

Síndrome de Kallmann

Kallmann syndrome

DOI:10.34119/bjhrv5n5-067

Recebimento dos originais: 16/08/2022

Aceitação para publicação: 13/09/2022

Alana Layla Bueno Prado

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida de Goiânia

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida de Goiânia
Endereço: Rua GV29, QD28, LT15, Residencial Granville, Goiânia - Goiás, CEP: 74366-072
E-mail: alanalbp@gmail.com

Leonardo Rodrigues Sousa

Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Goianésia

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Goianésia
Endereço: Rua Ala Otavio Lage, Q29, L 09, Parque das Palmeiras, Goianésia - Goiás, CEP: 76386-120
E-mail: leonardors1100@gmail.com

Liélío Vieira Lessa Júnior

Graduanda em Medicina pela Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMANDIC)

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMANDIC)
Endereço: Rua Martinho Calsavara, 192, Campinas - SP, CEP: 13045-760
E-mail: lieliojunior@hotmail.com

Lucas Costa de Aranda Lima

Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Goianésia

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Goianésia
Endereço: Rua 17, 928, Apto. 06, Setor Universitário, Goianésia - Goiás, CEP: 76382-033
E-mail: lucaslima.med14@gmail.com

Lucas Manrique Rodrigues

Médico pela Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Goiás (FM - UFG)

Instituição: Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO)
Endereço: Rua Santo Afonso, 581, Jardim Nossa Senhora do Perpétuo Socorro, Trindade - GO, CEP: 75390-254
E-mail: lucas-manrique@hotmail.com

Marielle Soratto Citadin

Graduanda em Medicina pela faculdade Ceres (FACERES)

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)
Endereço: Avenida José Munia, 6300, Apto. 93, Bloco 1, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - São Paulo, CEP: 15090-275
E-mail: marielle.citadin@gmail.com

Gabriella Mendonça Leão de Oliveira

Graduanda em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC - GO)
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC - GO)
Endereço: Praça Universitária, 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia - GO,
CEP: 74605-010
E-mail: gabriellaleaodeoliveira@gmail.com

Geovanna Borges do Nascimento

Graduada em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Instituição: Hospital municipal de Santa Helena, Acreúna e Maurilândia
Endereço: Rua 29, Quadra 27, Lote 10, Vila rocha, Rio Verde - Goiás, CEP: 75905-836
E-mail: geovannabnascimento@hotmail.com

Gleiciane Ramos Vaz

Médica pelo Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)
Instituição: Unidade Básica de Saúde (SESP) - Itinga - MA, UPA Açailândia - MA
Endereço: Rua Safira, Quadra 15, Lote 9, Vila São Francisco Acailandia - MA,
CEP: 65930-000
E-mail: gleicy.rvaz@gmail.com

Hellen Larissa de Oliveira Lourenço

Graduanda em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Instituição: Hospital Municipal de Bela Vista de Goiás
Endereço: Rua Uirapuru, Parque Amazônia, Apto. 1303, A. Goiânia - GO
CEP: 74840-170
E-mail: hellenlourenco22@gmail.com

Marina Rocha Assis

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)
Instituição: Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)
Endereço: Rua Castro Alves, 192, Campinas, Barra do Garças - MT, CEP: 78600-174
E-mail: marinaassis68@gmail.com

Rafael Carvalho Maganhoto de Matos

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário São Francisco de Barreiras (UNIFASB)
Instituição: Centro Universitário São Francisco de Barreiras (UNIFASB)
Endereço: Rua Ipiranga, 752, Renato Gonçalves, Barreiras - BA, CEP: 47806-091
E-mail: reifolcarvalho@gmail.com

Lorena de Oliveira Kuntz

Graduada em Medicina pela Universidad Tres Fronteras (UNINTER - PJC)
Instituição: Universidad Tres Fronteras (UNINTER - PJC)
Endereço: Rua Guaporé, 1586, Setor 13, Nova Brasilândia, D'Oeste - RO,
CEP: 76958-000
E-mail: lorenakuntz17@gmail.com

Lucas Francisco Soares Nogueira

Graduado em Medicina pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)
Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)
Endereço: Rua Antônio Manoel, Qd B, Lote 6, Setor Maria de Nazaré, Anápolis - Goiás,
CEP:75113-310
E-mail: lucas-d12@hotmail.com

Maria Clara Gomes Oliveira

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMOC)
Instituição: Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMOC)
Endereço: Rua São Paulo, 920, Setor Todos os Santos, Montes Claros - MG, CEP: 39400-124
E-mail: oliveiraclara_@hotmail.com

Suzana Alves Mundim Carneiro

Graduando em Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)
Endereço: Rua 7, 225, Jardim das Américas, Anápolis - GO, CEP: 75070-420
E-mail: suzanamundim1234@gmail.com

Thaíne Inácio de Mendonça

Graduada em Medicina pela Faculdade de Ceres (FACERES)
Instituição: Faculdade de Ceres (FACERES)
Endereço: Rua Maciel, 365, Centro, Buriti Alegre - GO, CEP: 75660-000
E-mail: thaineim@hotmail.com

Ana Carolina Vinhaes Guariente

Graduanda em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas (UCPEL)
Instituição: Hospital Santa Helena
Endereço: Av. Lucas Nogueira Garcez, 540, Jardim do Mar, São Bernardo do Campo - SP,
CEP: 09750-660
E-mail: anaguariante@gmail.com

Sylvia de Sousa Genaro

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Campos (FMC)
Instituição: Faculdade de Medicina de Campos (FMC)
Endereço: Av. T- 15, 690, Apto. 2700, Setor Bueno, CEP: 74230-010
E-mail: sylviagenaro@gmail.com

Polyana Fernandes Ruggio

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Minas (FAMINAS)
Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS)
Endereço: Rua Albatroz, 790, Vila Cloris, Belo Horizonte - BH, CEP: 31744-206
E-mail: polyanaf.ruggio@yahoo.com.br

Thais Lima Dourado

Graduada em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Instituição: Prefeitura de Goiânia – Unidade de Pronto Atendimento - Jd. América
Endereço: Rua Francisco Godinho, 171, Vila Rosa, Goiânia - GO, CEP: 743452-20
E-mail: thais_l_d@hotmail.com.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome de Kalmann(SK) é definida pela associação de hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia ou hiposmia. E pode apresentar anomalias associadas, como perda auditiva, agenesia renal, sincinesia, fissura labiopalatina e agenesia dentária. **APRESENTAÇÃO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 12 anos de idade, admitido no Hospital Regional Universitário Unitpac (TO), relata a anosmia desde a primeira infância. Ao exame, apresentou diminuição de pêlos em genitália, G1P1 denotando atraso puberal, volume testicular de 1ml bilateral e pênis de 3-5cm de comprimento. Foi iniciado um teste com administração de cipionato de testosterona 50mg/mês por 3 meses e após 1 ano, o estágio puberal progrediu. E está em acompanhamento pela psiquiatria, devido a ansiedade que estava apresentando. **DISCUSSÃO:** O atraso puberal pode condicionar perturbações emocionais/psíquicas e de adaptação social que podem ser irreversíveis, sobretudo devido à infertilidade. Por isso, a necessidade de acompanhamento clínico multidisciplinar e reposição hormonal com objetivo de tratar as alterações presentes. Nos indivíduos do sexo masculino, a criptorquidia e o micropênis são achados frequentes no hipogonadismo hipogonadotrófico na lactância/infância precoce e estes achados estavam presentes nesse caso. **CONCLUSÃO:** Dessa forma, o caso do paciente, portador da Síndrome de Kallmann, no Hospital Regional Universitário Unitpac, é devido uma formação congênita, caracterizada essencialmente pela associação entre hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia que costuma apresentar níveis baixos ou normais de gonadotrofinas, com níveis baixos de esteróides sexuais.

Palavras-chave: hipogonadismo, anosmia, agenesia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Kalmann syndrome (KS) is defined by the association of hypogonadotropic hypogonadism and anosmia or hyposmia. And it may have associated anomalies such as hearing loss, renal agenesis, synkinesis, cleft lip and palate and tooth agenesis. **CASE PRESENTATION:** J.S.R, male, 12 years old, admitted to Hospital Regional Universitário Unitpac (TO), reports anosmia since early childhood. On examination, he has decreased genital hair, G1P1 denoting pubertal delay, bilateral testicular volume of 1 ml, and a 3-5 cm penis in length. A trial was started with administration of testosterone cypionate 50mg/month for 3 months and after 1 year, the pubertal stage progressed. And he is being followed up by psychiatry, due to the anxiety he was presenting. **DISCUSSION:** The pubertal delay can condition emotional/psychic disturbances and social adaptation that can be irreversible, mainly due to infertility. Therefore, the need for multidisciplinary clinical follow-up and hormone replacement in order to treat the present changes. In males, cryptorchidism and micropenis are frequent findings in hypogonadotropic hypogonadism in infancy/early childhood and these findings were present in this case. **CONCLUSION:** Thus, the case of J.S.R, with Kallmann Syndrome, at the Hospital Regional Universitário Unitpac, is due to a congenital formation, essentially characterized by the association between hypogonadotropic hypogonadism and anosmia, which usually presents low or normal levels of gonadotropins, with low levels of sex steroids.

Keywords: hypogonadism, anosmia, agenesis.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Kallmann (SK) é definida pela associação de hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia ou hiposmia. Esta associação foi inicialmente descrita pelo patologista espanhol, Maestre de San Juan, quando descreveu um paciente do sexo masculino com genitália subdesenvolvida e bulbos olfativos ausentes na autópsia (JUAN, 1856). Questionando os familiares do paciente revelou que ele também não tinha olfato. Kallmann (1944) descreveu o distúrbio como uma síndrome genética relatando 11 membros em três famílias com eunuoidismo e anosmia. Morsier e Gauthier (1963) sugeriram a disfunção hipotalâmica como a etiologia desta síndrome.

Além das principais características do hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia, o SK pode apresentar um espectro de anomalias associadas. Perda auditiva, agenesia renal, sincinesia (movimento involuntário de uma mão quando a outra é movida ou movimento em espelho), fissura labiopalatina e agenesia dentária têm sido comumente relatados. Menos frequentemente, anomalias músculoesqueléticas, anomalias oculomotoras e defeitos cardíacos foram descritos em associação com SK. Como muitas dessas anomalias são identificáveis ao nascimento, seu reconhecimento permite uma oportunidade de diagnóstico precoce (KAPLAN et al, 2010).

Neste relato, descrevemos um indivíduo com diagnóstico clínico de SK que apresenta um amplo espectro de características associadas que podem ser úteis no diagnóstico precoce. Com base na revisão das anomalias associadas em nossa série e casos relatados na literatura, fazemos recomendações quanto à avaliação de indivíduos com possível SK. Essas recomendações podem permitir um diagnóstico mais precoce e um melhor atendimento ao paciente.

2 APRESENTAÇÃO DO CASO

J.S.R, sexo masculino, 12 anos de idade, admitida no Hospital Regional Universitário Unitpac (TO), relata a anosmia desde a primeira infância. Ao exame, apresentou diminuição de pêlos em genitália, G1P1 denotando atraso puberal, volume testicular de 1 ml bilateral e pênis de 3-5cm de comprimento.

Os exames laboratoriais não evidenciaram alterações referentes a gonadotrofinas, testosterona e estradiol: LH<0,2 mUI/ ml (1,7-8,6 mUI/ml); FSH=0,28 mIU (1,5-12,4 mui/ml); Estradiol=7,6 pg/ml (7,63-42,6pg/ml); HCG<2 mUI/ml (<10 mUI/ml). RX de idade óssea evidenciou: idade cronológica (IC) 1 ano 6 meses/idade óssea (IO) 11 anos (DP 10 meses), apresentando estatura de 148 cm e peso de 40 Kg.

Foi encaminhado para pediatria e posteriormente, a endocrinologia com suspeita de síndrome de Kallmann, sendo iniciado teste com administração de cipionato de testosterona 50mg/mês durante 3 meses. O estudo genético está atualmente em curso. Após 1 ano, em consulta e rotina para acompanhamento, o estágio puberal progrediu, apresentando pênis com 9 cm de comprimento, pilosidade púbica Tanner 4 e volume testicular de 6 ml à esquerda, estatura de 154 cm e 54 Kg, relatou melhora da anosmia.

O adolescente está em tratamento com a equipe da psiquiatria, pois estava apresentando ansiedade. Segue ainda em acompanhamento devido a risco de infertilidade na fase adulta. Relata melhora de anosmia.

3 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 olfatório 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 hipogonadotrófico 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, *KALI*, *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 *KALI* 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 neurosensorial, 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.

4 CONCLUSÃO

O caso de um indivíduo portador da Síndrome de Kallmann, no hospital x, ano y é devido uma formação congênita, caracterizada essencialmente pela associação entre hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia, a qual se estima a prevalência em 1:10.000 homens e 1:50.000 mulheres (RIBEIRO, ABUCHAM, 2007; SCHMIDT et al, 2001; MARTINS et al, 2012)). Investiga-se a doença quando presentes sinais clínicos de alerta como anosmia, atraso puberal, criptorquidia (NAVARRO et al, 2018). Já em relação ao laboratorial, costuma apresentar níveis baixos ou normais de gonadotrofinas, com níveis baixos de esteróides sexuais (testosterona no homem e estradiol na mulher) (RIBEIRO, ABUCHAM, 2007). Dessa forma, quando realizado o diagnóstico desde a infância, aumentam as chances de uma abordagem eficaz perante o hipogonadismo primário, amenorreia primária, puberdade tardia e infertilidade futura (Sejnau et al, 2010). Embora rara, o estudo da Síndrome de Kallmann tem sua importância principalmente devido à sua grande repercussão médica - pediátrica, herbiátrica, ginecológica, otorrinolaringológica (Schmidt et al, 2001). Enfim, a melhor situação perante um paciente com Síndrome de Kallmann é a descoberta precoce do diagnóstico a fim de que se inicie o tratamento com especialistas e acompanhamento multidisciplinar (NAVARRO et al, 2018).

REFERÊNCIAS

- JUAN, MdS. 1856. Teratología: Falta total de los nervios olfatorios con osmia en un individual en quien exista una atrofia congénita de los testículos y miembro viril. *El Siglo Médico* 3:218–222.
- KALLMANN, F. 1944. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J ment Defic* 48:203–236.
- MORSIER, G.; GAUTHIER, G. 1963. La dysplasie olfacto-génitale. *Pathol Biol (Paris)* 11:1267–1172.
- KAPLAN, J. D. et al. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. **American journal of medical genetics Part A**, v. 152, n. 11, p. 2796-2801, 2010.
- RIBEIRO Rogério Silicani; ABUCHAM, Julio. Síndrome de Kallmann: uma revisão histórica, clínica e molecular. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008;52/1:8-17, SP. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/YT5HvPr5rpyGCLXGrTdNkRB/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 20/06/22.
- SCHMIDT, Viviane Bom ET AL. Hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia: síndrome de Kallmann. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** 67 (6) • Nov 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rboto/a/VFxJdNStFLMDjzTwwLMCzqs/?lang=pt>. Acesso em 18/06/22.
- MARTINS, Sandra et al. Síndrome de Kallman... será possível um diagnóstico mais precoce? **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, Volume 7, Edição 2, julho-dezembro de 2012, páginas 18-22. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S164634391270005>. Acesso em 22/06/22.
- SEJNAUI, Jorge Eduardo et al. Síndrome de Kallman – revisão sistemática de literatura. **Revista Urología Colombiana**, vol. XIX, núm. 3, diciembre-, 2010, pp. 85-94. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/1491/149121688011.pdf>. Acesso em 17/06/22.
- NAVARRO, Nádia Ferreira et al. Síndrome de Kallman: relato de caso na adolescência. **Residência Pediátrica** 2019;9(2):173-175. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/v9n2a18.pdf>. Acesso em 15/06/22.