Síndrome de Kallman: relato de Caso

Kallman Syndrome: case Report

DOI:10.34119/bjhrv4n5-294

Recebimento dos originais: 05/09/2021
Aceitação para publicação: 13/10/2021

Andressa Leodorico Pinto

Daniela Marin Machado Silveira

Isabella Alves Rezende

Janaina de Faria e Silva Vieira

Sara de Alencar Parente

Luana Dahlem Silvestre

Angelica Braga Cunha Rezende

Jordana Pires do Prado

Maria Antonia Moraes de Melo

Juliana Rodrigues da Silva Monte

Juliane Alves de Oliveira

Karoline Dornele Figueiredo

RESUMO

Introdução: A síndrome de Kallmann (SK) é caracterizada como a associação entre hipogonadismo hipogonadotrófico (HHI) e distúrbio olfatório (anosmia ou hiposmia). Estudos recentes mostraram que o traço é herdado geneticamente de forma autossômica dominante. O tratamento da SK visa melhorar a fertilidade e desenvolver caracteres sexuais secundários. **Objetivo:** Este relato de caso tem como objetivo descrever os achados clínicos e radiológicos de um paciente com diagnóstico de SK, enfatizando as características mais prevalentes desta síndrome. **Apresentação do caso:** Paciente EES, de 16 anos de idade, sexo masculino, natural e procedente de Goiânia, Goiás, com relato de micropênis e criptorquidia de diagnóstico tardio além de atraso puberal, sendo fechado critérios para síndrome de Kallmann de forma tardia. **Conclusão:** A SK, apesar de ser rara, possui um diagnóstico com grandes implicações na vida do indivíduo. Sendo assim,

faz - se necessário atenção às alterações clínicas na infância como criptorquidia, anosmia e atraso na puberdade, pois foi visto que o tratamento precoce possui uma resposta adequada.

Palavras-chave: síndrome de Kallmann, hipogonadismo, transtorno do olfato.

ABSTRACT
Introduction: Kallmann syndrome (KS) is characterized as the association between hypogonadotrophic hypogonadism (HHI) and olfactory disorder (anosmia or hyposmia). Recent studies have shown that the trait is genetically inherited in an autosomal dominant fashion. The treatment of KS aims to improve fertility and develop secondary sexual characters. **Objective:** This case report aims to describe the clinical and radiological findings of a patient diagnosed with KS, emphasizing the most prevalent features of this syndrome. **Conclusion:** KS, despite being rare, has a diagnosis with great implications in the individual's life. Therefore, it is necessary to pay attention to clinical changes in childhood such as cryptorchidism, anosmia and puberty delay, as it was seen that early treatment has an adequate response.

Keywords: Kallmann syndrome, hypogonadism, olfaction disorders.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Kallmann (SK) é caracterizada como a associação entre hipogonadismo hipogonadotrófico (HHI) e distúrbio olfatório (anosmia ou hiposmia). Foi descrita pela primeira vez em 1856 por Maestre de San Juan, e definida como condição hereditária por Franz Josef Kallmann, em 1944. (RIBEIRO; ABUCHAM, 2008) Avanços recentes identificaram que o traço é geneticamente herdado de forma autossômica dominante, a mais comum, autossômica recessiva e ligada ao X.

A fisiopatologia se dá por defeito na formação do bulbo e do trato olfatório, que desorientam a migração e diferenciação dos neurônios secretores do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH). Tanto os neurônios do bulbo olfatório quanto os secretores de GnRH advêm do epitélio nasal embrionário.(NAVARRO; SUKSTER; FEIJÓ, 2019) A prevalência da Síndrome de Kallmann é de 1:10.000 no sexo masculino e 1:50.000 no sexo feminino, podendo atingir uma relação maior no sexo masculino de até 5:1 em relação às mulheres. (MARTINS; RIBEIRO; CARDOSO; OLIVEIRA; BORGES, 2012) O HHI é definido como a ausência parcial ou completa de desenvolvimento puberal, consequência de um defeito na produção ou na secreção hipotalâmica de GnRH, o que ocorre na SK, ou pela resistência hipofisária à ação desse hormônio. O diagnóstico de hipogonadismo é suspeitado diante de alguns marcadores de atraso puberal, são eles ausência de telarca até os 13 anos, amenorreia primária aos 15 anos nas meninas e volume

testicular menor que 4ml aos 14 anos nos meninos. Durante a infância, podem apresentar criptorquidia e/ou micropênis, além de malformações como fenda palatina, agenesia renal, perda auditiva neurossenssorial, daltonismo e outros. (NAVARRO; SUKSTER; FEIJÓ, 2019)

Nesse sentido, os níveis de gonadotrofinas (LH e FSH) encontram-se normais ou diminuídos, e os esteróides sexuais (estradiol e testosterona), anormalmente baixos para a idade, paradoxalmente aos demais hormônios hipofisários que apresentam valores normais uma vez que a sua secreção não está afetada. (SCHMIDT; ROITHMANN; CORLETA; CAPP, 2001) Exames de imagem da região hipotálamo-hipofisária são indispensáveis para exclusão de uma causa secundária de HHI. A ressonância magnética (RM) de crânio confirma presença de aplasia ou hipoplasia dos bulbos olfatórios, entretanto, o achado não se relaciona com a função olfativa. Além disso, esse exame é importante para excluir existência de uma massa encefálica.

Uma vez excluídas outras causas de HHI, e não podendo ser afastada a SK, inicia-se o estudo genético e endocrinológico minucioso. As mutações mais frequentes dão-se nos genes: KAL-1,CHD7, FGF8, FGFR1, PROK2 ou PROKR2. Mutações no gene KAL-1 são causadoras da SK ligada ao X. A mutação no gene FGFR1 é relacionada à SK autossômica dominante. (RIBEIRO; ABUCHAM, 2008)

O manejo dos pacientes com síndrome de Kallmann possui dois objetivos: melhorar a fertilidade e administrar a terapia androgenica visando desenvolver os caracteres sexuais secundários.(MARTINS; RIBEIRO; CARDOSO; OLIVEIRA; BORGES, 2012) É importante iniciar o tratamento precocemente, afim de estabelecer equilíbrio sexual, metabólico, ósseo e também atenuar possíveis efeitos psicossociais relacionados. (WILLIAM JUBIZ, M.D)

2 OBJETIVO

Relatar o caso de um paciente portador de síndrome de Kallmann

3 MÉTODO

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos, aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura.

4 APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente EES, de 16 anos de idade, sexo masculino, natural e procedente de Goiânia, Goiás, com relato de micropênis e criptorquidia de diagnóstico tardio além de atraso puberal, sendo fechado critérios para síndrome de Kallmann de forma tardia.

5 DISCUSSÃO

A associação de hipogonadismo e anosmia foi descrita pela primeira vez em 1856, após o Médico Aureliano Maestre de San Juan realizar a autópsia de um homem de 40 anos, que apresentava ausência dos bulbos olfatórios e atrofia congênita dos testículos e pênis. Porém somente em 1944, o geneticista alemão Franz Joseph Kallmann, descreveu doze casos clínicos, sendo esses de integrantes de três famílias, onde 12 apresentavam hipogonadismo e 9 portavam anosmia. Diante do exposto, Kallmann constatou o caráter genético da síndrome, assim como a maior prevalência no sexo masculino. Em vista disso, sua contribuição o consagrou e originou o epônimo "síndrome de kallmann". Há pouco tempo, em 1954, De Morsier evidenciou o termo displasia olfato-genital para descrever a coexistência de hipogonadismo e anosmia, porém ainda hoje o epônimo Síndrome de Kallmann, prevalece na literatura. (SCHMIDT; ROITHMANN; CORLETA; CAPP, 2001).

A anosmia e a deficiência de GnRH estão relacionadas, devido os neurônios do bulbo olfatórios e os secretores de GnRH, possuírem a mesma origem embrionária e migram em direção às meninges, cruzando a placa cribiforme. Dessa forma, defeitos na formação do bulbo e trato olfatórios desorientam a migração e a diferenciação dos neurônios GnRH. Desse modo, não ocorrendo a migração o hipogonadismo hipogonadotrofico ocorre. No entanto foram identificadas três formas de ocorrência, ligadas ao cromossomo X, autossômica dominante e autossômica recessiva. Assim como, mutações em pelo menos 7 genes já foram descritos, *KAL1*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2*, *FGF8*, *CHD7* e *WDR11*. (MARTINS; RIBEIRO; CARDOSO; OLIVEIRA; BORGES, 2012).

A prevalência estimada de Síndrome de Kallimann nos homens é entre 1: 10.000 e nas mulheres é cerca de 1: 50.000. Logo, os homens são frequentemente mais acometidos do que as mulheres, em uma proporção de 5:1 nos casos esporádicos e 2:1 nos casos familiares. Afirma-se que cerca de 60% dos casos são esporádicos. (RIBEIRO; ABUCHAM, 2008). A manifestação típica do HHI associado a anosmia ou hiposmia é o infantilismo sexual, uma vez que se trata achado mais prevalente da SK, visto que o

desenvolvimento de características sexuais secundárias é dependente de esteroides sexuais. No sexo masculino, o grau de hipogonadismo varia desde completa imaturidade testicular e células de Leydig atrofiadas à hipoleidigismo (quase normais). Assim como, o micropênis e a criptorquidia são frequentes na infância, sendo a presença destes reportada em 65% e 73% dos casos respectivamente. Trata-se dos achados mais frequentes em indivíduos portadores de mutação no gene *KAL1* e regularmente associados a casos de hipogonadismos graves. (MARTINS; RIBEIRO; CARDOSO; OLIVEIRA; BORGES, 2012).

Enquanto em mulheres as características clínicas variam de achados eunucóides clássicos a desenvolvimento moderado das mamas. Sendo os achados clínicos mais comuns amenorreia primária, imaturidade sexual, níveis abaixo do normal de gonadotrofinas, cariótipo feminino normal, anosmia ou hiposmia e os ovários raramente possuem folículos que passam do primeiro estágio de desenvolvimento, devido a baixa quantidade de gonadotrofina disponível. (MARTINS; RIBEIRO; CARDOSO; OLIVEIRA; BORGES, 2012). Além das características citadas é comum os portadores de SK apresentarem defeitos na linha média, lábio leporino, fenda palatina, agenesia renal, surdez neurossensorial, infertilidade, paraplegia espástica, disfunção cerebelar e nistagmo. (NAVARRO; SUKSTER; FEIJÓ, 2019).

O comprometimento da função olfatória é avaliado por meio de uma completa anamnese, associada a capacidade do indivíduo de reconhecer o odor de uma substância apresentada em diferentes concentrações e pela capacidade de diferenciar o cheiro de substâncias distintas apresentadas em diferentes objetos, como ocorre no teste de identificação de cheiros da Universidade de Pensilvânia ("UPSIT"). Os escores gerados pelo teste permitem a quantificação da função olfatória. No entanto, os pacientes que possuem SK, geralmente apresentam associado ao comprometimento funcional alterações anatômicas, como hipotrofia ou ausência do bulbo olfatório uni ou bilateral em 75 a 90% dos casos. Portanto, para uma melhor avaliação do bulbo e do trato olfatório é necessário realizar ressonância nuclear magnética de encéfalo. (JUNQUEIRA; CARVALHO; CAMINATTI; FREITAS; ROLIM; RODRIGUES, 2018).

A realização da ressonância magnética é de suma importância para determinar o tratamento da anosmia. Uma vez que, em casos que evidenciam ausência ou hipoplasia do bulbo e trato olfatório o restabelecimento da função olfatória é limitado. (JUNQUEIRA; CARVALHO; CAMINATTI; FREITAS; ROLIM; RODRIGUES, 2018). No entanto, a amenorreia, o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e

a infertilidade podem ser corrigidos. O tratamento baseia-se inicialmente no uso de estrogênios naturais isolados, com o objetivo do amadurecimento mamário e posteriormente, associa-se progestágeno cíclico, com o objetivo de regularizar o ciclo menstrual. Apresenta um bom prognóstico quanto a gestação. Uma vez que, a ovulação pode ser induzida com uso de análogos do GnRH de forma pulsátil ou diretamente com o uso de gonadotrofinas. Portanto, o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível, com o objetivo restabelecer o equilíbrio metabólico, ósseo e sexual, assim como para reduzir os efeitos psicossociais relacionados à SK.

6 CONCLUSÃO

Por se tratar de uma patologia rara com manifestações clínicas muito específicas e de grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, é de suma importância o conhecimento do manejo destes casos, para o tratamento precoce e um prognóstico favorável. O diagnóstico deverá ser feito através da história clínica associada aos exames laboratoriais e exames de imagem complementares, como a ressonância magnética. O manejo inicial dos pacientes com Síndrome de Kallmann deve ser interdisciplinar com otorrinolaringologista e ginecologista. O tratamento hormonal precoce possibilita o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, melhora da amenorreia e da infertilidade.

REFERÊNCIAS

1. SCHMIDT, Viviane Bom; ROITHMANN, Renato; CORLETA, Helena von Eye; CAPP, Edison. Hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia: síndrome de kallmann. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, [S.L.], v. 67, n. 6, p. 880-884, 1 nov. 2001. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72992001000600020.

2. MARTINS, Sandrina; RIBEIRO, Luís; CARDOSO, Helena; OLIVEIRA, Maria João; BORGES, Teresa. Síndrome de Kallmann… será possível um diagnóstico mais precoce? Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, [S.L.], v. 7, n.

2, p. 18-22, jul. 2012. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo. http://dx.doi.org/10.1016/s1646-3439(12)70005-6

3. NAVARRO, Nádia Ferreira. SÍNDROME DE KALLMANN: RELATO DE CASO NA ADOLESCÊNCIA. Disponível em: https://residenciapediatrica.com.br/detalhes/379/sindrome%20de%20kallmann-%20relato%20de%20caso%20na%20adolescencia. Acesso em: 22 jun. 2018

4. RIBEIRO, Rogério Silicani; ABUCHAM, Julio. Síndrome de Kallmann: uma revisão histórica, clínica e molecular. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 8-17, fev. 2008. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302008000100004.

5. JUNQUEIRA, Hellora Grillo; CARVALHO, Thays Bueno de; CAMINATTI, Pedro Henrique; FREITAS, Sandra Mara Cunha de; ROLIM, Paulo Dantas; RODRIGUES, Waldinei Merces. Image evaluation of Kallmann's syndrome: case report. Perspectivas Médicas, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 34-38, 1 set. 2018. Perspectivas Medicas da Faculdade de Medicine de Jundiai. http://dx.doi.org/10.6006/perspectmed.02012017.6325852104.