos, necesarios para poder completar los caracteres sexuales secundarios para una correcta función reproductora. Diversas alteraciones en este eje de liberación hormonal ocasionan una falta de hormonas sexuales e impide la maduración sexual normal. (1)

Las causas que pueden conducir a un hipogonadismo hipogonadotrófico son múltiples, pudiendo ser congénitos y adquiridos (2) (3), permanentes o transitorios (4). También pueden dividirse en generales y específicas (femeninas y masculinas).

En la presente revisión bibliográfica se abordará fundamentalmente el hipogonadismo hipogonadotrófico que se produce por una alteración hipotalámica, parcial o total (5 A). Dentro de las causas hipotalámicas del hipogonadismo hipogonadotrófico, las más frecuentes son las congénitas; estas se caracterizan por falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Entre ellas se pueden encontrar: defectos en la migración de las neuronas productoras de GnRH (síndrome de Kallman), alteraciones en la síntesis de GNRH (relacionado con el gen que codifica la síntesis de GnRH) o incapacidad de respuesta hipofisaria a la GnRH por ausencia de receptores específicos. (5 B)

## Diseño

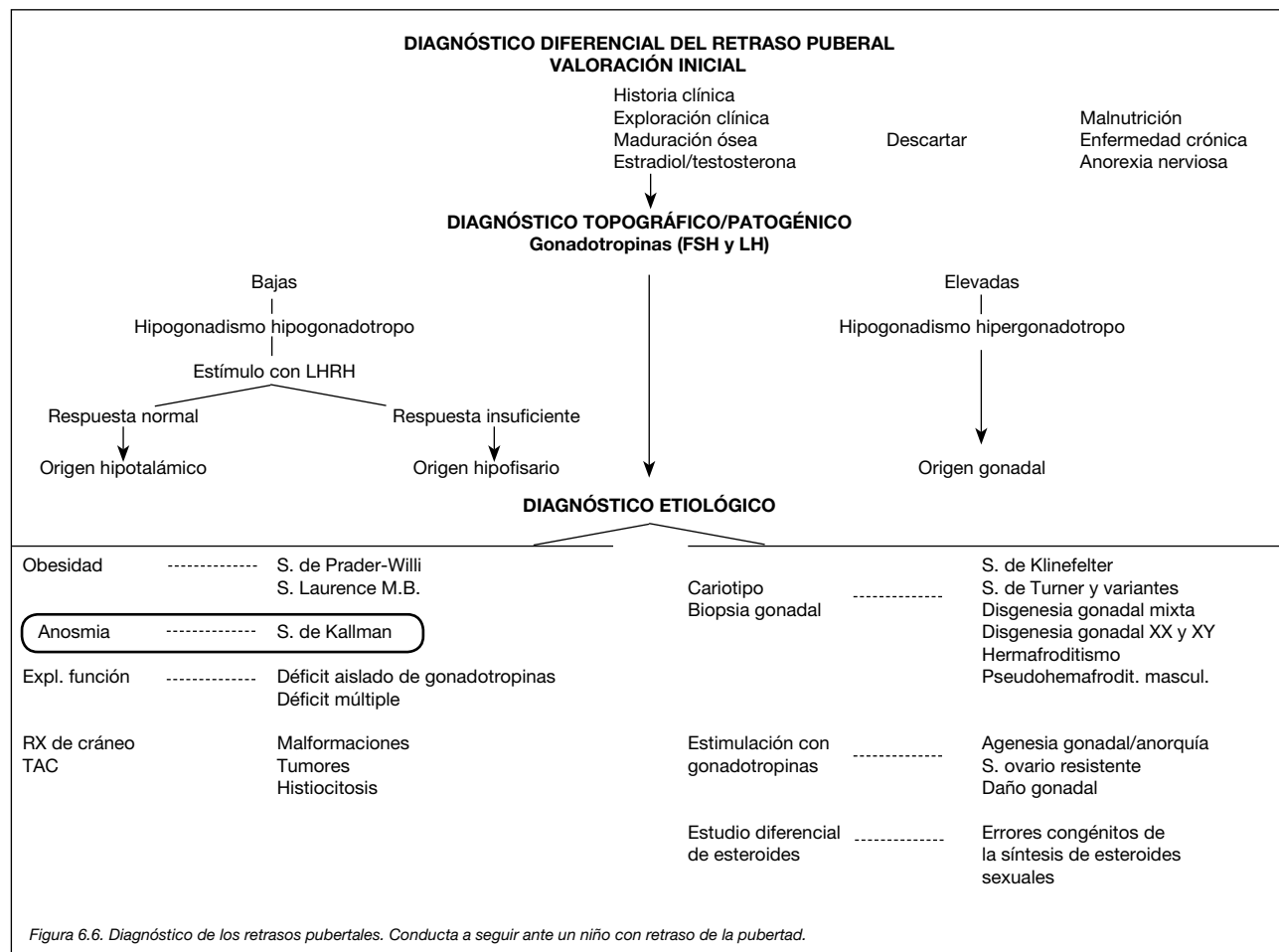
Análisis retrospectivo de pacientes que concurren al servicio antes del inicio del estudio.

## Resultados

Anamnesis: Recabar información de los datos clínicos relevantes y del historial del paciente. Antecedentes personales y familiares respecto al síntoma.

Exámenes complementarios:

- TEST DE OLFATO en niños y adultos. (13)
- Protocolo de Imágenes "Tesla 1.5 3D". (14) (15)



Cuadro extraído de Hernández Rodríguez. Pubertad. Pediatría.

Protocolo de trabajo propuesto:

PACIENTE	EDAD	OLFATOMETRÍA	LABORATORIO EN CONDICIONES BASALES DE	RMN PROTOCOLO OLFATO	ECO ABDOMINAL	AUDIOMETRÍA	GENÉTICA
H.C FECHA DATOS FILIATORIOS			LH (U/L) FSH (U/L) TESTOTERONA (ng/dl)				

Protocolo de trabajo propuesto. Dra. Ana R. Cofre. Médica Especialista Otorrinolaringología G.E.O.G. (Grupo de Estudio Olfato y Gusto).

- c. Laboratorio dosaje de FSH y LDH en condiciones basales.
- d. Estudios audiométricos.
- e. Ecografía abdominal.
- f. Genética molecular para diagnóstico de certeza (no se realiza en el país).

g. Interconsulta con pediatría, endocrinología para realizar en conjunto diagnóstico diferencial.

Protocolo de trabajo propuesto: *Ver tabla superior.*

En el diagnóstico diferencial del HH se debe tener presente en la adolescencia el retraso puberal, para realizar un correcto diagnóstico de acuerdo al

síntoma presentado por el paciente.(5) De ahí la importancia de trabajar en equipo multidisciplinario.

Para su realización de baso en pacientes evaluados entre octubre de 2013 a octubre de 2014 en nuestro servicio de Otorrinolaringología, de los cuales se detectaron 3 mujeres menores de 15 años de edad, que todas presentaron anosmia constatada por olfatometría y ausencia de bulbos olfatorios en R.M.N. Una paciente presentó hipoacusia.

Actualmente se encuentran en estudio pacientes para poder tener un diagnóstico preciso de HHA-AO, para luego comenzar con su tratamiento por la especialidad correspondiente para mejorar su calidad de vida.

## Discusión

El HHA-AO o síndrome de Kallman fue descrito por Aureliano Maestre de San Juan en 1849 ante un cuadro de hipogonadismo-anosmia. Casi un siglo después Franz Kallman, médico de origen alemán, psiquiatra, radicado en EE.UU., fue uno de los pioneros en el estudio de las bases genéticas de estos trastornos. En 1944 describió una entidad endocrino-congénita, el denominado hipogonadismo hipogonadotrófico, asociado con anosmia, que ha llegado a ser conocido como el síndrome de Kallman. (6 A)

La mayoría de los casos de síndrome de Kallman se presentan con patrón de herencia en forma esporádica, aunque a veces son de herencia familiar. Existen tres patrones de transmisión: ligado al cromosoma X, autosómico dominante y autosómico recesivo (6 B), siendo el más frecuente el patrón de transmisión ligado al cromosoma X. (7)-(8)

Este síndrome afecta a 1 de cada 10.000 hombres y 1 de cada 50.000 mujeres. (9) La preponderancia masculina se asocia al patrón de herencia ligado al cromosoma X. (10)

En las causas congénitas hasta el momento se han identificado 5 genes causales: KAL1, FGFR1, PROKR2, PORK2 y FGF8. (11)

El síndrome de Kallman o HHA-AO, también se asocia en algunos casos a pérdida auditiva unilateral en la mayoría de los casos, pudiendo ser de conducción o neurosensorial, obedeciendo generalmente a mutaciones en los genes KAL1, FGFR1, PROKR2 Y CHD7. (12 A-B)

Otras alteraciones que pueden encontrarse son agenesia renal, acortamiento de los metacarpianos, sincinesia refleja (movimientos involuntarios mus-

culares), paladar hendido, agenesia dental, hipoacusia neurosensorial y convulsiones.

El hipogonadismo hipogonadotrófico, así como el síndrome de Kallman, se suelen diagnosticar tardíamente, generalmente en la adolescencia o en el adulto, generalmente los pacientes que asisten a evaluación ORL, son derivaciones de otras especialidades que consultaron mayormente por problemas en la fertilidad. En nuestro caso se trata de pacientes que, en entre ellos dos de los casos, acudieron a consulta por alteraciones del olfato sospechadas por familiares directos y en uno de los casos porque empezó a notar alteraciones en su olfato.

Entonces es importante su detección temprana con el objeto de mejorar la calidad de su vida. Así se propone la realización de este protocolo de estudio de pacientes en edades tempranas, tratando de incluir en la anamnesis inicial una pregunta sencilla: "¿nota alteraciones en la olfato de su hijo...?". Se debe tener en cuenta siempre al olfato, ese sentido olvidado en la pirámide aristocrática de los sentidos, ese pequeño gigante que nos abre las puertas de un mundo invisible de sensaciones.

Así su descenso o falta se podría considerar un síntoma precoz, generando la sospecha y orientar hacia el diagnóstico sindrómico del hipogonadismo hipogonadotrófico asociado a alteraciones del olfato, por lo cual consideramos que su evaluación en etapas tempranas de la vida es fundamental.

Entonces, en la propuesta de este protocolo de estudio se orientará a su detección temprana, llegando a un diagnóstico clínico, y sería también de importancia poder realizar un diagnóstico molecular; pero este no se realiza en nuestro país, siendo su costo muy elevado debido al envío de muestras al exterior.

## Casos clínicos:

### Caso 1:

Paciente de 9 años, femenina, la consulta la realizó su madre, preocupada porque notó que su hija no sentía los olores desagradables; luego observó que no percibía tampoco los olores básicos. Al examen ORL llamó la atención, en la paciente, el color de ojos celestes, ya que es la única integrante de la familia con una despigmentación del iris, lo que llevó a investigar sobre entidades genéticas que se asocian a las características de la paciente. La madre también refirió embarazo normal, parto normal, escolaridad normal; enfermedades en la infancia: no refirió datos de relevancia.

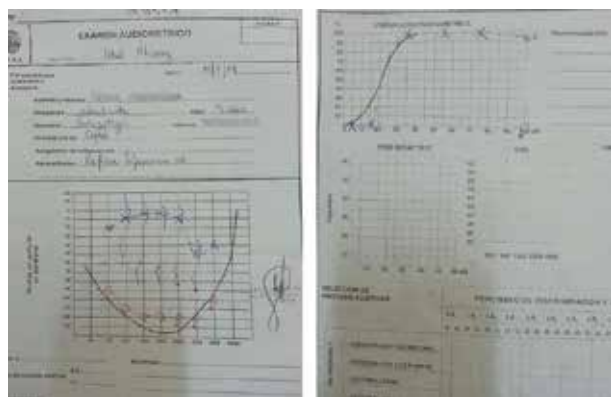
Audiometría tonal: Oído izquierdo: mínima caída perceptiva en frecuencias 4.000 y 8.000 Hz. Oído derecho: Cofosis. Logaudiometría: OD Cofosis, OI Normal.

Olfatometría: anosmia congénita.

RMN de peñascos: normal.

RMN Protocolo de imágenes Tesla 1.5 3D: no se evidencia formación de bulbos olfatorios, ni de cintilla olfatoria, se observa rudimentario surco olfatorio.

Actualmente se encuentra en estudio por pediatría.



### Caso 2:

Paciente de 8 años, femenina, oriunda de la provincia de Entre Ríos, su madre notó alteraciones del olfato. Sin antecedentes de relevancia clínica.

Audiometría tonal: normal.

Olfatometría: Anosmia congénita.

RMN Protocolo olfato: no se evidencia formación de bulbos olfatorios, ni de cintilla olfatoria.

Actualmente se encuentra en estudio por pediatría.



### Caso 3:

Paciente de 15 años, femenino, que empezó a notar que no sentía los perfumes, de textura física con rasgos de infantilismo, refirió al interrogatorio que no recuerda, alguna vez, haber sentido olores, que no sabe cómo es el olor a chocolate. Gusto: no manifestó alteraciones. Ciclo menstrual irregular.

Audiometría y logaudiometría: normal.

Olfatometría: Anosmia congénita.

RMN Protocolo olfato: no se evidencia formación de bulbos olfatorios, ni de cintilla olfatoria.

Ante la sospecha de síndrome de Kallman se derivó a Endocrinología y Ginecología.



### Conclusiones

El hipogonadismo hipogonadotrófico se suele diagnosticar en la adolescencia o en la adultez. Es importante su detección temprana para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. El descenso o falta de olfato es un síntoma precoz en el hipogonadismo hipogonadotrófico asociado a alteraciones del olfato, por lo cual consideramos que su evaluación en la niñez es fundamental. Entonces consideramos que es necesario incluir la evaluación del olfato en edades tempranas para lograr dicha meta.

Entonces ante su sospecha y posterior diagnóstico clínico su tratamiento estará a cargo de endocrinología y pediatría, fundamentalmente basado en la terapia de reemplazo hormonal para inducir la pubertad y mejorar la fertilidad.

### Bibliografía

- Hurtado A, Fernández-Llamazarez, Escolar HF. Hipogonadismo Hipogadotrófico. En: Herrera (ed). La Pubertad, 1994.
- Knoblovits, Pablo; Nagelberg, Alberto; Pacenza, Néstor y Rodríguez, Marcelo. Mesa 1: Hipogonadismo masculino. Rev. argent. endocrinol. metab. [online]. 2007, vol. 44, n.3 [citado 2014-09-22], pp. 133-140. Disponible en: <[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-30342007000300002&lng=es&nrm=i](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342007000300002&lng=es&nrm=i)>. ISSN 1851-3034.

3. Styne DM, Grumbach MM. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 25.
4. Toublanc JE, Roger M, Chaussain JL. Etiologies of late puberty. *Horm Res* 1991; 36 (3-4): 136-140. Huffman JW. Delayed female sexual maturation. How to approach differential diagnosis. *Postgrad Med* 1985; 78 (2): 239-242, 245-250, 253-260.
5. Martul P, Rica I, Pineda J. Hipogonadismo hipogonadotrófico. En *Pubertad normal y patológica*, 2° curso de posgrado. Valladolid, 1996.
6. A) José L. Fresquet Febrer. "Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890)". Instituto de Historia de la Medicina y de la Ciencia. Universidad de Valencia-CSIC. E-MAIL admin@historiadelamedicina.org Última actualización 9 de Septiembre de 2014. Valencia. España.
- B) Hebert JM, Lin M, Partanen J, et al. FGF signaling through FGFR1 is required for olfactory bulb morphogenesis. *Development* 2003;130:1101-1111.
7. Youli Hu, Fatih Tanriverdi, et al. Kallmann's syndrome: molecular pathogenesis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 35 (2003) 1157-1162.
8. Bulow, H. E., Berry, K. L., Topper, et al. Heparan sulfate proteoglycan-dependent induction of axon branching and axon misrouting by the Kallmann syndrome gene kal-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 6346-6351(2002).
9. T. W. Sadler, J. Langman. *Embriología Médica: Con Orientación Clínica*. Cap. 17 Sistema Nervioso Central. Ed. Panamericana, 2007 ISBN 9500600773-978500600774. 386 páginas.
10. Tsai PS, Gill J. Mechanisms of disease: insights into X-linked and autosomal dominant Kallman syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:160-171.
11. Adam Fechner, Shirley Fong et al. A Review of Kallmann Syndrome: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. *Obstetrical And Gynecological Survey Volume 63, Number 3* 2008.
12. A) Kaplan JD, Kwan A, Bernstein JA, Hudgins L. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152A:2796-801. B) Hardelin JP, Dodé C, et al. The complex genetics of Kallmann Syndrome: KAL1, FRGR1, FGF8, PROKR2, PROK2. *Sex Dev* 2008; 2:181-193.
13. Soler G.M., Kaimen de Terzian I., Nuñez M. El olfato en los niños: test de identificación de olores. *Revista FASO Año 17, N° 2*, 2010.
14. Huart C., Meusel T., Gerber J., Duprez, Rombaux P., Hummel T. "The Depth of the Olfactory Sulcus an Indicator of Congenital Anosmia". March 2, 2011. Dresden, Germany
15. Rombaux P., Duprez T., Hummel T. Olfactory bulb volumen in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, 47, 3-9, 2009. Brussels, Belgium.
16. Rimoldi D. Displasia olfatorigenital (síndrome De Maestre-Kallman-De Morsier). *Especialista en endocrinología "Olfato y gusto: enfoque multidisciplinario"* editora: Dra. Graciela M. Soler. Publicado por Librería Akadia, Buenos Aires, Argentina.