

## SIDROM KALLMANN

Conf. Dr. I. Velea, Dr. Corina Paul, Dr. Ionela Tămășan,  
Dr. Loredana Todorescu-Negru, Prof. Dr. E. Boia, Conf. Dr. F. Bîrsășteanu,  
Dr. D. Oneț  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

### REZUMAT

Sindromul Kallmann se caracterizează prin deficit izolat de GnRH, asociat cu hipo/anosmie. La examenul clinic al pacienților cu sindrom Kallmann se decelează micropenis, criptorhidie, absența instalării pubertății, infertilitate. Se prezintă cazul unui adolescent în vârstă de 16 ani, afirmativ cu anosmie și hipogonadism (sesizat de aparținători) încă de la vârsta de 2-3 ani. A fost evaluat în repetate rânduri în diferite servicii medicale, fără a se stabili un diagnostic de certitudine. Ulterior, pacientul se internează în Clinica II Pediatrie pentru investigații suplimentare și precizare de diagnostic.

**Cuvinte cheie:** anosmie, hipogonadism, testosteron

### INTRODUCERE

Sindromul Kallmann (SK) a fost descris pentru prima dată în anul 1944 de către geneticianul Frantz Josef Kallmann. Principalele caracteristici ale sindromului Kallmann sunt: hipogonadismul hipogonadotrop, anosmia/hiposmia – prezente de la naștere, talia normală. Au fost descrise și alte asocieri ca: agenezia renală unilaterală, surditate neuro-senzorială, cheilo-palatoschizis, agenezii dentare, sindactilie, atrofie de nerv optic, agenezie de corp calos. Diagnosticul pozitiv este cel mai adesea unul de excludere și se stabilește cel mai frecvent cu ocazia evaluării unui copil cu pubertate întârziată.

### PREZENTAREA CAZULUI

Prezentăm cazul unui adolescent în vârstă de 16 ani, cu anosmie și hipogonadism (sesizat de către părinți încă de la vârsta de 2-3 ani).

*Istoricul bolii:* Adolescent în vârstă de 16 ani, afirmativ cu hipogonadism și anosmie, cu ritm de creștere normal, evaluat în repetate rânduri în diferite servicii de pediatrie, se internează în Clinica II Pediatrie pentru evaluări suplimentare și încadrare diagnostică.

*Examenul clinic la internare:* stare generală relativ bună, afebril, apetent. Tegumente normale colorate. Țesut celular subcutanat normal reprezentat. Ginecomastie bilaterală (glandă mamară cu diametrul de aproximativ 2 cm). Stetacustic cardiopulmonar: fără modificări patologice, TA = 110/60 mmHg. Abdomen moale, mobil cu respirația, nedureros spontan și la palpate, ficat și splină în limite fiziologice, loje renale libere. Stadiu de dezvoltare pubertară Tanner I/II. (volum testicular = 3,5 ml, dimensiune gland = 4 cm, pilozitate facială și axilară absentă, pilozitate pubiană prezentă). Fără semne de iritație meningeală.

*Indici somatometrici:* T = 165 cm. T ideală vârstei = 171,03 +/- 6,949. SDS = - 0,86. G = 67 kg.

*Biologic:* L = 6330/mm<sup>3</sup> (FL:Ly = 48,9%, Mo = 6,82%, Eo = 5,02%, N = 38,3%, B = 1%), H = 4.440.000/mm<sup>3</sup>, Hb = 12,6g/dl, Ht = 37,4%, Tr = 309000/mm<sup>3</sup>. VSH = 9 mm/h la 1h

Colesterol seric total = 182 mg/dl, Lipide totale = 579 mg/dl, Trigliceride serice = 80 mg/dl, Glicemie = 94 mg/dl, TGP = 38 U/l, TGO = 36 U/l.

*Dozări hormonale:* TSH = 0,8667 microU/ml (n = 0,49-4,67), FT4 = 1,06 ng/dl (n = 0,71-1,85). Prolactina = 9,4 ng/ml (n = 1-15), Cortisol = 17,6 microg/dl (n AM = 6,2-19,4), Estradiol < 10,00 pg/ml (n <= 10,08-46,05), FSH = 0,5 U/l (n = 0,95-

Adresa de corespondență:

Conf. Dr. I. Velea, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, P-ța Eftimie Murgu, Nr. 2, Timișoara  
e-mail: ivelea56@yahoo.com

11,95), Testosteron = 0,62 ng/ml ↓ (n = 1,35-12 ng/ml), Testosteron liber = 2,07 ↓ pg/ml (n 5,5-42).

*Consult oftalmologic:* normal. (FO: aspect normal).

*Radiografie șa turcă:* șa turcă de dimensiuni normale. Procese clinoide anterioare și posterioare cu aspect hipertrofic.

*Radiografie pumn stâng:* toate oasele carpiene prezente, cartilaje de creștere prezente. VO = 15 ½ ani.

*Osteodensitometrie osoasă:* col femural normal. Osteoporoza la nivelul coloanei vertebrale lombare L1-L4. Scor Z = -2,1.

*Ecografie testiculară:* testicul drept prezent în scrot, contur regulat, ovalar, dimensiuni 2,8/0,9 mm (hipotrofic), hipoecogen. Testicul stâng prezent în scrot, contur regulat, ovalar, dimensiuni 2/0,9 mm (hipotrofic), hipoecogen.

*RMN cerebral:* creier fără modificări de aspect și semnal. Ventriculi simetrici la linia mediană, de talie normală. Spații lichidiene extracerebrale de aspect normal. Hipofiza cu morfologie și semnal normale. Tija hipofizară normală.

Se inițiază tratament cu Testosteron enantat inj im. De asemenea, se asigură un aport zilnic de calciu de 1000-1500 mg, asociat cu vitamina D 800-1000 U/zi.

În evoluție, la 12 luni de la inițierea terapiei se observă o creștere a volumului testicular (Volum testicular stâng = 7 ml, Volum testicular drept = 8/9 ml) și a dimensiunii glandului, pilozitate axilară prezentă, facială absentă.

## DISCUȚII

Sindromul Kallmann (SK) este o afecțiune rară, cu o importantă componentă genetică, caracterizat prin hipogonadism hipogonadotrop și hipo/anosmie. Incidența sa este estimată la 1:10.000 bărbați și 1:50.000 femei (1). Anosmia se poate evidenția atât prin teste clinice, cât și prin examinarea RMN ce arată hipoplazia/apalzia bulbilor olfactivi (2). Tabloul clinic în sindromul Kallmann variază în funcție de vârstă: la copil se decelează micropenis și criptorhidie, în timp ce la adolescent și adult se constată hipogonadism (volum testicular diminuat), absența caracterelor sexuale secundare, disfuncție erectilă și infertilitate. Persoanele de sex feminin cu sindrom Kallmann prezintă glandă mamară slab dezvoltată, amenoree primară, aspect eunuoid.

Există forme de Sindrom Kallman cu transmitere X-linkată, dominant autosomală, recesiv auto-

somală. Până în prezent au fost identificate 6 gene asociate cu sindromul Kallmann: *KALI* (SK tip 1 – forma X-linkată) (3), *FGFR1* (SK tip 2 – cu transmitere dominant autosomală), *PROKR2* (SK tip 3), *PROK2* (SK tip 4), *CHD7* (SK tip 5), și *FGF8* (SK tip 6) (4).

Diagnosticul de SK se bazează în principal pe tabloul clinic determinat de deficitul izolat de GnRH, asociat cu anosmia. Deficitul izolat de GnRH presupune: aspect clinic de hipogonadism sau maturare sexuală întârziată, stadiul de dezvoltare pubertară Tanner întârziat comparativ cu vârsta, valori normale/ușor scăzute ale LH și FSH asociat cu scăderea testosteronului/estrogenilor, aspect normal al hipofizei și hipotalamusului la examinarea RMN, absența altor cauze de hipogonadism hipogonadotrop (5, 6).

Tratamentul SK este diferențiat în funcție de rezultatul dorit: inducerea și menținerea caracterelor sexuale și/sau inducerea fertilității. Având în vedere că în momentul diagnosticului majoritatea cazurilor nu au reușit să atingă stadiul pubertar corespunzător vârstei, principala preocupare o reprezintă obținerea maturării sexuale (7). La băieții cu SK acest tratament presupune administrarea de Testosteron cu durată lungă de acțiune, inj. im. în doză inițială de 25-50 mg la fiecare două săptămâni. Doza poate fi crescută cu 25-50 mg la fiecare 2-3 luni, până la obținerea virilizării complete.

Inducerea fertilității se realizează prin administrarea de gonadotropine (hCG – gonadotropină corionică umană, rFSH – hormon foliculo-stimulant recombinat). Doza de hCG cu care se inițiază terapia este cel mai frecvent de 1000 UI inj im/sc din două în două zile. În funcție de volumul testicular de la începutul tratamentului, există posibilitatea să se obțină fertilitatea doar prin administrare de hCG. Dacă, însă, după 6-9 luni de tratament se menține azoospermia sau oligospermie marcată, se ia în calcul asocierea la hCG a rFSH. Volumul testicular se va monitoriza periodic, acesta fiind unul dintre determinanții spermatogenezei (de fapt, spermatogeneza este rar evidențiată la indivizii cu volum testicular mai mic de 8 ml) (8).

## CONCLUZII

Pe lângă tratarea hipogonadismului, se acordă o atenție specială osteopeniei/osteoporozei, ce apar în SK ca urmare a nivelului scăzut de hormoni sexuali.

## *KALLMANN Syndrome – case report*

**I. Velea, Corina Paul, Ionela Tamasan, Loredana Todorescu-Negru, E. Boia,  
F. Birsasteanu, D. Onet**  
*UMPh "V. Babes", Timisoara*

### ABSTRACT

Kallmann Syndrome is classically characterized by isolated GnRH deficit associated with hypo/anosmia. Clinically the patients presented micropenis, cryptorchidism, absence of puberty occurrence, infertility. The paper presents the case of an adolescent aged 16, presenting anosmia and hypogonadism (observed by family) even since he was 3 years old. He was evaluated repeatedly in different medical services, but no clear diagnosis was made. Finally, the patient was admitted in Clinic II Pediatrics for investigations and diagnosis.

**Key words:** anosmia, hypogonadism, testosterone

### INTRODUCTION

Kallmann Syndrome (SK) was described for the first time in 1944 by a genetician Frantz Josef Kallmann. Main features of the syndrome are: hypogonadotropic hypogonadism, anosmia/hyposmia – present even since birth, normal height. Other associations were also described: renal unilateral agenesis, neuro-sensorial deafness, cleft lip and palate, dental agenesis, syndactylia, optic nerve atrophy, corpus callosum agenesis. Positive diagnosis is most often an exclusion one and is established frequently when evaluating a young boy with delayed puberty.

### CASE REPORT

We present the case of an adolescent boy aged 16, presenting anosmia and hypogonadism (observed by family) even since the age of 3 years. He was evaluated repeatedly in different medical services, but no clear diagnosis was made. Finally, the patient was admitted in Clinic II Pediatrics for investigations and diagnosis.

*Clinical examination at admittance:* bilateral gynecomastia (mammary gland with a diameter of about 2 cm). Pulmonary – normal; heart beats -normal, BP = 110/60 mmHg. Tanner pubertal stage I/II, testicular volume = 3,5 ml. The absence of facial and axillary hair was noted, pubic hair was present.

*Somatometric indexes:* Actuale Height = 165 cm, appropriate Height for age = 171,03+/-6,949. Weight = 67 kg.

#### *Biologically:*

WBC 6330/mm<sup>3</sup> ( FL: Ly = 48,9%, Mo = 6,82%, Eo = 5,02%, Ne = 38,3%, B = 1%), Er= 4.440.000/mm<sup>3</sup>, Hb = 12,6g/dl, Ht = 37,4%, Tr = 309000/mm<sup>3</sup>. ESR = 9 mm/h.; Cholesterol = 182 mg/dl, Triglycerides = 80 mg/dl, Glycemia = 94mg%.

*Hormonal determinations:* TSH = 0,8667 microU/ml (n = 0,49-4,67), FT4 = 1,06 ng/dl (n = 0,71-1,85). Prolactin = 9,4 ng/ml (n = 1-15), Cortisol = 17,6 microg/dl (n AM = 6,2-19,4), Estradiol < 10,00 pg/ml (n <= 10,08-46,05), FSH = 0,5 U/l (n = 0,95-11,95), **Testosterone = 0,62 ng/ml ↓ (n = 1,35-12 ng/ml)**, **Free testosterone = 2,07 ↓ pg/ml (n 5,5-42)**.

*Radiography of the sella turcica:* normal.

*Left wrist radiography:* all the carpal bones present, growth cartilage present. Bone age = 15 ½ years.

*Bone osteodensitometry:* Lumbar spine (L1-L4) with osteoporosis. Z score = -2,1.

*Testicular ultrasound:* right testis present in the scrotum, regular shape, oval, small size 2,8/0,9 mm, hypoechogen. Left testis present in the scrotum, regular shape, oval, small size 2/0,9 mm, hypoechogen..

*Brain MRI:* no pathological aspects.

Testosterone therapy was initiated (Testosterone enantat). Also supplement of calcium 1000-1500 mg was given associated with vitamine D 800-1000 U/day.

After 12 months of therapy the clinical exam revealed an increase of the testicular volume (left testicular volume = 7 ml, right testicular volume = 8/9 ml) and of the penis length, axillary hair occurrence; facial hair was still absent.

## DISCUSSIONS

Kallmann syndrome (SK) is a rare affection, with an important genetic component, characterised by hypogonadotrop hypogonadism and hypo/anosmia. Incidence is estimated as 1:10.000 male and 1:50.000 female (1). Anosmia may be proven by clinical tests and MRI exam showing hyoplasia/aplasia of the olfactory bulbs (2). Clinical features in Kallmann syndrome may vary dupon age: in children micropenis and chriptorchidia are found, while in the adolescent and adult are found hypogonadism (reduced testicular volume), the absence of sexual secondary features, erectile dysfunction and infertility. Females with Kallmann syndrome present small mamary gland, primary amenorheea, eunuchoid aspect.

Kallman Syndrome is transmitted either X linked, or autosomal dominant or recessive. To date 6 genes were identified as associated in Kallmann Syndrome: *KALI* (SK type 1- X-linked form) (3), *FGFR1* (SK type 2 – dominant autosomal), *PROKR2* (SK type 3), *PROK2* (SK type 4), *CHD7* (SK type 5), and *FGF8* (SK type 6) (4).

Diagnosis is based mainly on the clinical features determined by the isolated GnRH deficit, associated with anosmia. Isolated GnRH deficit is characterized by: clinical aspect of hypogonadism or delayed sexual maturation, delayed Tanner pubertal stage as compared to chronological age, normal/or slightly decreased LH and FSH associated with decreased testosterone/estrogens, normal pituitary and hypothalamus morphology on MRI examination, the

absence of other causes of hypogonadotropic hypogonadism (5, 6).

Treatment of KS varies upon the expectations: induction and maintainance of sexual characteres and/or inducing of fertility. Considering that, when diagnosis is made, most of the patients have not reached the pubertal stage corressponding to age, the main goal is to obtain the sexual maturation(7). In boys with KS the treatment consists in long-acting testosterone intramuscularly, the initial dose is 25-50 mg every two weeks. The dose may be increased with 25-50 mg every 2-3 months, for completing the virilization.

The fertility is induced by administration of gonadotropins (hCG – human chorionic gonadotropin, rFSH – recombinant folliculostimulant hormone). The initial dose of hCG is most frequently 1000 UI inj im/sc every two days. Depending on the testicular volume at the start of therapy, fertility should be obtained with administration of hCG. If, after 6-9 months of therapy, azoospermia or significant oligospermia is found, it might be needed the association of rFSH to hCG. The testicular volume must be measured periodically, because is a determinant factor for spermatogenesis (actually, spermatogenesis is rarely found in patients with testicular volume below 8 ml) (8).

## CONCLUSION

Besides treatment of hypogonadism, a special attention should be given also to osteopenia/osteoporosis that are present in KS because of the decreased level of sexual hormones.

## REFERENCES

1. **Fechner A., Fong S., Mc Govern P.** – "A review of Kallmann syndrome: genetics, pathophysiology, and clinical management". *Obstet Gynecol Surv.* 2008 Mar; 63(3): 184-94.
2. **Doty R.L.** – "Office procedures for quantitative assessment of olfactory function". *Am. J. Rhinol.* 2007; 21: 460-473.
3. **Tsai P.S., Gill J.C.** – "Mechanisms of disease: Insights into X-linked and autosomal-dominant Kallmann syndrome". 2006 Mar; 2 (3):160-71.
4. **Dode C., Teixeira L., Levilliers J. et al.** – "Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2". *PLoS Genet.* 2006; 2: e175.
5. **Pitteloud N., Hayes F.J., Boepple P.A., DeCruz S., Seminara S.B., MacLaughlin D.T., Crowley W.F.** – "The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002a; 87: 152-60.
6. **Pinto G., Abadie V., Mesnage R., Blustajn J., Cabrol S., Amiel J., Hertz-Pannier L., Bertrand A.M., Lyonnet S., Rappaport R., Netchine I.** – "CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development". *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5621-6.
7. **Pitteloud N., Hayes F.J., Dwyer A., Boepple P.A., Lee H., Crowley W.F.** – "Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism". *J Clin Endocrinol Metab.* 2002b; 87: 4128-36
8. **Raivio T., Falardeau J., Dwyer A., Quinton R., Hayes F.J., Hughes V.A., Cole L.W., Pearce S.H., Lee H., Boepple P., Crowley W.F., Pitteloud N.** – "Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism". *N Engl J Med.* 2007; 357: 863-73