



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I
ODONTOLOGIA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

Programa de doctorado: 040-992G

Cirurgia en Otoneurooftalmologia

EL SÍNDROME DE KALLMANN CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTÍPICA

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

ALFONSO JOSÉ GARCÍA PIÑERO

Otorrinolaringólogo

Dirigida por:

DR. JOAQUIM MULLOL I MIRET (Tutor)

DR. ISAM ALOBID

PROF. CONSTANTINO MORERA PÉREZ

Valencia, 2015

Imagen de portada: Fotografías de microscopía electrónica de barrido. Izquierda: muestra las placodas olfatorias en un embrión de ratón de 10 días, equivalente a un embrión humano de 5 semanas. Centro: muestra las placodas olfatorias en embrión de ratón equivalente a un embrión humano de 6 semanas. Derecha: corte a nivel de la placoda mostrando el epitelio olfatorio.

Imágenes cedidas por Kathleen K Sulik *MD PhD*, profesora del *Department of Cell and Developmental Biology* de la *University of North Carolina* y publicadas en https://syllabus.med.unc.edu/courseware/embryo_images/unit-welcome bajo el epígrafe: *Embryo Images. Normal and Abnormal Mammalian Development.*

D. CONSTANTINO MORERA PÉREZ, Profesor Titular de Otorrinolaringología del Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València y Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia;

D. ISAM ALOBID, Profesor Asociado de Otorrinolaringología del Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, Investigador del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y Especialista Senior del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínic i Universitari de Barcelona;

y **D. JOAQUIM MULLOL I MIRET**, Catedrático de Investigación en Otorrinolaringología de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona; Investigador, Jefe de Grupo Asociado y Coordinador de Equipo de Investigación del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y Director de la Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado: "**EL SÍNDROME DE KALLMANN. CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTÍPICA**", realizado bajo su dirección en el Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Univeristat de València, por ALFONSO JOSÉ GARCÍA PIÑERO reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para poder optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, expiden el presente certificado a 13 de octubre de 2015.



Fdo. Prof. Dr. C. Morera Pérez



Fdo. Dr. I. Alobid



Fdo. Dr. J. Mullol i Miret

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mullol i Miret, per mostrar-me el que és la Ciència i la inquietud científica, per la seva empenta, la seva paciència i la seva comprensió. Gràcies, Quim.

Al Dr. Alobid, al que llamo con orgullo Maestro pero, sobre todo, Amigo. Gracias, Isam.

A Silvia Centellas, por el apoyo absoluto y la amistad.

A los Dres. Manel Puig, Irene Halperín, Camil Castelo-Branco, Joan Berenguer, Susan Webb y especialmente a Sara Torrejón, indispensables para el trabajo y colaboradores incondicionales. Vuestro espíritu de trabajo es el que hace que estéis dónde estáis. Sois ejemplo para muchos.

A les docteurs Dodé et Hardelin qui nous ont donné toutes les facilités pour l'étude réussissent. Merci pour votre patience, la bonté et la collaboration.

Al Dr. Bernal Sprekelsen, por permitirme entrar en su círculo, del que lo he aprendido todo.

Al Prof. Morera Pérez, por darme la oportunidad de ponerlo en práctica.

Al Dr. Herrero y al Dr. Iñesta, por meterme el gusanillo de la Rinología en el cuerpo.

A mis padres y a mi hermana, todo lo que soy se lo debo.

A Vanesa, por haber superado esto conmigo, sin dejarnos el amor en el intento.

A Maruja, que nos ha dado su tiempo sin pedir nada a cambio.

A Carla i Laura, les meves nenes. Perdoneu pel temps que us he robat.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

1. ABREVIATURAS

2. LISTA DE PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS

3. INTRODUCCIÓN.....23

3.1. Hipogonadismo.....25

3.1.1. Concepto de hipogonadismo

El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal normal

El desarrollo sexual en el varón

El desarrollo sexual en la mujer

Pubertad retrasada o ausente

3.1.2. Clasificación de los hipogonadismos

Hipogonadismo hipogonadotrópico o secundario

Presentación clínica del hipogonadismo hipogonadotrópico

Diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotrópico

Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico

3.2. El olfato y sus alteraciones.....43

3.2.1. El sentido del olfato

3.2.2. Estructuras anatómicas que intervienen en el sentido del olfato

3.2.3. Fisiología del olfato

3.2.4. Exploración del olfato

3.2.5. Alteraciones del olfato

3.3. El Síndrome de Kallmann.....71

3.3.1. Concepto y definición

3.3.2. Historia

A.Maestre de San Juan

G.De Morsier

FJ.Kallmann

3.3.3. Prevalencia del Síndrome de Kallmann

3.3.4. Etiopatogenia del Síndrome de Kallmann. Modelos de migración neuronal

3.3.5. Formas genéticas del Síndrome de Kallmann. Genes implicados

3.3.6. Presentación clínica del Síndrome de Kallmann

Hipogonadismo

Alteración olfativa

Defectos en la línea media

Alteraciones neurológicas

Alteraciones auditivas	
Anomalías renales	
Otros síntomas	
3.3.7. Diagnóstico	
3.3.8. Diagnóstico diferencial	
3.3.9. Tratamiento del Síndrome de Kallmann	
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	123
4.1. Hipótesis	
4.2. Objetivos	
5. METODOLOGÍA	129
5.1. Población de estudio	129
5.2. Aspectos éticos	130
5.3. Diseño del estudio	130
5.4. Variables medidas y aspectos valorados	131
5.5. Análisis estadístico	151
6. RESULTADOS	155
6.1. Distribución poblacional de la muestra	156
6.1.1. Clasificación del síndrome	
6.1.2. Edad	
6.2. Variables durante la pubertad	159
6.2.1. Edad en el momento del diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico	
6.2.2. Existencia de pubertad espontánea	
6.2.3. Factores de riesgo de hipogonadismo	
6.2.4. Motivo de la primera consulta	
6.3. Variables en relación al diagnóstico de la hiposmia	162
6.4. Factores de riesgo para hiposmia	162
6.5. Fertilidad	163

6.6. Antecedentes familiares relacionados con el hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico o el síndrome de Kallmann.....	163
6.7. Síntomas nasales relacionados con los trastornos olfativos.....	164
6.8. Exploración endoscópica nasal.....	166
6.9. Exploración de la cavidad oral y línea media craneofacial.....	166
6.10. Alteraciones neurológicas.....	167
6.11. Exploración de la audición.....	167
6.12. Olfatometría.....	168
6.13. Gustometría.....	172
6.14. Exploración instrumental de la obstrucción nasal.....	173
6.15. Exploración de la inflamación nasal.....	174
6.15.1. Óxido nítrico nasal	
6.15.2. Prick-test cutáneo	
6.16. Valoración radiológica de la ocupación sinusal.....	175
6.17. Valoración morfológica de las estructuras olfatorias por resonancia magnética.....	176
6.18. Ecografía renal.....	183
6.19. Análisis genético.....	183
6.20. Estudios de calidad de vida.....	188
6.20.1. Cuestionario genérico SF-36	
6.19.2. Cuestionario específico QOD	
7. DISCUSIÓN.....	197
7.1. Distribución poblacional de la muestra.....	198
7.2. Variables en relación al diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico.....	200
7.3. Variables en relación al diagnóstico de la hiposmia.....	202

7.4. Factores de riesgo para el desarrollo de hiposmia.....	203
7.5. Antecedentes familiares relacionados con el hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico o el síndrome de Kallmann.....	204
7.6. Valoración de otros factores nasales causantes de hiposmia.....	205
7.6.1. Síntomas nasales relacionados con los trastornos olfativos	
7.6.2. Exploración endoscópica nasal	
7.6.3. Exploración instrumental de la obstrucción nasal	
7.6.4. Exploración de la inflamación nasal	
7.6.5. Valoración radiológica de la ocupación sinusal	
7.7. Otras alteraciones fenotípicas relacionadas con el SK.....	210
7.7.1. Exploración de la cavidad oral, línea media craneofacial y esqueleto	
7.7.2. Alteraciones neurológicas	
7.7.3. Ictiosis	
7.7.4. Hipoacusia	
7.7.5. Anomalías renales	
7.8. Olfatometría.....	218
7.9. Gustometría.....	222
7.10. Valoración morfológica de las estructuras olfatorias por resonancia magnética.....	223
7.11. Análisis genético.....	226
7.12. Estudios de calidad de vida.....	235
7.12.1. Cuestionario genérico SF-36	
7.12.2. Cuestionario específico QOD	
8. CONCLUSIONES.....	245
8.1. Conclusiones específicas	
8.2. Conclusiones generales	
9. BIBLIOGRAFÍA.....	255
10. ANEXOS.....	277

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

- Figura 1. El eje hipotálamo-hipofisario gonadal normal.
- Figura 2. El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en el varón.
- Figura 3. El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en la mujer.
- Figura 4. El Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en el hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Figura 5: Distribución del neuroepitelio olfatorio en las fosas nasales.
- Figura 6. Histología del neuroepitelio olfatorio. Representación esquemática.
- Figura 7. Vista inferior del encéfalo. Estructuras del sistema nervioso central olfatorio.
- Figura 8. Diagrama de conexiones centrales del sistema olfativo.
- Figura 9. Receptor olfatorio. Esquema de la interacción receptor-odorante.
- Figura 10. Manejo en cuatro pasos de los pacientes con hiposmia o anosmia.
- Figura 11. Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890)
- Figura 12. Reproducción del texto original de Maestre de San Juan en “El Siglo Médico”, 1856.
- Figura 13. Franz J Kallmann (1897-1965)
- Figura 14. Placodas olfatorias en un embrión de ratón.
- Figura 15. Migración de las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).
- Figura 16. Modelo patogénico del síndrome de Kallmann.
- Figura 17. Anosmina-1 y receptor-1 del factor de crecimiento de fibroblastos.

- Figura 18. Estrategia de diagnóstico genético para el síndrome de Kallmann.
- Figura 19. Test olfatométrico BAST-24. Metodología de exploración.
- Figura 20. Población de estudio. Aplicación de los criterios de inclusión, clasificación y de exclusión
- Figura 21. Distribución sindrómica por sexos de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito y aislado (n=22).
- Figura 22. Distribución del grupo total de estudio con hipogonadismo hipogonadotrópico según intervalos de edad.
- Figura 23. Distribución de los subgrupos de estudio con síndrome de Kallmann e hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico según intervalos de edad.
- Figura 24. Motivo de la primera consulta por síntomas relacionados con el hipogonadismo hipogonadotrópico en el total de pacientes.
- Figura 25. Motivo de la primera consulta por síntomas relacionados con el hipogonadismo hipogonadotrópico, desglosado por síndrome.
- Figura 26. Motivo de la primera consulta por síntomas relacionados con el HH, desglosado por sexo.
- Figura 27. Malformaciones a nivel craneofacial y palatodental asociadas al síndrome de Kallmann.
- Figura 28. Olfatometría bilateral simultánea.
- Figura 29. Olfatometría de ambas fosas nasales por separado en pacientes con síndrome de Kallmann y con hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico.
- Figura 30. Olfatometría de las fosas nasales derecha e izquierda por separado.
- Figura 31. Gustometría química.

- Figura 32. Concentración de óxido nítrico nasal, expresada en partes por billón, en los pacientes con síndrome de Kallmann y con hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico.
- Figura 33. Valoración de la TC de senos paranasales según escala de Lund-Mackay.
- Figura 34. Olfatometría BAST-24 en pacientes con síndrome de Kallmann que presentan normalidad, aplasia o hipoplasia de los bulbos olfatorios en la resonancia magnética y en sujetos normales del grupo control (población general).
- Figura 35. Correlación entre el tamaño de los bulbos olfatorios en resonancia magnética y la puntuación en la olfatometría BAST-24.
- Figura 36. Olfatometría BAST-24 en pacientes con síndrome de Kallmann que presentan normalidad, aplasia o hipoplasia de los surcos olfatorios en la resonancia magnética y en sujetos normales del grupo control (población general).
- Figura 37. Correlación entre la profundidad de los surcos olfatorios en la resonancia magnética y la puntuación en la olfatometría BAST-24.
- Figura 38. Calidad de vida (cuestionario SF-36). Comparación de la puntuación en los ocho dominios del cuestionario entre la población general y los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico y con síndrome de Kallmann.
- Figura 39. Comparación de los componentes sumarios de salud física y salud mental entre la población general y los subgrupos con hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico y con síndrome de Kallmann.

- Figura 40. Puntuación en el test QOD de calidad de vida, específico para trastornos del olfato, de pacientes normósmicos, pacientes subjetivamente anósmicos con diferentes etiologías y nuestro grupo con SK.
- Figura 41. Puntuación en escala EVA (de 0 a 100 mm) de las dificultades que la dificultad olfativa representa sobre diferentes aspectos de la vida diaria.

Tablas

- Tabla 1: Rasgos fenotípicos del hipogonadismo hipogonadotrópico en varones y mujeres.
- Tabla 2: Pautas terapéuticas para el hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Tabla 3: Pruebas de evaluación del olfato.
- Tabla 4: Etiopatogenia de la disfunción olfatoria: causas de pérdida del olfato.
- Tabla 5: Genes involucrados en la patogenia del síndrome de Kallmann.
- Tabla 6: Formas genéticas del SK. Características genotipo-fenotípicas.
- Tabla 7. Valores normales del test BAST-24 para el primer par craneal.
- Tabla 8. Composición de las 24 sustancias odorantes del test BAST-24.
- Tabla 9. Valores normales de ATM y VOL 0-5 en rinometría acústica para población española.
- Tabla 10. Estadificación de la obstrucción nasal según el flujo aéreo a 150 Pa, por sexos.
- Tabla 11. Escala de Lund-Mackay para la cuantificación de la opacificación sinusal y obstrucción del complejo ostiomeatal.
- Tabla 12. Valores de referencia en plasma de esteroides sexuales y gonadotropinas.
- Tabla 13. Cuantificación del tamaño de las estructuras olfatorias mediante RM.

- Tabla 14. Comparación de la edad en el momento del diagnóstico entre pacientes con síndrome de Kallmann e hipogonadismo hipogonadotrópico normósico y entre hombres y mujeres.
- Tabla 15. Número de pacientes que presentan factores de riesgo de hiposmia según el síndrome en que se encuadra su hipogonadismo hipogonadotrópico: síndrome de Kallmann o hipogonadismo hipogonadotrópico normósico.
- Tabla 16. Número de pacientes que presentan antecedentes familiares de trastornos asociados al hipogonadismo hipogonadotrópico según el síndrome en que se encuadran: síndrome de Kallmann o hipogonadismo hipogonadotrópico normósico.
- Tabla 17. Puntuación media en las escalas de síntomas nasales según el síndrome de hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Tabla 18. Puntuación en la escala de síntomas para la hiposmia y en la escala EVA de hiposmia según el sexo, en pacientes con síndrome de Kallmann.
- Tabla 19. Evaluación de la exploración endoscópica nasal, según el síndrome de hipogonadismo hipogonadotrópico.
- Tabla 20. Exploración rinométrica y rinomanométrica de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. Número de pacientes que presentan valores inferiores a los normales.
- Tabla 21. Intensidad de los síntomas nasales de rinitis alérgica en los seis pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico que presentan positividad en las pruebas alérgicas cutáneas a aeroalergenos habituales.
- Tabla 22. Puntuación media obtenida en la escala de valoración radiológica para la resonancia magnética de bulbos y surcos olfatorios en los pacientes con síndrome de Kallmann.

- Tabla 23. Mutaciones identificadas en los pacientes del estudio.

1. ABREVIATURAS

ACA: Anosmia congénita aislada

ACTH: Adrenocorticotropina

AMH: *Anti Mullerian hormone* (hormona antimulleriana)

ATM: Área transversal mínima

CSSF: Componente sumario de salud física (SF-36)

CSSM: Componente sumario de salud mental (SF-36)

DE: Desviación estándar

DHEA: Dihidroepiandrosterona

DHEA-S: Dihidroepiandrosterona-sulfato

DT: Detección (de los olores)

eHHG: Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal

EVA: Escala visual analógica

FGF: *Fibroblast growing factor* (factor de crecimiento de fibroblastos)

FGFR1: Receptor-1 del factor de crecimiento de fibroblastos

FSH: *Follicle-stimulating hormone* (hormona folículo-estimulante)

GH: *Growth hormone* (hormona del crecimiento)

GnRH: *Gonadotropin releasing hormone* (hormona liberadora de gonadotropinas)

HCG: *Human coryonic gonadotropin* (gonadotropina coriónica humana)

HGH: *Human growing hormone* (hormona del crecimiento humana)

HH: Hipogonadismo hipogonadotrópico

HHI: Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático

HHn: Hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico), equivalente a HHI

HS: Heparán-sulfato

ID: Identificación (de los olores, en el test de respuesta múltiple)

LH: *Luteinizing hormone* (hormona luteinizante)

LHRH: *Luteinizing hormone-releasing hormone* (hormona liberadora de gonadotropina)

MEM: Memoria (reconocimiento de los olores)

OBP: *Olfactory binding protein* (proteínas-ligando olfatorias)

ONn: Óxido nítrico nasal

PROK2: Prokinectina-2

PROKR2: Receptor de prokinectina-2

QOD: *Questionnaire of Olfactory Disorders* (cuestionario para trastornos olfatorios)

RM: Resonancia magnética

RSC: Rinosinusitis crónica

SF-36: *Short-Form 36 items*

SHBG: *Sex hormone binding globuline* (globulina transportadora de hormonas sexuales)

SK: Síndrome de Kallmann

SNC: Sistema nervioso central

TC: Tomografía computarizada

TCA: Traumatismo cerebral agudo

TSH: *Tyroid stimulating hormone* (hormona estimuladora del tiroides)

UCA: Umbral de conducción aérea

UCO: Umbral de conducción ósea

2. LISTA DE PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS

- **García-Piñero A**, Alobid I, Centellas S, Guilemany JM, Mullol J. El olfato y el Síndrome de Kallmann. *Siete Días Médicos*. 2006; 668:86-91.
- **García-Piñero A**, Alobid I, Centellas S, Castelo-Branco C, Mullol J. La alteración olfativa del síndrome de Kallmann. Relación entre hipogonadismo y anosmia. *Rev Rinol*. 2006;6:7-14.
- **García-Piñero A**, Guilemany JM, Centellas S, Alobid I, Mullol J. Alteraciones del olfato de origen congénito. *ASMA*. 2006;2(13):15-18.
- Dodé C, Fouveaut C, Mortier G, Janssens S, Bertherat J, Mahoudeau J, Kottler ML, Chabrolle C, Gancel A, François I, Devriendt K, Wolczynski S, Pugeat M, **García-Piñero A**, Murat A, Bouchard P, Young J, Delpech M, Hardelin JP. *Novel FGFR1 sequence variants in Kallmann syndrome, and genetic evidence that the FGFR1c isoform is required in olfactory bulb and palate morphogenesis*. *Hum Mut*. 2007; 1(28):97-8.
- Sarfati J, Guiochon-Mantel A, Rondard P, Arnulf I, **García-Piñero A**, Wolczynski S, Brailly-Tabard S, Bidet M, Ramos-Arroyo M, Mathieu M, Lienhardt-Roussie A, Morgan G, Turki Z, Bremont C, Lespinasse J, Du Boullay H, Chabbert-Buffet N, Jacquemont S, Reach G, De Talence N, Tonella P, Conrad B, Despert F, Delobel B, Brue T, Bouvattier C, Cabrol S, Pugeat M, Murat A, Bouchard P, Hardelin JP, Dodé C, Young J. *A comparative phenotypic*

study of Kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin 2 or prokineticin receptor 2 genes. J Clin Endocrinol Metab. 2010;2(95):659-69.

- Hanchate NK, Giacobini P, Lhuillier P, Parkash J, Espy C, Fouveaut C, Leroy C, Baron S, Campagne C, Vanacker C, Collier F, Cruaud C, Meyer V, **García-Piñero A**, Dewailly D, Cortet-Rudelli C, Gersak K, Metz C, Chabrier G, Pugeat M, Young J, Hardelin JP, Prevot V, Dodé C. *SEMA3A, a gene involved in axonal pathfinding, is mutated in patients with Kallmann síndrome.* PLOS Genetics. 2012; 8(8):e1002896.

INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

Conceptos generales

El Síndrome de Kallmann (SK) se caracteriza por un hipogonadismo que causa la ausencia de pubertad espontánea y del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y, por definición, se ha asociado clásicamente con anosmia o con hiposmia grave (1).

El sustrato anatómico de la anosmia es la hipoplasia o aplasia de los bulbos y/o de los tractos olfatorios (2), mientras que el hipogonadismo es debido a un defecto en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámica (3, 4).

Hipogonadismo en el SK

La causa del hipogonadismo del SK se encuentra en la alteración del nivel más alto del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (eHHG), que provoca una alteración del funcionamiento de las gónadas y una disfunción de la actividad hormonal sexual.

En el SK se produce un fallo en la normal migración de las neuronas productoras de GnRH desde su origen en la placoda olfatoria embrionaria hasta su teórica situación definitiva en el hipotálamo, en relación con la alteración del desarrollo de las estructuras de las vías olfatorias.

Es decir, el hipotálamo de los pacientes con SK no produce GnRH y, por tanto, no se estimula el lóbulo anterior de la hipófisis para que produzca gonadotropinas (hormona folículoestimulante o FSH y hormona luteinizante o LH) que, a su vez, no pueden estimular a las gónadas para que produzcan esteroides sexuales (andrógenos, estrógenos y progestágenos). Por este motivo, los pacientes no alcanzan la pubertad y permanecen en un estado prepuberal. Sin tratamiento hormonal sustitutivo, las mujeres no desarrollarán los caracteres sexuales secundarios y no ovularán ni menstruarán y los

hombres tampoco adquirirán los caracteres sexuales secundarios ni se producirá espermiogénesis.

Alteración olfativa en el SK

En el SK, durante el desarrollo embrionario, las fibras nerviosas que se originan en la parte lateral de la placoda olfatoria no inducen correctamente la formación de los bulbos, tractos y surcos cerebrales olfatorios.

A principios de los años 90 se demostró la detención de la migración axonal olfatoria a nivel de las meninges, entre la lámina cribiforme y el tejido cerebral (5, 6, 7). Se concluyó que la aplasia de los bulbos olfatorios podía ser secundaria a la ausencia de un contacto estable entre los axones terminales de las neuronas olfatorias y la cara ventral del prosencéfalo (8) .

Debido a esta anomalía anatómica en la morfología de las vías olfatorias, los pacientes con SK no desarrollan una correcta capacidad olfativa, aunque su penetrancia es muy variable, desde la hiposmia moderada a la anosmia completa.

3.1. Hipogonadismo

3.1.1. Concepto de hipogonadismo

El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal normal

El desarrollo sexual en el varón

El desarrollo sexual en la mujer

Pubertad retrasada o ausente

3.1.2. Clasificación de los hipogonadismos

Hipogonadismo hipogonadotrópico o secundario

Presentación clínica del hipogonadismo hipogonadotrópico

Diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotrópico

Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico

3.1. Hipogonadismo

3.1.1. Concepto de hipogonadismo

El hipogonadismo es un trastorno en el cual los testículos en los hombres y los ovarios en las mujeres producen niveles bajos o nulos de hormonas sexuales. Esto causa que los individuos afectados no alcancen la pubertad, permaneciendo en un estado prepuberal. En las niñas se observa la ausencia del crecimiento de las mamas y del inicio de la menstruación; en los niños, la ausencia de desarrollo de las características sexuales, como el agrandamiento de los testículos y del pene, el agravamiento de la voz y la aparición de vello facial.

En los adultos no tratados se observa, además, ausencia de interés sexual (libido) y disminución de masa muscular, con aumento de peso y proporciones eunucoideas (mayor envergadura que altura) en los hombres y amenorrea en las mujeres.

a) El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (eHHG) normal

El hipotálamo, la hipófisis y las gónadas (ovarios y testículos) forman un sistema

integrado que es responsable de la adecuada secreción de las hormonas sexuales y de la gametogénesis normal (Figura1).

En los vertebrados, el decapeptido de origen hipotalámico GnRH regula la secreción de LH y FSH en el lóbulo anterior hipofisario, controlando el inicio de la pubertad, la gametogénesis y, en las hembras, el ciclo menstrual. El correcto desarrollo y el funcionamiento sincronizado de las neuronas productoras de GnRH y de las células hipofisarias productoras de gonadotropinas es esencial para la activación de las gónadas durante la vida fetal y el periodo neonatal (la llamada “minipubertad”). Tras una fase de latencia durante la primera infancia y la niñez, la actividad del eHHG se reanuda en el momento de la pubertad y a lo largo de la etapa reproductiva del adulto (9, 10).

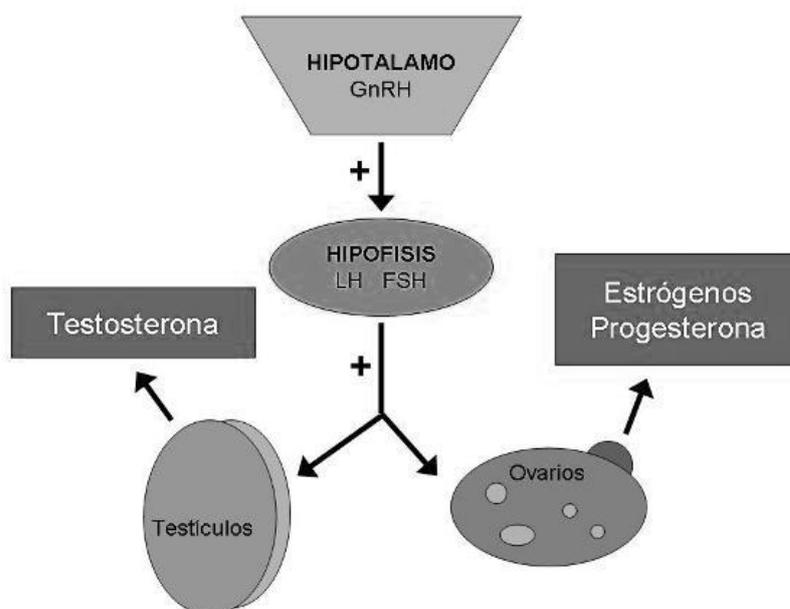


Figura 1. El eje hipotálamo-hipofisario gonadal normal.

La secreción pulsátil de GnRH en el hipotálamo regula la producción adenohipofisaria de gonadotropinas (FSH y LH). A su vez, éstas actúan sobre las gónadas activando un gran número de procesos y la secreción de múltiples hormonas peptídicas y esteroides. Los esteroides sexuales más importantes son la testosterona en el varón y el estradiol y la progesterona en la mujer.

GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona folículo-estimulante.

El desarrollo sexual en el varón

Los diferentes elementos del sistema reproductivo masculino se integran en un eje clásico hormonal retroalimentado. Los testículos requieren el estímulo de las gonadotropinas hipofisarias LH y FSH que, a su vez, son secretadas en respuesta a la GnRH hipotalámica. El efecto de LH y FSH en el desarrollo de las células germinales testiculares está mediado por los andrógenos y los receptores de FSH, que están presentes en las células de Leydig y Sertoli respectivamente. Mientras que la FSH actúa directamente en el epitelio germinal, la LH estimula la secreción de testosterona por las células de Leydig. La testosterona estimula la producción de espermatozoides y la virilización, además de retroinhibir al hipotálamo y la hipófisis para regular el nivel de GnRH. La FSH estimula las células de Sertoli para colaborar en la espermatogénesis y secretar la inhibina-B, que retroinhibe su secreción en la hipófisis (Figura 2).

La generación pulsátil de GnRH es el principal regulador del desarrollo sexual y la pubertad, iniciándose su producción en la vida fetal. Los niveles de gonadotropinas cambian drásticamente durante el desarrollo del feto, la infancia, la pubertad y la vida adulta.

Los niños varones muestran, en los primeros seis meses de vida, lo que se llama un “periodo ventana” o “mini-pubertad” durante el cual el eHHG está activo transitoriamente, con un pico en la producción de gonadotropinas. Éstas estimulan a las células de Leydig, produciéndose una elevación de la testosterona sérica entre las 4 y 12 semanas de vida. También ocurre un incremento de los niveles séricos de inhibina B y hormona antimülleriana (AMH), productos de las células de Sertoli. Tras este periodo, los pulsos de GnRH y la producción de gonadotropinas decaen, quedando el eHHG aletargado durante la infancia. El rol de esta activación temprana del eHHG todavía no está suficientemente aclarado pero se postula que actuaría favoreciendo el desarrollo de

una función normal del testículo, sobre todo en relación a la fertilidad. La AMH inhibe el desarrollo de los conductos de Müller (precursores del aparato genital femenino) en el embrión masculino. Durante este periodo la gran mayoría de los testículos criptórcidos descienden.

Los niveles séricos de gonadotropinas sólo pueden ser detectados de nuevo con el inicio de la *pubertad* (11). Este momento se caracteriza por un reinicio de la secreción pulsátil de GnRH hipotalámica, que estimula la producción hipofisaria de LH. La LH promueve la producción de testosterona en las células de Leydig (en gran parte responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios tales como el incremento de la masa muscular y ósea). Asimismo, la GnRH provoca la producción de FSH en la hipófisis, que induce la maduración de los tubos seminíferos y la espermatogénesis (12).

La *adrenarquia* empieza a los 6-7 años de edad, cuando la concentración sérica de los andrógenos secretados en la zona reticular suprarrenal (androstendiona, dehidroepiandrostendiona o DHEA y DHEA-sulfato o DHEA-S) se incrementa y continúa hasta los 14 años de edad aproximadamente. Causa, a partir de unos dos años después de su inicio, la aparición del olor axilar, el vello en piernas, brazos y genitales (*pubarquia*), y el aumento de actividad de las glándulas sebáceas de la cara, que puede originar acné juvenil.

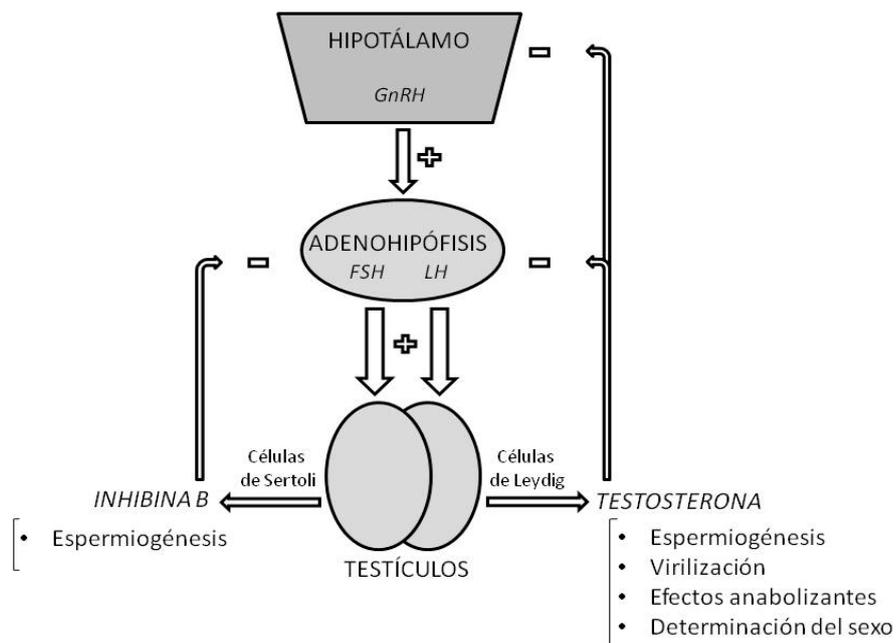


Figura 2. El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en el varón.

La producción hipotalámica de GnRH provoca la síntesis de gonadotropinas (LH y FSH) en el lóbulo anterior de la hipófisis. Las células de Leydig, bajo la influencia de la LH, sintetizan esteroides, fundamentalmente testosterona. La testosterona es responsable del desarrollo del fenotipo masculino durante el periodo prenatal de diferenciación sexual, de la aparición de los caracteres sexuales secundarios masculinos y de la iniciación y el mantenimiento de la espermiogénesis. Las células de Sertoli segregan inhibina B (que regula la secreción de FSH) y AMH (que impide la diferenciación sexual femenina); asimismo forman parte, junto con las células germinales, de los túbulos seminíferos, que tienen un papel determinante en la espermatogénesis, para la cual se precisa de la influencia de la testosterona. GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; FSH, hormona folículo-estimulante; LH, hormona luteinizante; AMH, hormona antimulleriana.

El desarrollo sexual en la mujer

Durante la niñez de las mujeres el ciclo ovárico, controlado por el eHHG, está inactivo. La *adrenarquia*, entre los 6 y 8 años de edad, se hace clínicamente evidente con el crecimiento del vello púbico y axilar (*pubarquia*). Durante este periodo se inician los pulsos nocturnos de LH que llevan a la producción ovárica de testosterona (precursor de los estrógenos, principalmente estradiol) y progesterona (*gonadarquia*). Los esteroides gonadales provocan el aumento en la talla y el desarrollo de las mamas (*telarquia*), que

empieza usualmente entre los 8 y 9 años y lleva al inicio del ciclo menstrual (*menarquia*) hacia los 12 años (Figura 3). La menarquía, inducida por el crecimiento folicular ovárico y la producción de estradiol, ocurre con el primer sangrado endometrial. La pubertad femenina termina cuando la repetición del ciclo ovulatorio asegura la competencia reproductiva (10).

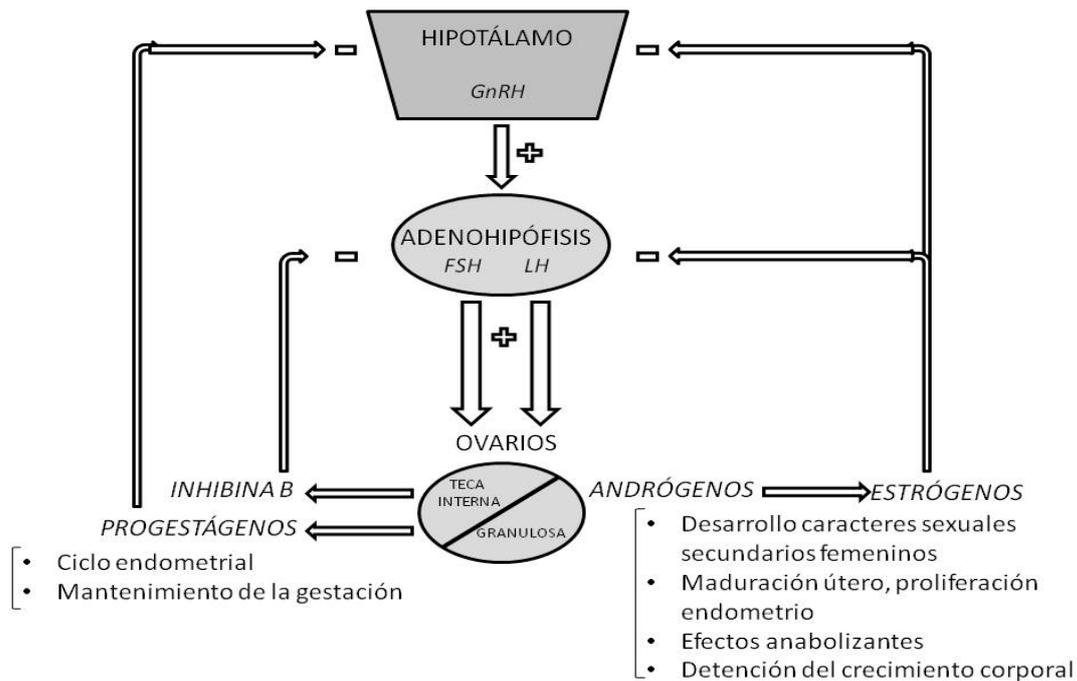


Figura 3. El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en la mujer.

Como en el varón, la GnRH hipotalámica, estimula la secreción de gonadotropinas (FSH y LH) en el lóbulo anterior hipofisario. Éstas estimulan la producción ovárica de estrógenos y progéstágenos, entre otras hormonas. Los andrógenos (androstendiona y testosterona, principalmente) son los precursores de la biosíntesis de estrógenos mediante su aromatización. Los estrógenos, a partir de la pubertad, estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos (crecimiento mamario, distribución característica de la grasa corporal) y el desarrollo de los genitales internos y externos, preparan al endometrio para permitir la implantación y tienen un efecto anabolizante y de detención del crecimiento corporal por cierre de los cartílagos epifisarios. Los progéstágenos transforman el endometrio, previamente proliferado por acción de los estrógenos, en un endometrio secretor, lo que posibilita la implantación del ovocito fecundado; son asimismo fundamentales para el mantenimiento de la gestación. La inhibina B se produce en gran cantidad en el folículo dominante, bloqueando la liberación de FSH para impedir que ésta pueda estimular a otros folículos durante el mismo ciclo. GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; FSH, hormona folículo-estimulante; LH, hormona luteinizante; AMH, hormona antimulleriana.

b) Pubertad retrasada o ausente

En Europa se define como pubertad retrasada en el varón la ausencia del inicio del aumento del volumen testicular o si éste es inferior a 4 ml, a la edad de 14 años (valorado con el orquidómetro de Prader). En la niña se diagnostica cuando a los 13 años no ha comenzado el desarrollo mamario (botón mamario) (13). Estos límites se definen por la edad a la cual el 95% de los niños de ese sexo y entorno socio-económico inician la maduración sexual.

3.1.2. Clasificación de los hipogonadismos

El hipogonadismo en el SK, debido a un defecto en la secreción de GnRH hipotalámica (3), se produce sin que las pruebas de imagen revelen una lesión ocupante de espacio a nivel hipotálamo-hipofisario.

Hay dos tipos de hipogonadismo, en relación a su mecanismo etiopatológico: primario y secundario. La causa del hipogonadismo primario se encuentra en la alteración del nivel más bajo del eHHG: las gónadas. En este primer caso, las gónadas no producen niveles normales de esteroides sexuales, por lo que la retroalimentación positiva del eHHG provocará un aumento de las gonadotropinas circulantes, en un intento de restablecer los niveles séricos normales de esteroides.

Hipogonadismo hipogonadotrópico o secundario

En el hipogonadismo secundario el problema se produce a un nivel superior del eHHG, en el hipotálamo o la hipófisis, causando secundariamente una alteración del funcionamiento de las gónadas por la alteración en la producción de gonadotropinas. Este es el caso del SK, en el cual la causa se halla a nivel del hipotálamo, lo que provoca una disfunción secundaria del eje hormonal gonadal (hipogonadismo).

En el SK se produce un fallo en la migración de las neuronas productoras de GnRH hasta su situación definitiva en el hipotálamo, provocado por la alteración del desarrollo de las estructuras de las vías olfatorias.

El hipotálamo de los pacientes con SK no produce GnRH y, por tanto, no se estimula el lóbulo anterior de la hipófisis para que produzca gonadotropinas (FSH y LH) que, a su vez, no pueden estimular a las gónadas para que produzcan esteroides sexuales (andrógenos, estrógenos y progestágenos) (Figura 4). Por esta ausencia de niveles normales de gonadotropinas, se denomina hipogonadismo hipogonadotrópico (HH). Los pacientes no alcanzan la pubertad y permanecen en un estado prepuberal. Las mujeres no desarrollan los caracteres sexuales secundarios y no ovulan ni menstrúan y los hombres tampoco adquieren los caracteres sexuales secundarios ni se produce espermiogénesis.

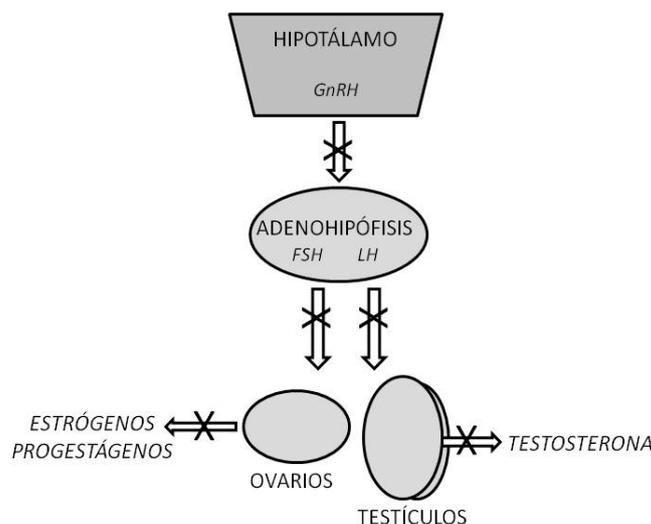


Figura 4. El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en el hipogonadismo hipogonadotrópico.

En presencia de un cuadro clínico de hipogonadismo con cifras bajas de esteroides sexuales (testosterona, estrógenos, progestágenos), las gonadotropinas, que deberían encontrarse elevadas para contrarrestar estos bajos niveles, se hallan disminuidas o en el límite de la normalidad en los hipogonadismos hipogonadotrópicos. En el caso del síndrome de Kallmann, los niveles de gonadotropinas pueden estar extremadamente bajos, dado que no existe estímulo hipotalámico GnRH para la adenohipófisis. GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; FSH, hormona folículo-estimulante; LH, hormona luteinizante.

Es difícil sospechar un HH antes de la pubertad. Solamente se puede intuir si hay estigmas que lo sugieran, como micropene o criptorquidia en los niños, hipoplasia de labios menores en las niñas, hipoglucemia neonatal, o si se acompaña de algún síndrome polimalformativo característico. En las mujeres en periodo puberal no aparecen los signos de estrogenización, faltando el desarrollo mamario. Los estudios hormonales son escasamente discriminatorios en esta época.

En ambos sexos, con el retraso del cierre de los cartílagos epifisarios, se puede desarrollar un hábito eunucoide, con extremidades largas (mayor envergadura que talla), distribución feminoide del vello púbico, caderas anchas y hombros estrechos. La talla definitiva puede alcanzar varios centímetros más de lo previsto.

Es destacable la repercusión sobre la mineralización ósea. Dado que el pico máximo de adquisición de masa ósea se produce poco después de finalizar la pubertad, estos pacientes pueden mostrar osteopenia y osteoporosis graves, con el riesgo de presentar fracturas patológicas de forma precoz (13) (Tabla 1).

Tabla 1: Rasgos fenotípicos del hipogonadismo hipogonadotrópico en varones y mujeres.

Varones	Ambos sexos	Mujeres
Micropene	Hábito eunucoide	Hipoplasia labios menores
Criptorquidia	Talla aumentada	Ausencia desarrollo mamario
Ausencia de vello facial	Osteopenia	Ausencia menarquia
Ausencia agravamiento voz	Osteoporosis	
Distribución feminoide vello	Disminución libido	
Distribución feminoide grasa		
Azoospermia		

Diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotrópico

Como se ha indicado, la sospecha de HH antes de la pubertad es difícil. En contados casos, como ante tumores del sistema nervioso central o síndromes característicos que asocian HH y malformaciones de la línea media, entre otros síntomas –como en el SK–, se tiende a pensar en ello. Cuando la pubertad se retrasa más allá de los límites aceptados como normales, se está obligado a iniciar su estudio.

a) Antecedentes personales

Se debe obtener los antecedentes prenatales, natales y postnatales. Debe buscarse signos y síntomas de enfermedades crónicas, intervenciones quirúrgicas gonadales o sobre el sistema nerviosos central y averiguar si existen trastornos en la nutrición o ejercicio físico intenso (alta competición), especialmente en mujeres.

b) Antecedentes familiares

Hay que investigar la existencia de pubertad retrasada en los progenitores o en los hermanos, o bien antecedentes de hipogonadismo en otros familiares, la edad de la menarquia materna, el proceso de maduración paterno y si hubo consanguinidad o alteraciones en el periodo perinatal que puedan sugerir hipogonadismo. La existencia de ausencia del olfato en algún familiar podría orientar hacia la causa del hipogonadismo.

c) Exploración física

Es obligada una exploración física general, con examen del fondo de ojo, agudeza visual y campimetría, con el fin de detectar signos de lesiones ocupantes de espacio a nivel hipotálamohipofisario. No se debe olvidar la valoración del olfato, cuya alteración puede sugerir directamente la posibilidad de un SK. Se debe hacer la evaluación del

estado nutricional y del crecimiento, incluyendo la medición y comparación de los segmentos corporales (talla y envergadura) y la búsqueda de signos dismórficos. Son imprescindibles: el examen de los genitales, la valoración del estadio puberal, la distribución del vello púbico, la conformación de los labios mayores y menores de la vulva y la medición del volumen testicular y la forma y tamaño del pene. Se completa el estudio con la determinación de la edad ósea mediante una radiografía de mano y muñeca izquierdas.

d) Análisis sanguíneo general

Los exámenes analíticos deben iniciarse con exploraciones rutinarias, dirigidas a confirmar o descartar una posible enfermedad crónica responsable del hipogonadismo.

e) Determinaciones hormonales

Se medirá los niveles de gonadotropinas plasmáticas, de testosterona en niños y de estradiol en niñas, que en edad puberal pueden orientar a si se trata de un hipogonadismo primario o secundario. Mayores dificultades plantean estas determinaciones en el lactante, en el que el eHHG está activado, porque en el varón se produce un aumento de testosterona fisiológico hasta los seis meses y en la niña el estradiol está elevado, no de forma constante, incluso hasta los 2-3 años. El antecedente de hipoglucemia neonatal de causa hipotalamohipofisaria por déficit de hormona del crecimiento (GH) hace que deba investigarse la asociación de HH y conllevará un tratamiento más precoz, antes de la pubertad.

Pasadas las primeras etapas de la infancia, los HH son muy difíciles de diagnosticar hasta la edad puberal, por la inactividad del eHHG, que debería reactivarse, por lo general, después de los 8-9 años.

En la actualidad, las técnicas ultrasensibles de inmunoquimioluminometría permiten las medidas exactas de FSH y LH y permiten diferenciar el estadio prepuberal y puberal en condiciones basales en los varones (en las mujeres, por el contrario, las determinaciones basales carecen de valor discriminatorio)(14). En edades puberales los niveles de testosterona en los varones con hipogonadismo están muy bajos, lo que se acompaña de un aumento de la globulina transportadora de testosterona (SHBG). En las niñas, los niveles de 17- β -estradiol están muy descendidos en ambos tipos de hipogonadismos, aunque en los primeros días después del nacimiento pueden presentar niveles normales e incluso elevados, debido al paso a través de la placenta de los estrógenos procedentes de la madre. En los niños, las determinaciones séricas de inhibina B y de hormona antimülleriana son útiles para determinar la presencia y función de las células de Sertoli durante la infancia y la prepubertad y pueden sustituir al test de estímulo con gonadotropina coriónica humana (HCG) como marcador de presencia de testículos, ya que son los marcadores más tempranos de la existencia de tejido testicular normal. Se deben determinar además los niveles de Δ -androstendiona, dihidrotestosterona y DHEA-S, que pueden servir para orientar en el estudio de la síntesis de los andrógenos y 17-OH-progesterona.

f) Pruebas dinámicas hormonales

En la mayor parte de las ocasiones y especialmente en los HH, hay que recurrir a test dinámicos como el test de GnRH o de Luforán® (Gonadorelina), administrando un bolo de 100 μ g de GnRH y haciendo determinaciones seriadas de FSH y LH. El inconveniente es que la respuesta solo se consigue desde seis meses antes de iniciar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La realización de este estudio antes de ese momento no da mucha información(11, 15). Las técnicas ultrasensibles de tercera

generación, como ya se ha señalado, ofrecen más sensibilidad para valorar el comienzo de la pubertad que el test de GnRH. Aunque ampliamente utilizado de forma clásica, el valor práctico del test de GnRH ha sido cuestionado, dado que puede no añadir información a la que dan los niveles basales de gonadotropinas en plasma determinadas por este método (16).

Mediante el test de estímulo con HCG, solo en varones, del que existen diversos protocolos, se mide la respuesta de testosterona por las células de Leydig y así se valora la función testicular.

g) Cariotipo y genotipo

El cariotipo es útil en todos los hipogonadismos. Puede identificar diferentes cromosomopatías causantes de disgenesia gonadal.

Como se ampliará en el apartado 3.3.5, las diferentes técnicas de genética molecular y estudios de ADN son útiles en algunas entidades, como en el SK, que nos ocupa.

h) Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen son imprescindibles. La inicial sería una radiografía de mano y muñeca izquierdas, para valorar la edad ósea. La radiografía simple lateral de cráneo ha sido reemplazada por otras técnicas como son la resonancia magnética (RM) de hipotálamo-hipófisis y/o la tomografía computarizada (TC). Posiblemente es más informativa la RM pero, a diferencia de la TC, no detecta calcificaciones, que pueden observarse en la silla turca. Cuando se realiza un estudio de imagen abdominal, se puede conocer la forma y el tamaño del útero y los ovarios en las niñas, o bien la presencia en niños de la gónada testicular intraabdominal o en el canal inguinal. La ecografía pélvica permite, en las niñas, valorar la existencia o no de útero, su tamaño, la existencia de

hiperplasia endometrial, el volumen ovárico y los folículos. En los varones, la ecografía testicular puede informar sobre la presencia o ausencia de tejido testicular, o la presencia de tumores y calcificaciones. La ecografía mamaria, tanto en los niños como en las niñas, puede permitir diferenciar la adipomastia de la ginecomastia.

Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico

Los objetivos son: lograr un desarrollo puberal similar al fisiológico, mantener posteriormente los caracteres sexuales secundarios, conseguir un crecimiento adecuado sin desproporción de los segmentos corporales, evitar la posible pérdida de masa ósea, tener libido y relaciones sexuales correctas y, si es posible, alcanzar la fertilidad. El inicio del tratamiento debe hacerse a la edad en que se inicia normalmente la pubertad, existiendo diversas pautas terapéuticas (Tabla 2) (13).

a) GnRH en forma pulsátil

La administración de GnRH en forma pulsátil puede inducir la pubertad, pero es poco práctica para su utilización rutinaria, por lo que se suele reservar para el tratamiento en adultos cuando se quiere inducir la fertilidad.

b) FSH combinada con HCG

Los varones pueden comenzar su tratamiento con HCG, en dosis crecientes cada seis meses de 500 UI, tres días a la semana, combinada con 75 UI de FSH, aunque actualmente se prefiere FSH recombinante humana, durante dos años, ambas administradas por vía intramuscular. Algunos prefieren HCG desde el principio entre 1000-2500 UI junto con 75 UI de FSH, con lo que parece lograrse una maduración sexual normal, valores normales o casi normales de testosterona, aumento del tamaño de los testículos y del pene y producción de esperma. El control del tratamiento se hace

mediante la medición del volumen escrotal, la testosterona plasmática y el espermiograma. Pasado este tiempo, se deben sustituir ambas inyecciones por testosterona, para la que hay también diversos preparados.

c) Testosterona

Existe una amplia experiencia con preparados *depôt* de ésteres de testosterona por vía intramuscular. El enantato y el cipionato de testosterona son los más utilizados y difundidos en el mundo y hay quien los aconseja desde el inicio sin que previamente se utilice HCG junto con FSH. Al tratarse de soluciones oleosas se absorben lentamente y son conjugadas, metabolizadas y excretadas como la testosterona endógena. Tras su administración, el pico de máximo nivel se alcanza a los 7-10 días, pero los niveles descienden por debajo de lo fisiológico a los 14 días. Se recomienda administrar al menos 200 mg cada dos semanas. No están exentos de efectos indeseables, como apnea del sueño, ginecomastia por aromatización periférica, trastornos de la conducta y el humor, así como comportamiento sexual agresivo, por las fluctuaciones en sus niveles, sin despreciar el dolor en el sitio de la inyección. Posteriormente se puede sustituir por testosterona de liberación lenta, con una sola inyección cada tres meses, aunque es más utilizada en los adultos. El undecoato de testosterona se puede administrar por vía oral, en dosis de 40-80 mg, dos o tres veces al día, pero es más práctico por vía intramuscular en dosis de 600-1000 mg, dado que posee una vida media de más de 30 días. Los parches de testosterona aplicados sobre la piel escrotal depilada presentan una buena absorción, pero no son muy utilizados en los adolescentes, siendo mayor su utilidad en el adulto. Los parches de testosterona dérmicos liberan 7 mg de testosterona al día y mantienen buenos niveles de testosterona durante 24 horas. Muchos pacientes los aceptan de buen grado, pero en otros producen irritación local, reacciones alérgicas

y dermatitis de contacto. Los implantes subcutáneos de microesferas de testosterona cristalina se han difundido ampliamente y proporcionan niveles séricos de testosterona adecuados durante semanas. La dosis en adultos es de 600-800 mg cada seis meses, aunque también puede utilizarse en adolescentes. Tienen los inconvenientes de tratarse de un proceso doloroso que requiere de un trócar para su inserción y de presentar tendencia a la expulsión espontánea.

d) Estrógenos

En la mujer, los estrógenos son promotores eficaces de la maduración sexual. Existen preparados naturales y sintéticos. El tratamiento ideal debe tratar de imitar la secreción endógena durante la pubertad, inducir la feminización gradualmente, aumentar el crecimiento sin acelerar la fusión epifisaria, incrementar la mineralización ósea alcanzando el pico de masa ósea y ser bien aceptado por la adolescente. No se conoce la edad idónea del comienzo de la inducción puberal con estrógenos y se postula iniciarla a la edad de 11 años de maduración ósea. A diferencia del varón, no se debe dar hCG por el peligro de hiperestimulación ovárica, con dolor abdominal, quistes ováricos con rotura hemorrágica y ascitis. Los estrógenos se deben iniciar con dosis bajas e incrementos paulatinos, que inducen lentamente los cambios puberales sin comprometer la talla final. Se puede comenzar con 2,5-5,0 $\mu\text{g}/\text{día}$ de etinilestradiol por vía oral, con incrementos progresivos cada seis meses, durante dos años o dos años y medio, hasta alcanzar 25 $\mu\text{g}/\text{día}$. Es un preparado sintético y se ha apuntado que produce mejor contorno y figura corporal en mujeres jóvenes que los estrógenos naturales. Sin embargo, cuando se ha alcanzado la feminización, es preferible pasar a estrógenos naturales, con menor riesgo de hipertensión arterial. El 17- β -estradiol es el preparado natural, a dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{día}$ por vía oral. Los estrógenos conjugados equinos se

administran paulatinamente, empezando por dosis de 0,3 mg/día por vía oral hasta alcanzar 0,6 mg/día. Los parches transdérmicos de estrógenos están cada vez más extendidos, aunque algunas adolescentes no los aceptan por ser visibles para los demás. Están más indicados en pacientes con riesgo de trombosis o coagulopatías. Se inicia el tratamiento con parches de 0,025 mg, fragmentados a 1/8 en menores de 40 kg, a 1/6 cuando el peso oscila entre 40-50 kg y a 1/4 cuando es superior a 55 kg, durante nueve meses. Posteriormente, se aumentan en dosis graduales cada 3-6 meses hasta alcanzar 0,1 mg/día. La inducción puberal con estrógenos no debe prolongarse más de dos años o dos años y medio, por el peligro de hiperplasia endometrial y de adenocarcinoma y, además, por la necesidad de iniciar la menarquía. Para ello se debe asociar progesterona (100- 200 mg) durante 12-14 días de cada ciclo, desde el 10 al 25, o bien acetato de medroxiprogesterona (5-10 mg/día). Posteriormente, una vez han concluido los cambios puberales, se deben administrar contraceptivos orales que contengan el mínimo de estrógenos.

Tabla 2: Pautas terapéuticas para el hipogonadismo hipogonadotrópico.

MEDICACIÓN	INDICACIÓN
GnRH pulsátil	Inducción de la pubertad (ambos sexos, poco usado) Inducción de la fertilidad (ambos sexos, adultos)
FSH + HCG	Inducción de la pubertad y la espermiogénesis en varones
Testosterona	Mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios y de la espermiogénesis en varones
Estrógenos	Inducción de la pubertad en mujeres
Estrógenos + progestágenos	Mantenimiento del ciclo endometrial en la mujer

3.2. El olfato y sus alteraciones

3.2.1. El sentido del olfato

3.2.2. Estructuras anatómicas que intervienen en el sentido del olfato

3.2.3. Fisiología del olfato

3.2.4. Exploración del olfato

3.2.5. Alteraciones del olfato

3.2. El olfato y sus alteraciones

3.2.1. El sentido del olfato

Aunque largamente ignorado de forma histórica por la comunidad médica, el sentido del olfato es de una importancia crítica para la seguridad, la preservación del estatus nutricional y el adecuado mantenimiento del nivel de calidad de vida del sujeto (17).

En la escala filogenética, el olfato es el sentido más primitivo. Al proporcionar información crítica sobre el entorno del individuo ha resultado evolutivamente crucial para los seres vivos (18). Entre los animales encontramos abundantes ejemplos de la indudable importancia que el olfato tiene sobre la pervivencia de las especies. Algunos insectos, como las hormigas, se reconocen y se orientan por el olor, mientras que otros, como los mosquitos, utilizan el olfato para seleccionar a sus presas. Los machos de algunas mariposas perciben el olor de las feromonas de las hembras a varios kilómetros de distancia, mientras que algunos peces, como el salmón, reconocen por el olor las rutas fluviales para la puesta de sus huevos. Algunos mamíferos usan sus fluidos corporales para marcar su territorio, y también reconocen a sus cachorros por el olor. Los grandes felinos carnívoros localizan a sus presas por el olor, mientras que los herbívoros detectan a sus depredadores también mediante el olfato (19).

Se ha estudiado cómo los olores pueden influenciar el comportamiento del ser humano (20, 21), la memoria (22), o la actitud hacia otros individuos por la percepción de su olor corporal (23), hasta el punto de poder influir en la elección de una pareja (24, 25).

A grandes rasgos, tres son las principales funciones del sentido del olfato. Una de ellas es proporcionarnos información sobre posibles amenazas (humos, sustancias tóxicas volátiles, putrefacción), pero también alertarnos sobre la existencia de elementos positivos (alimentos nutritivos). En segundo lugar, el sentido del olfato tiene un indudable papel en nuestra conducta alimentaria, tanto por el mecanismo orthonasal de olfacción (desde el exterior, a través de las narinas) como por el mecanismo de olfacción retronasal (desde la cavidad oral, a través de la faringe). La cualidad de un olor de ser agradable o desagradable viene determinada por nuestra experiencia previa con el elemento que desencadena el estímulo oloroso (26). Se ha descrito diversos mecanismos relacionados con el sentido del olfato que están implicados en la regulación del apetito y de nuestras preferencias alimentarias personales (27). El olfato, en tercer lugar, afecta a la comunicación entre los individuos, al agrado o rechazo que un individuo puede despertar en otro, a la selección de pareja o al comportamiento sexual (28).

3.2.2. Estructuras anatómicas que intervienen en el sentido del olfato

El complejo estudio anatómico del sentido del olfato involucra a la mucosa olfatoria, a diversos pares craneales y otras vías de conducción nerviosa y al sistema nervioso central (SNC). Dicha complejidad abarca todas las estructuras que componen las vías olfatorias: desde la dificultad en establecer cuáles son las áreas de la mucosa nasal que componen el neuroepitelio olfatorio (29), pasando por la implicación de diferentes pares craneales (el primer par craneal o nervio olfatorio, encargado de la percepción de la cantidad o cualidad olorosa de las sustancias volátiles y el quinto par craneal o trigémino, encargado de la percepción táctil de las sustancias olorosas) y de otras estructuras neurológicas como el nervio de Jacobson u órgano vomeronasal,

ampliamente conocido en animales por su función de detectar feromonas (30) o el nervio *terminalis*, vinculado al sistema endocrino y la respuesta sexual en el ser humano (31), hasta la dificultad que surge al adentrarse en la complejidad del SNC olfatorio, por no quedar éste circunscrito a una única zona de corteza olfatoria y comprender múltiples interconexiones entre distintas regiones corticales, subcorticales y de los núcleos basales cerebrales.

Nos centraremos en el estudio del primer par craneal o nervio olfatorio, debido a que es la alteración de su génesis embrionaria la que va a condicionar la fisiopatología del SK. Su recorrido anatómico comprende el neuroepitelio olfatorio, el nervio, bulbo y tracto olfatorios y sus conexiones a nivel del SNC.

a) Neuroepitelio olfatorio

Probablemente, la estructura de las fosas nasales evolucionó, en parte, de forma que el aire inspirado es dirigido hacia el epitelio olfatorio (32). En los estudios más recientes, se ha localizado el neuroepitelio olfatorio en la mucosa nasal que recubre la cara inferior de la lámina cribosa, los cornetes superiores, la porción superior del tabique y la parte superior de la superficie medial de los cornetes medios (29) (Figura 5).

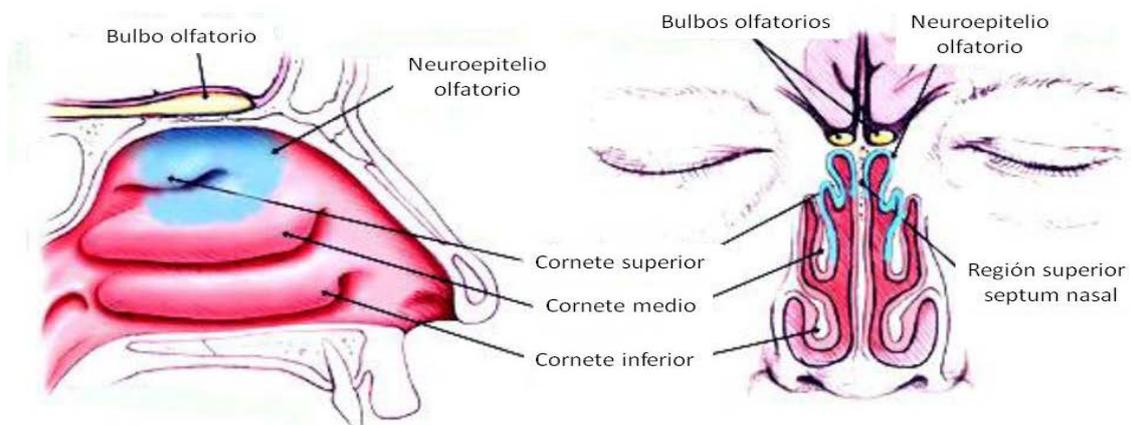


Figura 5: Distribución del neuroepitelio olfatorio en las fosas nasales.

Localización y distribución del neuroepitelio olfatorio (azul). Izquierda: corte sagital. Derecha: corte coronal. Modificado de Klemm D, en Bromley SM. *Am Fam Physician*. 2000;61:427-36

Está formado por dos capas, la mucosa olfatoria y la lámina propia, separadas por la membrana basal. La mucosa olfatoria contiene varios tipos de células, que incluyen el cuerpo celular de las neuronas receptoras olfatorias, las células de sostén, las células basales, las células microvillares y los conductos de las glándulas de Bowman. Dentro de la lámina propia se encuentran las glándulas de Bowman, los paquetes de axones olfatorios, y vasos sanguíneos (33) (Figura 6).

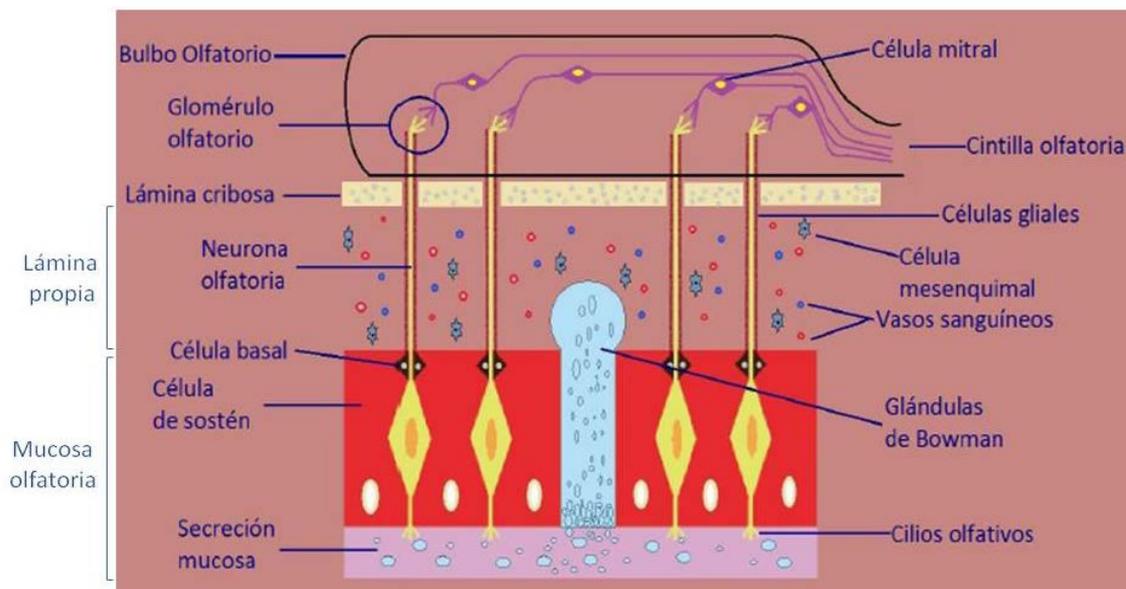


Figura 6. Histología del neuroepitelio olfatorio. Representación esquemática. (Modificado de Mariño F. Pérdida del sentido del olfato: profundizando en su epidemiología, causas rinosinusales y posibilidades terapéuticas. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona, 2014.)

Las *neuronas receptoras olfatorias*, que se encuentran en un número de entre 10 y 20 millones, son bipolares y presentan un agrandamiento distal, conocido como vesícula olfatoria, que se proyecta hacia la superficie epitelial y desde donde surgen de 8 a 20 cilios por célula. Estos cilios, que se proyectan hacia el moco, contienen los receptores olfatorios. El extremo proximal tiene un delgado axón amielínico. Estos axones forman grupos de fascículos y se transforman en mielínicos atravesando, agrupados y constituyendo los nervios olfatorios, la lámina cribosa etmoidal por unos veinte forámenes óseos. Los axones de los nervios olfatorios terminan formando una sinapsis

de primer orden con las células mitrales (segunda neurona) en los glomérulos del bulbo olfatorio.

La función precisa de las *células de sostén* que rodean a las neuronas olfatorias, no es bien conocida, aunque posiblemente contribuyan a crear un microambiente apropiado para facilitar la transducción de la señal nerviosa.

Se ha demostrado en animales que las *células basales* funcionan como células madre que generan todos los componentes del neuroepitelio olfatorio. Participan en la renovación celular normal y permiten la regeneración de los componentes dañados (33).

b) Sistema nervioso central olfatorio

Bajo este término agruparemos las siguientes estructuras: bulbo y tracto olfatorios y sus conexiones a nivel del SNC (Figura 7).

En el *bulbo olfatorio* se produce un complejo proceso de transducción y codificación de señales antes de que la información sea procesada y enviada a otras áreas. Los nervios olfatorios penetran en los bulbos por su cara inferior y sus axones, desde la capa más externa o capa del nervio olfatorio, sinaptan en la capa glomerular, más profunda, con las dendritas apicales de las células mitrales. Estas sinapsis constituyen los glomérulos olfatorios. En ellos, los 10 a 20 millones de neuronas olfatorias contactan, en grupos de unas 30.000, con alrededor de 15 a 25 células mitrales por glomérulo (34). Además de las capas de los nervios olfatorios y glomerular, la organización histológica del bulbo olfatorio incluye otras cinco capas, definidas desde los estudios clásicos de Ramón y Cajal: la plexiforme externa, la de las células mitrales, la plexiforme interna, la de las células en gránulo y la subependimaria, de superficial a profundo (35). Las fibras eferentes de las células mitrales salen del bulbo coalesciendo en el *tracto olfatorio* para dirigirse, y hacer sinapsis con la tercera neurona, al núcleo olfatorio anterior, situado en

la *corteza olfatoria primaria* o paleocórtex olfatorio, que está constituido, además, por la corteza piriforme, la corteza entorrinal, el complejo amigdalino y el tubérculo olfatorio (36). Los tractos olfatorios se alojan bajo los surcos olfatorios de los lóbulos cerebrales frontales. Las conexiones tanto con esta corteza olfatoria primaria como con las áreas olfativas secundarias (hipocampo, hipotálamo, tálamo y corteza orbitofrontal) podrían justificar el papel del olfato en el estado de ánimo y las emociones, la sensación de placer o la memoria (37) (Figura 8). Para entender el mecanismo patogénico del SK cabe destacar la importancia que tienen estas vías nerviosas y sus interconexiones, desde la mucosa olfatoria nasal, a través del bulbo y el tracto olfatorio, hasta el hipotálamo (38).

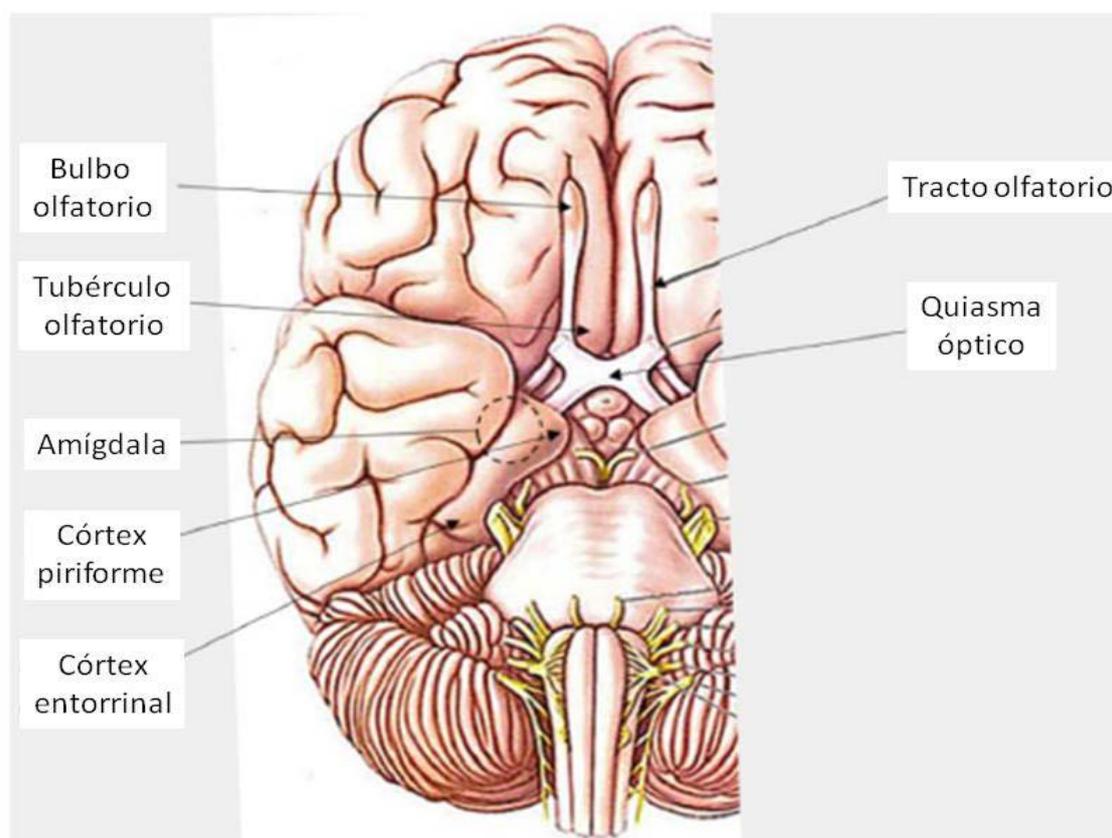


Figura 7. Vista inferior del encéfalo. Estructuras del sistema nervioso central olfatorio.

(Modificado de Purves D y cols. *Neuroscience. 3rd Edition*. Sunderland MA, 2004).

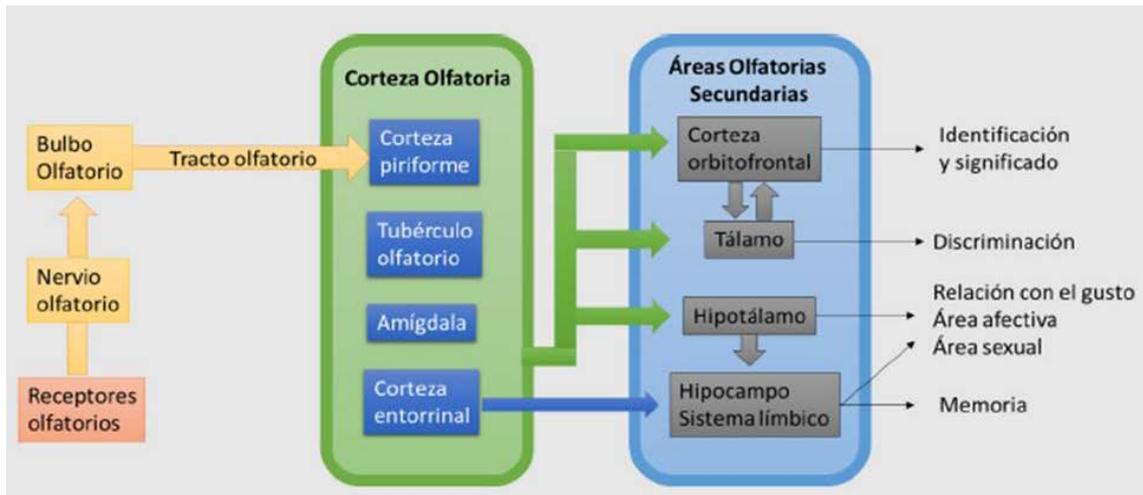


Figura 8. Diagrama de conexiones centrales del sistema olfativo.

Procesamiento del estímulo oloroso: transducción y codificación en el bulbo olfatorio e integración y procesamiento en el sistema nervioso central. (Modificado de Mariño F. Pérdida del sentido del olfato: profundizando en su epidemiología, causas rinosinusales y posibilidades terapéuticas. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona, 2014.)

3.2.3. Fisiología del olfato

A principios de los años 90, Linda Buck y Richard Axel describieron por vez primera la familia de genes que regulan los mecanismos del olfato y las proteínas codificadas por ellos: los receptores olfatorios (39). Este trabajo culminó con la concesión del Premio Nobel de Medicina en el año 2004. La superfamilia de los genes olfativos, una de las más grandes del genoma, comprende aproximadamente 850 genes, de los cuales menos del 40% codifican los receptores olfatorios –unos 350– (40), siendo el 60% restante pseudogenes no funcionales (41). Están distribuidos en 18 familias de genes, que constituyen casi el 3% de los aproximadamente 25.000 genes del genoma humano.

Los receptores olfatorios, presentes en las neuronas olfatorias, son estimulados por las sustancias odorantes, desencadenándose la activación de estas proteínas G transmembrana. Se produce entonces la apertura de sus canales iónicos, mediada por AMP-cíclico, despolarizándose la neurona olfatoria e iniciándose el potencial de acción que desencadena el estímulo olfatorio (42) (Figura 9).

Las sustancias odorantes son compuestos químicos volátiles transportados por el aire y que en los procesos de inhalación y deglución llegan hasta el epitelio olfatorio nasal. Para desarrollar cualidades sensoriales, el odorante debe tener ciertas propiedades moleculares: solubilidad en agua, una presión de vapor lo suficientemente alta, baja polaridad, lipofilicidad y tensión superficial (36). Las moléculas odorantes son transportadas a través de la secreción mucosa que recubre la superficie del epitelio olfatorio, se disuelven en este ambiente mucoso y se unen a las *Olfactory Binding Proteins* (OBP) o proteínas-ligando olfatorias. Estas proteínas facilitarían la transferencia de los odorantes hacia los receptores olfatorios y aumentarían su concentración en la capa de moco (Figura 6).

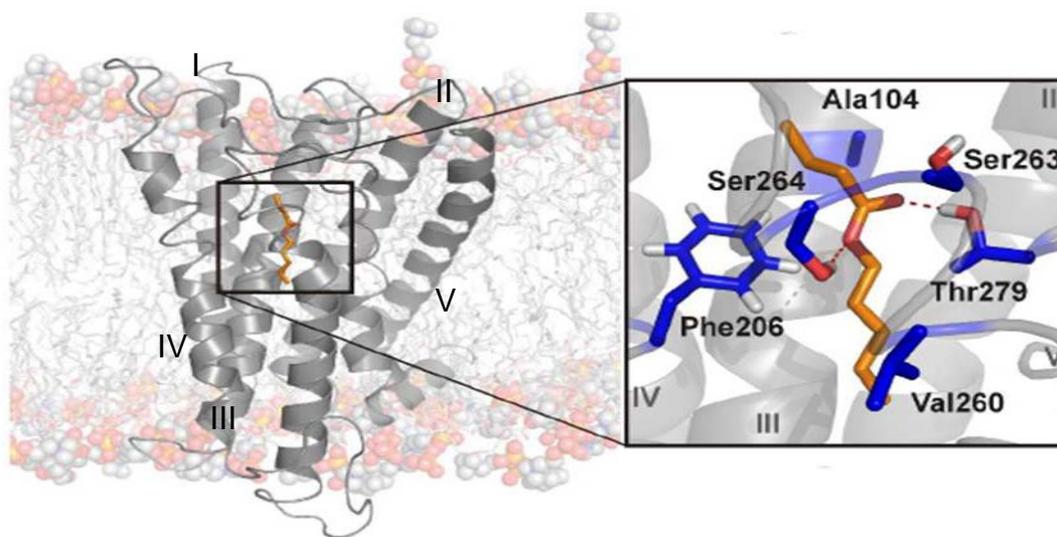


Figura 9. Receptor olfatorio. Esquema de la interacción receptor-odorante.

Los receptores (gris) detectan los odorantes (naranja) mediante la unión a diversos aminoácidos de las proteínas G transmembrana en los sitios-ligando (azul, blanco). Se precisa de las uniones con puentes de hidrógeno (punteado).

I, II, III, IV, V, proteínas G transmembrana 1 a 5. Sitios de unión de los odorantes (nombre del aminoácido y su *locus* proteómico: Ser264, serina; Ala104, alanina; Phe206, fenilalanina; Thr279, treonina; Val260, valina.

(Modificado de Gelis L y cols. *Prediction of a ligand-binding niche within a human olfactory receptor by combining site-directed mutagenesis with dynamic homology modeling. Angewandte Chemie. 2011. International Edition, doi: 10.1002/ange.201103980*).

En la superficie de cada célula receptora se encuentran un solo tipo de receptor olfatorio (a diferencia de otros mamíferos). Cada receptor puede reconocer varios odorantes mientras que un determinado odorante puede ser reconocido por múltiples receptores, creando un número enorme de potenciales combinaciones. Mientras que tradicionalmente se ha propugnado que el ser humano puede distinguir unos 10.000 olores diferentes (43), recientemente se ha estimado que este número podría superar el billón de estímulos olorosos diferentes. Esto significaría que el sistema olfativo humano sobrepasaría de lejos la capacidad de otros sentidos, como el visual, de discriminar estímulos diferentes, establecida en varios millones de colores distintos (44).

Una vez la sustancia odorante alcanza los receptores olfatorios, se producen los fenómenos de transducción de la señal química en potencial eléctrico y de codificación de esta señal, mediante el modelo que se dio en llamar “*de llave-candado*”, según el cual cada receptor olfatorio respondería solamente a una sustancia odorante o un solo grupo de ellas, no existiendo dos receptores idénticos, pero dos receptores podrían responder de forma idéntica ante un mismo estímulo.

Los axones de las neuronas olfatorias forman grupos de 10-100 fibras, que constituyen los nervios o filetes olfatorios. Como se ha explicado en el apartado 3.2.2, estos grupos de axones que constituyen la primera neurona olfatoria penetran a través de la lámina cribosa y llegan al bulbo olfatorio donde convergen para formar estructuras sinápticas con las células mitrales, denominadas glomérulos. En los glomérulos se desarrolla la integración, la concentración y la amplificación de la información de la señal olfatoria que se enviará a los centros olfatorios. Se ha demostrado en ratones que los axones de las neuronas que expresan el mismo receptor olfatorio convergen con extraordinaria precisión en su glomérulo específico. Este concepto de convergencia es consistente con lo aceptado sobre codificación olfatoria, según la cual una combinación particular de

glomérulos activados establece una representación espacial, informando al cerebro sobre lo que se está oliendo y generándose así los "mapas de olor" (45, 46).

A partir del bulbo olfatorio, a través del tracto olfatorio, se establecen conexiones con los elementos de la corteza olfatoria primaria (corteza piriforme, tubérculo olfatorio, amígdala y corteza entorrinal). El principal blanco de estas conexiones es la corteza piriforme, localizada en la región ventromedial del lóbulo temporal, cerca del quiasma óptico, encargada de detectar las cualidades del estímulo oloroso. Desde la corteza piriforme el estímulo olfatorio se dirige a distintas áreas de asociación, como el área de la lógica, a la que llega por vía transtalámica (discriminación fina), el córtex orbitofrontal (identificación y significado del olor), el tálamo ventral-posterior y medio, y el área somática gustativa (combinación con el gusto). Llega también al área afectiva por vía transhipotalámica, al sistema límbico-hipocampo (memoria olfativa, recuerdos vinculados al olfato, sensaciones agradables y desagradables), y al propio hipotálamo (relación del olor con la esfera sexual y de la alimentación) (Figura 8).

3.2.4. Exploración del olfato

Definición de los conceptos de olfato, gusto y sabor (47).

Olfato es el conjunto de características físicas sensitivas, conducidas por el nervio trigémino (como cosquilleo, picor, dolor, frescor o calor) más las características químicas sensoriales del olor, transmitidas por el nervio olfatorio (como oler a rosa, a anís, a pera o a magnolia, por ejemplo), vehiculadas por el aire y procesadas en la nariz.

Gusto es el conjunto de características físicas (tacto, temperatura, presión) y químicas (dulce, salado, ácido, amargo, umami), vinculadas a las sustancias disueltas en la saliva que se muerden, mascan e ingieren y son detectadas y procesadas en la boca y faringe.

Sabor es la mezcla de todos los componentes organolépticos (propiedades físicas y químicas) del gusto y el olfato que se da en el proceso de comer (olfacción retronasal).

Para describir la función olfatoria, también debe aclararse una serie de términos y conceptos como son la detección, el reconocimiento, o la identificación (48).

La **detección** (DT) se define como la percepción de una sustancia olorosa cuando el sujeto inhala un odorante (vía orto o retronasal), sin que necesariamente éste sea capaz de reconocerla.

El **reconocimiento** (o memoria olfativa) (MEM) es la capacidad de filiar un olor, mediante la evocación de un recuerdo, cuando el sujeto es expuesto a una sustancia odorante.

La **identificación** (ID) en respuesta forzada de un odorante se produce cuando al paciente se le ofrecen varias alternativas y escoge una, que corresponde al estímulo

Como en cualquier otra patología, el diagnóstico de la disfunción olfatoria se realizará mediante una exhaustiva historia clínica y exploración. En este caso, haciendo hincapié en la exploración otorrinolaringológica, ayudados por pruebas complementarias y pruebas olfato-gustatorias (Figura 10).

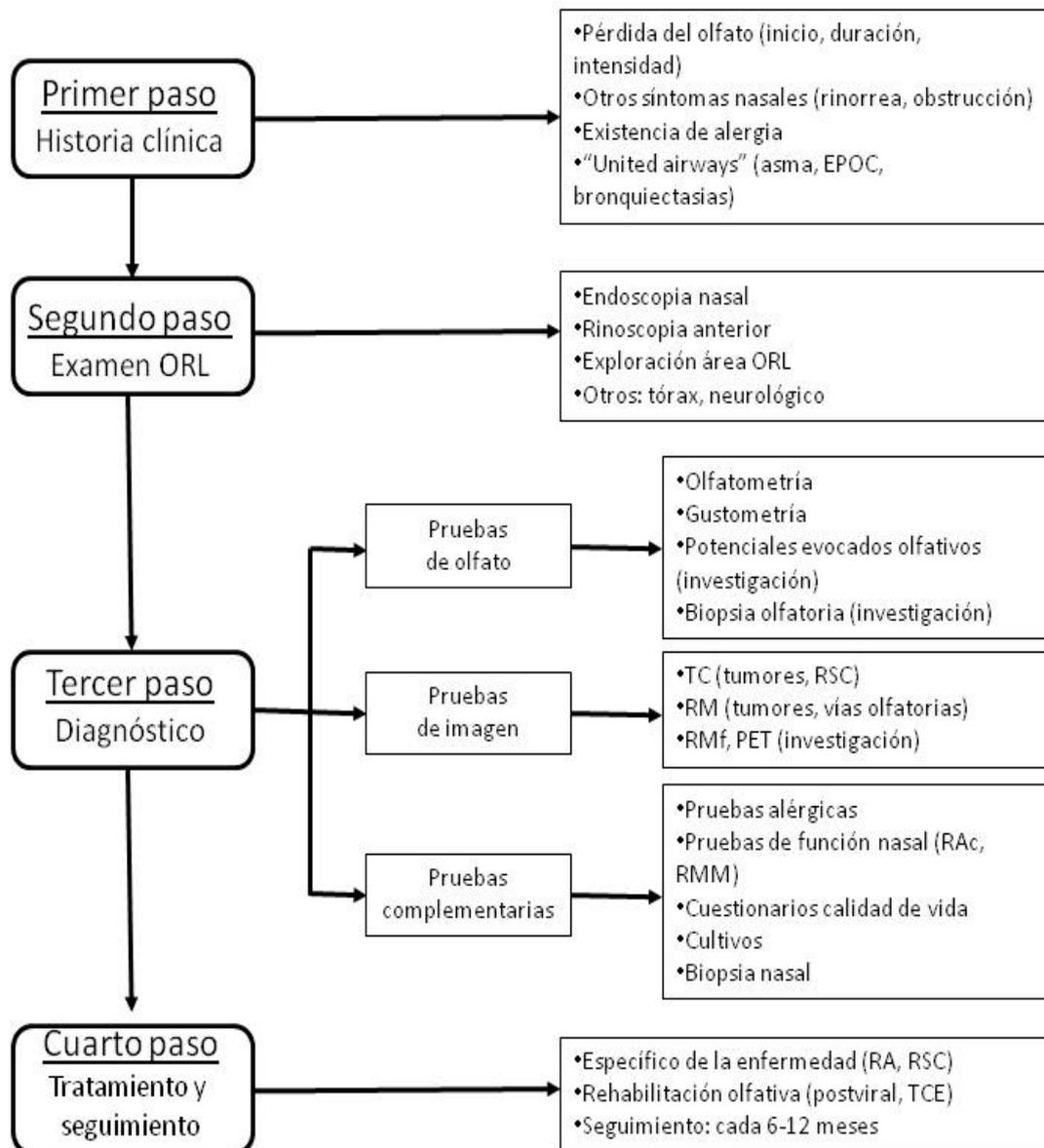


Figura 10. Manejo en cuatro pasos de los pacientes con hiposmia o anosmia.

La historia clínica define el tipo de pérdida olfativa y valora la influencia de factores secundarios. El examen otorrinolaringológico investiga sus causas patogénicas. Las pruebas olfatómicas, de imagen y otras complementarias, objetivan el trastorno, lo cuantifican y colaboran a localizar o descartar la causa. El tratamiento se aplica sobre la etiología de la alteración olfativa, cuando es posible.

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ORL, otorrinolaringológico; PET, tomografía por emisión de positrones; RA, rinitis alérgica; RAc, rinometría acústica; RM, resonancia magnética; RMf, resonancia magnética funcional; RMM, rinomanometría; RSC, rinosinusitis crónica; TC, tomografía computarizada; TCA, traumatismo cerebral agudo.

(Adaptado de Enriquez et al, 2014) (49)

a) Historia clínica

Debe realizarse un interrogatorio médico completo, por sistemas, dirigido tanto a detectar la etiología como a revelar los síntomas asociados al trastorno olfatorio.

Es imprescindible para establecer la etiología una historia clínica completa, con detalles del inicio y el curso clínico del síntoma. En muchos casos deben ser consideradas múltiples causas, como el antecedente de un traumatismo cerebral agudo o de patología inflamatoria o infecciones víricas rinosinusales (49, 50).

La anamnesis debe incluir datos demográficos, la medicación utilizada, alteraciones hormonales y otros síntomas nasosinusales (rinorrea, obstrucción nasal, prurito, cefalea/presión facial), así como antecedentes personales y familiares de enfermedades sistémicas como diabetes mellitus e hipotiroidismo o de alteraciones olfativas (51).

b) Exploración física

Exploración nasal detallada, así como de la cavidad oral y faringo-laríngea, ayudados por la endoscopia nasal y faringolaringoscopia. Si la sospecha diagnóstica lo aconseja, también se explorarán otros órganos potencialmente implicados, como tórax, piel, ojos, sistema cardiovascular o genito-urinario.

c) Pruebas complementarias (52)

Es probable que el resultado de las pruebas complementarias habituales, como son las de imagen, sea normal entre los casos afectados por las causas más frecuentes de pérdida olfativa. Aún así, es importante descartar la presencia de una rinitis alérgica o de una rinosinusitis crónica. Son de utilidad habitualmente la realización de pruebas de alergia (test cutáneos o en sangre), pruebas de ventilación nasal (rinomanometría) o pruebas de imagen (TC y RMN) para evaluar la ocupación de los senos paranasales, fracturas basicraneales o tumoraciones de la base de cráneo anterior (53).

Se debe descartar asimismo la existencia de diabetes mellitus, enfermedades del tiroides o déficit nutricionales mediante los correspondientes estudios sanguíneos.

Finalmente, lo ideal es evaluar de la manera más eficaz a nuestra disposición la función olfativa, sea mediante pruebas olfatorias subjetivas u objetivas.

c.1) Pruebas de imagen

La TC de alta resolución es la técnica de elección para evaluar las estructuras óseas nasosinusales, el complejo osteomeatal y la base de cráneo anterior, especialmente mediante las reconstrucciones coronales conseguidas mediante la técnica helicoidal (54).

La RM tiene su papel principal en la evaluación de los bulbos, tractos y surcos olfatorios, así como de otras posibles causas intracraneales de disfunción olfatoria como son los tumores o las enfermedades neurodegenerativas. Se objetivó en un estudio que casi un 5% de más de 1000 pacientes con pérdida de olfato idiopática a los que se realizó estudio con RM presentaban una neoplasia intracraneal (55). En algunas alteraciones olfativas de origen congénito, como en el caso del SK que nos ocupa, se pueden observar en la RM, en protocolos centrados en el estudio de la vía olfativa, la causa morfológica principal del trastorno olfativo: la hipoplasia o aplasia de los bulbos olfatorios, los tractos y los surcos (56).

El uso de la RM funcional en respuesta a los estímulos olfatorios sigue estando limitado a la investigación. Se ha demostrado una disminución de la actividad cerebral en los ancianos y también tras un traumatismo craneoencefálico (57).

c.2) Evaluación del gusto y del olfato

Aunque el gusto y el olfato son sentidos independientes, con frecuencia el paciente confunde su alteración. Junto a la pérdida del olfato, casi dos tercios de los pacientes refieren un problema gustativo. Sin embargo, cuando se realiza una historia clínica meticulosa, los pacientes raramente tienen afectado el sentido del gusto (dulce, ácido, salado, amargo), siendo el sentido del olfato lo que realmente está alterado, afectándose por tanto la capacidad de identificar los sabores (combinación de gusto y olfato) (49).

El gusto puede ser evaluado de una forma relativamente sencilla mediante el uso de sustancias solubles en la saliva que desencadenan los gustos básicos: cloruro sódico para el salado, sacarosa para el dulce, ácido cítrico para el ácido y clorhidrato de quinina para el amargo (58).

Para el estudio del olfato, se ha desarrollado múltiples pruebas tanto de tipo objetivo como subjetivo. Mientras que estas últimas adolecen de precisar de la estrecha colaboración del paciente, las primeras están, por el momento reservadas a la investigación en centros especializados en el estudio de los trastornos sensoriales (Tabla 3).

c.2.a) Pruebas olfatométricas objetivas

Se basan en la detección de cambios en el sistema nervioso central provocados por los estimulantes olfativos. Son el único medio para evaluar el olfato en los pacientes que no pueden colaborar o los simuladores. Suelen emplear una sola sustancia a una muy baja concentración. Tienen la ventaja de no depender de la participación activa del paciente y el inconveniente de necesitar aparatos muy complejos y mucho tiempo de realización, lo cual dificulta la exploración.

Potenciales evocados olfatorios

Consisten en la recogida y registro de la actividad eléctrica (generalmente de la corteza cerebral) provocada por el estímulo olfatorio, mediante electrodos externos. Los aparatos más sofisticados introducen pulsos bien definidos de olores en la nariz, con tiempos de liberación rápida (<100 msg), y sin coestimulación del trigémino (59).

Electro-olfatograma

Consiste en el registro de la magnitud de la actividad eléctrica del epitelio olfatorio nasal mediante la aplicación de electrodos intranasales que se colocan sobre la mucosa olfatoria. La estimulación puede ser local, por un catéter adosado al electrodo, o global, por inhalación del odorante (59).

Resonancia Magnética funcional olfativa (RMf)

La RMf permite localizar las áreas corticales que se activan en diferentes áreas del cerebro ante estímulos olfatorios. Se ha utilizado muy poco en la evaluación clínica de alteraciones olfativas, en gran parte debido a su poca practicidad y al coste.

c.2.b) Pruebas olfatómicas subjetivas

Precisan la colaboración activa del paciente. Suelen emplear varias sustancias, a concentraciones estandarizadas fijas, identificables por sujetos sanos. Pueden usarse a concentraciones crecientes para determinar el umbral de olfacción. Tienen la ventaja de usar materiales sencillos y trasportables, siendo por ello más prácticos en la clínica diaria. A este grupo pertenecen la mayoría de las técnicas olfatómicas (50).

Pruebas supraliminares o cognitivas

Se utilizan para evaluar diferentes aspectos de la sensorialidad olfativa. La capacidad de reconocer ciertos olores puede ser medida por las pruebas de identificación, y las pruebas de discriminación evalúan la capacidad de distinguir entre diferentes olores.

La naturaleza de la identificación olfativa, estrechamente vinculada a la familiaridad de los estímulos aromáticos, limita en la práctica el uso de los test de olfato a la región o país donde se han desarrollado y validado (58). Así pues, aunque existen en el mercado múltiples test comercializados, que se describirán someramente a continuación, el empleado por nuestro grupo es el test desarrollado y validado para población española y mediterránea BAST-24 (Barcelona Smell Test- 24 odours), que será descrito con mayor profundidad en el apartado *Métodos*.

Modelo *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) (60): Utiliza tiras de papel cubiertas por microesferas que contienen el odorante; el paciente se autoadministra el test y no requiere personal entrenado para su evaluación. Solo explora el primer par craneal y solo valora el conocimiento del olor.

Modelo *Smell Diskettes* (61): Desarrollado en Suiza, se presenta como material impregnado en el odorante y protegido por una cápsula plástica. Explora tanto el primer como el quinto par craneal, valorando al igual que el UPSIT solamente el acierto del olor.

Modelo *Sniffin' Sticks* (62): Modelo alemán, utiliza "bolígrafos" que contienen los odorantes a concentración creciente, lo que permite valorar tanto el umbral de detección como la discriminación, además de la identificación y la memoria olfativa.

Modelo *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC) (63): Comprende una prueba de umbral (con n-butanol) y una prueba supraliminar, que consta de 8 odorantes que el paciente tiene que identificar.

Modelo *Barcelona Smell Test-24* (BAST-24) (58): Esta prueba olfatométrica, desarrollada en conjunción por el Hospital Clínic de Barcelona y el Hospital Municipal de Badalona, es la que se ha empleado para la realización de este trabajo. Su utilización y valoración se expondrá detalladamente en la sección *Métodos* (apartado 5.4.5). Consta de 24 sustancias olorosas, con ampliación al estudio del gusto mediante la utilización de 5 sustancias más. Veinte sustancias odoríferas químicas que estimulan predominantemente el primer par craneal y cinco sustancias que estimulan predominantemente el quinto par craneal. Se diferencia de los modelos americanos y los otros europeos por su capacidad de análisis de diferentes características olfatorias como la detección cuantitativa, la exploración del área de la memoria, el reconocimiento espontáneo y la valoración de la identificación correcta de cada uno de los olores.

Pruebas liminares o “de umbral”

Miden el umbral de detección del olfato ante un determinado odorante con el fin de cuantificar la pérdida olfativa. Por lo general, estas pruebas son útiles para evaluar el grado de hiposmia. La mayoría de ellas usan el n-butanol como odorante. El objetivo es encontrar la menor concentración de n-butanol que el paciente es capaz de detectar, partiendo de la dilución menos concentrada.

Algunos ejemplos de este tipo de pruebas son el test de Connecticut - *CCCRC threshold test* (63); la *Prueba Europea de Capacidades Olfativas (ETOC)* (64) y el *Smell Threshold Test*, que mide el umbral de fenil-etil-alcohol (olor a rosa) (65). Estas pruebas miden el rendimiento olfativo y nos permiten separar a los pacientes anósmicos y normósmicos para evaluar con más detalle a los pacientes hipósmicos.

Los olfatómetros son otra forma, muy exacta, de medir los umbrales olfativos. Estos dispositivos liberan sustancias odoríferas a concentraciones muy precisas. Se utilizan principalmente a nivel experimental y aún no están disponibles para su uso clínico.

Tabla 3: Pruebas de evaluación del olfato.

Pruebas olfatométricas objetivas	Pruebas olfatométricas subjetivas	
Potenciales evocados olfativos	Supraliminares	UPSIT
Electroolfatograma		Smell Diskettes Sniffin'sticks
Resonancia magnética funcional	Mixtas	CCCRC BAST-24
	De umbral	ETOC Smell Threshold Test

BAST-24, *Barcelona Smell Test 24-odours*; CCCRC, *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center*; ETOC, *European test of olfactory capabilities*; UPSIT, *University of Pennsylvania Smell Identification Test*.

3.2.5. Alteraciones del olfato

a) Terminología utilizada para describir las anomalías de la función olfatoria

La alteración más frecuente del olfato es la pérdida o disminución del mismo, aunque se pueden presentar otras alteraciones de índole cualitativa.

Anosmia es la pérdida total de la capacidad de detectar, reconocer e identificar los olores.

Hiposmia es la pérdida parcial o la disminución de la capacidad para detectar o identificar olores.

Hiperosmia es el aumento exagerado de la sensibilidad hacia los olores; es un trastorno infrecuente.

Disosmia es cualquier distorsión cualitativa de la sensación olfativa.

Fantasmia es la distorsión percibida (habitualmente desagradable) cuando no hay estímulo olfativo presente, que suele durar más allá de unos minutos. Una fantasmia de menor duración (sólo unos pocos segundos), se denomina *alucinación olfativa*.

Parosmia es la percepción de un odorante de manera diferente al olor que el sujeto recordaba para dicho estímulo.

Se denomina *cacosmia* a la percepción de un olor desagradable con o sin un estímulo odorante.

b) Clasificación de la pérdida del olfato según la localización etiológica

Anosmia/Hiposmia de transmisión o conducción es la disminución de la olfacción secundaria a cualquier proceso que impida que las moléculas olorosas lleguen al epitelio olfativo. Tanto el órgano olfatorio receptor periférico como la vía olfativa en todo su trayecto se encuentran indemnes.

En la *anosmia/hiposmia de percepción o neurosensorial* la lesión se localiza en cualquier punto de la vía nerviosa entre el epitelio olfativo y la corteza cerebral, ambos incluidos. Este tipo de déficits puede dividirse en tres grupos atendiendo a la localización del problema: neuroepitelio, vías de conducción y central.

c) Prevalencia General de la Disfunción Olfatoria

La mayoría de los estudios sobre percepción de olores no están estandarizados, y pocos son lo suficientemente amplios para ofrecer conclusiones claras.

En 1987, el *National Geographic Smell Survey (NGSS)* (66) estudió una muestra de 1,2 millones de sujetos, no aleatoria, pertenecientes a toda la población mundial, donde el 1% de los participantes no podía oler 3 o más de 6 olores utilizando una prueba autoadministrada de “rascar y oler”.

Existen pocos estudios longitudinales del sentido del olfato en poblaciones europeas. En un estudio sueco de 2004 (67) se determinó una prevalencia general de disfunción

olfatoria del 19,1%. En otro estudio de 2011(68), francés, la prevalencia de pérdida del olfato fue del 5,6%, que se incrementó en la tercera edad hasta el 19,4%.

En el estudio OLFACAT, realizado en 2003 sobre población catalana mediante un test de 4 odorantes microencapsulados distribuidos a través de una publicación dominical, se pudieron obtener resultados de más de 9000 sujetos. La prevalencia de disfunción olfatoria para la detección de los odorantes fue del 19,4% (con un 0,2% de anósmicos), del 43,5% para el reconocimiento de los olores y del 48,8% para la identificación. El olfato fue mejor en las mujeres que en los hombres, en todas las edades. La detección, el reconocimiento y la detección de los olores mejoraba en relación a la edad hasta la cuarta década de la vida, para declinar tras la sexta década (69).

d) Etiopatogenia de la disfunción olfatoria (Tabla 4)

d.1) Anosmia/hiposmia congénita

La ausencia congénita del sentido del olfato es rara y suele ocurrir en conjunción con otras anomalías, en forma sindrómica. Puede aparecer en asociación familiar y ocasionalmente de forma individual (70, 71).

La anosmia congénita aislada (ACA) es poco frecuente. La forma familiar fue descrita por primera vez por Glaser en 1918 (72), que describió una condición de herencia ligada al cromosoma X, que incluía anosmia además de *“tartamudez, falta de incisivos, hernias, pulgares muy anchos, interés sexual excesivo y considerable capacidad mental”*.

Otras asociaciones descritas se manifiestan con alteraciones de la sensibilidad gustativa (73), con cefaleas de origen vascular y calvicie prematura (74), con insensibilidad congénita al dolor (70) y con temblores de las extremidades (75).

Recientemente se ha descrito la presencia de mutaciones en dos de los genes asociados al SK en 4 pacientes de un grupo de 25 con ACA, sin hipogonadismo (76). Sin embargo, la asociación descrita con más frecuencia es la que se produce entre la anosmia congénita y el HH, el síndrome de Kallmann que nos ocupa (38).

En otros casos de hipogonadismo congénito como el síndrome de Turner (ausencia parcial o total del cromosoma X) se ha observado una disminución significativa de la identificación olfativa cuando se compara a estas pacientes con mujeres sanas que reciben anticoncepción hormonal (77, 78).

Solamente los casos descritos por Lygonis –una familia en las Islas Feroe, en la cual 27 individuos, en cuatro generaciones, estaban afectados de anosmia heredada en forma autosómica dominante (79) – y por Ghadami –dos familias iraníes no relacionadas, con nueve y tres individuos afectados, respectivamente (80) – se pueden considerar como ACA y familiar. Poco se sabe acerca de la genética de la ACA y, hasta la fecha, no se han identificado los genes que causan esta enfermedad (81), aunque posiblemente las nuevas tecnologías de secuenciación de alto rendimiento o de nueva generación (NGS, *Next Generation Sequencing*) darán pistas sobre nuevos genes relacionados con las ACA y su relación con los mecanismos de transducción de señales de los factores de crecimiento implicados en el defectivo desarrollo de los órganos olfatorios.

d.2) Alteración del olfato en la patología inflamatoria de la vía aérea

Casi dos tercios de los casos de anosmia o hiposmia crónica se deben a infecciones previas de las vías respiratorias superiores, traumatismo craneal o enfermedades inflamatorias nasosinusales que dañan el epitelio neuro-olfatorio (17).

Infecciones virales

Las infecciones respiratorias de vías altas (cuadros catarrales), por lo general de causa viral, son la causa más común de hiposmia o anosmia permanente, con una tasa de recuperación espontánea de hasta el 20% en los primeros 7 meses (82). Entre las enfermedades relacionadas con virus capaces de dañar el neuroepitelio olfatorio están el resfriado común, la hepatitis, las infecciones gripales y la encefalitis por herpes simple. La mayoría de las infecciones virales son o bien totalmente asintomáticas o tan leves como para pasar desapercibidas, por lo que muchos casos inexplicables de disfunción olfatoria reflejan probablemente infecciones virales no reconocidas.

Inflamación nasosinusal

La rinitis alérgica y la rinosinusitis crónica (RSC) son las causas más frecuentes de pérdida gradual o progresiva del olfato observadas en la práctica clínica (49).

Aunque el impacto de la rinitis sobre el olfato es moderada, se ha demostrado que la pérdida del olfato está ligada a los casos más graves de rinitis alérgica persistente (83).

La RSC, sobre todo cuando se acompaña de poliposis nasal, es un diagnóstico diferencial obligado ante toda pérdida del olfato. De acuerdo con la guía EPOS (84), la pérdida del sentido del olfato es uno de los síntomas principales requeridos para la definición de RSC. Hasta el 65% de los pacientes con RSC y poliposis nasal presentan pérdida total o parcial del olfato y su correcto tratamiento puede mejorar este síntoma (85, 86).

Existen muchas enfermedades que asocian enfermedad nasosinusal y bronquial. La fibrosis quística, la discinesia ciliar primaria, el síndrome de Young y el déficit de α 1-antitripsina son enfermedades en las que se asocian bronquiectasias y RSC. La alteración del olfato en pacientes con bronquiectasias fue evaluada mediante

olfatometría en un estudio de 2009 (87). La asociación entre asma, poliposis nasal y pérdida del olfato se definió en un estudio de Alobid y cols. que señalaba que la pérdida del olfato puede ser usada como una herramienta clínica para identificar la severidad de ambas patologías (88).

d.3) Yatrogenia

El abordaje transnasal transesfenoidal endoscópico a la silla turca y el abordaje endoscópico endonasal extendido a la base del cráneo son técnicas que han experimentado un rápido desarrollo durante los últimos años. Parece lógico pensar que la cirugía endonasal, cuando incluye la resección del tejido del neuroepitelio olfatorio (turbinectomías superiores y medias, septectomía o mucosectomía septal alta), podría alterar la función olfatoria al producir un daño directo sobre los receptores y las neuronas olfatorias. En un estudio prospectivo de 2013 (89), se observó que los abordajes endonasales expandidos tienen un impacto negativo en el olfato a corto plazo (3 meses).

d.4) Traumatismo cerebral agudo (TCA)

Se estima que en Europa 1,6 millones de personas son ingresados cada año en un hospital debido a una lesión cerebral (90), siendo el TCA una de las causas más importantes de disfunción olfatoria, que afecta a pacientes de todas las edades (91). En los pacientes con TCA, la disfunción olfatoria puede deberse a: contusión o fractura en el tracto nasosinusal, sección o desgarro de los filetes olfatorios y/o hemorragia intracraneal o contusiones en las regiones olfatorias del cerebro. Se ha descrito que los accidentes de tráfico representan el 51% de los TCA y aproximadamente el 14,5% de los pacientes que los sufren presentan anosmia; al considerar otros trastornos olfatorios

(disosmia o hiposmia) la frecuencia aumenta hasta el 20-40% (92). Algunos estudios han demostrado que la tasa de recuperación en pacientes con disfunción olfatoria es inferior al 10%, siendo la edad un factor pronóstico importante para la recuperación del olfato (93). Lehrer y cols. demostraron que un periodo de 3 meses de reentrenamiento olfativo tras el TCA mejora la percepción subjetiva de la olfacción (94).

d.5) Enfermedades neurodegenerativas

En algunas enfermedades neurodegenerativas, como en el Alzheimer y el Parkinson, el declive olfatorio se manifiesta muy tempranamente en el transcurso de la enfermedad y revela la vulnerabilidad del sistema nervioso central a la neurodegeneración. El déficit de identificación de olores se manifiesta precozmente en el transcurso de la enfermedad de Alzheimer, y puede presentarse con hasta dos años de antelación a la aparición de demencia (95). La alteración en el sentido del olfato puede preceder en dos años a los síntomas motores (96) y se puede utilizar su exploración para evaluar el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson en individuos asintomáticos (97).

d.6) Otras causas

Tabaquismo

El impacto del tabaquismo sobre la función olfatoria sigue siendo un asunto controvertido. En el estudio que sirvió como validación de la olfatometría BAST-24 (58), donde se compararon los resultados olfatométricos de 50 fumadores y 70 no fumadores, no se observaron diferencias significativas en la detección olfativa, sin embargo, en el grupo de 21 a 30 años de edad, los fumadores obtuvieron puntuaciones superiores en la identificación forzada olfativa. Asimismo, de forma controvertida, en el

estudio OLFACT se apreció que el tabaquismo parece ser un factor protector ante la pérdida de la memoria olfativa (69).

Exposición a sustancias tóxicas y medicamentos

La exposición aguda a sustancias volátiles tóxicas a niveles suficientes para dañar la función olfatoria por lo general ocurre por accidente. Las situaciones en que el daño acumulativo es secundario a una exposición crónica a niveles de concentración relativamente bajos de compuestos que producen una irritación poco notoria o sin sintomatología inmediata pueden estar en relación con la exposición laboral.

Múltiples medicamentos son capaces de alterar en grado variable el sentido del olfato (antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueadores de los canales de calcio).

Neoplasias

Una gran diversidad de tumores intranasales e intracraneales pueden causar pérdida del olfato. Los bulbos y las vías olfatorias son muy sensibles a la presión ejercida por neoformaciones de la duramadre o de la lámina cribosa y las regiones adyacentes.

Tabla 4: Etiopatogenia de la disfunción olfatoria: causas más frecuentes de pérdida del olfato.

CAUSAS MÁS FRECUENTES DE PÉRDIDA DEL OLFATO	
Patología inflamatoria vía aérea	Infecciones virales Inflamación nasosinusal (RA, RSC)
Postrauumática	TCA
Enfermedades neurodegenerativas	Alzheimer Parkinson
Yatrogenia	CENS AEE
Otras	Tabaquismo Exposición a tóxicos Neoplasias
Anosmia/Hiposmia congénitas	SK ACA

ACA, anosmia congénita aislada; AEE, abordajes endoscópicos expandidos; CENS, cirugía endoscópica nasosinusal; RA, rinitis alérgica; RSC, rinosinusitis crónica; SK, síndrome de Kallmann; TCA, traumatismo cerebral agudo.

3.3. El Síndrome de Kallmann

3.3.1. Concepto y definición

3.3.2. Historia

A.Maestre de San Juan

G.De Morsier

FJ.Kallmann

3.3.3. Prevalencia del Síndrome de Kallmann

3.3.4. Etiopatogenia del Síndrome de Kallmann. Modelos de migración neuronal

3.3.5. Formas genéticas del Síndrome de Kallmann. Genes implicados

3.3.6. Presentación clínica del Síndrome de Kallmann

Hipogonadismo

Alteración olfativa

Defectos en la línea media

Alteraciones neurológicas

Alteraciones auditivas

Anomalías renales

Otros síntomas

3.3.7. Diagnóstico

3.3.8. Diagnóstico diferencial

3.3.9. Tratamiento del Síndrome de Kallmann

3.3. El Síndrome de Kallmann

3.3.1. Concepto y definición

El Síndrome de Kallmann (SK) se caracteriza por un hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) congénito, aislado (sin otras alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario) e idiopático, que causa la ausencia de pubertad espontánea y, por definición, se ha asociado clásicamente con anosmia o con hiposmia grave (1).

Los estudios de De Morsier en los años 50 y 60 (2)(98) llevaron a la conclusión de que la alteración olfativa se relacionaba con un defecto en el desarrollo de los bulbos olfatorios, mientras que, tan pronto como en los años 70 (3), se atribuyó el hipogonadismo a un déficit en la producción de GnRH. Al final de los 80, se descubrió la estrecha relación topográfica entre el sistema olfatorio periférico y las células

neuroendocrinas productoras de GnRH durante el desarrollo embrionario, mediante la observación de que éstas no habían migrado correctamente en un feto humano afecto de un SK heredado de forma ligada al cromosoma X (5, 6).

Las diferentes anomalías no-reproductivas y no-olfativas observadas en una fracción de los pacientes con SK (al menos en las formas fenotípicas KAL1 y KAL2) indicaron que los genes implicados en el SK jugaban un importante papel en otros muchos procesos de desarrollo: diferenciación renal y dental, morfogénesis del paladar y del oído, tractos axonales interhemisféricos o corticoespinales.

Clásicamente, se ha considerado que el hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (HHI) o normósmico (HHn), en el cual los pacientes conservan una olfacción normal, no se encuadra dentro del diagnóstico de SK. Mientras que algunos autores sugieren que, desde el punto de vista clínico, ambos cuadros se deberían considerar variantes de la misma compleja alteración del desarrollo (99), otros consideran que se trata de dos entidades genéticamente distintas (100).

3.3.2. Historia

En 1856, el granadino Aureliano Maestre de San Juan describió por primera vez, en el estudio anatomopatológico de un cadáver, la asociación entre atrofia de los genitales en un varón y anosmia “por falta total de los nervios olfatorios” (101). En 1944, Kallmann y Schoenfeld, fueron los primeros en atribuir una base genética a este hipogonadismo (1). En 1954, el anatomista suizo De Morsier, acuñando el término “displasia olfatorio-genital”, notificó la asociación en este síndrome del hipogonadismo con la agenesia de los bulbos olfatorios (2).

Aunque al síndrome se le ha denominado como de Maestre de San Juan o Displasia Olfatorio-genital de De Morsier, el término más empleado actualmente en la literatura

científica internacional para describir cualquier síndrome que asocie hipogonadismo con anosmia es el de Síndrome de Kallmann. Tanto en la web de la Federación Española de Enfermedades Raras (auspiciada por el Ministerio Español de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) como en el Portal de Registro de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III, se denomina Síndrome de De Morsier a otro cuadro clínico diferente, con hipopituitarismo e hipoplasia del nervio óptico llamado también displasia septo-óptica (102, 103).

Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890)



Figura 11. Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890)

Aureliano Maestre de San Juan (Figura 11) nació en Granada en 1828. En 1860, ganó por oposición la cátedra de anatomía de la Facultad de Medicina de Granada. Desde entonces se dedicó a la Histología, considerándosele el autor más destacado en este campo hasta la etapa de Ramón y Cajal. (104). En 1849, en su traducción del tratado anatómico de Pétrequin, ya hizo referencia en una nota a un cuadro de hipogonadismo asociado con anosmia. En 1856, publicó en la

revista *El Siglo Médico* la descripción de un cuadro, en la necropsia de un individuo, que asociaba la ausencia de las estructuras de la vía olfatoria, con una atrofia congénita de los genitales (101). Se transcriben literalmente unos párrafos destacables por su interés histórico (Figura 12):

"En el año de 1849 se condujo a los anfiteatros anatómicos de la Facultad de Medicina el cadáver de un sujeto como de 40 años de edad, de estatura regular y bien conformado en la generalidad. Al hacerle la autopsia, llamó sobremanera la atención del ayudante que la iba a practicar el existir en dicho individuo una atrofia congénita

de los testículos y miembro viril, en virtud de lo cual fue llamado para hacerse cargo de aquella notable pieza el conservador preparador de los museos anatómicos, acompañándole como ayudante del departamento, el que escribe estos renglones. Entonces, después de abierta la cavidad abdominal, separé la pelvis de la columna vertebral por el fibrocartílago que existe entre la cuarta y quinta lumbar, y cortando los demás tejidos obtuve la pelvis aislada, llevando consigo los miembros inferiores, los cuales seccioné después por el tercio medio del muslo.(...) El miembro viril de este individuo se hallaba bien conformado, pero su longitud era de unas 14 líneas, no excediendo en volumen los testículos al de una habichuela mediana. Luego que se separó la pieza, cuya descripción queda hecha, procedí a abrir el cráneo por el método ordinario, incidiendo la duramadre del modo generalmente admitido, después que hube separado la bóveda craneal, enseguida corté la inserción de la hoz del cerebro a la apófisis crista-galli, y ¡cuál fue mi sorpresa al levantar los lóbulos anteriores del cerebro, y no ver en su cara inferior los nervios olfatorios, o mejor dicho, el tronco o pedículo de dichos nervios, y su ganglio o bulbo! Entonces redoblé el cuidado para hacer la extracción de la masa cerebral sin deterioro de ninguna especie, y observando el punto de donde nacen los nervios del primer par, es decir, la parte inferior e interna del lóbulo frontal delante de la sustancia perforada de Vicq d'Azyr, no pude percibir ninguna de las tres raíces, y ni aún tampoco señal alguna del surco antero-posterior y rectilíneo que forman por su aplicación las dos pequeñas circunvoluciones satélites del nervio del olfato. No encontrando ninguno de ambos nervios olfatorios en la cara inferior del lóbulo frontal del cerebro, procedí a reconocer detenidamente las meninges cerebrales, las cuales no presentaban nada notable, puesto que la piamadre y la aracnoides se prolongaban cubriendo los puntos conocidos, y ésta última y la duramadre se dirigían como si efectivamente existieran los filamentos terminales del

primer par; pues formando pequeñas vainas marchaban hacia los agujeros de la lámina cribosa del etmoides perdiéndose en ellos, los cuales eran en menor número de lo que corresponde al estado normal; abiertas algunas de estas pequeñísimas vainas, estaban vacías, y a los lados de la apófisis crista-galli no se percibía vestigio ninguno del ganglio o bulbo olfatorio. Este notable cerebro se conserva por maceración en alcohol, formando parte de la colección de piezas naturales últimamente adicionadas al catálogo, y señalado con el número 190 del Museo de la facultad. (...) Con el objeto de utilizar para la ciencia este notabilísimo caso, traté a toda costa de averiguar algo acerca de las facultades olfatorias de este sujeto, y afortunadamente supe por una hermana del mismo (que después marchó a Extremadura), que su hermano Antonio nunca había tenido conciencia de los cuerpos olorosos, y así que era notable el cómo podía permanecer en cualquier paraje, aunque el olor en aquel punto fuera intolerable".

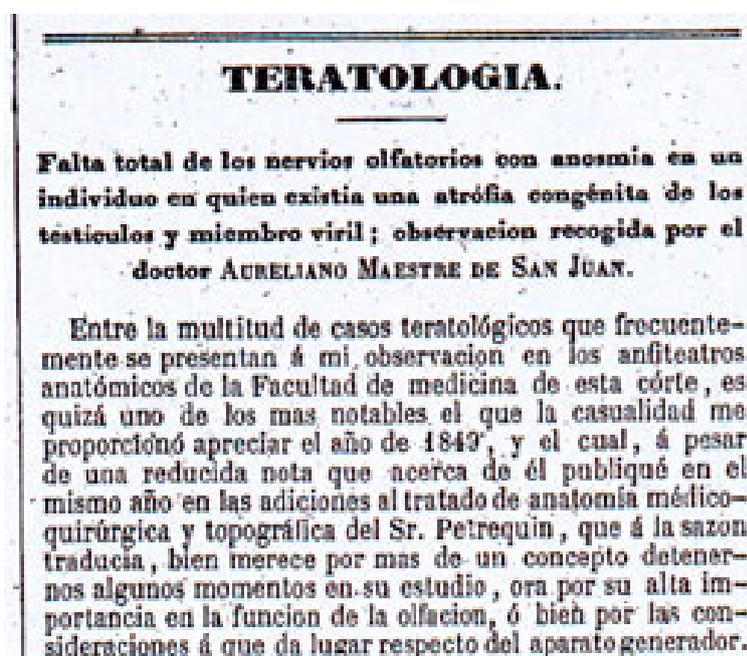


Figura 12. Reproducción del texto original de Mestre de San Juan en “El Siglo Médico”, 1856. (101)

Bajo la tutela de Maestre de San Juan se formó un gran número de médicos españoles, entre ellos Santiago Ramón y Cajal, durante la realización de su doctorado en 1877. Allí pudo ver por vez primera preparaciones micrográficas y fue el propio Maestre quien apadrinó su ejercicio de doctorado sobre la patogenia de la inflamación (105).

En las memorias de Ramón y Cajal, se le dedica un emocionado recuerdo: *"El buenísimo de don Aureliano, a quien tanto venerábamos sus discípulos, sucumbió a las resultas de un accidente de laboratorio. Una salpicadura de sosa cáustica, producida por la ruptura de un frasco, determinó la pérdida de la vista, a que siguió una pasión de ánimo tan grande, que arrebató en pocos meses al maestro. Fue el doctor Maestre un excelente profesor que sabía comunicar sus entusiasmos a quienes le rodeaban. Yo le debo favores inolvidables. Tras haberme apadrinado en la ceremonia de la investidura de doctor, me animó insistentemente durante mis ensayos de investigador, fortaleciendo mi confianza en las propias fuerzas. Las cartas con que acusaba recibo de mis publicaciones constituían para mí tónico moral de primer orden"* (106).

Richard L Heschl (1824-1881)

Unos años después de la publicación de Maestre, una revista austriaca publicaba los hallazgos de este patólogo austriaco (1824-1881), que hizo un descubrimiento similar al de Maestre de San Juan en un hombre de 45 años de edad (107).

Franz Weidenreich (1873-1948)

Este antropólogo alemán realizó, en 1914, estudios postmortem en 10 individuos con anosmia, 3 de los cuales padecían un hipogonadismo y sugirió que estos dos problemas podían estar sindrónicamente asociados (108).

Franz J Kallmann (1897-1965)



Figura 13. Franz J Kallmann (1897-1965)

Psiquiatra y genetista germano-estadounidense nacido en Neumarkt, Silesia (entonces territorio alemán, hoy en día en Polonia) (Figura 13). Fue uno de los primeros en estudiar las bases genéticas de los trastornos psiquiátricos, realizando la mayor parte de su actividad científica en Estados Unidos. Estudió Medicina en la Universidad de Breslau, licenciándose en 1919. Influenciado por uno de sus profesores, Alois Alzheimer, decidió estudiar Psiquiatría. Fue director del laboratorio de Neuropatología de dos hospitales mentales de Berlín y formó parte del instituto de investigación en Psiquiatría fundado en Munich por Kraepelin (llamado hoy en día Instituto Max Planck). En esta etapa fue cuando se desarrolló su interés por las bases genéticas de la esquizofrenia y otros trastornos mentales. Inició estudios en familias afectas de esquizofrenia para probar que éste era un trastorno hereditario. En total analizó datos de casi catorce mil pacientes. En 1936 emigró a Estados Unidos, estableciéndose en Nueva York. Su primera etapa estadounidense fue de dura adaptación, pero gradualmente se introdujo en el mundo académico, llegando a ser jefe de investigación psiquiátrica en genética médica en el New York State Psychiatric Institute y jefe de genética médica en el Columbia Presbyterian Medical Centre.

Fue en 1944 cuando publicó los casos de tres familias en las cuales la mayoría de sus miembros padecían un síndrome o ciertos síntomas de un síndrome que consistía en la falta de adquisición de la pubertad, la ausencia del sentido del olfato y ceguera para los colores. Algunos de los miembros de estas familias padecían además un retraso mental. Su intención fue la de llamar la atención sobre la probable etiología genética de este trastorno (1).

En 1948, con otros colegas, fundó la American Society of Human Genetics y el American Journal of Human Genetics. A su muerte, acaecida en Nueva York en 1965, era el presidente de la American Psychopathological Association (109).

Georges de Morsier (1894-1982)

Nacido en París en 1894, se crió y educó en Ginebra (Suiza), donde se licenció en Medicina en 1920 y se doctoró en 1922. Dedicó su carrera a la Neuropsiquiatría. Fue el primer profesor titular de Neurología de la Universidad de Ginebra y director de la primera Clínica de Neurología que se creaba como entidad separada de la Clínica de Medicina Interna (110). Publicó dos estudios sobre la asociación sindrómica entre el hipogonadismo y las displasias del sistema olfatorio, a la que él llamó “displasia olfatogenital” (2, 98). En ellos, describió la ausencia o subdesarrollo de los bulbos y tractos olfatorios en varios pacientes varones con hipogonadismo.

3.3.3. Prevalencia del Síndrome de Kallmann

El SK está incluido en el registro OrphaNet de Enfermedades Raras (el portal de información de referencia en enfermedades raras y medicamentos huérfanos, auspiciado por el INSERM -Instituto Nacional Francés de la Salud y de la Investigación Médica-, el Ministerio de Sanidad Francés y la Comisión Europea) (111) y en el de la FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) (112). Las Enfermedades Raras son aquellas, con peligro de muerte o de invalidez crónica, que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes en la comunidad, según la definición de la Unión Europea.

La verdadera prevalencia del déficit de GnRH sigue siendo incierta. Aunque puede haber diferencias según la población estudiada, en general se acepta que la prevalencia es del orden de 1:10.000 en hombres y de 1:50.000 en mujeres (113, 114).

En el Massachusetts General Hospital, entre 250 casos de déficit de GnRH recogidos durante 20 años, se halló una relación hombre:mujer de 3,9:1 (115).

La revisión de los historiales médicos de reclutamiento militar, ha sido un método potencial (aunque limitado) de screening para grandes poblaciones masculinas.

El examen médico de 600.000 reclutas de Cerdeña en los años 80 identificó 344 individuos rechazados para el servicio militar debido a una atrofia testicular bilateral. De los 265 hombres que pudieron ser seguidos, 7 tenían un cariotipo normal y eran anósmicos, dando una prevalencia estimada de SK de 1:86.000 hombres en esta población “aislada” geográficamente (116).

En una revisión de 45.000 reclutas franceses en un año, se hallaron 4 casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, arrojando una incidencia de 1:10.000 varones (117).

En un estudio publicado en Finlandia en 2011, se ha estimado la mínima incidencia global del SK en 1:48.000 recién nacidos; con una clara diferencia entre sexos de 1:30.000 para los varones y 1:125.000 para las mujeres (118).

En España, aceptando unas cifras de prevalencia similares a las francesas (1:8.000 en varones y 1:40.000 en mujeres) (112), podría haber casi 3.000 personas que lo padecen (119).

Como se ha dicho, la prevalencia en mujeres se considera que es unas 5 veces menor que en hombres, aunque probablemente está subestimada, dado que no es raro que algunas mujeres presenten un hipogonadismo parcial, con retraso puberal moderado, o que la amenorrea primaria permanezca sin estudiar (100).

Las teorías que intentan dilucidar el por qué de la diferencia tan notable entre géneros en la prevalencia del SK, precisan una explicación de genética molecular que se desarrollará en el siguiente apartado (3.3.4).

3.3.4. Etiopatogenia del Síndrome de Kallmann. Modelos de migración neuronal.

Como ya se ha comentado, la asociación entre el hipogonadismo y la anosmia es debida a que las neuronas olfatorias y las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH provienen de un mismo origen embrionario. Ambas se originan en la placoda olfatoria (un discreto engrosamiento del ectodermo cefálico del embrión que crece para formar el epitelio olfatorio y otras estructuras nasales) (Figura 14).

Desde esta localización periférica, las neuronas olfatorias proyectan sus axones, a través de la lámina cribiforme etmoidal y las membranas meníngeas, hacia el bulbo olfatorio, donde forman sinapsis con las dendritas de las células mitrales. Hacia la sexta semana de gestación del desarrollo embrionario normal, las neuronas GnRH migran desde la parte medial de la placoda olfatoria, a través de los bulbos olfatorios y a lo largo de los nervios olfatorios, para alcanzar su localización definitiva en la región septopreóptica del hipotálamo (Figura 15). Aunque los procesos de migración neuronal caracterizan el desarrollo de todo el sistema nervioso central, el caso de las neuronas productoras de GnRH es insólito. Éstas son las únicas neuronas (por lo que se conoce hasta hoy) que “nacen” periféricamente y necesitan un mecanismo de entrada en el cerebro en formación.

Tanto la secuencia aminoacídica de GnRH como el modo de desarrollo en que se originan las neuronas que producen este péptido, se han mantenido esencialmente conservados a lo largo de 500 millones de años de evolución de los vertebrados (120).

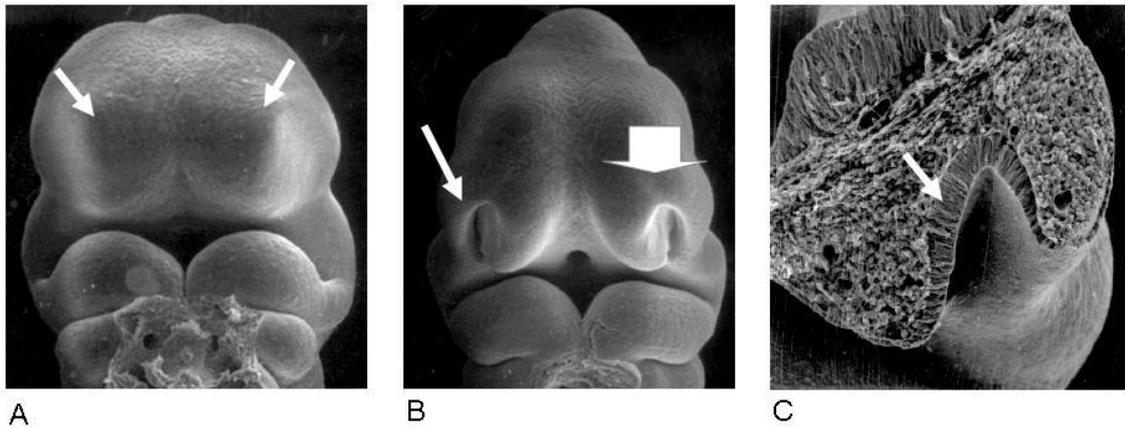


Figura 14. Placodas olfatorias en un embrión de ratón.

A: Placodas olfatorias (flechas) en un embrión de ratón de 10 días, equivalente a un embrión humano de 5 semanas. B: Placoda olfatoria (flecha alargada) en embrión de ratón, equivalente a un embrión humano de 6 semanas. La flecha gruesa indica la dirección del corte que se muestra en C. C: Corte a nivel de la placoda mostrando el epitelio olfatorio (flecha). Modificado de las imágenes publicadas en www.syllabus.med.unc.edu/courseware/embryo_images. Con autorización del autor (Sulik KK, MD PhD).

En el SK, durante la embriogénesis, las fibras nerviosas que se originan en la parte lateral de la placoda olfatoria no inducen correctamente la formación de los bulbos olfatorios y las consiguientes uniones sinápticas de las células mitrales y glomerulares en los bulbos, dando lugar a una aplasia o hipoplasia de bulbos, tractos y surcos cerebrales olfatorios.

A principios de los años 90, diversos estudios histológicos de Schwanzel-Fukuda y colaboradores, en un feto con SK ligado al cromosoma X (5, 6, 7) demostraron la detención de la migración axonal olfatoria a nivel de las meninges, entre la lámina cribiforme y el tejido cerebral. En este caso, en un feto masculino de 19 semanas con una deleción completa del gen *KALI*, se reveló tanto la ausencia completa de bulbos olfatorios como la localización anómala de las células neuroendocrinas productoras de GnRH. Truwit y cols. (121) lo confirmaron mediante la observación por imágenes de

RM de una masa de tejido blando heterotópico entre el lóbulo frontal y el techo de las fosas nasales, proponiendo que esta era la correlación radiológica con la detención de la migración neuronal.

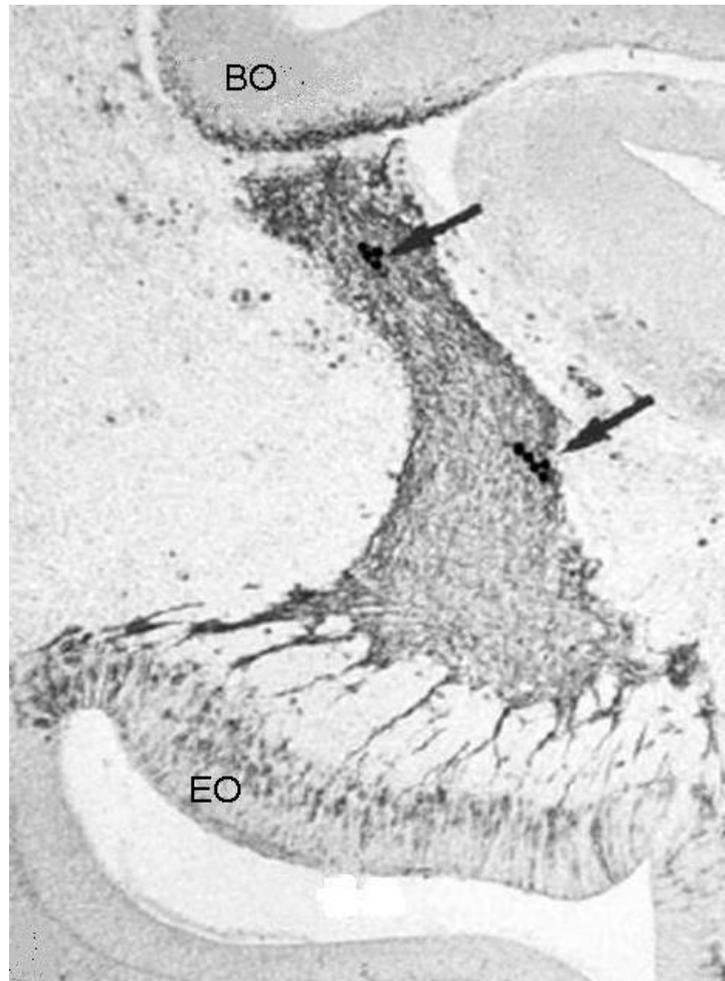


Figura 15. Migración de las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Proceso de migración de las neuronas productoras de GnRH desde el epitelio olfatorio (EO) hasta el primordio del bulbo olfatorio (BO). Microfotografía de baja intensidad. Corte parasagital de la región nasal en un embrión humano de 42 días. Pueden verse dos *clusters* de células GnRH (flechas) migrando a lo largo de las fibras nerviosas inunoreactivas para la N-CAM (molécula de adhesión celular neuronal) que se extienden entre el EO y el BO. Modificado a partir de las imágenes en: Dodé C y cols. Kallmann Syndrome: fibroblast growth factor signaling insufficiency?. JMolec Med 2004; 82:725-734. Con autorización del autor (Dodé C, MD PhD) y del editor (Springer Science and Business Media).

En los mamíferos, las neuronas GnRH migran en contacto con las fibras del nervio vomeronasal y del “par craneal cero” o nervio *Terminalis*, que conecta el epitelio olfatorio con la región hipotalámica. Aunque este nervio parece estar presente en todos los vertebrados, su papel fisiopatológico en humanos sigue siendo poco conocido (122). En cualquier caso, en los fetos humanos con SK, se demostró que las neuronas productoras de GnRH habían migrado desde el epitelio olfatorio pero se habían acumulado extracerebralmente, en la región superior del primordio nasal, a lo largo del trayecto de los axones terminales de los nervios olfatorio y terminal. Así, se concluyó que la aplasia de los bulbos olfatorios podía ser secundaria a la ausencia de un contacto estable entre los axones terminales de las neuronas olfatorias y la cara ventral del prosencéfalo, la región más anterior del cerebro en formación (Figura 16) (8).

Hasta el momento, no existe confirmación patofisiológica de que la migración embrionaria de las neuronas GnRH es también la causante de las otras formas del SK no ligadas a X. A favor de esta teoría está el hecho de que en ratones con ausencia de expresión de los genes *Prokr2* o *Prokr2* o portadores de mutaciones en homocigosis en *Fgfr1* o *Fgf8*, la migración GnRH se encuentra también detenida (123, 124)

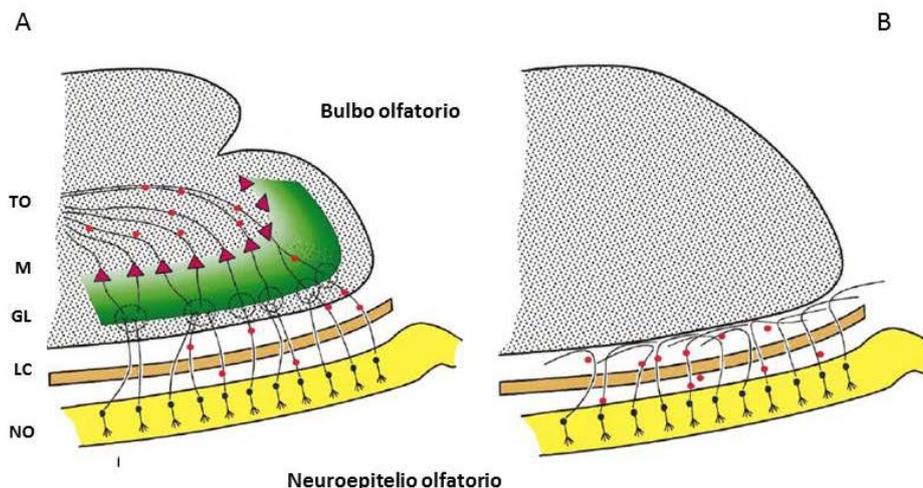


Figura 16. Modelo patogénico del síndrome de Kallmann.

En los individuos normales (A) las neuronas olfatorias (NO) del epitelio olfatorio envían sus axones a través de la lámina cribiforme (LC) etmoidal hasta alcanzar el bulbo olfatorio. Éstas forman sinapsis, en la capa glomerular (GL) del bulbo, con las dendritas de las células mitrales (M), cuyos axones forman el tracto olfatorio (TO). Las neuronas secretoras de GnRH (en rojo) se originan en la placoda olfatoria y migran a lo largo de los nervios olfatorios hasta alcanzar el prosencéfalo. Para simplificar, en este esquema no se ha hecho distinción entre el propio nervio olfatorio y el nervio vomeronasal. La proteína anosmina-1 (en verde) es secretada por las células mitrales en la matriz extracelular del bulbo olfatorio, donde es necesaria para el correcto desarrollo de los axones olfatorios. En los pacientes con síndrome de Kallmann (B) la proteína anosmina-1 está ausente y, por tanto, los axones olfatorios no pueden interactuar correctamente con sus dianas, finalizando su migración entre la lámina cribiforme y el prosencéfalo. El defecto de la migración de las neuronas GnRH (en rojo) es un efecto secundario causado por la falta de contacto estable entre los axones olfatorios y el prosencéfalo, resultando en la ausencia de una ruta de migración neuronal para las células productoras de GnRH. (Modificado de Rugarli, 1999) (120).

Moléculas guía implicadas en el desarrollo del eHHG

Las proteínas codificadas por los genes involucrados en el SK y en el nHH se pueden agrupar en tres categorías funcionales: desarrollo y migración de las neuronas GnRH-productoras, regulación de la secreción de GnRH y efecto final de GnRH y gonadotropinas (10). Entre ellas, las mejor conocidas y que juegan un papel más claro en estos procesos son: anosmina-1, FGFR1, PROK2 y PROKR2. Todas ellas intervienen en la fase de desarrollo y migración de las neuronas productoras de GnRH.

a) Anosmina-1 y el receptor-1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1)

Tanto la migración neuronal como la axonal dependen de un conjunto de “moléculas-guía” que serían deficientes en el SK. Entre estas moléculas se encuentran la proteína anosmina-1 (125) (llamada así en referencia al defecto que produce su alteración) y el FGFR1 (receptor1 del factor de crecimiento de fibroblastos) (126).

La anosmina-1 es una glicoproteína que forma parte de la matriz extracelular y está presente en múltiples tejidos durante la organogénesis (127). Está codificada por el gen *KALI* y fue la primera identificada como defectiva en el SK. Está compuesta por 680 aminoácidos y tiene un peso molecular de unos 95 kDa. Tiene un dominio N-terminal rico en cisteína, seguido por un dominio WAP (*whey acidic protein*), cuatro dominios fibronectina tipo III (FnIII) contiguos y una región C-terminal rica en histidina (128).

La anosmina-1 se une a los heparán-sulfato-glicosaminoglicanos para activar al receptor FGFR1 (125). El FGFR1 es un receptor transmembrana (una tirosina-quinasa de 822 aminoácidos, concretamente) que se activa por dimerización, en presencia de FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) y de heparán-sulfato-glicosaminoglicanos, a los que se unen los dominios FnIII (128, 129). Su activación inicia la trans-autofosforilación de los dominios intracelulares del receptor ricos en residuos de

tirosina (Figura 17). Estas fosfotirosinas estimularían la actividad receptora proteín-quinasa o podrían funcionar como sitios de anclaje de una cascada de moléculas “señaladoras” del proceso migratorio neuronal. La importancia de esta interacción molecular para la actividad in vivo de la proteína se confirmó en un modelo animal de nematodos transgénicos (130).

La señalización FGF-dependiente está implicada en múltiples procesos del desarrollo, crecimiento y conformación de los tejidos y órganos, jugando un papel esencial en varios procesos del desarrollo embrionario. Una gran variedad de proteínas señaladoras son fosforiladas en respuesta a la estimulación por FGF: Shc, fosfolipasa, C γ , STAT1, Gab1, FRS2 α .

En 1999, Hardelin y cols. demostraron la expresión de anosmina-1 en epitelios y tejidos conectivos de diversos órganos en embriones humanos de 5 a 7 semanas de desarrollo (131). Mediante la utilización de técnicas de inmunofluorescencia detectaron esta proteína en la membrana basal y/o las matrices intersticiales de bronquios, túbulos y ductos mesonéfricos, paredes musculares del tubo digestivo y de los grandes vasos, moldes cartilaginosos de algunas piezas esqueléticas, tendones, oído interno y regiones inferiores del prosencéfalo, telencéfalo y diencefalo. Asimismo, los resultados de diferentes estudios indican que el normal desarrollo de los bulbos olfatorios en humanos es particularmente sensible a una disminución en la expresión del FGFR1 (126).

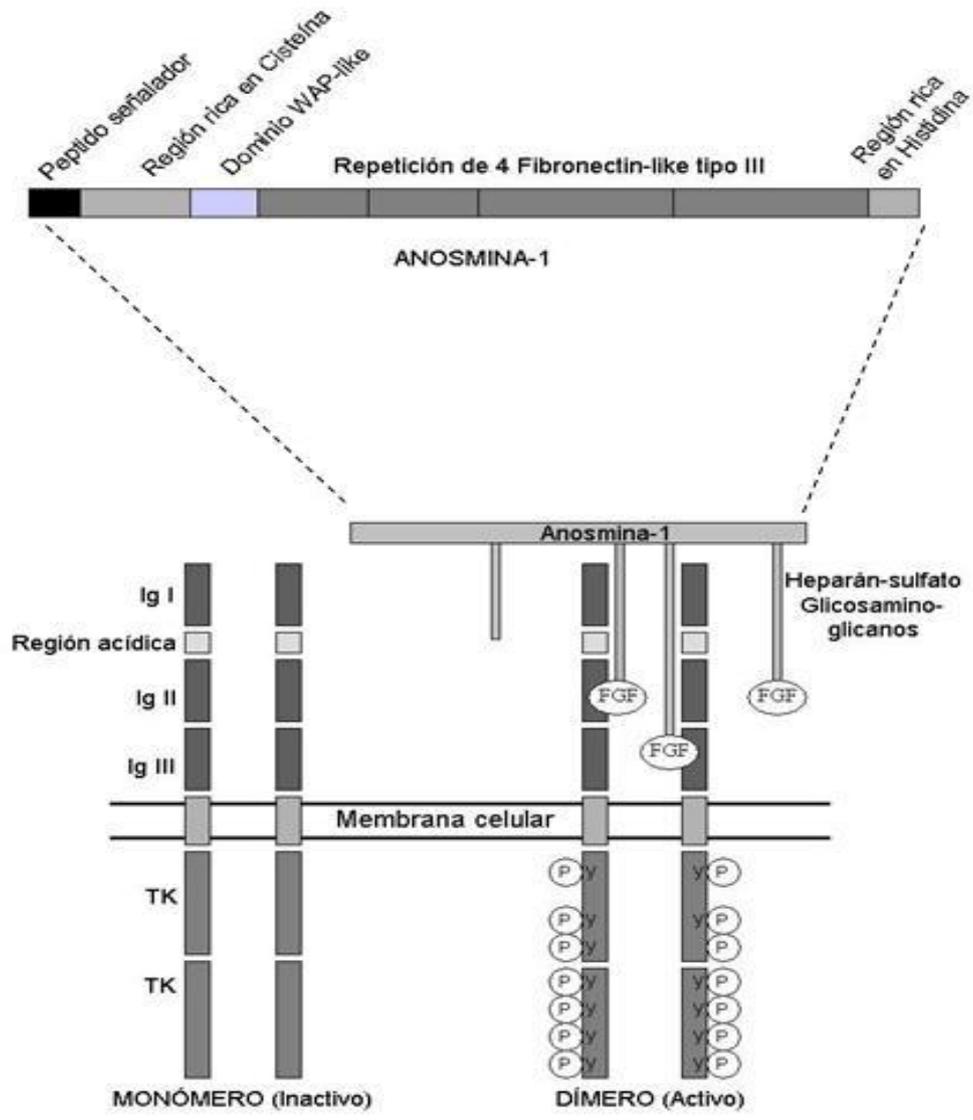


Figura 17. Anosmina-1 y receptor-1 del factor de crecimiento de fibroblastos.

Esquema de la activación del FGFR1 (receptor-1 del factor de crecimiento de fibroblastos) por el FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), en presencia de heparán-sulfato-glicosaminoglicanos y anosmina-1. Anosmina-1 es una glicoproteína de la matriz extracelular de unos 95 kDa compuesta por un dominio N-terminal rico en cisteína, seguido por un dominio WAP (*whoy acidic protein*), cuatro dominios fibronectina tipo III (FN III) y una región C-terminal rica en histidina. Los monómeros del receptor transmembrana FGFR1 son inactivos. FGFR1 es una tirosina-quinasa (TK) con tres dominios extracelulares similares a inmunoglobulinas (Ig I, II y III), que se activa por dimerización. Su activación inicia la autofosforilación (P) de los dominios intracelulares del receptor ricos en residuos de tirosina (y). Estas fosfotirosinas estimularían la actividad receptora proteinquinasa o podrían funcionar como sitios de anclaje de una cascada de moléculas “señalizadoras” del proceso migratorio neuronal. Parece que la región ácida y el dominio Ig I tienen un importante papel en la inhibición de la activación espontánea del receptor en ausencia de su ligando.

En la última década se ha descubierto otros diferentes roles de la anosmina-1 durante el desarrollo del SNC (guía y colateralización axonal, motilidad y migración celular), algunos de ellos íntimamente relacionados con el SK, pero no solamente con este síndrome. Recientemente se ha identificado a la anosmina-1 en otros escenarios, tanto dentro del sistema nervioso central (esclerosis múltiple) como fuera del mismo (cáncer, dermatitis atópica) (132).

Teoría sobre la diferente prevalencia del SK entre sexos

Es tentador pensar que la transmisión ligada al cromosoma X de la forma KAL1 del SK sería responsable de la baja prevalencia general en mujeres, dado el importante papel que desempeña la anosmina-1 en la señalización-FGF (y posiblemente también en la señalización por prokinectinas, dado su común mecanismo que implica a los heparán-sulfato-glicosaminoglicanos). Sin embargo, este modo de transmisión parece no ser el responsable único de este fenómeno, puesto que las mutaciones en el gen *KALI* sólo se han descrito en aproximadamente el 10% de todos los varones con SK. Hardelin y Dodé proponen una explicación alternativa (142), basada en que *KALI* escaparía parcialmente al fenómeno de inactivación X. Dicho fenómeno forma parte de los llamados “mecanismos de compensación de dosis génica”, y evitaría que las hembras expresen el doble de producto génico por el hecho de disponer de dos copias del cromosoma X, en lugar de una sola en los machos. Como consecuencia, las mujeres expresarían una más alta dosis de anosmina-1 que los varones. Sugieren que esta elevada concentración de anosmina-1 en los tejidos de los embriones femeninos podría compensar parcialmente el defecto provocado por las mutaciones en heterocigosis de *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *PROK2* y otros genes relacionados con el SK.

b) Prokinetina-2 y su receptor (PROK2 y PROKR2)

PROKR2 (receptor de prokineticina-2) pertenece a la familia de receptores del dominio 7 transmembrana, acoplados a proteína G. Es uno de los dos receptores identificados de prokineticina-1 y prokineticina-2 (PROK2) (133).

Las prokineticinas son péptidos bioactivos involucrados en varios procesos, incluyendo el ritmo circadiano en algunas estructuras cerebrales, la contracción del músculo liso gastrointestinal y la angiogénesis. Se cree que estas proteínas, al igual que anosmina-1, se unen a heparán-sulfato-glicosaminoglicanos para activar al receptor PROKR2 y, uniéndose a varias proteínas G transmembrana, inducir el transporte de calcio intracelular y otros procesos bioquímicos.

PROKR2 se expresa principalmente en el sistema nervioso central, en particular en la zona subventricular y en los bulbos olfatorios (134).

En el contexto de su implicación en el SK, las vías señalizadoras que involucran a los receptores PROKR2 (y también FGFR1) se pueden ver afectadas en uno o varios niveles.

3.3.5. Formas genéticas del Síndrome de Kallmann. Genes implicados.

El SK fue la primera enfermedad humana causada por un defecto en la migración neuronal para la cual se identificó un gen cuya mutación es la causante (135, 136).

El HH, como se ha desarrollado en el apartado 3.1 de esta Introducción, puede ser congénito o adquirido y secundario a lesiones hipotalámicas o hipofisarias. Además, puede ser aislado o combinado con otros déficit hormonales hipofisarios. En este trabajo nos estamos centrando en las formas aisladas, y causadas por un trastorno hipotalámico. De éstas, nos referimos concretamente al SK, que asocia trastornos del sentido del olfato. La forma que cursa con normosmia se ha dado en llamar nHH (las siglas en

inglés para hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico, HHn) o nICH (hipogonadismo central idiopático normósmico) (9, 10). Aunque los primeros estudios y aislamiento de los genes responsables del SK se hicieron en pacientes con SK ligado al cromosoma X, la mayor parte de pacientes con este síndrome (unos dos tercios) son casos esporádicos, no familiares, es decir, no se ha podido demostrar que hayan heredado este rasgo o, más bien, no se ha podido aislar el gen o los genes responsables.

Glosario de términos referidos a mutaciones genéticas (137, 138)

Ayuste (empalme) de genes (“*gene splicing*”): corte y empalme de genes, ayuste de genes.

Delección (“*gene deletion*”): mutación en la cual se pierde material genético; desde un solo par de nucleótidos de ADN hasta todo un fragmento de cromosoma.

Mutación sustitutiva o con cambio de sentido (“*missense mutation*”): mutación puntual donde un solo nucleótido es cambiado por otro, lo que conlleva la sustitución de un aminoácido de una proteína por otro diferente, pudiendo generar una proteína disfuncionante.

Mutación sin sentido (“*nonsense mutation*”): mutación puntual en una secuencia de ADN que convierte a un codón normal en un codón de terminación, de forma que la traducción termina antes de tiempo y no se produce la proteína completa.

Mutación del marco o pauta de lectura (“*frameshift mutation*”): implica la inserción o delección de un nucleótido en el que el número de pares de bases no es divisible por tres (los genes son leídos en grupos de tres bases). Cada grupo de tres bases corresponde a uno de los 20 aminoácidos diferentes usados para construir una proteína. Si una mutación interrumpe este marco de lectura, entonces toda la secuencia de ADN siguiente a la mutación se lee incorrectamente.

Nomenclatura: Para denominar las proteínas y los genes, se aclara que el nombre de la proteína se escribe en siglas mayúsculas y su gen codificante se escribe también en mayúsculas pero en cursiva. Las mismas proteínas y genes, en sus versiones de modelo animal, se escriben en siglas minúsculas (normal y cursiva respectivamente). Por ejemplo, el gen *FGFR1* codifica la proteína FGFR1; *fgfr1* y *fgfr1* respectivamente en el modelo murino.

Genes identificados

Hasta la fecha, se ha identificado 15 genes involucrados en el SK: *KALI*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *PROK2*, *SOX10*, *WDR11*, *HS6ST1*, *SEMA3A*, *SEMA7A*, *NELF*, *WDR11*, *NDN* y *CHD7*, algunos de ellos implicados en la etiología de otros síndromes como el de Waardenburg (*SOX10*) o el de CHARGE (*CHD7*) (Tabla 5).

Junto al nombre que designa a cada gen se hace constar, entre paréntesis, el *locus* cromosómico donde se ubica el mismo, que incluye el cromosoma.

a) Gen *KALI* (*locus*: Xp22.3)

El modelo murino del gen *kal1* no existe. Sin embargo, si que se ha podido sintetizar anticuerpos contra la proteína anosmina-1 humana, lo que ha permitido estudiar mediante técnicas de inmunohistoquímica su distribución durante el desarrollo embrionario precoz del sistema olfatorio. Durante la 6ª semana embrionaria, la anosmina-1 es abundante en la matriz intersticial del primordio de los bulbos olfatorios, mientras que es indetectable en el neuroepitelio olfatorio o en los axones olfatorios extracerebrales en periodo de elongación. Esta distribución de la proteína es compatible con el papel que se había propuesto para ella como “guía” para la “navegación” intracerebral de las fibras nerviosas olfatorias en la corta distancia (131), lo que

conllevaría que su ausencia supondría la interrupción precoz del correcto desarrollo de los bulbos olfatorios.

En ausencia de modelo murino para la forma KAL1 del SK, se ha recreado este modelo en peces (pez cebra y pez *medaka*). En estas especies, parece razonable asumir que el defecto en la migración de las neuronas GnRH puede ser el resultado de la disrupción del sistema olfatorio provocado por la ausencia de expresión del gen *kali* (139). Hasta el momento, se ha descrito unas 60 mutaciones del gen *KALI*, casi todas en casos familiares del síndrome. Éstas son principalmente del tipo sin sentido, del marco de lectura o grandes deleciones génicas, incluyendo la deleción del gen *KALI* por entero.

Aproximadamente la mitad de las mutaciones se expresan en el dominio WAP de la proteína anosmina-1 y en las fibronectinasIII. El conjunto de mutaciones en *KALI* suponen entre el 33 y el 70% de los casos familiares de SK y del 3 al 27% de los casos aparentemente esporádicos (140).

En el recientemente publicado *European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism - pathogenesis, diagnosis and treatment* (*Nature Reviews-Endocrinology*, septiembre 2015) se hace constar el cambio de denominación que se ha decidido respecto al gen *KALI*, pasándose a denominar *ANOS1* (4). De esta manera, el primer gen descrito en relación con el SK toma el nombre que hace referencia a la proteína que codifica, en la línea del resto de genes. Este *Consensus Statement* es el trabajo del Consorcio Europeo de Estudio de la Biología de la GnRH (*COST Action bm1105*, <http://www.gnrhnetwork.eu>). La *COST Action bm1105 (GnRH deficiency: Elucidation of the neuroendocrine control of human reproduction)* forma parte de la iniciativa COST (*European Cooperation in Science and Technology*), incluida en el Programa Marco de la Unión Europea *Horizon 2020*.

Dado que toda la realización de nuestro trabajo ha tenido lugar mientras el gen se denominaba *KALI* y toda la bibliografía a la que nos referimos, excepto la de este *Consensus Statement*, utiliza la denominación *KALI* para el gen, hemos decidido mantener la antigua nomenclatura en todo el estudio.

b) Gen *FGFR1* (locus: 8p12)

En ratones “*knock-out*” para el gen *fgfr1* (que no expresan dicho gen en el telencéfalo ni en el epitelio neuro-olfatorio), el contacto inicial entre los axones olfatorios y el prosencéfalo tiene lugar, pero los bulbos olfatorios no llegan a evaginarse ni formarse (141). Se ha descrito unas 20 mutaciones del gen *FGFR* que condicionan la forma KAL2 del SK, tanto en casos esporádicos como familiares. La mayoría, aproximadamente el 70%, son mutaciones con cambio de sentido. Hasta el 30% de ellas serían mutaciones *de novo*. No existen hasta el momento datos histopatológicos que verifiquen que la migración de células GnRH está detenida en los embriones humanos afectados por la forma KAL2 del SK. Los resultados en los modelos animales indican que el fenotipo reproductivo en esta forma podría involucrar defectos ajenos a la migración neuronal GnRH. Los pacientes KAL2 muestran una alta variabilidad en el grado de hipogonadismo, lo que iría a favor de una migración parcial de células GnRH a la región hipotalámica en los pacientes menos afectados y, presumiblemente, un mayor espectro de defectos en el sistema GnRH en la forma KAL2 que en la KAL1 (142).

A diferencia del modelo murino, los pacientes con mutaciones en *FGFR1* ven reducida la señalización por FGF en todos sus tejidos, no solo en el telencéfalo y el epitelio olfatorio.

c) Gen *FGF8* (locus: 10q24)

Los ratones deficientes para *fgf8* debido a una mutación en homocigosis, muestran una hipoplasia de bulbos olfatorios. El resultado de algunos estudios sugiere que la orientación de los axones olfatorios hacia el prosencéfalo (que incluye los lóbulos frontales, el tálamo y el hipotálamo) podría ser deficiente en estos ratones (143). Todas

las mutaciones descritas en *FGF* (seis hasta el momento) son mutaciones con cambio de sentido.

d) Gen *PROKR2* (*locus*: 20p12.3)

Se ha conseguido recrear el modelo murino para la deficiencia en el gen *prokr2*. En estos ratones no se produce una adecuada evaginación de los bulbos olfatorios. Además, los axones olfatorios parecen no alcanzar el prosencéfalo y forman un acúmulo enmarañado en la región etmoidal alta. En estos ratones se ha observado una grave atrofia de los órganos reproductivos en ambos sexos, sin poderse detectar neuronas GnRH en el hipotálamo de los especímenes adultos. Estos estudios apoyan la idea de que la alteración en la migración neuronal GnRH se produce en ausencia de la expresión de *prokr2*, que sería indispensable también para la supervivencia de estas neuronas en el supuesto de que alcanzaran su objetivo en el prosencéfalo (144).

e) Gen *PROK2* (*locus*: 3p13)

En los ratones mutantes para *prok2*, se ha descrito una arquitectura anómala de los bulbos olfatorios, con un número reducido de células en gránulo. Aunque estos defectos se atribuyeron a un fallo en una fase tardía de la diferenciación de los bulbos olfatorios (145), otros estudios más recientes sitúan el papel de la señalización por prokinetina-2 en fases más precoces (146). Estos ratones muestran, asimismo, un fenotipo reproductivo anormal. Además, la proteína *prok2* actuaría como un estímulo circadiano para el ritmo de producción de GnRH (147). En conjunto, las mutaciones en *PROK2* y *PROKR2* se han detectado en el 9% de los pacientes con SK y la mayoría son del tipo con cambio de sentido.

f) Gen *NELF* (*locus*: 9q34.3)

El factor LHRH (hormona liberadora de gonadotropinas) nasal embrionario NELF (“nasal embrionic LHRH factor”) es codificado por el gen *NELF* (9q34.3). El modo de herencia es posiblemente autosómico recesivo o digenético.

NELF es un buen gen candidato para representar un papel en la migración neuronal GnRH, la pubertad y la patofisiología del SK. En el modelo murino, la expresión del gen *nelf* se demostró en la membrana plasmática de las neuronas olfatorias y productoras de GnRH antes de entrar en el hipotálamo y su expresión era regulada negativamente cuando las neuronas GnRH alcanzaban el prosencéfalo (148).

Dos estudios han implicado al gen *NELF* en el SK (149, 150) y estos datos fueron confirmados en un tercer estudio, que correlacionó las mutaciones en *NELF* con el SK y el HHn monogénico (151).

g) Gen *WDR11* (*locus*: 10q26)

Situado en 10q26, codifica una proteína de 1224 aminoácidos, originalmente identificada como un supresor potencial de tumores en células de glioblastoma humano (152). La identificación de mutaciones en *WDR11* y su ausencia en controles sanos, apoya el papel de este gen en el desarrollo de la pubertad. Las 5 mutaciones identificadas fueron en heterocigosis, sugiriendo una herencia autosómica dominante (153).

h) Gen *HS6ST1* (*locus*: 2q21)

Ubicado en 2q.21, su producto, HS6ST1 (heparán sulfato 6-O-sulfotransferasa-1), perteneciente a una clase de moléculas involucradas en el desarrollo neuronal, está expresado en grandes cantidades en el cerebro. Probablemente tendría un importante

papel en el desarrollo y migración de las neuronas GnRH (154). El gen *HS6ST1* se encontró mutado en 7 pacientes con HHn o SK. Este estudio sugiere que las mutaciones con cambio de sentido halladas podrían no ser de suficiente entidad como para causar por sí mismas la enfermedad, indicando una posible concurrencia de otros genes mutados.

i) Genes *SEMA3A* (*locus*: 7p12.1) y *SEMA7A* (*locus*: 15q22.3-23)

La migración de las neuronas GnRH desde la placoda olfatoria tiene lugar gracias a factores clave como las semaforinas, los productos codificados por estos dos genes.

Las mutaciones en *SEMA3A* (7p12.1) podrían acarrear la migración anómala de las neuronas GnRH hacia el hipotálamo. Se ha aislado 12 diferentes mutaciones de este gen que condicionan el fenotipo SK, todas ellas en heterocigosis, sugiriendo un modo de herencia autosómico dominante (155). En 2011 se aisló un nuevo gen candidato: *SEMA7A* (15q22.3-23) (156). Las mutaciones aisladas en este gen se detectaron en dos pacientes, uno con HHn y una mutación en *KISS1* y otro con SK y una mutación en *KALI* (157). Basándose en esto, se sugirió que las mutaciones no son suficientes por sí solas para causar la enfermedad, por lo que se asume una herencia digénica u oligogénica.

j) Gen *NDN* (*locus*: 15q11.2-q12)

El gen *NDN* (15q11.2-q12) codifica una neudina, perteneciente a la superfamilia de proteínas MAGE, capaz de activar la expresión de GnRH y el desarrollo de las neuronas GnRH en los roedores. Beneduzzi y cols. identificaron una rara variante de neudina en asociación con una mutación en *FGFR1* en un paciente con SK familiar (158).

Aún se necesitan estudios para comprobar si la mutación en *NDN* es capaz de entorpecer la activación de GnRH por sí sola.

k) Gen *TSHZ1* (*locus*: 18q22.3)

Se demostró en roedores que la inactivación del gen *tsz1* jugaba un papel importante en el desarrollo del paladar blando, el esqueleto axial y el oído medio, sugiriendo la implicación en humanos del gen *TSHZ1* (18q22.3) como causante de malformaciones en estas estructuras (159). En otro estudio se evaluó el sentido del olfato en pacientes con mutaciones en heterocigosis en *TSHZ1* que presentaban atresia auricular y se hallaron diversos grados de hiposmia (160). Posteriores análisis de expresión génica mostraron un importante papel de *TSHZ1* en la regulación de la expresión de *PROKR2*, cuya asociación al SK ya era conocida.

l) gen *SOX10* (*locus*: 22q13.21)

SOX10 pertenece a la familia de los factores de transcripción SOX (*sex determining región Y-box 10*), cuyos miembros están implicados en multitud de procesos del desarrollo. Se ha revelado como un actor principal en el desarrollo de las células de la cresta neural (que se diferencian en una gran variedad de tipos celulares incluyendo las células pigmentarias cutáneas y la glía del sistema nervioso enteral).

Se ha descrito el papel que las mutaciones en el gen *SOX10* tienen en las formas WS2 y WS4 del síndrome de Waardenburg-Shah, consistente en anomalías de la pigmentación, sordera neurosensorial y enfermedad de Hirschprung o megacolon agangliónico (161). Recientemente, se descubrió de forma incidental una inesperada alta prevalencia del 88% de agenesia de bulbos olfatorios en la RM de 15 individuos con síndrome de Waardenburg en los que se investigaba su oído interno, debido a la hipoacusia

neurosensorial que presentaban (162). En este mismo estudio, se encontró una prevalencia del 38% de mutaciones en *SOX10* en los sujetos que presentaban SK e hipoacusia o al menos alguno de los otros rasgos fenotípicos relacionados con el síndrome de Waardenburg, describiéndose la presencia de 6 nuevas mutaciones. Desde el año 2013 se incluye este gen en la batería rutinaria de diagnóstico genético por NGS (next generation sequencing) del grupo de investigación al que referimos nuestras muestras (Dodé C, Hardelin JP, Laboratoire de Biochimie et Génétique Molleculaire. Hôpital Cochin. París, INSERM).

Tabla 5: Genes involucrados en la patogenia del síndrome de Kallmann.

Gen	Locus	ID gen	Exones codificantes	Modo de herencia	OMIM	Fenotipo
<i>KALI</i>	Xp22.3	3730	14	LX	308700	SK
<i>FGFR1</i>	8p12	2260	17	AD	147950	SK, HHn
<i>FGF8</i>	10q24	2253	6	AD	612702	SK, HHn
<i>PROK2</i>	3p13	60675	4	AR	610628	SK
<i>PROKR2</i>	20p12.3	128674	2	AR	147950	SK, HHn
<i>CHD7</i>	8q12.2	55636	37	AD	612370	CHARGE SK, HHn
<i>NELF</i>	9q34.3	26012	14	Digénica	614838	SK
<i>WDR11</i>	10q26	55717	29	AD	614858	SK, HHn
<i>HS6ST1</i>	2q21	9394	2	No clara	614880	SK, HHn
<i>SEMA3A</i>	7p12.1	10371	17	AD, di u oligogénica	614897	SK
<i>SEMA7A</i>	15q22.3- q23	8482	14	Di u oligogénica	607961	HHN, SK
<i>NDN</i>	15q11.2- q12	4692	1	Desconocida	602117	SK PraderWilli
<i>TSHZ1</i> (candidato)	18q22.3	10194	1	AD	614427	HOS, AAC posible SK
<i>SOX10</i>	22q13.21	6663	3	AD	193510 147950	Waardenburg SK

Locus, localización cromosómica; ID gen, número de identificación asignado en la base de datos de la NCBI (*National Center for Biotechnology Information*); LX, herencia ligada al cromosoma X; AD, herencia autosómica dominante; AR, herencia autosómica recesiva; OMIM, catálogo online de genes y trastornos genéticos humanos (*Online Mendelian Inheritance in Man*); SK, síndrome de Kallmann; HHn, hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico; CHARGE, síndrome fenotípico con coloboma ocular, malformaciones cardíacas, atresia coanal, retraso del desarrollo, anomalías genitourinarias y alteraciones auriculares o auditivas; HOS, hendidura orofacial sindrómica; AAC, atresia auricular congénita.

Formas genéticas del síndrome de Kallmann

En cuanto a los casos heredados, la base de datos OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) (163) establece seis diferentes tipos de SK monogénico (denominadas KAL1 a KAL6), con sus particularidades en cuanto a modo de herencia y características genotípicas y fenotípicas. Los modos de herencia descritos son: recesiva ligada al cromosoma X (KAL1, OMIM +308700), autosómica dominante (KAL2, OMIM #147950; algunas formas del KAL3, OMIM 147950; KAL5, OMIM 612370 y KAL6, OMIM 612702) y autosómica recesiva (algunas formas del KAL3, OMIM %24420 y KAL4, OMIM 610628). También se ha descrito más recientemente la herencia no-monogénica (digénica u oligo-génica), en la que se vería implicado más de un gen responsable, como en el caso de los genes *SEMA3A* y *SEMA7A* (OMIM 614897 y 607961) (Tabla 6).

a) Forma KAL1 (OMIM +308700)

Las mutaciones en el gen *KAL1*, localizado en el cromosoma X (*locus*: Xp22.3) condicionan la forma del SK ligada al cromosoma X, KAL1.

En contraste con los varones afectados de KAL1, que usualmente presentan fenotipos reproductivos gravemente alterados (hipogonadismo grave), las mujeres portadoras de mutaciones en el gen *KAL1*, clínicamente no afectadas, son las transmisoras.

La alteración olfativa en esta forma suele ser una grave hiposmia o una anosmia completa.

Entre los defectos no gonadales ni olfativos, destacan las sincinesias bimanuales en más del 75%, la agenesia renal en un 30%, el paladar ojival, la agenesia dental única o múltiple, la deficiencia auditiva y el pie cavo.

Las formas KAL1 suponen escasamente un 8% de todos los casos de SK.

b) Forma KAL2 (OMIM #147950)

Las mutaciones en el gen *FGFR1*, localizado en el brazo corto del cromosoma 8 (*locus*: 8p12) condicionan la forma del SK autosómica dominante KAL2. Las formas KAL2 suponen un 10% de todos los casos de SK.

La alteración olfativa se ha descrito en un rango que va desde la normosmia hasta la anosmia completa. Asimismo, la gravedad del hipogonadismo es altamente variable.

En cuanto a otras alteraciones del desarrollo: las sincinesias bimanuales son poco frecuentes, no se ha descrito agenesia renal, la hendidura labiopalatina está presente en un 25-30% de los casos, se presenta con frecuencia la agenesia dental, existen casos de hipoacusia aunque con frecuencia desconocida y otras anomalías de la línea media son ocasionales (agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia del oído externo, ausencia de cartílago septal nasal, coloboma del iris, anomalías esqueléticas de pies o manos).

c) Formas KAL3 (OMIM %24420) y KAL4 (OMIM 610628)

La forma KAL3 está provocada por mutaciones en el gen *PROKR2*, en el cromosoma 20 (*locus*: 20p12.3), que codifica el receptor de la proteína prokineticina2. La forma KAL4 está causada por mutaciones en el gen *PROK2*, en el cromosoma 3 (3p13). Este gen codifica la proteína prokineticina2, involucrada en la morfogénesis de los bulbos olfatorios y en la maduración sexual en los modelos murinos (164).

El olfato se ve afectado habitualmente de forma grave, así como el hipogonadismo es también de un grado grave. Las anomalías clínicas no-reproductivas y no-olfativas parecen restringidas a los pacientes con mutaciones monoalélicas (165).

Las mutaciones del sistema *PROK2/PROKR2* suponen menos del 10% de los casos de SK.

d) Forma KAL5 (OMIM 612370)

Relacionada con mutaciones en el gen *CHD7* (*locus*: 8q12.2), que codifica la proteína CHD7, una helicasa-7 con un cromodominio de unión al ADN (“*chromodomain helicase DNA binding protein 7*”) de casi 3000 aminoácidos, cuya probable función es como reguladora de la transcripción.

Se hereda en forma autosómica dominante y las mutaciones en heterocigosis en *CHD7* se encuentran en más del 60% de los pacientes con un síndrome CHARGE típico (coloboma ocular, anomalías cardíacas, atresia coanal, retraso del crecimiento y anomalías genitales y auriculares). Se sugiere que el análisis de este gen se debería llevar a cabo en todos los pacientes con SK que presenten dos o más rasgos típicos del CHARGE (166).

En la literatura se describen mutaciones en *CHD7* entre el 3 y el 5% de los pacientes con SK o HHn. Así, se podría especular que *CHD7* tiene una posible influencia sobre la expresión de los genes *KAL1*, *FGFR1*, *PROK2* y/o *PROKR2* durante el desarrollo embrionario. De todas maneras, dado que las mutaciones en estos genes se aíslan solamente en un 30% de los casos de SK, es posible que *CHD7* actúe sobre otros genes aún no descubiertos (167).

e) Forma KAL6 (OMIM 612702)

Las mutaciones en el gen *FGF8* (*locus*: 10q24) condicionan la forma del SK autosómica dominante KAL6. Asimismo, se han aislado algunas de ellas en formas de HHn. La penetrancia del hipogonadismo es variable, desde el retraso puberal a la ausencia de la misma. Se ha descrito múltiples anomalías no-reproductivas no-olfativas: labio y paladar hendidos, hipoacusia, hipertelorismo ocular, hiperlaxitud de los dedos con camptodactilia y ceguera para los colores (124).

Tabla 6: Formas genéticas del SK. Características genotipo-fenotípicas.

Forma genética	KAL1	KAL2	KAL3	KAL4	KAL5	KAL6
Gen	<i>KAL1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>PROKR2</i>	<i>PROK2</i>	<i>CHD7</i>	<i>FGF8</i>
Transmisión	LX	AD	AR	AR	AD	AD
Alteración olfativa	Anosmia o hiposmia	Anosmia a normal	Anosmia o hiposmia	Anosmia o hiposmia	Anosmia o hiposmia	Anosmia o hiposmia
HH	Grave	Muy variable	Grave (bialélico)	Grave (bialélico)	Variable	Variable
Otras anomalías						
-Sincinesias	Sí (75%)	Raras	ND	ND	ND	ND
-Agenesia renal	Sí (30%)	No	ND	ND	ND	ND
-Hendidura labiopalatina	No, pero paladar ojival	Sí (30%)	ND	ND	ND	Sí
-Agenesia dental	Sí	Frecuente	ND	ND	ND	ND
-Hipoacusia	Sí (¿%?)	Sí (¿%?)	ND	ND	ND	Sí
-Otras	Pie cavo	Agenesia cuerpo calloso, Hipoplasia auricular Alterciones esqueléticas Coloboma iris	Trastorno sueño-vigilia Obesidad	Trastorno sueño-vigilia Obesidad	Anomlías del espectro CHARGE	Hipertelorismo Hiperlaxitud articular Camptodactilia Daltonismo

LX, herencia ligada al cromosoma X; AD, herencia autosómica dominante; AR, herencia autosómica recesiva; HH, hipogonadismo hipogonadotrópico; ND, no descrito.

3.3.6. Presentación clínica del Síndrome de Kallmann

El grado de hipogonadismo y de alteración olfativa puede variar significativamente, no solo entre individuos no relacionados familiarmente, si no entre individuos de una misma familia e incluso entre gemelos homocigotos (168).

En una fracción de pacientes afectados por el SK, se puede dar otra serie de trastornos: movimientos en espejo de las extremidades superiores (sincinesias), anomalías de los movimientos oculares, ptosis ocular congénita, hipoacusia, agenesia renal, labio o

paladar hendido, agenesia dental, obesidad, trastornos del ritmo sueño-vigilia y otras menos frecuentes.

Heterogeneidad clínica y variación en la penetrancia del SK

Como hemos visto, el SK es genéticamente muy heterogéneo y existe además una considerable variación en cuanto a la penetrancia de la enfermedad, por lo que no todos los pacientes expresan con la misma intensidad un determinado carácter. Esto es especialmente válido en lo que respecta al grado de alteración olfativa. Es posible que la herencia digénica u oligogénica sea, en parte, responsable de la comprobada penetrancia incompleta de la enfermedad, al menos en algunos casos.

Para cada forma genética del SK identificada, la heterogeneidad clínica de la enfermedad

entre diferentes familiares afectos indica claramente que la manifestación fenotípica del SK es dependiente de otros factores diferentes además de la mutación genética *per se*. Estos factores probablemente incluyen componentes epigenéticos y otros genes modificadores (142).

Se ha observado que existe una mayor variabilidad en el grado de hipogonadismo en los pacientes portadores de mutaciones en *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2* o *PROK2* que en pacientes con la variante *KAL1*. De modo particular, los individuos que desarrollan fertilidad de forma espontánea y que son portadores de alguna de las mutaciones en los genes autosómicos del SK son los causantes de la transmisión de la enfermedad a través de varias generaciones, mientras que la forma de SK de herencia ligada a X es transmitida generalmente por mujeres portadoras de mutaciones en el gen *KAL1* y que son clínicamente asintomáticas.

La agenesia renal unilateral aparece en aproximadamente el 30% de los pacientes con

la forma KAL1, pero no se ha descrito en pacientes con mutaciones en los genes *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2* o *PROK2* (177). La hipoplasia del tabique nasal cartilaginoso, las malformaciones del oído externo y las anomalías de los dedos o los pulgares solo se han descrito en la forma KAL2 del SK. La agenesia dental y la hipoacusia son comunes a varias formas genéticas del SK, aunque el tipo de hipoacusia (neurosensorial, transmisiva o mixta) puede variar entre ellas. Los defectos del paladar se deben considerar uno de estos rasgos compartidos, aunque la severidad difiere entre las formas KAL1 (paladar ojival) y otras formas, incluyendo la KAL2, donde hasta un 30% de los casos presentan una hendidura palatina (126). Las sincinesias bimanuales o movimientos en espejo involuntarios, son altamente prevalentes (más de un 75% de los casos) en las formas KAL1, pero infrecuentes en las KAL2. No se ha descrito otras anomalías diferentes del hipogonadismo y la hiposmia en los pacientes con la forma KAL3, a excepción de un caso de de obesidad mórbida y trastorno grave del sueño, que podría estar en relación con la función de señalización de la prokinetina-2 en la regulación del ritmo circadiano, del sueño-vigilia y el comportamiento alimentario (268).

El papel que juegan los genes del SK en el desarrollo del sistema olfatorio podría no restringirse a la formación de los bulbos olfatorios. *Anosmina-1*, en embriones murinos, está involucrada en la proyección de neuronas eferentes desde el bulbo olfatorio al córtex cerebral. En la rata, axones del tacto olfatorio emiten colaterales justo antes de entrar en el córtex. Estas fibras colaterales representan la única conexión entre los bulbos olfatorios y el córtex y su formación requiere de la expresión de *anosmina-1* (125). Este modelo podría explicar el compromiso de la función olfativa en algunos pacientes con SK con bulbos olfatorios aparentemente normales, al menos desde un punto de vista de imagen radiológica (RM).

a) Hipogonadismo

El hipogonadismo que constituye la base del SK, como ya se ha desarrollado vastamente, es del tipo hipogonadotrópico o secundario; es decir, acompañado de bajos niveles de gonadotropinas circulantes (ver apartado 3.1.2). Asimismo, las características clínicas de esta alteración del desarrollo sexual, se han descrito en ese mismo apartado (4). La gran mayoría de mujeres con SK presentan una amenorrea primaria (no llegan a menstruar sin el tratamiento adecuado) que suele ser el primer motivo de consulta. Esto se acompaña de una falta de adquisición de los caracteres sexuales secundarios (falta de desarrollo mamario y de ensanchamiento de la pelvis).

En los hombres el diagnóstico suele retrasarse aún más, debido a que no menstrúan. Pueden presentar micropene (< 8 cm), testículos prepuberales (volumen < 4ml) y falta de pigmentación del escroto, ausencia de vello facial y corporal, timbre alto de la voz, disfunción eréctil y disminución de la libido, disminución tanto de la masa muscular como de la fuerza, distribución de la grasa corporal alrededor de las caderas y el tórax, proporciones esqueléticas eunucoideas (relación < 1 entre los segmentos corporales superior e inferior y envergadura mayor en 5 cm a la talla) aunque la talla corporal es normal para la edad o incluso mayor de la esperada.

Prácticamente todos los pacientes no tratados son infértiles, dado que las mujeres no ovulan y los hombres casi no producen espermatozoides.

Debido a los bajos niveles de esteroides sexuales que los pacientes con SK tienen durante su adolescencia, todos los pacientes con hipogonadismo (es tan frecuente en hombres como en mujeres) tienen una alta probabilidad de desarrollar osteoporosis y un alto riesgo de fracturas patológicas si no son tratadas adecuadamente en fases precoces (169), lo que representa una importante causa de gasto sanitario y de disminución de la calidad de vida.

b) Alteración olfativa

Tanto hombres como mujeres presentan anosmia o hiposmia de diferente grado, que puede haber pasado desapercibida, sobre todo si es unilateral. Encontraremos pacientes que presentan una anosmia bilateral completa, otros presentan hiposmia moderada o grave, más o menos simétrica, y otros pacientes pueden presentar anosmia de un lado con olfacción conservada en el otro. Estos hallazgos olfatométricos se acompañan de diversos grados de alteración en las estructuras olfatorias en las imágenes de RM (56).

Aunque el sustrato anatómico es la hipoplasia o aplasia de los bulbos y/o de los tractos olfatorios, se ha demostrado la presencia de bulbos olfatorios de aspecto normal en la RM en un 25% de varones con SK (170). Esto puede sugerir que esta técnica no es suficientemente sensible para diferenciar el SK del HHn en todos los casos. Una de nuestras hipótesis es que la caracterización fenotípica del SK se podría conseguir más eficazmente por la cuidadosa evaluación de la capacidad olfativa mediante test olfatométricos.

Algunos de los escasos datos publicados al respecto sugieren que el epitelio olfatorio de los pacientes con SK presenta cambios histopatológicos equiparables a los de mamíferos a los que experimentalmente se han lesionado las conexiones de la mucosa con los bulbos olfatorios: bajo número de neuronas receptoras, inmaduras, con disminución en la cantidad de cilios y formación de neuromas intraepiteliales (171).

c) Defectos en la línea media

Malformaciones en las estructuras faciales de la línea media como labio leporino, paladar hendido u ojival o agenesia dental única o múltiple se encuentran en el 6-22% de los pacientes. Se asocian sobretodo con las formas KAL2 (126). Parecen depender de procesos embrionarios en los que se ha producido un defecto en la migración y

crecimiento de los componentes del ectodermo facial, por implicación de los diferentes genes y proteínas que intervienen en dichos procesos.

Se ha descrito en estos pacientes enfermedades cardíacas congénitas con presencia de anomalías cardiovasculares como comunicación interauricular o interventricular, coartación de aorta, anomalía de Ebstein (atrialización del ventrículo derecho), transposición de los grandes vasos y arritmias como el síndrome de preexcitación de Wolf-Parkinson-White. que pueden provocar insuficiencia cardíaca con fatiga, disnea, cianosis, palpitaciones o síncope (172). En algunos casos se han asociado a la presencia de *pectus excavatum*.

d) Alteraciones neurológicas

Las sincinesias (movimientos involuntarios en espejo de las extremidades superiores), que son uno de los hallazgos más frecuentes, se han documentado casi exclusivamente en las formas ligadas a X (126). Están presentes en aproximadamente el 75% de los pacientes con KAL1, aunque se pueden encontrar con mucha menor frecuencia en las formas KAL2. Se atribuyen a un defecto en las fibras inhibitorias que conectan ambos hemisferios cerebrales a través del cuerpo calloso, que también se ve afectado en las alteraciones de los procesos en los que interviene la migración neuronal, habiéndose descrito incluso la agenesia del mismo (173).

Otras posibles alteraciones mucho más raras son: ataxia cerebelosa, nistagmus central, seguimiento ocular anormal, sacadas, dificultad en el aprendizaje, retraso mental.

e) Alteraciones auditivas

En la mayoría de los individuos afectados, la pérdida auditiva es neurosensorial y bilateral. La presencia de anosmina-1 en las estructuras del oído interno en fases muy

precoces del desarrollo sugiere que los defectos subyacentes a la hipoacusia neurosensorial del SK ligado al cromosoma X ocurren durante la organogénesis (131), aunque no se ha podido demostrar un papel directo en la diferenciación de las células del epitelio sensorial coclear (174).

En la mayoría de los pacientes con SK en los que se ha aislado una mutación del gen *CHD7*, se ha registrado la presencia de alguna anomalía del espectro del síndrome CHARGE (166), que incluye malformaciones o alteraciones a nivel auricular que suelen comprender la hipoacusia neurosensorial grave. Dada la similitud entre los fenotipos CHARGE y KAL2, se ha especulado con que la heterocigosis *CHD7* resulta en una insuficiente transcripción de *FGFR1* u otros genes implicados en la cascada de señalización por FGFR1 que serían causantes de la alteración auditiva (142).

Aunque en la mayoría de individuos la hipoacusia es bilateral y perceptiva, se ha descrito casos de hipoacusia conductiva en el SK relacionados con malformaciones a nivel del oído medio (ventana oval, platina y cruras del estribo ausentes, con implantación baja del nervio facial sobre el promontorio) (175).

Las pacientes que sufren el síndrome de Turner, que comprende un hipogonadismo de tipo hipergonadotrópico de causa cromosómica (falta de un cromosoma X o macrodeleción en el mismo), asocian una pérdida olfativa (en memoria e identificación de los olores) y, en cerca del 90% de los casos, algún grado de hipoacusia, mayoritariamente de tipo neurosensorial (78, 176).

f) Anomalías renales

En las formas de herencia ligada al cromosoma X (*KAL1*), las anomalías renales son más frecuentes que en la población general. La agenesia renal unilateral aparece en aproximadamente el 30% de los pacientes con la forma *KAL1* (la bilateral es

incompatible con la vida), pero no se ha descrito en pacientes con mutaciones en los genes *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2* o *PROK2* (177). Otras malformaciones descritas en el SK son: hipoplasias, malrotaciones renales y ureterales e hidronefrosis.

La presencia de estas malformaciones se relaciona con la deficiente expresión de la proteína anosmina-1 en el sistema urinario durante los primeros pasos de la nefrogénesis (174). Tomando como base la detección de anosmina-1 tanto en el ducto mesonéfrico como en las yemas ureterales pero no en los túbulos metanéfricos de los embriones humanos de 6-7 semanas, la agenesia renal unilateral encontrada en el 30% de los pacientes con la forma KAL1 de SK se ha atribuido a los defectos en la formación de la yema ureteral (178). Dichas anomalías renales no se han descrito en pacientes KAL2. Esto es consistente con la observación de que, en ratones “knock-out” para *fgfr1*, no se observan anomalías renales (179). La penetrancia incompleta de la aplasia renal sugiere que otras moléculas podrían compensar la deficiencia en anosmina-1. Dada su elevada prevalencia, es preciso realizar profilácticamente un estudio uroradiológico o ecográfico renal en los pacientes con la forma KAL1 del SK.

g) Otros síntomas

Ceguera para los colores. Se ha descrito ocasionalmente. Evidenciable mediante el test cromático de Ishihara. No se ha podido demostrar una prevalencia mayor que en la población general.

“*Pes cavus*”: la presencia de pie cavo también se ha sugerido como más prevalente en el SK, aunque tampoco ha sido convenientemente demostrada.

3.3.7. Diagnóstico

La mayoría de los casos de SK se diagnostican en la adolescencia, por la falta de desarrollo sexual (testículos de tamaño prepuberal y ausencia de virilización en los varones o falta de desarrollo mamario y amenorrea primaria en las mujeres).

El SK se diagnostica cuando unos bajos niveles séricos de gonadotropinas y esteroides gonadales se acompañan de una alteración del sentido del olfato (generalmente una anosmia o hiposmia). En el contexto de un estudio endocrinológico, se debe insistir en la metódica exploración del sentido del olfato, puesto que su alteración raramente es mencionada de forma espontánea por el paciente.

El SK podría ser sospechado ya en la primera infancia (mucho antes de la aparición del retraso puberal) en los varones, en presencia de criptorquidia o micropene, combinados con niveles anormalmente bajos de LH y FSH, especialmente en presencia de otras anomalías congénitas asociadas al SK: defectos de la línea media, hipoacusia, sincinesias bimanuales o agenesia renal. Existiría un “periodo ventana” de unos 6 meses tras el nacimiento, en el caso de los varones, en el que el pulso postnatal de gonadotropinas y testosterona como consecuencia de la función continuada (no pulsátil) del “generador hipotalámico de pulsos de GnRH” brindaría la oportunidad de sospechar la posible asociación con el trastorno olfatorio del SK o con otros trastornos hipofisarios potencialmente letales en el neonato, como el déficit de hormona de crecimiento o de ACTH (adrenocorticotropina) (180).

Asimismo, se debe enfatizar la importancia de la exploración por imagen mediante RM cerebral de la fosa anterior, especialmente en los pacientes que pueden ser demasiado jóvenes para realizar correctamente un apropiado test olfatométrico.

a) Estudio hormonal del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal

El estudio del eHHG se ha desarrollado en el apartado 3.1.2. Tal como se explica, el diagnóstico del SK se basa, en su vertiente endocrinológica, en la correcta tipificación del hipogonadismo hipogonadotrópico.

b) Estudio del olfato

En el apartado 3.2.4 se ha tratado sobre los diferentes test olfatométricos disponibles.

Para el caso concreto del SK cabe destacar ciertos aspectos. Se debe utilizar un test con capacidad de evaluación cualitativa y cuantitativa, dado que la penetrancia de la hiposmia puede ser extremadamente variable (un falso negativo podría comportar no diagnosticar un SK, con la posibilidad de dejar de tratar alteraciones potencialmente graves que se asocian al SK y no al HHn, como la agenesia renal, alteraciones cardíacas o la osteoporosis precoz). Conviene explorar las dos fosas nasales por separado, dado que la asimetría grave en la formación de los bulbos y tractos olfatorios no es rara; de esta manera, una agenesia unilateral de bulbo olfatorio con una hipoplasia leve contralateral podría pasar olfatométricamente desapercibida en una exploración simultánea de ambas fosas nasales. Es recomendable, como en todo trastorno olfativo, utilizar un test adaptado y validado para la población de estudio. En el SK es especialmente interesante disponer de un test olfatométrico utilizable en población infantil, lo que permitirá un diagnóstico y tratamiento precoz del hipogonadismo.

c) Estudios de imagen

La TC tiene su principal utilidad como exploración complementaria en el proceso de despistaje de un trasfondo de patología inflamatoria rinosinusal que pudiera causar la alteración olfativa.

La ultrasonografía renal es generalmente recomendada en todos los pacientes con HH y especialmente en aquellos con SK ligado al cromosoma X, dado que la agenesia renal unilateral aparece en aproximadamente el 30% de los pacientes con la forma KAL1.

La RM de la región hipotálamo-hipofisaria y de las estructuras olfatorias tiene un papel muy importante, no solo para descartar la presencia de lesiones ocupantes de espacio putativamente responsables de un déficit hormonal del eHHG sino para poner de manifiesto las posibles alteraciones anatómicas de los bulbos, tractos y surcos olfatorios que acompañan en muchos casos al SK (181). A mediados de los años 90 los trabajos pioneros de Yousem et al. demostraron la capacidad de la RM para proporcionar mediciones volumétricas precisas de los bulbos olfatorios (182).

La exploración de estas estructuras (especialmente bulbos y tractos olfatorios) requiere de unos protocolos específicos de exploración que deben ser tenidos en cuenta a la hora de solicitar estos estudios de imagen. Se recomienda una imagen coronal con tamaño de matriz grande y bajo gap de intersección para la óptima visualización de los bulbos olfatorios. Asimismo, es la mejor forma de visualizar los tractos olfatorios y detectar lesiones parenquimatosas (183). Los cortes axiales permiten una buena visualización longitudinal de los surcos olfatorios cerebrales, aunque mala de los tractos y bulbos olfatorios. La inyección de contraste con Gadolinio no es necesaria habitualmente.

Las imágenes coronales de alta resolución en secuencias “*fast spin echo*” T2 y T1 son las preferibles para la evaluación morfológica de todo el sistema olfatorio. Held et al. comprobaron que las secuencias 3D, MP-RAGE (*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*) y CISS (*Constructive Interferency Steady State*) son superiores a las 2D y permiten una mejor detección de las fibras olfatorias (184).

d) Estrategia de diagnóstico genético para el SK (Figura 18) (100)

El estudio genético es usualmente el paso final de la investigación de un HH. Una caracterización clínica (fenotípica, familiar y hormonal) completa suele ser muy útil para dirigir el estudio de los genes a investigar (16).

La estrategia se basa en el sexo del paciente, su historia familiar si existe, con su supuesto modo de herencia y la presencia de anomalías clínicas añadidas, que puedan hacer sospechar al genetista la alteración en un gen particular o, ocasionalmente, un síndrome genético por contigüidad en Xp22.3 o 8p11.2. La búsqueda de mutaciones en *KALI* se restringe a varones afectados por SK, tanto sean casos aislados como aquellos con historia familiar compatible con un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X.

El *screening* de mutaciones en los genes conocidos del SK (*KALI*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *PROK2*, *SOX10*, *WDR11*, *HS6ST1*, *SEMA3A* y *CHD7*) solamente conlleva la detección de una mutación en menos de un tercio de los pacientes. Tanto como un 30% de las mutaciones encontradas en el gen *FGFR1* pueden ser mutaciones *de novo*, una posibilidad a considerar cuando se pretende dar un consejo genético a una familia. Algunos pacientes con síndrome CHARGE, que habitualmente portan neomutaciones en *CHD7*, pueden presentarse inicialmente con clínica de SK. El principal diagnóstico diferencial del SK es el HH congénito normósico, que puede resultar de mutaciones en *GNRHR*, *GNRH1*, *TACR3*, *TAC3* o *KISS1R*. Considerando la complejidad del HH, probablemente el mejor abordaje en investigación genética sea el uso de métodos de laboratorio como la secuenciación genética de nueva generación (NGS, *Next Generation Sequencing*), que permite el *screening* simultáneo de múltiples genes.

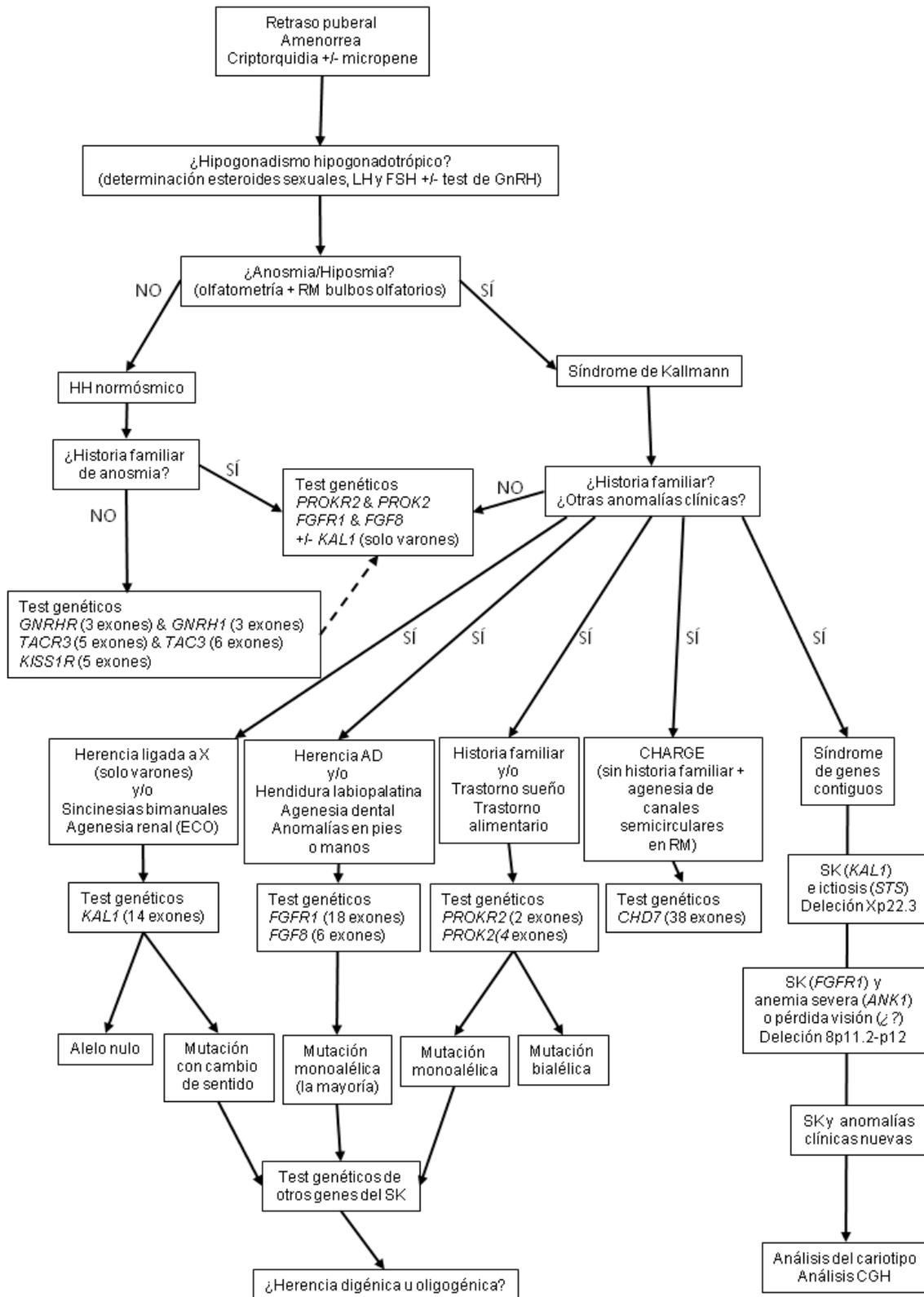


Figura 18. Estrategia de diagnóstico genético para el síndrome de Kallmann.

LH, hormona luteinizante; FSH, hormona folículo-estimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; RM, resonancia magnética; ECO, ecografía; AD, autosómica dominante; CHARGE, síndrome del mismo nombre; SK, síndrome de Kallmann; CGH, hibridación genómica comparativa; *PROKR2*, *PROK2*, *FGFR1*, *FGF8*, *KAL1*, *GNRHR*, *GNRH1*, *TACR3*, *TAC3*, *KISS1R*, *CHD7* y *ANK1* corresponden a los genes. Modificado de Dodé y Hardelin, 2009 (276).

3.3.8. Diagnóstico diferencial del síndrome de Kallmann

Las mayores dificultades en el diagnóstico diferencial del SK se encuentran en los dos extremos fenotípicos del mismo, tanto en caso de no presentarse con alteración olfativa clínica como cuando se hallan anomalías añadidas de tipo no-olfativo y no-reproductivo.

Una cuestión aún no resuelta es si la anosmia congénita hereditaria sin hipogonadismo o ACA (anosmia congénita aislada) podría representar una forma clínica del SK (100).

a) Hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico o idiopático (HHn o HHI)

La distinción clínica entre SK y HHn puede ser difícil, especialmente si no se realiza un completo estudio del sentido del olfato con test adaptados poblacionalmente. Como se ha comentado, el espectro de trastornos olfativos que acompañan al SK puede ser amplio: desde la hiposmia moderada a la anosmia completa. Es más, la alteración olfativa puede ser muy asimétrica, por lo que una exploración olfativa de ambas fosas nasales por separado se hace indispensable para detectar anomalías que podrían pasar desapercibidas con un examen superficial, como se ha puesto de manifiesto en nuestro estudio y se desarrollará más adelante. Asimismo, se recomienda la utilización de pruebas olfatómicas capaces de detectar las alteraciones tanto a nivel cognitivo como cuantitativo o liminar.

El grupo de Dodé y Hardelin sugieren que el HHn debe ser considerado como una entidad patológica distinta al SK, resultante de un defecto en la secreción de GnRH (debido a mutaciones en los genes *KISS1R*, *TAC3R*, *TAC3* o *GNRH1*) o en la respuesta de las células adenohipofisarias a esta hormona (mutación en *GNRHR*). Su teoría se justifica por el hecho de que *GNRH*, *GNRHR* y *KISS1R* no parecen jugar ningún papel en la migración embrionaria de las neuronas GnRH (185). Por el contrario, Della Valle

y cols., consideran que, desde el punto de vista clínico, HHn y SK se deben considerar como la misma compleja enfermedad del desarrollo puesto que, aunque la alteración olfativa está estrechamente ligada a las anomalías en el desarrollo de las estructuras olfatorias, el resto de anomalías, especialmente las malformaciones de la línea media y la hipoacusia neurosensorial son especialmente frecuentes en ambos casos, independientemente de la presencia de hipo/anosmia (99). Para los primeros, el SK al contrario que el HHn, puede cursar con graves anomalías del desarrollo.

b) Síndrome CHARGE

El síndrome CHARGE tiene una incidencia estimada de 1:8.500-1:12.000 nacimientos. Los rasgos fenotípicos que definen el acrónimo CHARGE son: coloboma del iris (C), anomalías cardíacas (H, *heart*), atresia coanal (A), retraso del crecimiento y/o desarrollo (R), malformaciones genitales (G) y a nivel auricular (E, *ear*). Otros rasgos frecuentes incluyen: dismorfias faciales o de las manos, hipotonía, arrinencefalia, hipoplasia o agenesia de canales semicirculares, sordera, malformaciones del tracto urinario, hendidura labiopalatina y malformaciones tráqueo-esofágicas (186).

Pinto y cols., en 2005, concluyeron que todos o casi todos los pacientes con CHARGE presentan tanto aplasia de los bulbos olfatorios como HH, los dos rasgos que definen el SK (187). Consecuentemente, los casos previamente reportados de SK que asociaban defectos cardíacos congénitos o atresia coanal, podrían representar casos de CHARGE “moderado” no reconocido.

En la mayoría de los pacientes con SK en los que se ha aislado alguna mutación de *CHD7*, se ha registrado la presencia de alguna anomalía del espectro CHARGE (166).

El síndrome CHARGE comparte otros rasgos con la forma KAL2 del SK, incluyendo la hendidura labiopalatina, hipoplasia o aplasia de los pabellones auriculares y el coloboma ocular.

La mayoría de sujetos con CHARGE son heterocigotos para las mutaciones en el gen *CHD7*. Dada la similitud entre los fenotipos CHARGE y KAL2, se puede especular que la heterocigosis *CHD7* resulta en una insuficiente transcripción de *FGFR1* u otros genes implicados en la cascada de señalización por FGFR1 (142).

En las diferentes series estudiadas, las mutaciones en el gen *CHD7* se han descrito en 6 de 101 pacientes con SK o HHn (6%), 3 de 56 (5,4%), 3 de 36 (8,3%) y 9 de 145 pacientes con SK (6,2%) (166, 167, 188, 189). En esta última serie (que comprendía 209 pacientes en total), solamente se encontraron mutaciones patogénicas de *CHD7* en pacientes con SK, pero no con HHn.

La descripción en el estudio de Kim et al. (188) de mutaciones presuntamente patogénicas en pacientes con HHn podría deberse a que la alteración olfativa no se detectó, al no realizarse una exploración adecuada del sentido del olfato con un test olfatométrico cuantitativo.

Su modo de transmisión no se ha podido determinar aún, posiblemente porque los casos son, habitualmente, esporádicos. Los pacientes portadores de una mutación patogénica en *CHD7* tienen una probabilidad de transmitir la enfermedad a sus hijos del 50% (herencia autosómica dominante), posiblemente con una expresión fenotípica grave, lo que hay que tener en cuenta cuando se plantea consejo genético a los pacientes con SK que desean tratamiento para su infertilidad.

La asociación clínica de SK, hendidura labio-palatina e hipoacusia tiene un alto valor predictivo positivo para el síndrome CHARGE.

3.3.9. Tratamiento

El tratamiento del SK es, básicamente, el del hipogonadismo. Como se ha desarrollado en el apartado 3.1.2, su objetivo precoz es el de propiciar la virilización en los varones y el desarrollo mamario en las mujeres y, secundariamente, conseguir la fertilidad.

La terapia hormonal sustitutiva, con testosterona en varones y la combinación de estrógenos y progestágenos en mujeres, es el tratamiento habitual para conseguir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Para los pacientes que deseen alcanzar la fertilidad se puede utilizar tanto gonadotropinas como GnRH en forma pulsátil para obtener el adecuado crecimiento testicular y la producción espermática en varones y la ovulación en las mujeres. Ambos tratamientos consiguen la fertilidad en una amplia mayoría de pacientes (190).

La pérdida del olfato asociada a enfermedades inflamatorias nasosinusales es probablemente la forma de disfunción olfatoria sobre la que existe mayor evidencia científica de la efectividad del tratamiento (28, 84). Desafortunadamente, el tratamiento del resto de las causas de pérdida del olfato es muy limitado. Hasta ahora, se sabe muy poco sobre el tratamiento de la anosmia congénita, no existiendo ninguna opción terapéutica capaz de regenerar el sentido del olfato en este trastorno.

A pesar de no existir tratamiento para la anosmia congénita del SK, si que cabe tener en cuenta las recomendaciones que se debe dar a todo paciente anósmico por lo que respecta a las conductas preventivas de evitación de riesgos potenciales. Los pacientes anósmicos, deben tener especiales precauciones con la conservación de los alimentos puesto que no serán capaces de detectar el olor que produce la descomposición de los mismos. Se les recomienda ser muy cuidadosos en la observancia de las fechas de caducidad de los productos envasados. Asimismo, tampoco serán capaces de detectar el

olor del humo si se produce un incendio hasta que éste o las llamas sean visibles. Una recomendación que parece adecuada es la de instalar detectores de humos en el ámbito doméstico. También hay que recordar que el gas de uso doméstico, ya sea gas natural, propano o butano, se distribuye marcado con una sustancia olorosa desagradable, de la familia de los mercaptanos (compuesto sulfuroso), dado que, por sí mismos, estos gases son inodoros. Los individuos anósmicos, no pueden detectar el olor característico de los gases comerciales, por lo que se les debe recomendar instalar soluciones que impidan o minimicen las fugas de gas como detectores o válvulas de seguridad o, mejor aún, prescindir absolutamente del gas como forma de energía.

En un estudio de 2015, Lemogne y cols. concluyen que los individuos con una anosmia de larga evolución, tanto congénita como adquirida, desarrollan una sensibilidad más agudizada que los sujetos normales para reconocer en la expresión facial y corporal de las demás personas las emociones de miedo o disgusto. Según ellos, cuando estas emociones se producen en respuesta a un estímulo oloroso potencialmente peligroso o desagradable, los anósmicos podrían compensar parcialmente de esta manera su inhabilidad para detectar las señales olfativas de peligro (191).

Síndrome de Kallmann reversible

Es conocido que una pequeña proporción de pacientes varones (sobre el 10%), tras la exposición al tratamiento con andrógenos, pueden experimentar una reversión de su hipogonadismo (277). En ellos, tras la suspensión del tratamiento se observa una recuperación espontánea de la secreción pulsátil de LH, junto con la normalización de los niveles de testosterona. Aunque el preciso mecanismo por el cual sucede esto no está claro, una hipótesis sugiere que los esteroides sexuales jugarían un papel clave aumentando la plasticidad de la red neuronal productora de GnRH en el cerebro humano adulto. Por este motivo, es razonable recomendar una breve interrupción de la terapia hormonal sustitutiva en los varones (278).

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. Hipótesis

4.2. Objetivos

Hasta el momento, no se ha publicado ningún estudio que haga la tipificación genotípica de población española con SK ni que relacione los hallazgos genotípicos con sus asociaciones fenotípicas. Dada la extrema variabilidad en la penetrancia tanto del hipogonadismo como de la hiposmia, hay una alta discordancia entre los resultados fenotípicos reportados por los diferentes estudios poblacionales en pacientes con HH congénito (ya se trate de SK o de HHn). No se conoce cuál es la prevalencia de mutaciones en el genoma de estos pacientes en nuestra área ni cuáles son las que se presentan con mayor frecuencia.

4.1. Hipótesis

4.1.1. Hipótesis 1ª

Nuestra primera hipótesis establece que existen pacientes con SK que presentan una anosmia bilateral completa, otros presentan hiposmia moderada o grave, más o menos simétrica, y otros pacientes presentan anosmia de un lado con olfacción relativamente conservada en el otro. Además, la alteración olfativa no afecta solamente a la capacidad de detección, sino que afecta también al reconocimiento e identificación de los olores. Por este motivo, algunos de los pacientes con HHn que, presuntamente, conservan su capacidad olfativa están en realidad afectados del SK. En estos pacientes, una correcta exploración olfatométrica pondrá al descubierto una hiposmia o una anosmia unilateral

que puede haber pasado desapercibida y que modificará su diagnóstico, con las implicaciones que esto conlleva en cuanto a descartar las alteraciones asociadas al SK.

4.1.2. Hipótesis 2ª

Existen diferencias fenotípicas y genotípicas entre los diferentes grupos de pacientes con HH: los que presentan un HHn y los que presentan un SK.

4.1.3. Hipótesis 3ª

La correlación entre la imagen por RM de las estructuras olfatorias y el resultado en los test olfatométricos es menor que la referida en literatura.

4.1.4. Hipótesis 4ª

Existen todavía genes vinculados con el SK por descubrir, así como mutaciones por describir en los genes ya descubiertos.

4.1.5. Hipótesis 5ª

Los pacientes con una alteración congénita del olfato, como los que padecen SK, presentan una peor calidad de vida que los sujetos normósicos.

4.2. Objetivos

4.2.1. Objetivo 1º

Detectar las alteraciones olfativas infradiagnosticadas en los pacientes con HH. Dado que la exploración del sentido del olfato no se realiza sistemáticamente y que no existen herramientas de exploración del sentido del olfato universalmente válidas para toda la población, pensamos que las alteraciones olfativas se diagnostican por debajo de su prevalencia real. Evaluando olfatométricamente a todos los casos de HH, esperamos detectar las alteraciones olfativas que pueden haber pasado desapercibidas y, por tanto, han contribuido a infradiagnosticar el SK.

4.2.2. Objetivo 2º

Tipificar fenotípica y genotípicamente a nuestra población de estudio. La evaluación clínica exhaustiva y general permitirá clasificar fenotípicamente a estos pacientes y, posiblemente, detectar alteraciones somáticas no diagnosticadas hasta el momento, que podrían representar riesgo para la salud. La búsqueda de posibles mutaciones en los genes identificados hasta el momento debe facilitar la puesta al día de la correlación entre fenotipo y genotipo entre los pacientes del área estudiada y comprobar si el porcentaje de casos con mutaciones en los genes conocidos relacionados con el SK se corresponde a lo publicado.

4.2.3. Objetivo 3º

Comprobar cuál es la correlación entre los resultados olfatométricos y los hallazgos en la RM de estructuras olfatorias.

4.2.4. Objetivo 4º

Colaborar en la descripción de nuevas mutaciones en los genes conocidos hasta el momento en relación al SK y al descubrimiento de nuevos genes implicados.

4.2.5. Objetivo 5º

Comprobar si existe una disminución de la calidad de vida en los pacientes con SK y cuál es su relación con el hipogonadismo y con la alteración olfativa.

5. METODOLOGÍA

5. METODOLOGÍA

5.1. Población de estudio

5.2. Aspectos éticos

5.3. Diseño del estudio

5.4. Variables medidas y aspectos valorados

5.5. Análisis estadístico

5. METODOLOGÍA

5.1. Población de estudio

Se reclutaron los pacientes de ambos sexos afectados por hipogonadismo hipogonadotrópico congénito e idiopático (es decir, sin causa tumoral que justifique el trastorno hipotalámico) que son controlados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Clínic de Barcelona, en la Unidad de Endocrinología Ginecológica del Servicio de Ginecología del mismo centro y en el Servicio de Endocrinología del Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau de Barcelona, entre los años 2005 y 2009.

Criterios de inclusión

- Hipogonadismo que reúna las cuatro características:
 - hipogonadotrópico
 - aislado
 - congénito
 - idiopático

Criterios de exclusión

- Hipogonadismo no-hipogonadotrópico, adquirido, con otras alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario o secundario a patología tumoral a este nivel.
- Olfatometría alterada por causa atribuible a patología rinológica obstructiva, inflamatoria, alérgica o traumática.

Los 30 pacientes seleccionados, se dividieron en dos grupos según el resultado del test olfatométrico BAST-24: normal (n=7) y alterado (n=23). El primer grupo reúne a los pacientes con HHn y el segundo, excluyendo a 1 paciente que asocia otros trastornos hormonales del eje hipotálamo-hipofisario, a los pacientes con SK (n=22).

En el grupo con SK se descartaron 4 pacientes por no poder completar el protocolo de estudio (falta de datos) y en el grupo con HHn se descartaron otros 3 pacientes por este mismo motivo.

A los 22 pacientes restantes se les aplicó todo el protocolo de estudio fenotípico y genotípico que se estableció. Ninguno de los 18 pacientes con SK tuvo que ser descartado por la presencia de otras posibles causas de alteración olfativa no atribuible al propio síndrome (patología de las fosas nasales y senos paranasales de tipo inflamatorio, alérgico, obstructivo o traumático).

5.2. Aspectos éticos

Se obtuvo la aprobación del CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del Hospital Clínic de Barcelona para el desarrollo de todas las fases y subestudios del presente estudio, cuyo registro consta con el número 3246/2006 de fecha 06/07/2006 en las actas del CEIC. Todos los pacientes fueron informados acerca de las exploraciones e intervenciones que se les iba a realizar y firmaron un consentimiento para iniciar el estudio.

5.3. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio descriptivo observacional de los datos anamnésticos y exploratorios y de los resultados de exploraciones complementarias y estudios de imagen y genéticos del grupo de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito. Los objetivos

fueron tipificar las anomalías fenotípicas que presentan nuestra cohorte de pacientes con SK y compararlas con la cohorte de pacientes con HHn y con la población general sana, así como describir las posibles mutaciones genéticas que presentan ambos grupos de pacientes con HH congénito. Para separar las dos cohortes según la presencia o ausencia de alteración olfativa se utilizó el test BAST-24, considerando los valores de normalidad estratificados para cada sexo y edad los utilizados en la validación del mismo, con un grupo de 120 voluntarios sanos (58). A ambos grupos se les practicaron las intervenciones que se detallan a continuación.

5.4. Variables medidas y aspectos valorados

5.4.1. Anamnesis

Además de los datos de filiación personal, que se codificaron según un número seriado, se recogieron datos de la historia clínica para describir si el trastorno correspondía a un hipogonadismo hipo o hipergonadotrópico y, en este caso, a qué edad se hizo el diagnóstico de HH; si éste era un defecto hormonal aislado y si existió percepción subjetiva de la alteración olfativa previamente al diagnóstico. Se recogieron los posibles antecedentes que pudieran sugerir un hipogonadismo de causa primaria o no-idiopática, como son un traumatismo cerebral agudo (TCA), la patología tumoral del SNC y la pérdida ponderal o la práctica deportiva de competición (relacionadas sobretudo con el hipogonadismo en mujeres). Asimismo, se recogieron datos acerca de la existencia de una pubarquia o menarquía espontáneas y su edad de aparición y de la edad de diagnóstico de la alteración olfativa y si ésta fue espontáneamente referida por el paciente. Se indagó acerca del motivo de la primera consulta (retraso puberal, amenorrea primaria, alteración olfativa u otros). Se describieron los antecedentes personales de patología nasal que pudiera causar *per se* un trastorno del olfato no

atribuible al SK (rinosinusitis crónica, rinitis alérgica, yatrogenia quirúrgica, TCE). Otras condiciones asociadas directa o indirectamente a la pérdida olfativa, como el tabaquismo, la exposición laboral a tóxicos o la patología broncopulmonar, también se tuvieron en cuenta.

Se realizó un meticuloso árbol genealógico de tres generaciones para poner de manifiesto los antecedentes familiares de hipogonadismo (amenorrea primaria, criptorquidia, retraso puberal o infertilidad), de trastornos olfativos o de otras anomalías fenotípicas relacionadas con el SK.

En cuanto a los síntomas nasales, la intensidad subjetiva de la obstrucción nasal, rinorrea, estornudos y picor nasal se puntuaron mediante una escala de tipo Guttman con valores de 0 a 3, donde 0 corresponde a la ausencia del síntoma, 1 a intensidad leve del mismo, 2 a moderada y 3 a grave. La hiposmia se puntuó mediante una escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 mm, donde 0 corresponde a una olfacción subjetiva normal y 100 a una ausencia completa de olfato.

5.4.2. Exploración otorrinolaringológica

Mediante endoscopia nasal se valoró y documentó el aspecto de la mucosa nasal (normal, hiperémica o edematosa), la hipertrofia turbinal, las dismorfias septales, la presencia de poliposis nasal y de secreciones purulentas en el complejo osteomeatal. Se exploró la cavidad oral en busca de la presencia de cualquiera de las anomalías palatodentales asociadas al SK: agenesia dental única o múltiple, hendidura labiopalatina o paladar ojival.

5.4.3. Otras exploraciones neurológicas

Se realizaron maniobras exploratorias para poner de manifiesto la presencia de sincinesias o movimientos involuntarios en espejo de las extremidades superiores (al mover voluntariamente una mano o los dedos, la extremidad contralateral se mueve involuntariamente reproduciendo de forma simétrica el mismo movimiento). Las maniobras que exploran este fenómeno son: la denominada “*box-edge*” (se colocan los dedos de ambas manos en el reborde de una mesa y se pide al paciente que levante de la mesa, consecutivamente y de forma repetida, cada uno de los dedos); la maniobra de oposición de la punta de los dedos (consecutivamente se oponen uno a uno los dedos contra el pulgar de forma repetida); y la maniobra de prono-supinación de la muñeca (realizar este movimiento de forma repetida con una mano). Esta ausencia de inhibición del movimiento involuntario en la extremidad que no se desea mover se atribuye a un defecto en la conformación del cuerpo caloso, que conduce las fibras motoras entrecruzadas entre los hemisferios cerebrales, por un posible defecto en la migración neuronal durante el desarrollo embrionario (la base de la teoría fisiopatológica del SK). Se ha descrito con mayor frecuencia en las formas KAL1 del SK.

Se exploró la existencia de disfunción cerebelosa, presuntamente relacionada con algunas formas del SK, mediante los test de Romberg (mantenimiento de la estabilidad en bipedestación, pies juntos y ojos cerrados), de Barany (desviación de los índices en sedestación, con los brazos extendidos y los ojos cerrados) y la maniobra dedo-nariz (llevar repetidamente el índice desde la nariz propia hasta el dedo del explorador situado enfrente, con los ojos cerrados). Asimismo se exploró la presencia de nistagmo espontáneo.

La visión cromática se exploró mediante el test de Ishihara para la discromatopsia o daltonismo, también relacionado con algunas formas del SK.

5.4.4. Exploración audiométrica

En varias formas fenotípicas del SK se ha descrito la presencia de hipoacusia de diversa magnitud. Asimismo, se ha descrito que la hipoacusia puede presentarse en forma transmisiva o neurosensorial.

Los pacientes han sido valorados audiológicamente según las normas utilizadas por la Asociación Española de Audiología (AEDA) para medidas con tonos puros y siguiendo el método estandarizado por la normativa UNE-EN ISO 389-1:2001. Se utilizó un audiómetro clínico Amplaid 311[®] de Amplifon (Milán, Italia), estimulando los oídos entre 250 y 8000 Hz a intervalos de una octava.

Los audiogramas se consideraron normales si los umbrales de conducción aérea (UCA) eran menores o iguales a 20 dB en todas las frecuencias testadas. Se valoró que existía hipoacusia cuando los UCA eran mayores de 20 dB en una o más frecuencias. En este caso, se realizó la exploración de la conducción ósea, para clasificar la hipoacusia:

Hipoacusia conductiva, cuando los UCA están por encima de 20 dB, con un *gap* óseo-aéreo de, al menos, 10 dB en una o más frecuencias y unos umbrales de conducción ósea (UCO) por debajo de 20 dB en cualquier frecuencia.

Hipoacusia neurosensorial, cuando los UCA están por debajo de 20 dB en una o más frecuencias, con un *gap* óseo-aéreo de menos de 10 dB.

Hipoacusia mixta, cuando los UCO son peores de 20 dB en una o más frecuencias, con un *gap* óseo-aéreo de, al menos 10 dB en una o más frecuencias.

El grado de hipoacusia se evaluó según la media de los UCA para tonos puros en 4 frecuencias (500, 1000, 2000 y 4000 Hz), siguiendo las recomendaciones del *European Working Group on the Genetics of Hearing Impairment* (192). La hipoacusia leve se define por una media de los UCA entre 20 dB y <40 dB; moderada entre 40 dB y <70 dB; grave entre 70 dB y <95 dB; y profunda ≥ 95 dB.

5.4.5. Exploración del olfato y del gusto

Para la exploración del gusto y del olfato se ha utilizado el *test* BAST-24 (*Barcelona Smell Test- 24 odours*), desarrollado por nuestro grupo de trabajo (Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte de l'Hospital Clínic de Barcelona y Hospital Municipal de Badalona) y validado para población mediterránea mediante un estudio que incluyó 120 voluntarios sanos, sin alteración olfativa subjetiva, balanceados por sexo y en rango de edad de 15 a 85 años (58). De esta manera, se obtuvieron valores normales estratificados por sexo, edad y hábito tabáquico (Tabla 7).

El *test* está compuesto por 24 sustancias odorantes (20 seleccionadas para valorar el primer par craneal o nervio olfatorio y 4 para valorar la olfacción por el quinto par craneal o nervio trigémino) y asocia 5 sustancias que se utilizan para explorar los gustos básicos (dulce, salado, ácido, amargo y umami). La composición de las 24 sustancias odorantes se describe en la Tabla 8.

El test de olfato se realiza siempre en una habitación tranquila, aislada del ruido, bien ventilada y con humedad y temperatura (21-23°C) controladas. Los odorantes se almacenan y administran en contenedores herméticamente cerrados hasta el momento de la exploración (Figura 19). Tanto el explorador como el sujeto no deben llevar perfumes, cremas o lociones el día de la exploración para evitar factores de confusión. El contenedor del odorante se debe presentar a 1 cm de la nariz, evitando a toda costa el contacto del mismo con el dedo del explorador o la piel del paciente (Figura 19).

Tabla 7. Valores normales del test BAST-24 para el primer par craneal.

		≤ 20 a.	21-30 a.	31-40 a.	41-50 a.	51-60 a.	>60 a.	n
Detección (%)	Total	100	99.2±0.5	100	99±0.6	100	100	120
	H	100	100	100	99±1	100	100	60
	M	100	98.5±1.1	100	99±0.7	100	100	60
	F	100	100	100	99.2±0.7	100	100	50
	NF	100	98.5±1.1	100	98.8±0.8	100	100	70
Memoria (%)	Total	48.2±4.9	70.5±4.3	55.5±4	58.2±6.9	51.5±4.9	55.2±5.4	120
	H	46±5.7	63±5.4	61±6.6	44±10.3	36±4.3	52±7.2	60
	M	50.5±8.1	78±6.1	50±4.3	72.5±7.3*	67±5.6*	58.5±8.2	60
	F	39±7.1	79±4.3	57.5±7.8	49.2±14.3	46.5±7.7	56.2±5.5	50
	NF	59.4±4.4*	62±6.6*	54.1±4.5	63±7.5	56.5±6.2	55±6.6	70
Identificación (%)	Total	78±4.1	79.5±2.5	77.7±2.6	75±3.4	74.2±2.2	76.7±4.5	120
	H	86.5±3.4	86±2.4	80±3.2	72±5.9	68.5±2.7	73.5±7.7	60
	FM	69.5±6.6*	73±3.4*	75.5±4.2	78±3.3	80±2.6*	80±4.9	60
	F	71.3±6.3	79±3.9	80±5.1	70±8.2	75±4.1	75±9.3	50
	NF	86.1±3.5*	80±3.4	76.2±2.8	77.6±2.8	73.5±2	77.1±5.3	70

*p<0,05; H, hombres; M, mujeres; F, fumadores; NF, no fumadores.

(Reproducido de Cardesín et al. Rhinology. 2006;44:83-9) (58)

Tabla 8. Composición de las 24 sustancias odorantes del test BAST-24.

Número del odorante	Componente químico	Aditivos (concentración)	Olor
1	Anetol	PEG 400 (30%)	Anís
2	Gamma Nonalactona	PEG 400 (10%)	Coco
3	Citral	PEG 400 (30%)	Limón
4	Etil Vainillina	PEG 400 (10%)	Vainilla
5	Cade	PEG 400 (1%)	Ahumado
6	Cis-6-nonenal	PEG 400 (30%)	Malón
7	Iso-amil acetato	PEG 400 (10%)	Plátano
8	Aceite de mandarina	PEG 400 (25%)	Mandarina
9	Benzaldehido	PEG 400 (10%)	Almendra amarga
10	Benceno	PEG 400 (10%)	Gasolina
11	Caproato de alilo	PEG 400 (10%)	Piña
12	Ácido butírico	PEG 400 (10%)	Queso
13	Disulfuro de dipropilo	PEG 400 (1%)	Cebolla
14	Alcohol fenilacético	PEG 400 (10%)	Rosa
15	Aldehído c-16	PEG 400 (10%)	Fresa
16	Champañol	PEG 400 (1%)	Champiñón
17	1-8-CINEol	PEG 400 (10%)	Eucalipto
18	Eugenol	PEG 400 (10%)	Clavo
19	Betapineno	PEG 400 (30%)	Aguarrás
20	Aldehído c-4	PEG 400 (20%)	Melocotón
21	Formol	PEG 400 (10%)	Formol
22	Ácido acético	PEG 400 (20%)	Vinagre
23	NH4	PEG 400 (10%)	Amoníaco
24	Mostaza	Sin aditivos	Mostaza

PEG, Poiletilenglicol. (Reproducido de Cardesín et al. Rhinology. 2006;44:83-9) (58)

Tras 5 segundos de exposición al odorante, se plantea al paciente una serie de cuestiones: 1) para evaluar la detección del olor: “¿Ha oído usted algo?”; 2) para valorar el reconocimiento (memoria): “¿Reconoce este olor?”; y 3) para comprobar la identificación en el test forzado de respuesta múltiple: “¿Cuál de estos cuatro olores acaba de percibir?”. Las dos primeras cuestiones solo tienen dos posibles respuestas: si (valor 1) o no (valor 0), mientras que la tercera tiene 4 respuestas posibles (que se concretan en el acierto (valor 1) o no acierto (valor 0)). El test se repite para cada uno de los 24 odorantes. Además, si es necesario (como en el caso que nos ocupa, dada la posible asimetría en el desarrollo de las estructuras olfatorias), se puede explorar por separado y consecutivamente las dos fosas nasales, tapando con cinta adhesiva la narina contraria a la que se quiere explorar.

Además de las tres cuestiones básicas, se puede explorar la capacidad de definición del olor mediante cuestiones relativas a las características organolépticas del mismo (intensidad, frescura, irritación o agradabilidad) y la capacidad de identificación espontánea del mismo (sin sugerir la respuesta).

Para cada característica de los odorantes, la puntuación total en el test es de 0 a 20 para el primer par craneal y de 0 a 4 para los olores del quinto par craneal. Esta puntuación se traslada mediante una hoja de datos informatizada a una gráfica donde se representa la curva olfatómica para ambos pares craneales y para ambos lados de la nariz, sobre 20 y 4 respectivamente.

Asimismo, esta puntuación, se transforma en un porcentaje, que se refleja en la segunda parte de la hoja de datos, de manera que, para cada característica del olor, se crea un porcentaje, correspondiendo el 0 a 0% y el 20 a 100%, para el primer par craneal y 0 a 0% y el 4 a 100%, para el quinto par craneal (Anexo 1).



Figura 19. Test olfatométrico BAST-24. Metodología de exploración.

A. Contenedores herméticos para los 24 odorantes (1 al 20 para explorar el primer craneal y 21 al 24 para explorar el quinto par craneal) y los 5 gustos básicos. D, dulce; S, salado; AC, ácido; AM, amargo; U, umami.

B. Se muestra el odorante al sujeto durante 5 segundos; evitando el contacto con la piel y efectuando las preguntas a continuación

La exploración del sentido del gusto se lleva a cabo impregnando una torunda de algodón húmeda en cada una de las 4 sustancias que estimulan los gustos básicos: sacarosa para el dulce, cloruro sódico para el salado, ácido acético para el ácido y clorhidrato de quinina para el amargo; y dándolo a probar al paciente sobre la lengua. Para cada sustancia/gusto se le plantea al paciente el *test* de repuesta múltiple con cuatro opciones, transformando la puntuación de 0 a 4 en un porcentaje (0 a 100%).

5.4.6. Exploración de la obstrucción nasal

Para descartar patología obstructiva nasal que pudiera justificar una disfunción olfatoria no atribuible al SK, se utilizaron cuatro métodos: la exploración endoscópica nasal, la valoración subjetiva mediante escala de Guttman (0=ninguna; 1=leve; 2=moderada y 3=grave); la rinometría acústica y la rinomanometría anterior activa mediante máscara. La rinometría acústica se practicó en todos los pacientes, utilizando un rinómetro acústico SRE 2000[®] de RhinoMetrics (Lyngø, Dinamarca) para evaluar las mediciones

de ATM (área transversal mínima) y VOL 0-5 (volumen de la fosa nasal desde la entrada de la nariz hasta los 5 cm de profundidad) estandarizadas por el *Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways* de las sociedades Europea e Internacional de Rinología (193). Para ambas medidas se dispone de valores de normalidad obtenidos en población española (194, 195) (Tabla 9).

Tabla 9. Valores normales de ATM y VOL 0-5 en rinometría acústica para población española.

Variable	Varones, media (IC 95%)	Mujeres, media (IC 95%)	p
ATM (cm²)	0,56 (0,44-0,68)	0,47 (0,38-0,56)	<0,05
VOL 0-5 (cm³)	5,17 (4,12-6,22)	4,35 (3,53-5,17)	<0,05

ATM, área transversal mínima; VOL 0-5, volumen de la fosa nasal entre 0 y 5 cm de profundidad. IC, intervalo de confianza; p<0,05, varones respecto a mujeres.

(Datos tomados de Orús, C. Rinometría acústica: criterios de normalidad y correlación rinomanométrica. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 2004).

Aún habiéndose establecido estos valores de normalidad, algunos autores han relacionado un valor mínimo del ATM con la aparición de síntomas de obstrucción nasal, proponiendo un valor de 0,5 cm² como aquel por debajo del cual aumentan las probabilidades de tener una obstrucción nasal subjetiva significativa (196).

Los pacientes que presentaron mediciones del ATM de una o ambas fosas nasales por debajo de los valores medios de normalidad (0,56cm² en varones y 0,47cm² en mujeres) se sometieron a exploración rinomanométrica para comprobar si estas bajas áreas transversales de las fosas nasales se correspondían con unas cifras bajas de flujo aéreo nasal.

La rinomanometría anterior activa se realizó con un rinomanómetro Rhinospir Pro 516-500-MU1[®] de SibelMed (Barcelona, España), mediante la técnica de exploración con máscara facial. Se consideraron valores de normalidad los aportados en el estudio de

Fabra-Llopis: flujo aéreo nasal total por encima de 630 cm³/s para las mujeres y de 700 cm³/s para los hombres, medidos a 150 Pascales (Pa) de presión(197). Según este mismo estudio, se clasifica la obstrucción nasal en leve, moderada, grave o muy grave en función de las cifras de flujo nasal a 150 Pa (Tabla 10).

Tabla 10. Estadificación de la obstrucción nasal según el flujo aéreo a 150 Pa, por sexos.

Obstrucción nasal	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
Flujo aéreo nasal a 150 Pa, varones (cm³/s)	600-700	500-600	300-500	<300
Flujo aéreo nasal a 150 Pa, mujeres (cm³/s)	530-630	430-530	230-430	<230

Datos tomados de Fabra JM. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Cap. 46. Madrid, 2007. Ed. Panamericana, pp 571-7.

5.4.7. Exploración de la inflamación nasal

Otro de los factores que podrían causar una disfunción olfatoria *per se*, independientemente del SK, y que nos interesa evaluar, es la presencia de síntomas o signos de rinitis alérgica o rinosinusitis crónica.

Para descartar esta patología se utilizaron los siguientes métodos:

a) *Endoscopia nasal*: se exploró las fosas nasales para evaluar la presencia de edema, hipertrofia de cornetes inferiores, poliposis o secreciones purulentas.

b) *Valoración de síntomas* (mediante escala de Guttman). Se analizaron: obstrucción nasal, rinorrea, estornudos, picor nasal e hiposmia (0=ninguna; 1=leve; 2=moderada y 3=grave).

c) *Medición del óxido nítrico nasal (ONn)*, mediante un sensor de quimioluminiscencia N-6008[®] SIR (Madrid, España). El ON es un gas de características lipofílicas, que se

sintetiza a partir del aminoácido L-arginina en diferentes tejidos y que tiene un papel como mediador en diferentes sistemas intracelulares y de transducción de señales. Se ha comprobado la presencia de ON en el área nasosinusal en una concentración varias veces mayor que en las vías respiratorias bajas (198), habiéndose medido concentraciones de ONn mucho mayor en los senos paranasales que en las fosas nasales. Asimismo, se ha comprobado que los niveles de ONn se encuentran afectados por la inflamación sinonasal (RSC, poliposis nasal y rinitis alérgica) (199). En las rinitis alérgicas no complicadas los niveles de ONn están elevados y, de forma paradójica, cuando la inflamación es suficientemente marcada como para obstruir los *ostia* sinusales, los niveles de ONn pueden ser muy inferiores a lo esperable (200), aumentando tras un tratamiento con esteroides (201). Los valores de ONn en sujetos sanos tienden a una gran dispersión, reportándose valores entre 200 y 2000 ppb.

d) Pruebas alérgicas cutáneas (skin prick-test). Su finalidad es demostrar la existencia de sensibilización mediada por IgE específica, contra los alérgenos utilizados en la prueba. La respuesta consiste en una reacción inmediata formada por una pápula, por extravasación del plasma, ocasionada por la histamina liberada por los mastocitos y rodeada de un halo eritematoso causado por la dilatación arteriolar. El *prick-test* está indicado para confirmar la sospecha de enfermedad respiratoria de origen alérgico, teniendo en cuenta que una prueba positiva no significa que dicho alérgeno sea el responsable de los síntomas nasales (no siempre tiene relevancia clínica) (202). En nuestro estudio, el resultado negativo de la prueba sirvió para excluir el factor alérgico (como causante de inflamación nasal) en la etiología de la hiposmia/anosmia del SK. El resultado positivo, como se ha dicho, no se considera relevante si no se acompaña de clínica rinítica alérgica significativa en la escala de síntomas nasales. Se utilizó la

batería estándar en nuestro centro de aeroalergenos comunes en nuestra área de población: ácaros (*D. pteronyssiuns*, *D. farinae*), gramíneas (*C. dactilon*), herbáceas y malezas (*P. judaica*, *C. album*, *Artemisia*, *P. ovata*), árboles (*Olea*, *Platanus*, *Cupressus*), hongos (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*), epitelios (gato, perro, *Blatella*) y látex. Los controles positivo y negativo fueron la histamina y el suero fisiológico, respectivamente. La prueba se considera positiva para un determinado alérgeno cuando el área de la pápula es mayor al 50% de la que provoca el control con histamina.

5.4.8. Tomografía computarizada de senos paranasales (TC)

La exploración imagenológica de los pacientes con hiposmia o anosmia de causa no aclarada comprende la obtención de una TC de senos paranasales y fosa cerebral anterior. Además de excluir las posibles lesiones ocupantes de espacio a nivel parasinusal y basicraneal, la TC contribuye a descartar patología nasosinusal mediante la valoración de la ocupación de los senos paranasales o la obstrucción del complejo ostiomeatal. Se utilizó el sistema de Lund-Mackay para valorar el grado de ocupación sinusal: 0, sin opacificación; 1, opacificación parcial; y 2, opacificación total; para cada elemento anatómico de cada lado. El complejo ostiomeatal se puntuó con 0 para la ausencia de obstrucción y 2 para la obstrucción. La escala tiene una puntuación total máxima de 24 (203) (Tabla 11).

Tabla 11. Escala de Lund-Mackay para la cuantificación de la opacificación sinusal y obstrucción del complejo ostiomeatal.

	Izquierda	Derecha
Seno maxilar	0-1-2	0-1-2
Laberinto etmoidal anterior	0-1-2	0-1-2
Laberinto etmoidal posterior	0-1-2	0-1-2
Seno esfenoidal	0-1-2	0-1-2
Seno frontal	0-1-2	0-1-2
Complejo ostiomeatal	0-2	0-2
Puntuación total	0-12	0-12

Cada ítem se puntúa entre 0 y 2: 0, sin opacificación; 1, opacificación parcial; y 2, opacificación total. El complejo ostiomeatal se puntúa: 0, ausencia de obstrucción; 2 obstrucción.

Puntuación total = 24 (12 + 12). (Lund VJ, Mackay IS. Rhinology. 1993;31(4):183-4)

5.4.9. Estudios de calidad de vida.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un concepto de relativamente reciente aparición. Su creciente importancia refleja su bien establecida validez y el respaldo metodológico que tienen los instrumentos que la miden, así como el interés por conocer la forma en la que el paciente percibe su enfermedad y cómo reacciona ante ella (204). Los cuestionarios sobre calidad de vida tratan de obtener medidas representativas de conceptos tales como el estado psicológico del paciente, sus limitaciones en la actividad física debidas a la presencia de la enfermedad, el grado de afectación que ésta produce en sus relaciones sociales, el dolor o el bienestar corporal. En definitiva, se pretende valorar aspectos de la enfermedad que no son estrictamente clínicos, sino relacionados con la vida diaria del paciente y en qué modo ésta se ve afectada por la presencia de la patología. Para ello se han desarrollado múltiples cuestionarios cuyo objetivo es la medición de la salud percibida por el propio paciente y que incluyen, generalmente, al menos cuatro dimensiones a evaluar: física, funcional, psicológica y social.

La dimensión *salud física* se refiere a los síntomas físicos, dolorosos o no, causados por la enfermedad o por su tratamiento. La *salud funcional* hace referencia a la capacidad del sujeto para cuidarse por sí mismo, su capacidad de deambulación autónoma y su actividad física, así como la capacidad para llevar a cabo las tareas familiares y laborales habituales. La dimensión *psicológica* comprende el funcionamiento cognitivo, emocional, el nivel de satisfacción vital, la felicidad y la percepción general de la salud. La dimensión *social* se refiere a la interacción del sujeto con su entorno, sus contactos sociales y el estado de autoestima personal (205).

La estrategia de recogida de datos más utilizada es el cuestionario autoaplicado. Por este motivo, éste debe ser simple, corto y fácil de registrar.

Existen dos tipos de cuestionario: genéricos y específicos. Los primeros son amplios y pueden evaluar la CVRS en distintas enfermedades y condiciones; sirven como perfiles de salud y permiten comparar grupos de pacientes con diferentes enfermedades crónicas o grupos de pacientes con la población general sana. Los cuestionarios específicos desarrollados para una determinada enfermedad o trastorno permiten evaluar solamente las condiciones particulares de la patología que interese. Entre los primeros se encuentra el cuestionario, utilizado en este estudio, SF-36 Health Survey y entre los segundos el que hemos utilizado para evaluar la calidad de vida en pacientes con pérdida del olfato, QOD.

a) SF-36 *Health Survey* (Anexo 2).

Es una encuesta de salud diseñada por el *Health Institute (New England Medical Center, Boston, Massachusetts, EEUU)* que, a partir de 36 cuestiones, mide ocho conceptos genéricos sobre la salud, detectando estados positivos o negativos de la salud física y el estado emocional. Las dimensiones que lo conforman son: función física, rol

físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Las ocho dimensiones forman dos medidas sumarias: el componente sumario de salud física (CSSF) formado por las dimensiones función física, rol físico, dolor corporal y salud general; y el componente sumario de salud mental (CSSM) formado por las dimensiones vitalidad, función social, rol emocional y salud mental (206,207,208).

SF-36 se puntúa de manera que cuanto mayor es la puntuación obtenida, mejor es el estado de salud. El 0 representa el peor estado de salud y el 100 el mejor (209, 210).

b) *Questionnaire of Olfactory Disorders* (QOD) (Anexo 3).

Aunque hay pocos estudios que hayan investigado el impacto de los trastornos del olfato en la calidad de vida, éstos revelan que un elevado porcentaje de los pacientes que los sufren se quejan de problemas en su vida cotidiana (para cocinar, comer, detectar su propio olor corporal o el de la comida deteriorada) (211). Estos pacientes presentan una mayor prevalencia de depresión moderada-grave que la población general (212). Con el fin de evaluar los problemas cotidianos debidos al trastorno olfatorio, Frasnelli y Hummel (213) desarrollaron el QOD en analogía al *Tinnitus-Fragebogen* (Cuestionario del Tinnitus) (214). La versión reducida para uso clínico del QOD consta de 29 cuestiones, divididas en tres dominios: 17 cuestiones negativas y 2 positivas en el dominio de *calidad de vida* (*LQ, life quality statement*); 6 cuestiones en el dominio de *sinceridad* (*SS, sincerity statement*); y 4 cuestiones en el dominio de *parosmia* (*PS, parosmia statement*). Cada una de ellas se puntúa de 0 a 3 según una escala de Likert y la puntuación máxima que se puede obtener es de 87. No obstante, más importante que la puntuación total es la puntuación por dominios. En el de *calidad de vida*, las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro de la misma (máximo: 57 puntos);

las cuestiones negativas dan información sobre el grado de sufrimiento del paciente con respecto a su trastorno olfatorio y las positivas indican cómo de bien los pacientes hacen frente a su problema. En el de *sinceridad*, las puntuaciones bajas indican una tendencia a dar respuestas socialmente esperadas o “políticamente correctas” (máximo 18 puntos). En el de *parosmia*, puntuado hasta 12, las puntuaciones más altas indican la presencia de este síntoma. Estas puntuaciones se transforman mediante una fórmula matemática en porcentajes:

$$LQ = LQ_{\text{sum}}/0.57 (\%)$$

$$SS = S_{\text{sum}}/0.18 (\%)$$

$$PS = P_{\text{sum}}/0.12 (\%)$$

El QOD clínico se complementa con cinco EVA que valoran también las dificultades en la olfacción: evalúan cómo de molestas son; cuán a menudo los pacientes son conscientes de ello; cuánto les afecta en su trabajo, en su tiempo libre y en su vida privada. Se puntúan de 0 a 100 en una escala continua milimetrada.

5.4.10. Estudio genético

Se obtuvo el consentimiento informado, por separado del consentimiento del estudio general, de todos los pacientes cuyas muestras sanguíneas fueron analizadas para el subestudio de marcadores genéticos del SK. Las muestras sanguíneas fueron remitidas para su procesamiento al *Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire* del *Hôpital Cochin* de París, dirigido por los Dres. Hardelin y Dodé, coordinadores del grupo INSERM (*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*) de referencia a nivel mundial en el estudio genético del SK.

El ADN genómico se extrajo de líneas celulares linfoblásticas de sangre periférica. Se buscaron mutaciones en los exones codificantes y en los sitios de empalme adyacentes

(“*flanking splice sites*”) de los 10 genes conocidos hasta el momento relacionados con el SK (*KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, SOX10, WDR11, HS6ST1, SEMA3A* y *CHD7*) y los 6 genes relacionados con el HH congénito o normósmico (*GNRHR, GNRH1, TAC3R, TAC3, KISS1R* y *KISS1*).

Los *primers* (cebadores) fueron diseñados con el *software* Ion Ampliseq Designer[®] versión 4.4, de Thermo Fisher Scientific (Baltimore MD, USA).

La preparación de la “librería” de ADN se llevó a cabo con el *Ion Plus Fragment Library Kit*[®], de *Ion Torrent (Life Technologies)* (San Francisco CA, USA), con 50µg de ADN.

La ligazón de los adaptadores y la amplificación se realizaron de acuerdo al protocolo *Ion Torrent (Life Technologies)*.

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de emulsión y los pasos de enriquecimiento se realizaron con el *Ion One Touch Template kit (Life Technologies)*.

La secuenciación de las librerías de amplicones se hizo con el sistema *Ion Torrent PGM* con 316 chips y los códigos de barras con el kit *Ion Xpress Barcode adapter (Life Technologies)*. Para todas las reacciones de secuenciación se usó el kit de secuenciación *Ion Torrent PGM sequencing 200 v.2*, de acuerdo al protocolo recomendado por el fabricante.

Tras la secuenciación, los “*reads*” o lecturas fueron mapeados sobre el genoma humano de referencia v.19 (GrCh37) con el *Torrent Mapping Alignment Program (TMAP)*.

Las variantes en mononucleótidos y las pequeñas inserciones/deleciones (“*indels*”) se identificaron con el *Torrent Variant Caller (Life Technologies)* y con el *software NextGENe*[®] de *Softgenetics LLC* (State College P, USA).

Todas las mutaciones aisladas mediante la tecnología de secuenciación de nueva generación NGS (“*Next-generation sequencing technique*”) se confirmaron por secuenciación convencional con técnica de Sanger (166).

5.4.11. Determinaciones hormonales

Como se ha comentado en el apartado 3.1.2, para el diagnóstico del HH clásicamente se ha utilizado la determinación de los niveles de gonadotropinas plasmáticas y de esteroides sexuales: testosterona en niños y estradiol en niñas. Por definición, los esteroides sexuales se hallarán en niveles bajos o muy bajos y las gonadotropinas también, dado que no se producirá la respuesta fisiológica hipotálamohipofisaria normal con aumento de las mismas (Figura 3). Aunque ampliamente utilizado de forma clásica, el valor práctico del test de GnRH ha sido cuestionado, dado que puede no añadir información a la que dan los niveles basales de gonadotropinas en plasma determinadas por métodos ultrasensibles (inmunoquimioluminiscencia). En la actualidad, parece que estas técnicas de tercera generación ofrecen más sensibilidad para valorar el comienzo de la pubertad que el test de GnRH. Los datos hormonales en el momento del diagnóstico de HH se han obtenido a partir de los historiales clínicos de los pacientes, evaluándose los valores basales de testosterona libre y total en los varones y de 17- β -estradiol en las mujeres en fase folicular del ciclo menstrual. En todas las ocasiones se había recurrido al test dinámico de GnRH o de Luforán[®] (Gonadorelina), administrando un bolo de 100 μ g de GnRH y haciendo determinaciones seriadas de FSH y LH basales y a los 10, 20, 30, 45 y 120 minutos, por lo que el resultado positivo de este test también se valoró. Se considera un resultado positivo en el caso del HHn y del SK (HH de origen hipotalámico) un aumento progresivo en las concentraciones de FSH y LH hasta alcanzar un pico superior a 6-10 mUI/mL, lo cual indica que el defecto es hipotalámico

y que la parte hipofisaria del eHHG se encuentra intacta (12). Se utilizaron como parte de los criterios de inclusión los niveles por debajo del intervalo de normalidad en ambos sexos, tanto de los esteroides sexuales como de las gonadotropinas en condiciones basales, así como la positividad en el test de GnRH (Tabla 12).

Tabla 12. Valores de referencia en plasma de esteroides sexuales y gonadotropinas.

Hormonas plasmáticas	Valores de referencia en varones	Valores de referencia en mujeres
Testosterona directa (ng/dL)	275-850	-
17-β-Estradiol (pg/mL)	-	22-55
LH (mUI/mL)	-	2,9-8,7
FSH (mUI/mL)	1,7-8	6,4-10
Test de GnRH (Luforán®) (mUI/mL)	Pico de gonadotropinas >6	Pico de gonadotropinas >6

Laboratorio del Centre de Diagnòstic Biomèdic del Hospital Clínic de Barcelona.

<http://www.cdb.hospitalclinic.org> (catálogo de prestaciones) (215)

5.4.12. Resonancia magnética (RM)

Se obtuvo en todos los pacientes imagen mediante RM del encéfalo, de la región hipotálamo-hipofisaria y de las estructuras olfatorias (bulbos, tractos y surcos olfatorios). Se utilizó un equipo Symphony® 1.5 Tesla de SIEMENS (Erlangen, Alemania) usando un protocolo estandarizado para el análisis de las estructuras olfatorias, que incluyó:

- a) cortes sagitales de 5mm de grosor, balanceados en T1 “*spin-echo*” con un 10% de *gap* entre cortes; y cortes axiales de 5mm balanceados en T2 “*spin-echo*” con *gap* del 5%, con el fin de cubrir todo el cerebro para descartar patología orgánica a este nivel;
- b) exploración axial 3D CISS con reconstrucción de 2mm cubriendo la base de cráneo de las fosas craneales anterior y media;
- c) cortes coronales de 2mm balanceados en T2 “*fast spin-echo*” sin *gap* entre cortes y exploración 3D T1 con reconstrucciones de 1,5 mm para el estudio específico de los bulbos y tractos olfatorios.

Para la cuantificación de la alteración volumétrica de los bulbos olfatorios y de la profundidad de los surcos olfatorios, se ha utilizado una escala puntuada entre 0 y 2 (0 = normalidad; 1 = hipoplasia; 2 = aplasia), diseñada *ad hoc* en el Departamento de Radiodiagnóstico del Hospital Clínic de Barcelona (Joan Berenguer González, Jefe de Sección de Neuroradiología) que se ha aplicado a ambas estructuras, de forma separada para cada lado (Tabla 13).

Tabla 13. Cuantificación del tamaño de las estructuras olfatorias mediante RM.

	Izquierda	Derecha
Bulbo olfatorio	0-1-2	0-1-2
Surco olfatorio	0-1-2	0-1-2

Cada ítem se puntúa entre 0 y 2: 0 = normalidad; 1 = hipoplasia; 2 = aplasia.

5.4.13. Ecografía renal

Con el fin de descartar la presencia de malformaciones de la vía urinaria (agenesia renal unilateral o riñones en herradura), que pueden haber pasado desapercibidas clínicamente, se practicó un examen ultrasonográfico a los pacientes.

La agenesia renal unilateral se ha reportado en hasta el 30% de los pacientes con la forma KAL1 del SK (varones con herencia ligada al cromosoma X).

5.4.14. Otras exploraciones

El pie cavo (*pes cavus*) se ha descrito en algunas formas fenotípicas del SK. Se trata de una deformidad del pie con elevación de la bóveda o arco plantar y varo del talón (calcáneo desviado hacia dentro). Se detecta de forma sencilla con el pie descalzo en bipedestación por la falta de apoyo plantar de la zona central del pie (se apoya el talón y la parte anterior, quedando el centro sin apoyo).

El tórax excavado (*pectus excavatum*) también ha sido descrito en el SK. Consiste en la malformación del esternón y el torax, que se encoge en una concavidad central anterior. Puede asociar malformaciones cardiovasculares.

5.5. Análisis estadístico

El *software* utilizado para el análisis estadístico fue *IBM® SPSS® Statistics V.20* (NY, EEUU). Los estadísticos descriptivos se representan como media \pm desviación estándar (DE). La normalidad en la distribución de las variables se estimó por valores de asimetría y curtosis entre $\pm 0,5$ en el test de Kolmogorov-Smirnov. En la comparación de medias entre dos muestras independientes se aplicó la t de Student; cuando las variables no seguían una distribución normal o no presentaban igualdad de varianza se aplicó la U de Mann-Whitney. Para comparar variables categóricas se utilizó el test χ^2 ; cuando algún valor de las tablas de contingencia fue < 5 se utilizó el test exacto de Fisher. Para la comparación de medias entre tres grupos se utilizó el ANOVA. Para la correlación de variables numéricas de distribución normal se utilizó el test de Pearson. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Cuando $p < 0,001$ se ha señalado específicamente.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Distribución poblacional de la muestra

6.1.1. Clasificación del síndrome

6.1.2. Edad

6.2. Variables durante la pubertad

6.2.1. Edad en el momento del diagnóstico de HH

6.2.2. Existencia de pubertad espontánea

6.2.3. Factores de riesgo de hipogonadismo

6.2.4. Motivo de la primera consulta

6.2.4. Motivo de la primera consulta

6.3. Variables en relación al diagnóstico de la hiposmia

6.4. Factores de riesgo para hiposmia

6.5. Fertilidad

6.6. Antecedentes familiares relacionados con el HHn o el SK

6.7. Síntomas nasales relacionados con los trastornos olfativos

6.8. Exploración endoscópica nasal

6.9. Exploración de la cavidad oral y línea media craneofacial

6.10. Alteraciones neurológicas

6.11. Exploración de la audición

6.12. Olfatometría

6.13. Gustometría

6.14. Exploración instrumental de la obstrucción nasal

6.15. Exploración de la inflamación nasal

6.15.1. Óxido nítrico nasal

6.15.2. Prick-test cutáneo

6.16. Valoración radiológica de la ocupación sinusal

6.17. Valoración morfológica de las estructuras olfatorias por RM

6.18. Ecografía renal

6.19. Análisis genético

6.20. Estudios de calidad de vida

6.20.1. Cuestionario genérico SF-36

6.19.2. Cuestionario específico QOD

6. RESULTADOS

6.1. Distribución poblacional de la muestra

Los 30 pacientes seleccionados, se dividieron en dos grupos según el resultado del test olfatométrico BAST-24: normal (n=7) y alterado (n=23). El primer grupo reúne a los pacientes con HHn y el segundo, excluyendo a 1 paciente que asocia otros trastornos hormonales del eje hipotálamo-hipofisario, a los pacientes con SK (n=22).

En el grupo con SK se descartaron 4 pacientes por no poder completar el protocolo de estudio (falta de datos) y en el grupo con HHn se descartaron otros 3 pacientes por este mismo motivo (Figura 20).

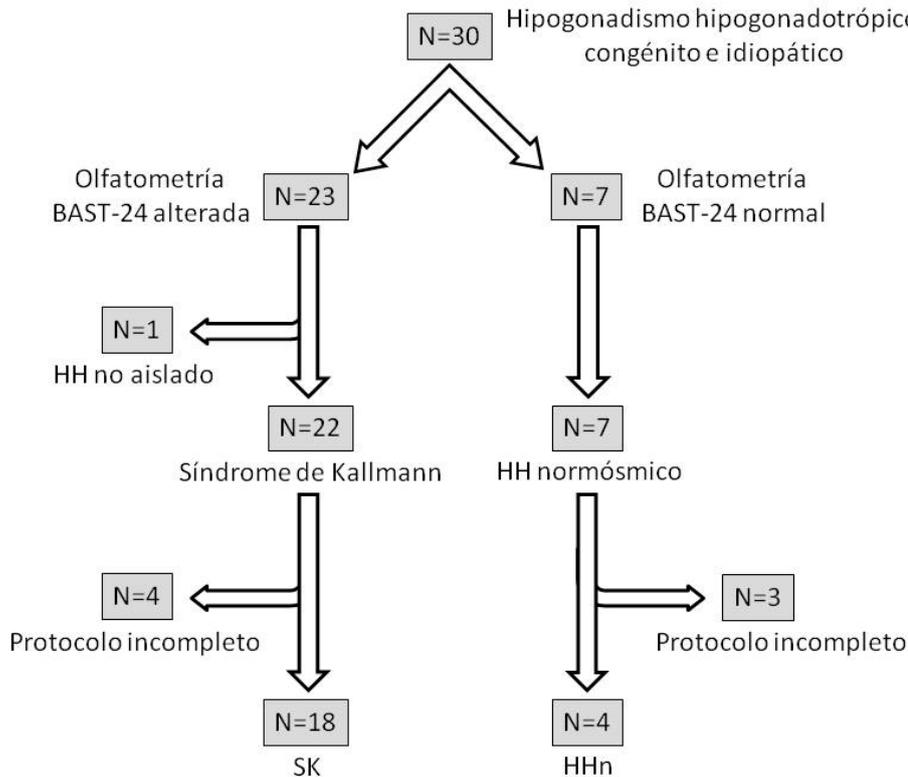


Figura 20. Población de estudio. Aplicación de los criterios de inclusión, clasificación y de exclusión

HH, hipogonadismo hipogonadotrópico; HHn hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico; SK, síndrome de Kallmann

Cabe destacar que en el paciente descartado entre los 23 que presentaron un BAST-24 alterado, por no cumplir uno de los criterios clásicos del SK (HH aislado), se aisló una mutación en uno de los genes relacionados con este síndrome.

6.1.1. Clasificación del síndrome

De los 22 pacientes incluidos en el estudio, 18 cumplieron los criterios clásicos del SK (HH más anosmia o hiposmia grave), mientras que 4 presentaban un olfato normal, por lo que se clasificaron como HHn. La distribución por sexos se muestra en la Figura 21.

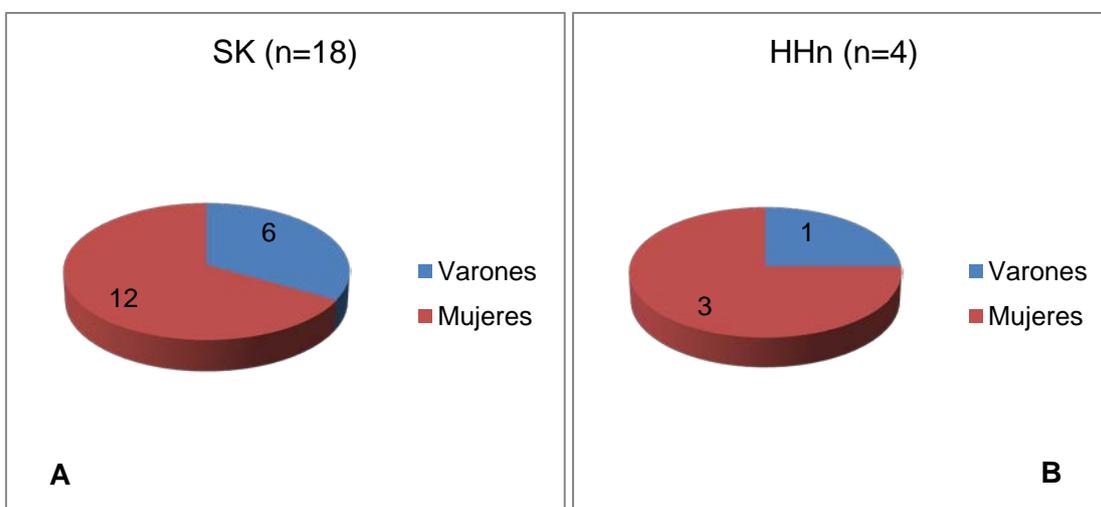


Figura 21. Distribución sindrómica por sexos de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito y aislado (n=22).
A. Pacientes con síndrome de Kallmann (SK)
B. Pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico normósico (HHn)

6.1.2. Edad

El rango de edad de los pacientes en el momento del estudio estaba comprendido entre 16 y 57 años, con una media de $33,3 \pm 13,2$ años (Figuras 22 y 23).

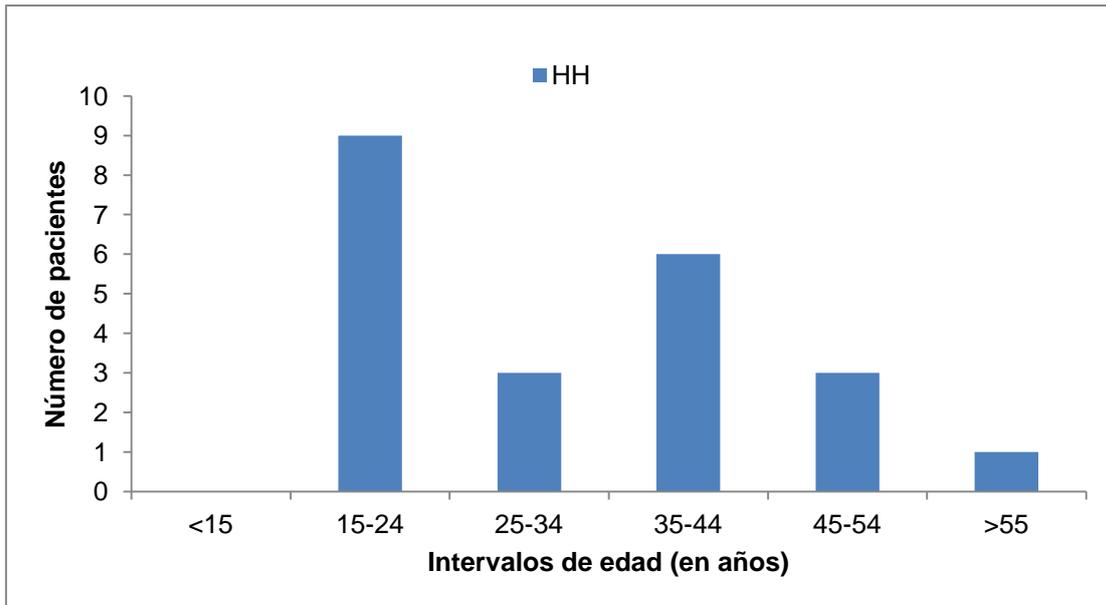


Figura 22. Distribución del grupo total de estudio con hipogonadismo hipogonadotrópico según intervalos de edad.
 Pacientes totales, n=22; HH, hipogonadismo hipogonadotrópico.

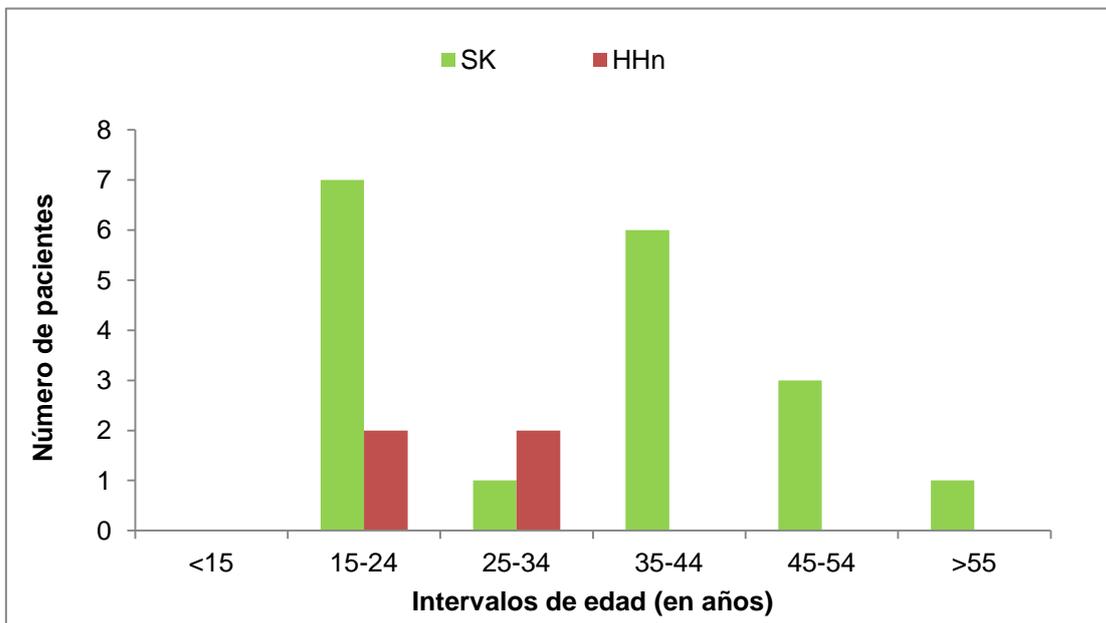


Figura 23. Distribución de los subgrupos de estudio con síndrome de Kallmann e hipogonadismo hipogonadotrópico normósxico según intervalos de edad.
 SK, síndrome de Kallmann (n=18); HHn, hipogonadotrópico normósxico (n=4)

6.2. Variables durante la pubertad

6.2.1. Edad en el momento del diagnóstico de HH

La edad en el momento del diagnóstico en el SK estuvo en un rango de 11 a 39 años. En el caso del HHn el rango fue de 13 a 18 años. La diferencia en la edad en que se produjo el diagnóstico de HH entre los pacientes con SK y HHn no fue significativa.

Entre las mujeres el diagnóstico de HH se realizó de media a los 17,5 años y entre los hombres a los 23,1 años de media, no siendo esta diferencia significativa (Tabla 14).

Tabla 14. Comparación de la edad en el momento del diagnóstico entre pacientes con síndrome de Kallmann e hipogonadismo hipogonadotrópico normósico y entre hombres y mujeres.

Síndrome	Edad diagnóstico HH	Sexo	Edad diagnóstico HH
SK (media ± DE)	20 ± 7,6	Mujeres (media ± DE)	17,5 ± 3,4
HHn (media ± DE)	16 ± 2,1	Hombres (media ± DE)	23,1 ± 11
p	0,285	p	0,547

6.2.2. Existencia de pubertad espontánea

Se presentó la pubarquia de forma espontánea en 5 de los 22 pacientes (22,72 %), todos ellos mujeres (4 con SK y 1 con HHn).

6.2.3. Factores de riesgo de hipogonadismo

Ninguno de los 22 pacientes con HH presentaba antecedentes de TCE, enfermedad tumoral del SNC, pérdida ponderal significativa o actividad física extrema que se pudieran relacionar con la aparición de un hipogonadismo.

6.2.4. Motivo de la primera consulta

En el conjunto de 22 pacientes con HH, los motivos de consulta más frecuentes en relación a este síndrome fueron el retraso puberal y la amenorrea primaria, seguidos de la alteración olfativa, el retraso del crecimiento y cardiopatía, dispareunia, ginecomastia y disfunción eréctil. Otros motivos de consulta añadidos secundariamente a los anteriores fueron la astenia, la criptorquidia y el micropene (1 caso cada uno) (Figura 24).

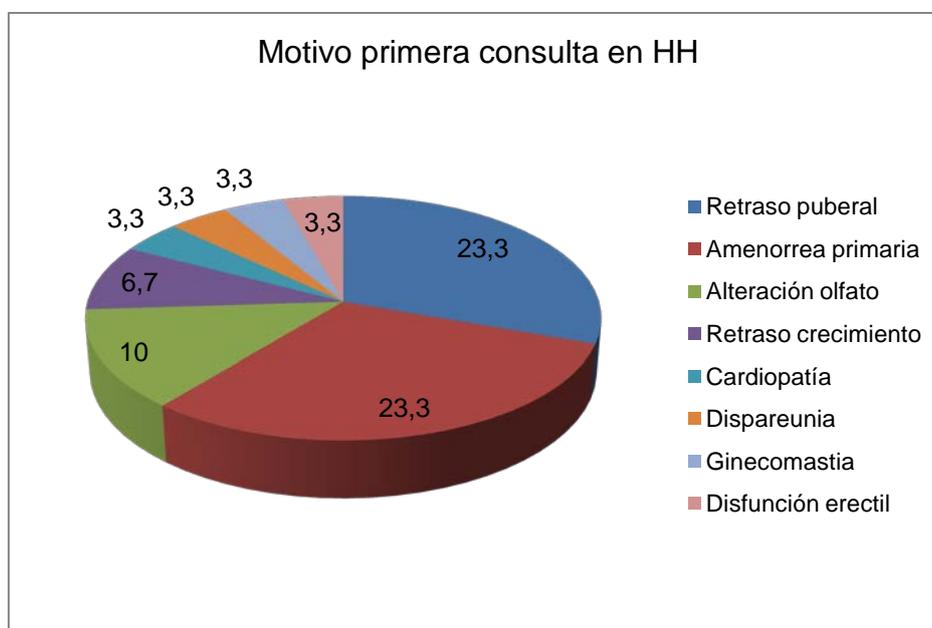


Figura 24. Motivo de la primera consulta por síntomas relacionados con el hipogonadismo hipogonadotrópico en el total de pacientes.

Resultados expresados en porcentaje. HH, hipogonadismo hipogonadotrópico (n=22).

Los dos motivos más frecuentes de primera consulta (retraso puberal y amenorrea primaria) coinciden entre los pacientes con SK y HHn, pero difieren el resto (Figura 25).

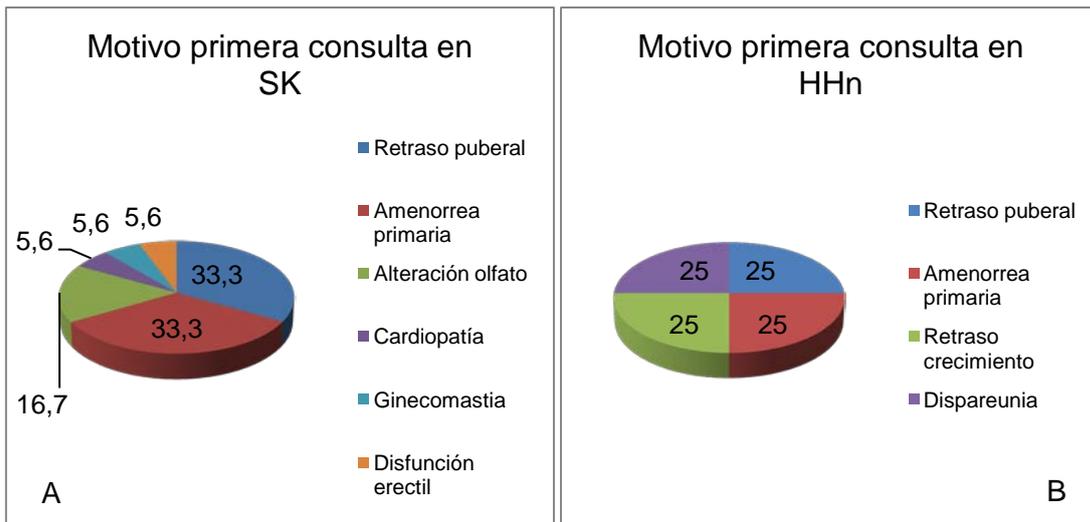


Figura 25. Motivo de la primera consulta por síntomas relacionados con el hipogonadismo hipogonadotrópico, desglosado por síndrome.

Resultados expresados en porcentaje.

A. Pacientes con síndrome de Kallmann (SK) (n=18)

B. Pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico normosmico (HHn) (n=4)

Los motivos más frecuentes de primera consulta en el total de pacientes con HH difieren entre sexos, siendo la amenorrea el más frecuente en mujeres (43,8%) y el retraso puberal el más frecuente en hombres (71,4%) (Figura 26). Cabe destacar que, entre los hombres, en ningún caso fue la alteración olfativa el primer motivo de consulta.

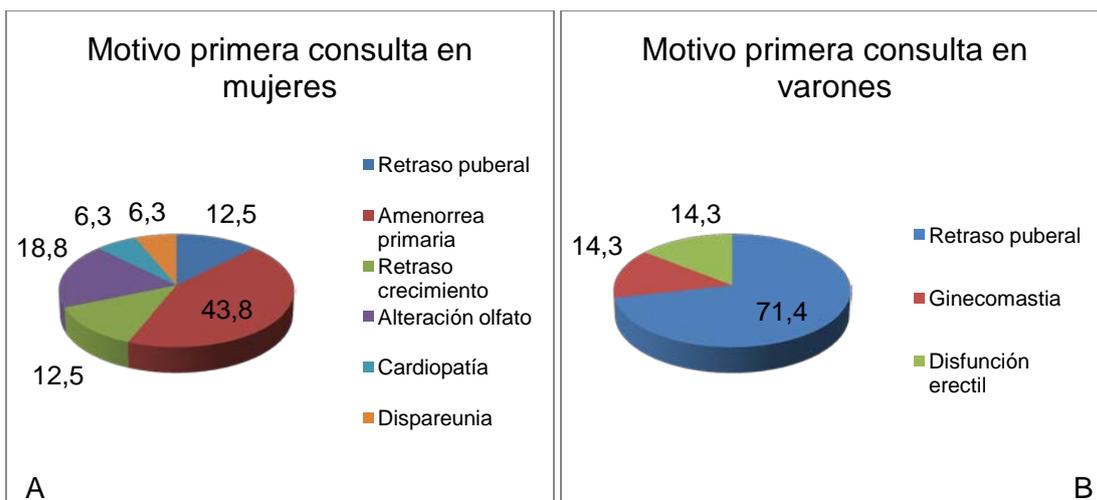


Figura 26. Motivo de la primera consulta por síntomas relacionados con el HH, desglosado por sexo.

Resultados expresados en porcentaje. A. Mujeres (n=15). B. Varones (n=7).

6.3. Variables en relación al diagnóstico de la hiposmia

De los 18 pacientes con SK, en 15 casos el diagnóstico de la alteración olfativa se sospechó en el entorno familiar, ya sea por parte del propio paciente como de los allegados (83,3%). El 16,7% restante advirtió su defecto olfativo tras la exploración olfatométrica. Comparando entre los varones y las mujeres, no existe diferencia significativa en cuanto a cuál de los dos grupos se percató en mayor proporción por sí mismo o su familia de que su olfato estaba alterado ($p=0,101$).

La edad a la que se produjo la sospecha de que el olfato estaba alterado se encuentra en un rango entre los 5 y los 39 años, con una media de $15,7 \pm 8,3$ años. La edad a la que se confirmó mediante olfatometría la hiposmia o anosmia fue de media los $24,8 \pm 14,5$ años. La diferencia en la edad en la que los hombres con SK y las mujeres con SK tuvieron conciencia de su defecto olfativo no fue significativa ($p=0,606$).

Por el contrario, sí que es significativa la diferencia entre la edad de sospecha de la hiposmia y la edad a la cual ésta se confirmó por un método olfatométrico ($p=0,033$).

6.4. Factores de riesgo para hiposmia

De los 22 pacientes con HH, solamente 2 se diagnosticaron de rinitis alérgica. Ambos presentaron un resultado normal en la olfatometría BAST-24, por lo que fueron asignados al grupo de HHn y no al de SK.

Ninguno de los pacientes del estudio se diagnosticó de poliposis nasal ni de otras formas de rinosinusitis crónica. Solamente un paciente estaba diagnosticado de asma bronquial, pero pertenecía al grupo de los HHn.

El único antecedente quirúrgico sobre estructuras del área otorrinolaringológica que se presentó fueron 5 casos de adenoidectomía en la infancia (3 en pacientes con SK y 2 con HHn). Ninguno de los pacientes presentaba antecedentes de cirugía sobre áreas

anatómicas rinosinuales de los que se valoraron como posibles causantes de alteración olfativa yatrógena (septoplastia, rinoplastia, cirugía endoscópica nasosinusal o de base de cráneo).

En cuanto al hábito tabáquico, el 78,2% de los pacientes con HH no eran fumadores. Del 21,8% restante (5 pacientes), solo 1 caso superaba los 17 paquetes/año (con 84 paquetes/año). Entre los pacientes con SK y, por tanto, con pérdida del olfato, había 4 fumadores: uno de ellos es el paciente con un índice tabáquico de 84 paquetes/año; los 3 restantes eran fumadores esporádicos (índices tabáquicos de 3, 5 y 17 paquetes/año) (Tabla 15).

Tabla 15. Número de pacientes que presentan factores de riesgo de hiposmia según el síndrome en que se encuadra su hipogonadismo hipogonadotrópico: síndrome de Kallmann o hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico.

Síndrome	RA	PN	RSC	Asma	IQ nasal	Tabaco
SK, n=18 (%)	0	0	0	0	0	4 (22%)
HHn, n=4 (%)	2 (50%)	0	0	1 (25%)	0	1 (25%)

RA, rinitis alérgica; PN, poliposis nasal; RSC, rinosinusitis crónica; IQ, intervención quirúrgica; SK, síndrome de Kallmann; HHn, hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico.

6.5. Fertilidad

El 36% de los pacientes con HH había tenido hijos en el momento del estudio. Todos ellos presentaban un SK (3 varones y 5 mujeres).

6.6. Antecedentes familiares relacionados con el HHn o el SK

El 87,7% de los pacientes con HH no tenía antecedentes familiares de infertilidad en 3 generaciones, incluyendo la suya y las dos anteriores. Los 3 pacientes que los tenían, presentaban un SK.

En cuanto al retraso puberal, el 43,5% de los pacientes tenían algún antecedente entre los mismos familiares (9 pacientes con SK y 1 con HHn).

Un 26,1% de los pacientes totales tenían algún antecedente familiar de trastornos olfativos de la suficiente entidad como para haber trascendido. Los 6 casos se trataban de pacientes con SK (Tabla 16).

Tabla 16. Número de pacientes que presentan antecedentes familiares de trastornos asociados al hipogonadismo hipogonadotrópico según el síndrome en que se encuadran: síndrome de Kallmann o hipogonadismo hipogonadotrópico normósico.

Síndrome	Infertilidad	Retraso puberal	Trastornos del olfato
SK, n=18 (%)	3 (16,6%)	9 (50%)	6 (33%)
HHn, n=4 (%)	0	1 (25%)	0

6.7. Síntomas nasales relacionados con los trastornos olfativos

Ni la obstrucción nasal subjetiva, ni la rinorrea, ni los estornudos en salva, ni el picor nasal ni la hiposmia subjetiva estuvieron presentes en ningún paciente con HHn (todos puntuaron 0=ausente en la escala de síntomas).

La obstrucción nasal subjetiva se presentó en 3 pacientes con SK, puntuando todos ellos con el valor 1=leve. Dos pacientes con SK presentaban rinorrea, ambos puntuando el valor 1=leve. Los estornudos en salva los presentaban 4 pacientes con SK, todos con el valor 1=leve; media 0,22. El picor nasal fue referido por 4 pacientes con SK, todos ellos puntuaron con 1=leve. La hiposmia subjetiva fue referida por todos los pacientes con SK, 11 de ellos la puntuaron como 3=grave, 6 pacientes como 2=moderada y 1 paciente como leve=1. La media de la puntuación para la hiposmia en la escala EVA de 0 a 100 fue de 75,94 en los pacientes con SK y de 9,5 en los pacientes con HHn. Las únicas

diferencias significativas para todos estos síntomas entre SK y HHn se hallaron en la puntuación de la hiposmia en la escala Guttman y en la EVA de hiposmia (Tabla 17).

Tabla 17. Puntuación media en las escalas de síntomas nasales según el síndrome de hipogonadismo hipogonadotrópico.

Síndrome	Obstrucción nasal	Rinorrea	Estornudos en salva	Picor nasal	Hiposmia	EVA hiposmia
SK, n=18 (media ± DE)	0,17 ± 0,38	0,11 ± 0,32	0,22 ± 0,42	0,22 ± 0,42	2,56 ± 0,61	75,94 ± 26,6
HHn, n=4 (media ± DE)	0	0	0	0	0	9,5 ± 9,39
p	ns	ns	ns	ns	0,001	0,002

Los 5 síntomas son evaluados según escala de Guttman de 0 a 3 (0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=grave). La hiposmia, además, se evalúa según EVA (escala visual analógica) de 0 a 100mm, siendo 0 el valor mínimo de intensidad y 100 el valor máximo.

(ns, diferencia no significativa)

En el subgrupo con SK, comparamos los resultados entre sexos para las puntuaciones de la escala de síntomas en hiposmia (entre 0 y 3) y para la escala EVA de hiposmia (entre 0 y 100mm). Ni en la escala del síntoma hiposmia ni en la escala EVA hubieron diferencias entre sexos (Tabla 18).

Tabla 18. Puntuación en la escala de síntomas para la hiposmia y en la escala EVA de hiposmia según el sexo, en pacientes con síndrome de Kallmann.

	Hombres	Mujeres	p
Escala del síntoma hiposmia (0 – 3), media ± DE	2,50 ± 0,5	2,58 ± 0,6	0,647
Escala EVA de hiposmia (0-100mm), media ± DE	73,83 ± 31,3	77 ± 25,3	0,673

6.8. Exploración endoscópica nasal

En 21 casos la mucosa nasal se consideró normal, en 1 caso hiperémica (correspondiente a un HHn) y en ningún caso edematosa.

Ninguno de los 22 pacientes presentó hipertrofia turbinal, secreciones purulentas en el meato medio ni poliposis nasal.

En cuanto a la dismorfia septal nasal, la presentaron 3 de los 18 pacientes con SK y 3 de los 4 pacientes con HHn. En ninguno de los 6 casos esta desviación septal se consideró grave (Tabla 19).

Tabla 19. Evaluación de la exploración endoscópica nasal, según el síndrome de HH.

Síndrome	Aspecto mucosa	Hipertrofia turbinal	Secreciones purulentas	Poliposis nasal	Dismorfia septal
SK(n=18)	18 normal (100%)	0	0	0	15 normal(83,3%) 3desviado(16,7%)
HHn(n=4)	3 normal (75%) 1 hiperémica (25%)	0	0	0	1 normal (25%) 3 desviado (75%)
p	0,06	ns	ns	ns	0,01

6.9. Exploración de la cavidad oral y línea media craneofacial

En 16 pacientes (72,7 %) con HH la exploración fue normal. En 6 de ellos (27,3%) se halló una o más anomalías de las asociadas con el SK. Todos los pacientes con anomalías palatodentales y craneofaciales pertenecían al grupo con SK. Las malformaciones halladas fueron: 3 casos de agenesia dental única o múltiple, 3 casos de paladar ojival, 1 caso de malposición dental y uno de malformación craneofacial (braquicefalia) (Figura 27). Dos de los pacientes presentaron simultáneamente dos malformaciones.

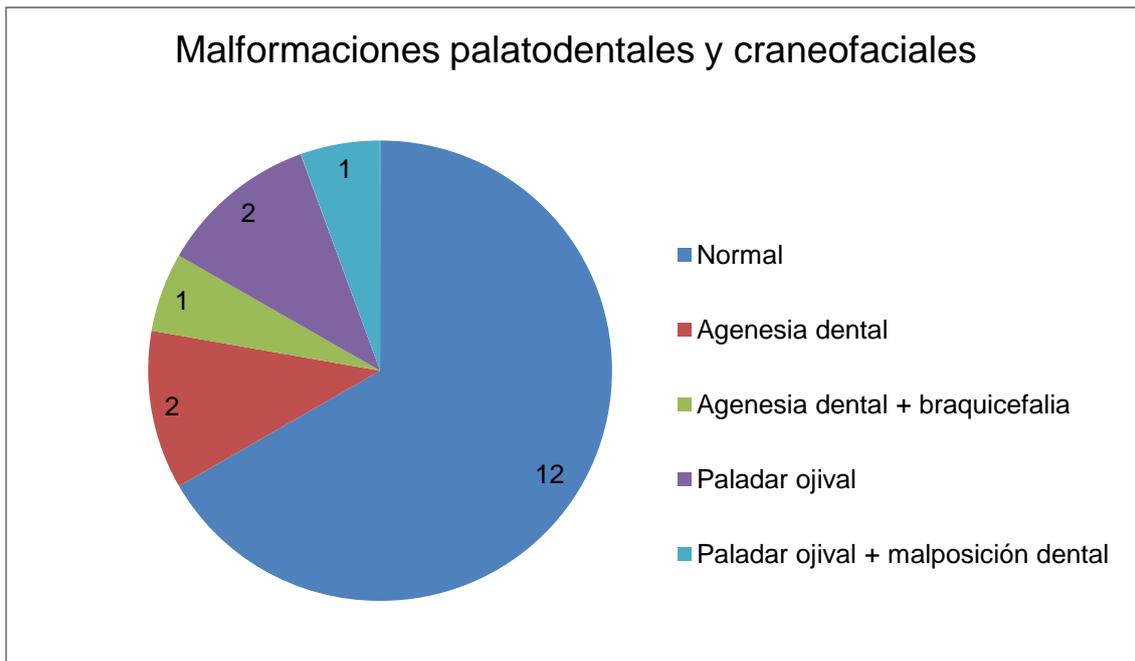


Figura 27. Malformaciones a nivel craneofacial y palatodental asociadas al síndrome de Kallmann.

Número de pacientes; todos pertenecientes al grupo con síndrome de Kallmann (n=18).

6.10. Alteraciones neurológicas

Ninguno de los 22 pacientes con HH presentó sincinesias bimanuales, alteraciones en la exploración de signos de patología cerebelosa, nistagmo espontáneo ni discromatopsia en el test de los colores de Ishihara.

6.11. Exploración de la audición

Solamente 2 de los pacientes (ambos en el grupo de SK) presentaron hipoacusia en la exploración audiométrica tonal liminar, un 11,1% de los pacientes con SK. En ambos casos se trataba de una hipoacusia de tipo neurosensorial.

El primero de ellos era una mujer con un promedio entre 500 y 4000 Hz de UCA a 23,75 dB en el oído derecho y a 31,25 dB en el oído izquierdo; por tanto hipoacusia neurosensorial leve bilateral.

El segundo era un varón con promedio a 52,5 dB en oído derecho y a 41,25 dB en oído izquierdo; se clasificó como hipoacusia neurosensorial moderada bilateral.

Dado que ninguno de los dos pacientes superaba los 55 años de edad (54 y 17 respectivamente), se consideró que su hipoacusia no era atribuible a presbiacusia fisiológica.

6.12. Olfatometría

El diseño de nuestro estudio pretende comparar los resultados olfatométricos de los dos subgrupos, SK y HHn, con la población general sana.

La cohorte que se eligió como grupo control sano consta de 30 individuos, aparejados por franja de edad con nuestro grupo de estudio (entre 15 y 55 años) y compuesto por 20 mujeres y 10 hombres, para guardar similitud con la proporción existente en el grupo estudiado (66,7% mujeres y 33,3% hombres). Dicha cohorte forma parte del estudio de validación de los resultados en población sana del test BAST-24 (58).

Los parámetros que se han tenido en cuenta para realizar las comparaciones son los siguientes: detección (DT) de los odorantes; memoria (MEM) o capacidad de recordar el olor, sin necesariamente reconocerlo; y acierto en la identificación forzada (ID) entre cuatro posibles opciones. Cada uno de estos parámetros se ha expresado como un porcentaje que traduce la puntuación de 0 a 20, equivaliendo el 20 al 100%.

Se analiza en primer lugar la olfatometría realizada de forma bilateral simultánea, es decir, explorando ambas fosas nasales a la vez, sin obstruir ninguna de las dos.

Los pacientes con HHn han presentado mejores puntuaciones que la población general en los tres parámetros evaluados: DT 100%, MEM $91,2 \pm 8,5\%$ e ID $82,5 \pm 10,4\%$. La diferencia, en ninguno de los tres casos ha sido estadísticamente significativa.

Los pacientes con SK han presentado peores puntuaciones en los tres parámetros evaluados que la población general: DT $45,5 \pm 44,7\%$, MEM $32,2 \pm 36,8\%$ e ID $22,7 \pm 26,9\%$. La diferencia, en los tres casos ha sido estadísticamente significativa, con $p < 0,001$. Obsérvese la amplitud en los tres casos de las medidas de dispersión, hecho que será discutido más adelante (Figura 28).

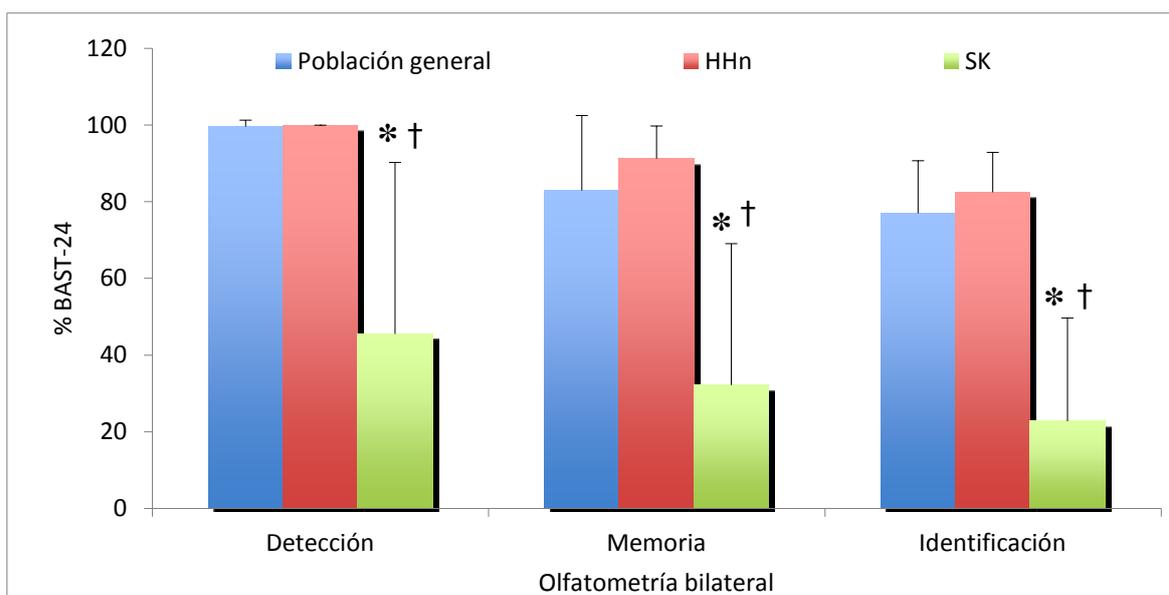


Figura 28. Olfatometría bilateral simultánea.

Ambas fosas nasales exploradas a la vez. Porcentaje obtenido en los tres parámetros representados del test BAST-24. (* $p < 0,001$, SK respecto a HHn; † $p < 0,001$ SK respecto a población general). SK, síndrome de Kallmann; HHn, hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico.

En segundo lugar se analizan los resultados olfatométricos de la exploración realizada de forma consecutiva, tapando una fosa nasal para explorar la contralateral. Se pretende comprobar, por un lado si existe diferencia entre los parámetros olfatométricos obtenidos para cada fosa nasal y, por otro si cada fosa nasal de los pacientes de nuestro grupo de estudio presenta diferencia significativa con la cohorte del grupo control.

En los pacientes SK, aunque en detección no se establecen diferencias entre los dos lados, si que se encuentra significación en la diferencia para la memoria y la

identificación forzada (Figura 29). La comparación entre fosas nasales en el subgrupo de pacientes con HHn no muestra diferencia significativa en las puntuaciones obtenidas en ninguno de los tres parámetros (Figura 29).

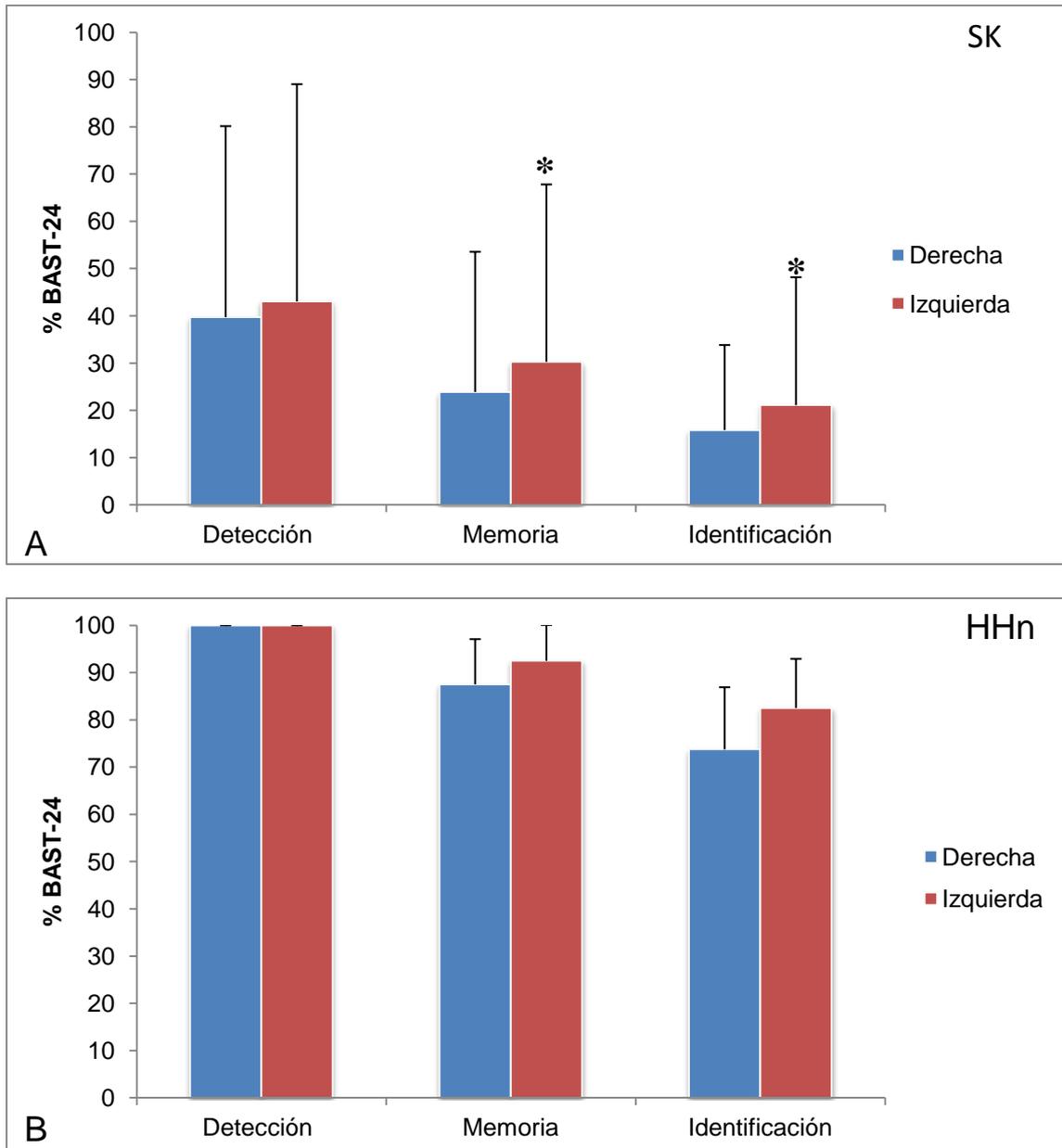


Figura 29. Olfatometría de ambas fosas nasales por separado en pacientes con síndrome de Kallmann y con hipogonadismo hipogonadorópico normósxico.

Panel A. Pacientes con síndrome de Kallmann.

(*= $p < 0,05$; fosa nasal derecha respecto a fosa nasal izquierda)

Panel B. Pacientes con hipogonadismo hipogonadorópico normósxico.

(*= $p < 0,05$; fosa nasal derecha respecto a fosa nasal izquierda)

SK, síndrome de Kallmann; HHn, hipogonadismo hipogonadorópico normósxico.

Debido a esta diferencia hallada entre los parámetros olfatométricos de cada fosa nasal en el subgrupo de pacientes con SK, se compara por separado los resultados de cada fosa nasal con los de la población general. Tanto en la fosa nasal derecha como en la izquierda se encuentra diferencia significativa en los tres valores entre los pacientes SK y la población general, pero no entre los HHn y la población general (Figura 30).

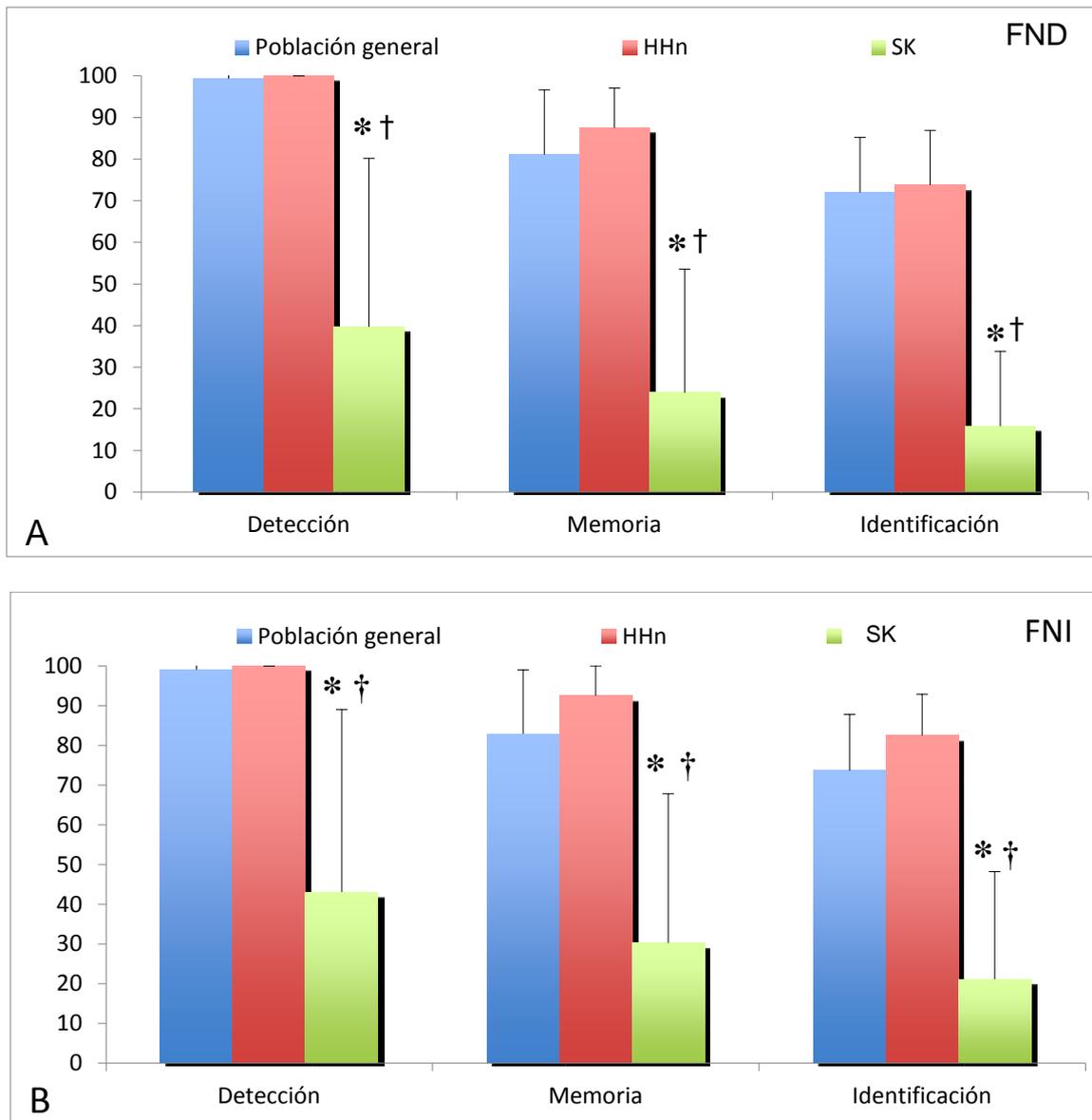


Figura 30. Olfactometría de las fosas nasales derecha e izquierda por separado.

Panel A: FND, fosa nasal derecha (* $p < 0,001$, SK respecto a HHn; † $p < 0,001$ SK respecto a población general).

Panel B: FNI, fosa nasal izquierda (* $p < 0,001$, SK respecto a HHn; † $p < 0,001$ SK respecto a población general).

HHn, hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico; SK, síndrome de Kallmann.

6.13. Gustometría

El estudio olfatométrico se completó con la gustometría química asociada al *test* BAST-24. Se compararon los dos subgrupos del estudio, SK y HHn, con los valores normales del grupo control de 120 sujetos sanos, obtenidos simultáneamente al estudio de validación del test BAST-24, para los parámetros de DT e ID de los cuatro gustos básicos: $100 \pm 1,8\%$ y $97,1 \pm 2,8\%$, respectivamente.

No se detectó diferencia significativa en ninguno de los dos parámetros evaluados (detección e identificación forzada) entre los pacientes de los dos subgrupos y el grupo control: HHn, DT 100% e ID 100%; SK, DT $98,6 \pm 5,8\%$ e ID $95,8 \pm 9,5\%$ (Figura 31).

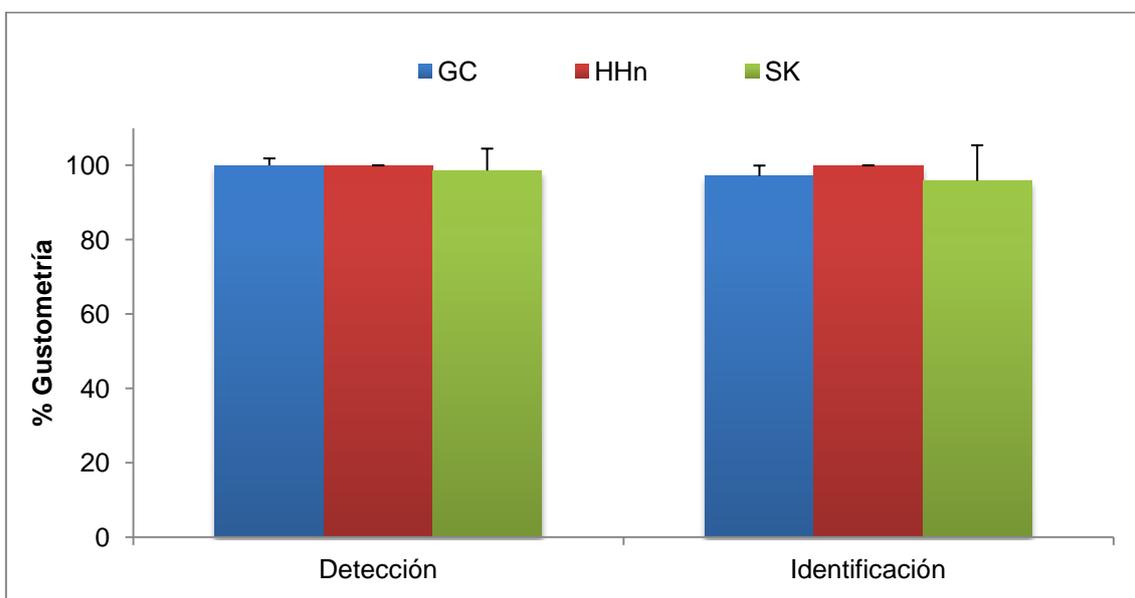


Figura 31. Gustometría química.

Detección e identificación forzada en el test de respuesta múltiple para los cuatro gustos básicos: dulce, salado, ácido y amargo. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos ni entre estos y el grupo control. GC, grupo control; HHn, hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico; SK, síndrome de Kallmann.

6.14. Exploración instrumental de la obstrucción nasal

Entre los 22 pacientes del estudio, a todos los cuales se les practicó una rinometría acústica, solamente 6 (27,3%) presentaron valores por debajo de la media de normalidad en el ATM de una o de las dos fosas nasales (0,47 cm² para las mujeres y 0,56 cm² para los varones). De estos 6 pacientes 3 eran varones y los otros 3 mujeres.

A los 6 pacientes comentados, se les practicó rinomanometría anterior activa, no presentando ninguno de ellos valores por debajo de la normalidad en cuanto a flujo aéreo nasal total medido a 150 Pa, teniendo en cuenta su sexo (Tabla 20).

Tabla 20. Exploración rinométrica y rinomanométrica de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. Número de pacientes que presentan valores inferiores a los normales.

Pacientes con HH (n=22)		ATM menor a la media normal en rinometría acústica	Flujo a 150 Pa menor a la media normal en rinomanometría
SK (n=18)	Mujeres con SK, n=12 (%)	3 (25%)	0
	Varones con SK, n=6 (%)	3 (50%)	0
HHn (n=4)	Mujeres con HHn, n=3	0	n.p.
	Varones con HHn, n=1	0	n.p.

ATM, área transversal mínima; n.p., no precisan (a los pacientes que presentaron valores normales de ATM de forma bilateral no se les practicó rinomanometría).

6.15. Exploración de la inflamación nasal

6.15.1. Óxido nítrico nasal

En los pacientes con SK (n=18) la media del ONn fue de $1146,28 \pm 795,6$ ppb, con un rango entre 155 y 2475 ppb. Entre los pacientes con HHn (n=4) la media fue de $1450 \pm 712,1$ ppb, con un rango entre 840 y 2480 ppb. La diferencia entre ambos grupos de pacientes no fue significativa ($p=0,419$) (Figura 32).

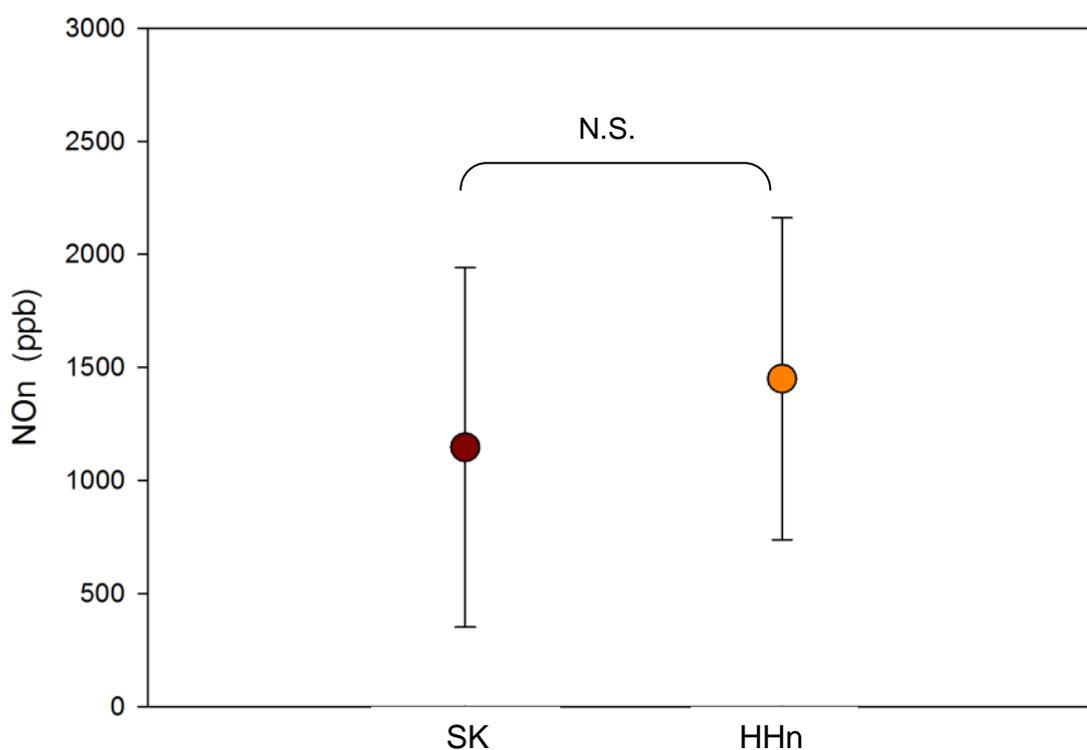


Figura 32. Concentración de óxido nítrico nasal, expresada en partes por billón, en los pacientes con síndrome de Kallmann y con hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico.

Valores expresados como media \pm DE (la dispersión de datos es mayor en los pacientes con síndrome de Kallmann, aunque la diferencia de medias no fue significativa; $p=0,419$).

SK, síndrome de Kallmann; HHn, hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico; NO_n, óxido nítrico nasal; ppb, partes por billón; N.S., no significativo.

6.15.2. Prick-test cutáneo

Del total de 22 pacientes con HH, 6 (27,3%) presentaron un prick-test positivo a uno o más de los aeroalergenos testados (3 de ellos presentaron multisensibilizaciones).

Entre los pacientes con SK, resultaron positivos 4 (22,2%) y entre los pacientes con HHn fueron 2 (50%) los positivos.

Estos datos se cruzaron con los obtenidos en las escalas Guttman de síntomas nasales de rinitis alérgica (obstrucción nasal, rinorrea, estornudos y picor nasal), resultando que solamente uno de los pacientes presentaba un grado leve de picor nasal y estornudos, por lo que se consideró que la positividad de las pruebas cutáneas no era relevante dado que no se acompañaba de clínica alérgica significativa (Tabla 21).

Tabla 21. Intensidad de los síntomas nasales de rinitis alérgica en los seis pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico que presentan positividad en las pruebas alérgicas cutáneas a aeroalergenos habituales.

Código paciente	Síndrome: SK o HHn	Obstrucción nasal	Rinorrea	Estornudos en salva	Picor nasal
1	SK	0	0	0	0
6	SK	0	0	0	0
8	SK	0	0	1	1
17	SK	0	0	0	0
19	HHn	0	0	0	0
21	HHn	0	0	0	0

Intensidad del síntoma: 0=Ausente; 1=Leve; 2=Moderada; 3=Grave

6.16. Valoración radiológica de la ocupación sinusal

La puntuación total en la escala de Lund-Mackay no excedió los 5 puntos, sobre un máximo de 24, en ninguno de los 22 pacientes con HH. La media en los pacientes con SK fue de $0,94 \pm 1,4$ puntos y en los pacientes con HHn fue de $0,25 \pm 0,5$ puntos. La diferencia entre ellas no fue significativa ($p=0,08$) (Figura 33).

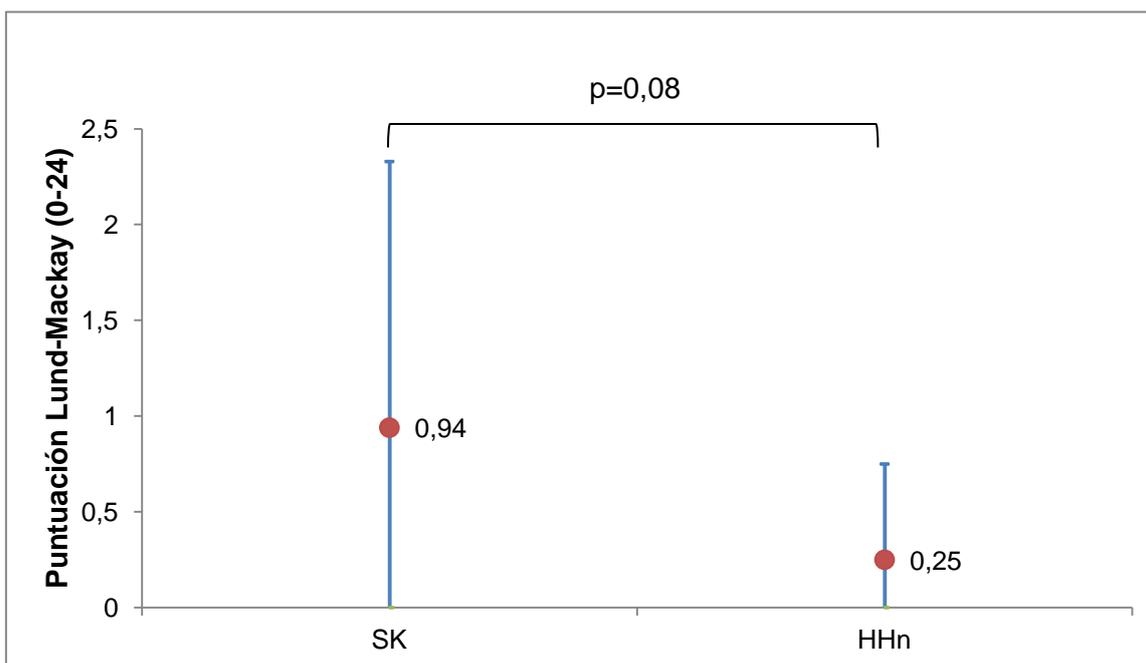


Figura 33. Valoración de la TC de senos paranasales según escala de Lund-Mackay.
 El resultado se expresa como la media de la puntuación total (ambos lados), sobre una escala de 0 a 24.
 SK, síndrome de Kallmann; HHn, hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico

6.17. Valoración morfológica de las estructuras olfatorias por RM

La escala establecida en nuestro protocolo para la valoración de la volumetría de los bulbos olfatorios y de la profundidad de los surcos olfatorios se puntuaba de la siguiente manera: 0=normalidad, 1=hipoplasia y 2=aplasia.

Todos los pacientes con HHn puntuaron 0 en ambos aspectos de la escala. Es decir, tanto los bulbos como los surcos olfatorios presentaron un aspecto normal en la RM.

Entre los pacientes con SK, la media para los bulbos olfatorios fue de 1,28 en el lado derecho y 1,22 en el lado izquierdo; y la media para los surcos olfatorios fue de 0,78 en el lado derecho y 0,72 en el lado izquierdo. Estas diferencias no fueron significativas (Tabla 22).

Tabla 22. Puntuación media obtenida en la escala de valoración radiológica para la resonancia magnética de bulbos y surcos olfatorios en los pacientes con síndrome de Kallmann.

Estructura olfatoria	Lado derecho	Lado izquierdo	p
Bulbo olfatorio, media ± DE	1,28 ± 0,7	1,22 ± 0,8	0,74
Surco olfatorio, media ± DE	0,78 ± 0,8	0,72 ± 0,7	0,78

Puntuación media (0-2): 0=normalidad; 1=hipoplasia; 2=aplasia

Para evaluar la relación entre el aspecto radiológico de los bulbos olfatorios y el resultado en el test olfatométrico, realizamos una comparación entre las puntuaciones obtenidas en el BAST-24 y el tamaño de los bulbos olfatorios reportado en la RM (normalidad, hipoplasia o aplasia), separado para cada fosa nasal. Los resultados fueron similares para ambas fosas nasales: las medias en DT, MEM e ID no fueron significativamente diferentes entre las fosas nasales, por separado, de la población general y los casos reportados con tamaño normal de bulbos olfatorios pero sí que hubo una diferencia significativa entre la población general y los pacientes con bulbos aplásicos o hipoplásicos (Figura 34).

La correlación entre la puntuación obtenida en la escala de RM de los bulbos olfatorios derecho e izquierdo y la puntuación alcanzada en el BAST-24 en los aspectos de DT, MEM e ID, se refleja en la Figura 35. Todas las correlaciones resultaron negativas, es decir, como mayor fue la puntuación en la escala de RM (tendencia a la aplasia) menor fue la puntuación en el BAST-24, con coeficientes de correlación $r \leq -0,5$ y con coeficientes de determinación R^2 entre 0,25 y 0,45.

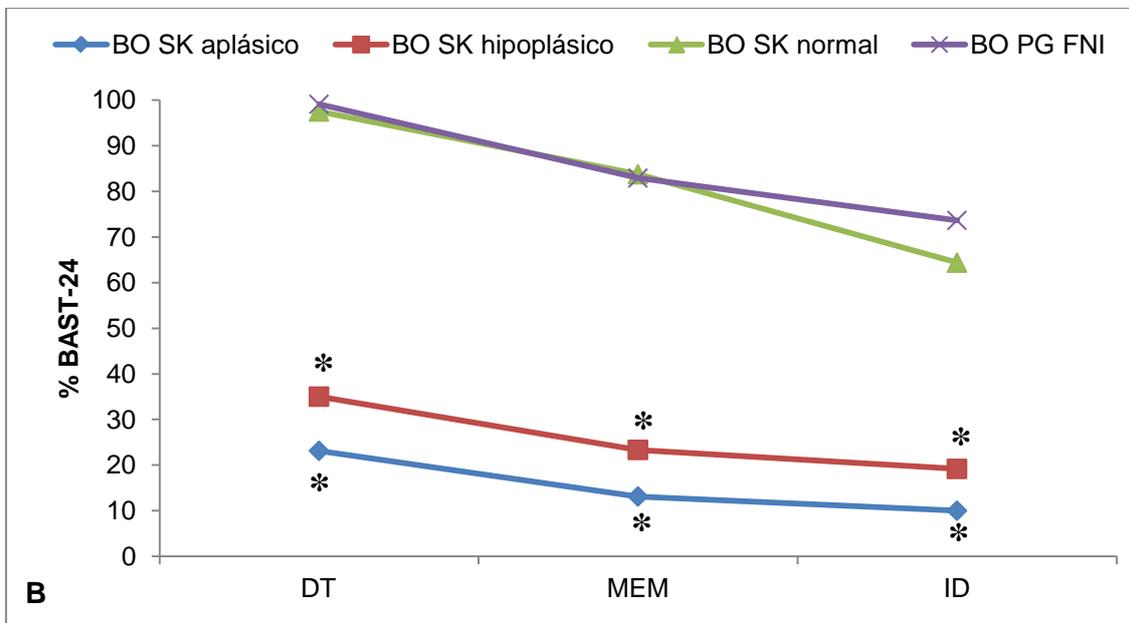
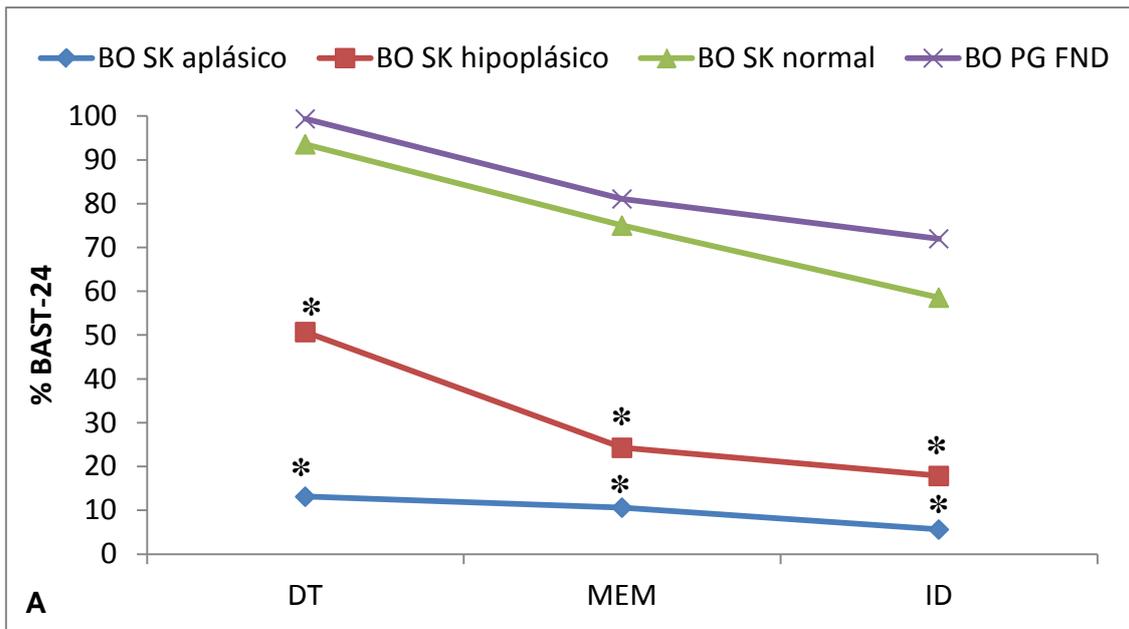


Figura 34. Olfatometría BAST-24 en pacientes con síndrome de Kallmann que presentan normalidad, aplasia o hipoplasia de los bulbos olfatorios en la resonancia magnética y en sujetos normales del grupo control (población general).

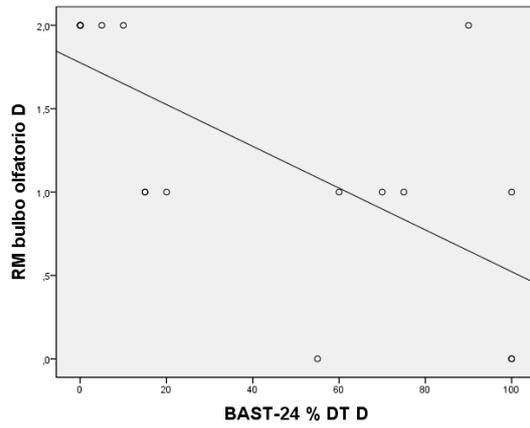
Panel A. Fosa nasal derecha. Panel B. Fosa nasal izquierda.

(Pacientes SK con aplasia de bulbo olfatorio respecto a PG; $*=p<0,05$)

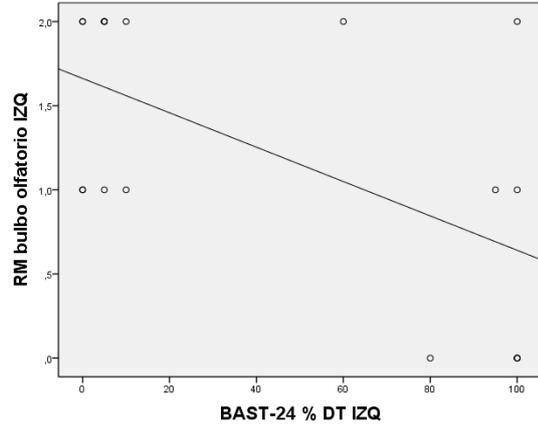
(Pacientes SK con hipoplasia de bulbo olfatorio respecto a PG; $*=p<0,05$)

(Pacientes SK con bulbo olfatorio normal respecto a PG; $*=p<0,05$)

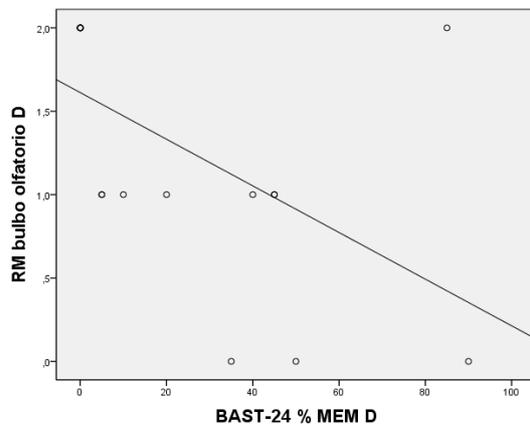
BO, bulbo olfatorio; PG, población general; FND, fosa nasal derecha; FNI, fosa nasal izquierda; DT, detección de olores; MEM, memoria o reconocimiento de olores; ID, identificación o acierto en el test de respuesta forzada; SK, síndrome de Kallmann



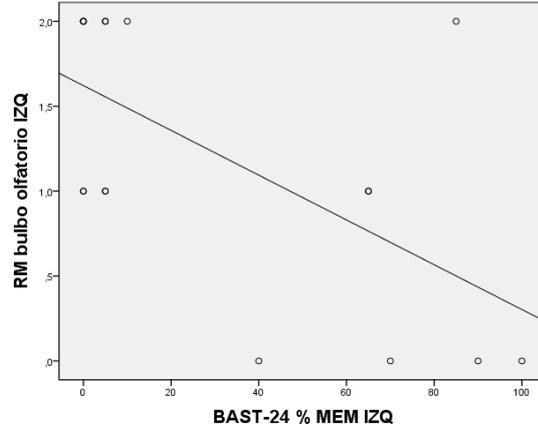
A $r = -0,674$; $p=0,002$; $R^2=0,45$



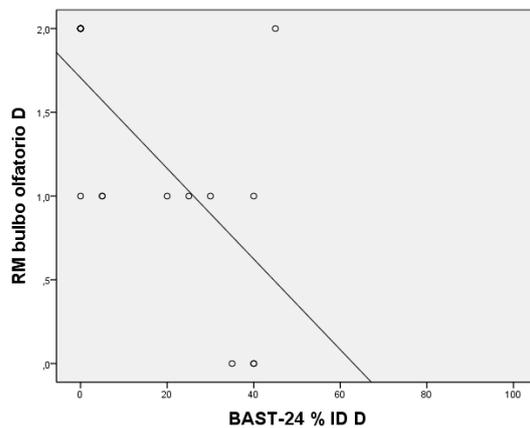
B $r = -0,581$; $p=0,011$; $R^2=0,33$



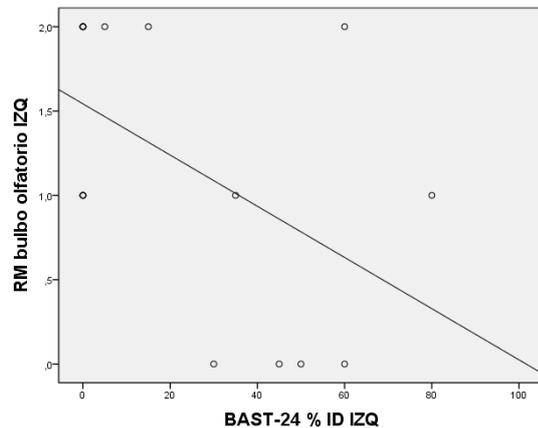
C $r = -0,552$; $p=0,018$; $R^2=0,30$



D $r = -0,612$; $p=0,007$; $R^2=0,37$



E $r = -0,648$; $p=0,004$; $R^2=0,42$



F $r = -0,509$; $p=0,031$; $R^2=0,25$

Figura 35. Correlación entre el tamaño de los bulbos olfatorios en resonancia magnética y la puntuación en la olfatometría BAST-24.

RM, resonancia magnética (0=normal, 1=hipoplasia, 2=aplasia); r , coeficiente de correlación; p , significación estadística; R^2 , coeficiente de determinación.

Paneles A, C y E: bulbo olfatorio derecho; Paneles B, D y F: bulbo olfatorio izquierdo.

De la misma manera, para evaluar la relación entre el aspecto radiológico de los surcos olfatorios y el resultado en el test olfatométrico, realizamos una comparación entre las puntuaciones obtenidas en el BAST-24 y la profundidad de los surcos olfatorios reportada en la RM (normalidad, hipoplasia o aplasia), separada para cada fosa nasal. Los resultados fueron similares para ambas fosas nasales: las medias en DT, MEM e ID fueron más bajas en ambas fosas nasales por separado que en la población general tanto en los casos reportados con profundidad normal, hipoplasia o aplasia de surcos olfatorios pero sólo hubo diferencia significativa entre la población general y los tres grupos de pacientes en ID, de forma bilateral (Figura 36).

La correlación entre la puntuación obtenida en la escala de RM de los surcos olfatorios derecho e izquierdo y la puntuación alcanzada en el BAST-24 en los aspectos de DT, MEM e ID, se refleja en la Figura 37. Todas las correlaciones resultaron negativas, es decir, como mayor fue la puntuación en la escala de RM (tendencia a la aplasia) menor fue la puntuación en el BAST-24, con coeficientes de correlación $r \leq -0,5$ en todos los casos (excepto en la correlación con MEM en el lado derecho) y con coeficientes de determinación R^2 entre 0,31 y 0,40 (excepto en el caso de MEM en el lado derecho; con $R^2=0,18$).

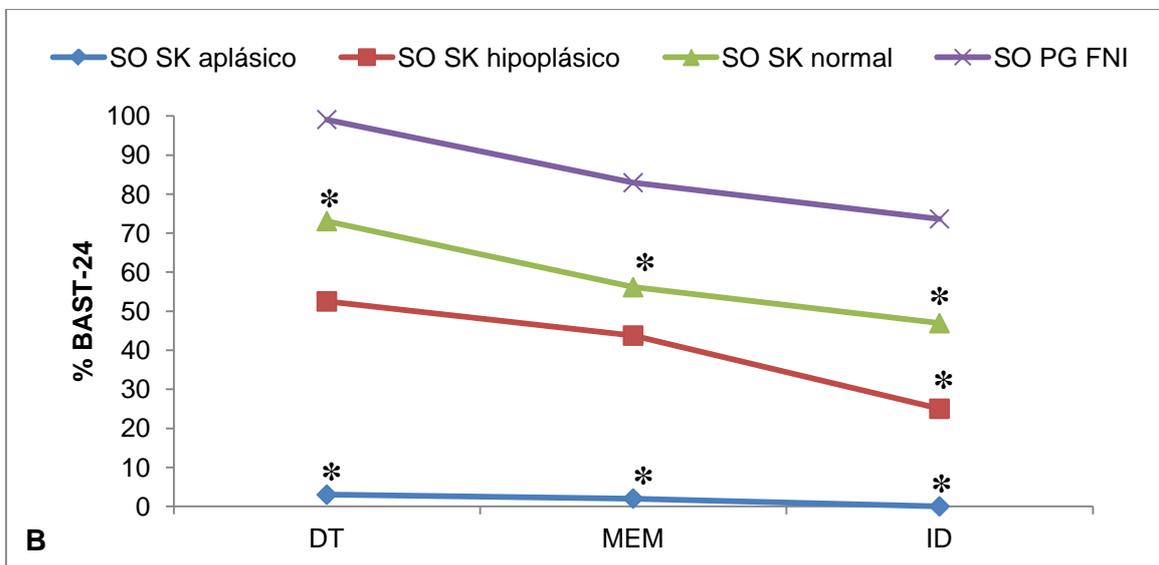
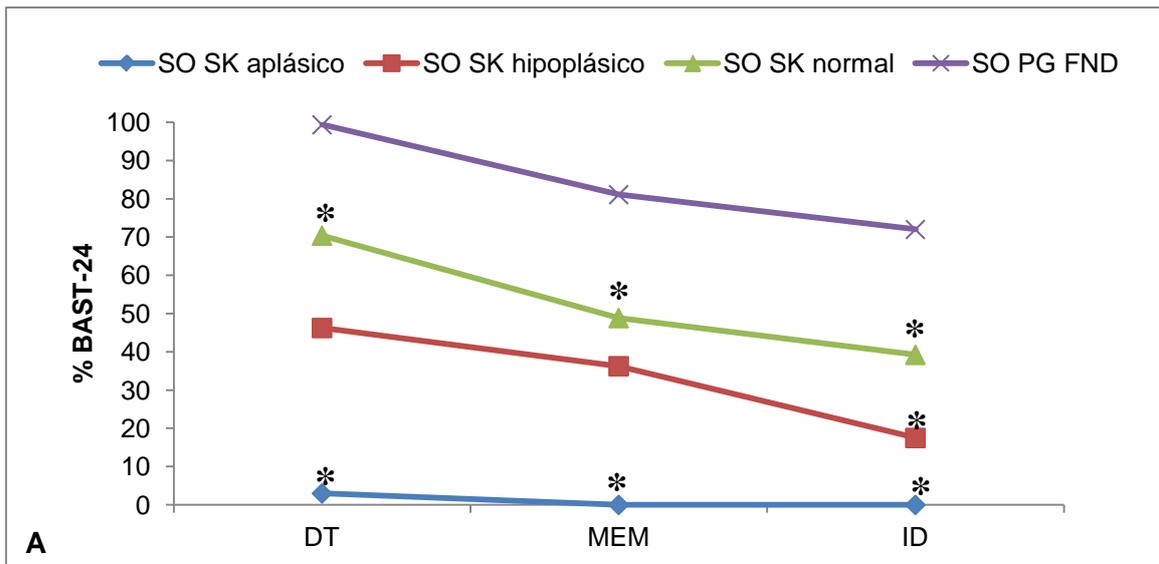


Figura 36. Olfatometría BAST-24 en pacientes con síndrome de Kallmann que presentan normalidad, aplasia o hipoplasia de los surcos olfatorios en la resonancia magnética y en sujetos normales del grupo control (población general).

Panel A. Fosa nasal derecha; Panel B. Fosa nasal izquierda.

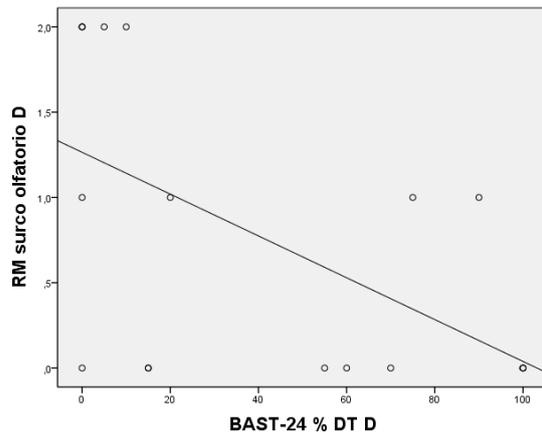
SO, surco olfatorio; PG, población general; FND, fosa nasal derecha; DT, detección de olores; MEM, memoria o reconocimiento de olores; ID, identificación o acierto en el test de respuesta forzada; SK, síndrome de Kallmann

(Pacientes SK con aplasia de surco olfatorio respecto a PG; $*=p<0,05$)

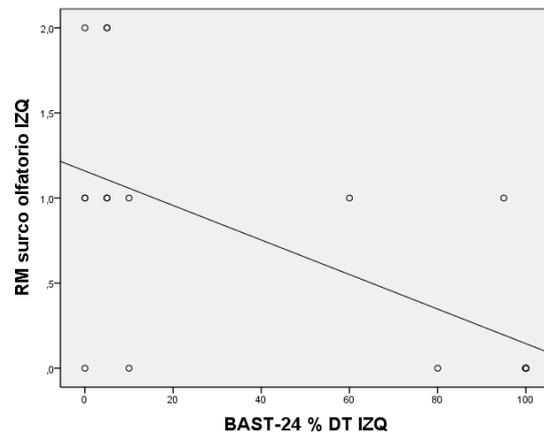
(Pacientes SK con hipoplasia de surco olfatorio respecto a PG; $*=p<0,05$)

(Pacientes SK con surco olfatorio normal respecto a PG; $*=p<0,05$)

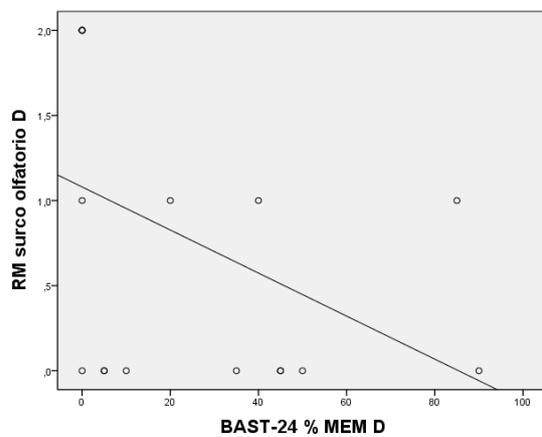
SO, surco olfatorio; PG, población general; FND, fosa nasal derecha; FNI, fosa nasal izquierda; DT, detección de olores; MEM, memoria o reconocimiento de olores; ID, identificación o acierto en el test de respuesta forzada; SK, síndrome de Kallmann



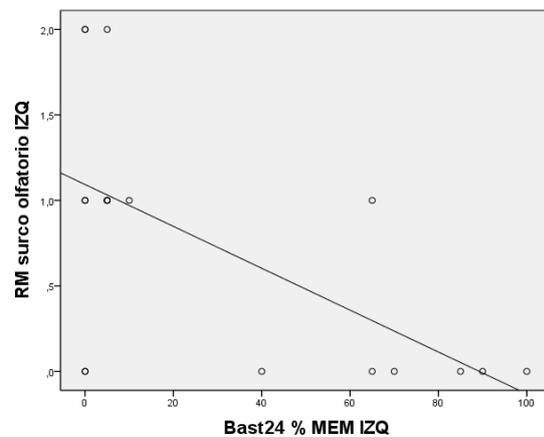
A $r = -0,565$; $p=0,015$; $R^2=0,31$



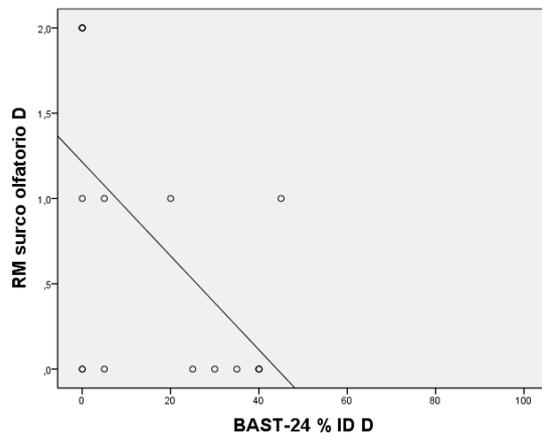
B $r = -0,62$; $p=0,006$; $R^2=0,38$



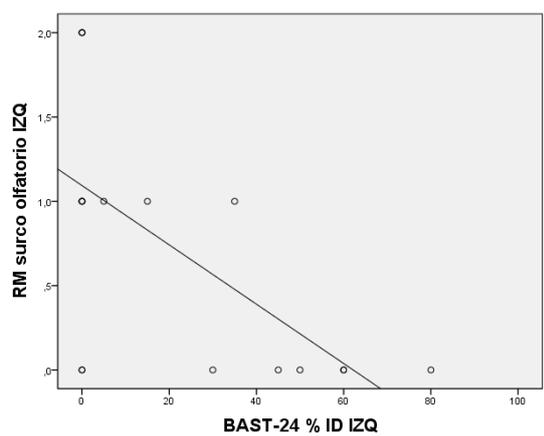
C $r = -0,428$; $p=0,077$; $R^2=0,18$



D $r = -0,61$; $p=0,007$; $R^2=0,37$



E $r = -0,564$; $p=0,015$; $R^2=0,31$



F $r = -0,63$; $p=0,005$; $R^2=0,40$

Figura 37. Correlación entre la profundidad de los surcos olfatorios en la resonancia magnética y la puntuación en la olfatometría BAST-24.

RM, resonancia magnética (0=normal, 1=hipoplasia, 2=aplasia); r, coeficiente de correlación; p, significación estadística; R^2 , coeficiente de determinación.

Paneles A, C y E: surco olfatorio derecho; Paneles B, D y F: surco olfatorio izquierdo.

6.18. Ecografía renal

En todos los pacientes, el resultado de la ecografía renal fue normal: no se apreció riñones fundidos en herradura ni hipoplasia o agenesia renal unilateral. Este último hallazgo se relaciona en especial con la forma KAL1.

6.19. Análisis genético

En el total del grupo estudiado (n=30) se han aislado hasta el momento 7 mutaciones, en los genes *KAL1*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2* (2 pacientes), *SEMA3A* y *GNRHR*. Las muestras de ADN se han preservado y son reanalizadas por técnicas de secuenciación NGS (*Next Generation Sequencing*) cuando son descritos nuevas mutaciones o nuevos genes en relación con el SK. Cabe destacar que al inicio del estudio, en el año 2006, solamente se conocían dos genes relacionados con el SK: *KAL1* y *FGFR1*; en la actualidad son 15 los genes conocidos.

Nomenclatura de las mutaciones en la secuencia aminoacídica de una proteína:

Cada aminoácido se representa por su clave de una letra en mayúscula: A (alanina), C (cisteína), D (ácido aspártico), E (ácido glutámico), F (fenilalanina), G (glicina), H (histidina), I (isoleucina), K (lisina), L (leucina), M (metionina), N (asparagina), P (prolina), Q (glutamina), R (arginina), S (serina), V (valina), W (treonina), Y (tirosina). La letra X se reserva para marcar la presencia de un codón finalizador. Para indicar la posición de un residuo, los aminoácidos se numeran comenzando por la metionina de inicio, y la cifra de posición se coloca tras la letra correspondiente al primer aminoácido implicado. Una sustitución se designa colocando el número de posición entre el aminoácido sustituido y el aminoácido de reemplazo. Por ejemplo, Q234R indica que la glutamina de la posición 234 ha sido sustituida por una arginina,

y Q234X indica que la glutamina de la posición 234 ha sido sustituida por un codón finalizador. Una eliminación se designa con la abreviatura “del” (del inglés *deletion*) tras el o los aminoácidos eliminados y su posición. Por ejemplo, R234del indica la eliminación o deleción de la arginina situada en la posición 234, y C38_M40del indica la eliminación de tres aminoácidos: los comprendidos entre la cisteína de la posición 38 y la metionina de la posición 40, ambos inclusive. Cuando la deleción implica a una región no transducida del ARNm (UTR, *untranslated region*) se indica con la posición de los nucleósidos afectados y sus iniciales de nomenclatura, por ejemplo 3'UTR 937-947delTTTTTAAACCC, puesto que no codifican para ningún aminoácido, teniendo otras funciones (poliadenilación, aumentar la eficiencia de la transducción, localización y estabilización del ARNm).

Mutaciones identificadas en el grupo de estudio (Tabla 23)

a) Gen *KALI*

Se ha aislado la mutación R423X (arginina en posición 234 sustituida por un codón de finalización) en el gen *KALI*, localizado en el brazo corto del cromosoma X (*locus*: Xp22.3), en un varón con fenotipo de SK que presenta obesidad mórbida e hiperinsulinismo.

b) Gen *FGFR1*

La sustitución R250W (arginina sustituida por treonina en la posición 250 del gen *FGFR1*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 8; *locus*: 8p12), se ha identificado en una mujer con SK que presenta una cardiopatía congénita (comunicación interauricular

tipo *ostium secundum*) que había sido intervenida antes de la realización del presente estudio, agenesia de piezas dentales y braquicefalia. Esta mutación fue descrita por vez primera en esta paciente e incluida en un estudio multicéntrico con otros 140 pacientes afectados de SK (172).

c) Gen *PROK2*

Se ha identificado la sustitución H104Y (histidina sustituida por tirosina en la posición 104 del gen *PROK2*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 3; *locus*: 3p13), en un varón con SK que presenta paladar ojival, malposición de piezas dentales, hipoacusia neurosensorial bilateral y *pectus excavatum*.

d) Gen *PROKR2*

La sustitución L173R (leucina sustituida por arginina en la posición 173 del gen *PROKR2*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 20; *locus*: 20p12.3), se ha aislado en 2 mujeres con SK.

La primera de ellas, de 43 años de edad en el momento del estudio, sufría una grave osteoporosis debido a su hipogonadismo.

La segunda paciente presentaba paladar ojival y una hipoacusia neurosensorial bilateral. Ambas pacientes, así como el varón anteriormente citado con una mutación en *PROK2*, fueron incluidas en un estudio multicéntrico con otros 54 pacientes que demostró que los rasgos fenotípicos no-olfativos y no-reproductivos son exclusivos de las mutaciones monoalélicas en estos dos genes (216).

e) Gen *GNRHR*

Una paciente mujer con HH y una alteración olfativa moderada (más grave en identificación de los olores y acierto en el test de respuesta múltiple que en detección) y estructuras olfatorias aparentemente normales en la RM, ha sido incluida en el subgrupo con SK. En esta paciente se ha aislado una doble mutación: una sustitución Q106R (glutamina sustituida por arginina en la posición 106 del gen *GNRHR*, ubicado en el brazo largo del cromosoma 4; *locus*: 4q21.2) y una delección en la región 3'UTR (*untranslated region*) 937-947delTTTTTAAACCC.

f) Gen *SEMA3A*

Debido a la aplicación estricta de los criterios de exclusión de nuestro estudio, se descartó a una de los 23 pacientes con HH y test olfatométrico alterado. Ésta se hubiera incluido en el subgrupo de SK, pero se descartó debido a que presentaba simultáneamente a su HH una alteración de otros ejes hormonales, con un déficit resultante de HGH (hormona del crecimiento), TSH (hormona tiroestimulante) y ACTH (hormona adrenocorticotropa). A pesar de ello, se le realizó el protocolo de estudio completo, incluyendo el subestudio genético.

En esta mujer se ha identificado la sustitución R730Q (arginina sustituida por glutamina en la posición 730 del gen *SEMA3A*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 7; *locus*: 7p12.1). Esta paciente se incluyó en un estudio multicéntrico con otros 385 pacientes con SK que demostró el papel que tiene la semaforina-3A, la proteína codificada por *SEMA3A*, en la patogénesis del SK (217).

Tabla 23. Mutaciones identificadas en los pacientes del estudio.

Síndrome	Sexo	Mutación	Gen	Alteraciones no-reproductivas no-olfativas
SK	H	R423X	<i>KALI</i>	Obesidad morbida Hiperinsulinismo
SK	M	R250W	<i>FGFR1</i>	Cardiopatía congénita Agenesia dental Braquicefalia
SK	H	H104Y	<i>PROK2</i>	Paladar ojival Malposición dental Hipoacusia neurosensorial <i>Pectus excavatum</i>
SK	M	L173R	<i>PROKR2</i>	Osteoporosis grave
SK	M	L173R	<i>PROKR2</i>	Paladar ojival Hipoacusia neurosensorial
SK	M	Q106R 3'UTR937-947del TTTTTAAACCC	<i>GNRHR</i>	No detectadas
HH + deficit de HGH, TSH y ACTH	M	R730Q	<i>SEMA3A</i>	Agenesia dental

H, hombre; M, mujer; SK, síndrome de Kallmann, HH, hipogonadismo hipogonadotrópico; HGH, hormona de crecimiento humana; TSH, hormona tiroestimulante; ACTH, adrenocorticotropina.

6.20. Estudios de calidad de vida

6.20.1. Cuestionario genérico SF-36

Los resultados de nuestro grupo de estudio (n=22) con HH se compararon con los datos de normalidad para población española para las ocho dimensiones que componen el cuestionario: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental (218).

Con la intención de valorar las diferencias entre los dos subgrupos del estudio (SK y HHn), se compararon los resultados de cada uno con los de la población general y entre ellos. Se utilizó para la comparación de las diferencias entre muestras el valor de la media \pm la desviación estándar como medida de dispersión.

En primer lugar se comparó el resultado en los 8 dominios del SF-36 de los subgrupos SK y HHn con la población general.

En el subgrupo con HHn los valores de función física, rol físico y rol emocional puntuaron por encima de la media de la población general y el resto (dolor corporal, salud general, vitalidad, función social y salud mental) estuvieron por debajo. Las diferencias entre medias resultaron significativas respecto a la población general ($p < 0,001$) para las dimensiones de función física, rol físico, salud general, función social y rol emocional. En el subgrupo con SK solamente los valores de función física puntuaron por encima de la media de la población general y el resto (rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental) estuvieron por debajo. Las diferencias entre medias resultaron significativas respecto a la población general ($p < 0,001$) para las dimensiones de dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental.

En segundo lugar se compararon los resultado obtenidos en los 8 dominios del SF-36 entre los subrupos con SK y HHn. Las puntuaciones de los pacientes con SK estuvieron

por debajo de las de los pacientes con HHn en todos los dominios (con diferencias estadísticamente significativas; $p < 0,05$) excepto en salud general y función social, en que se obtuvieron resultados muy similares, sin diferencia significativa (Figura 38).

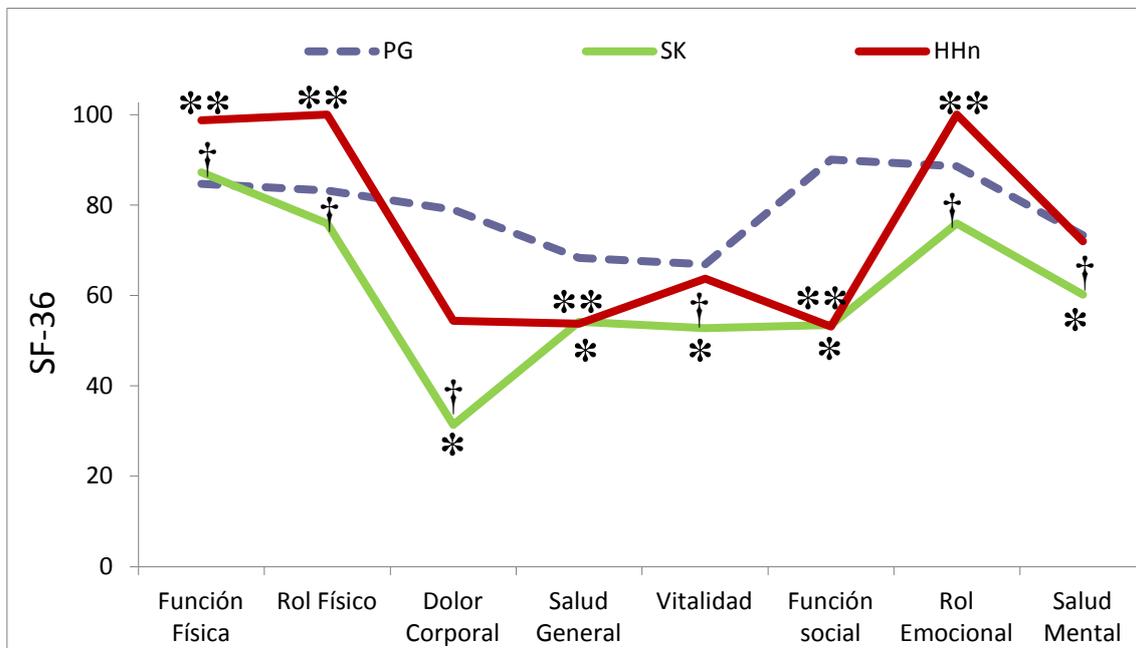


Figura 38. Calidad de vida (cuestionario SF-36). Comparaci3n de la puntuaci3n en los ocho dominios del cuestionario entre la poblaci3n general y los pacientes con hipogonadismo hipogonadotr3pico norm3smico y con s3ndrome de Kallmann.

PG, poblaci3n general espaola; SK, s3ndrome de Kallmann; HHn, hipogonadismo hipogonadotr3pico norm3smico.

(* = $p < 0,001$, SK respecto a PG) (** = $p < 0,001$, HHn respecto a PG)

(† = $p < 0,05$, SK respecto a HHn)

Valoramos SF-36 separando sus dos componentes sumarios, f3sico y mental (CSSF y CSSM). La comparaci3n entre los subgrupos SK y HHn con la poblaci3n general muestra que mientras que ninguno de los dos componentes sumarios presenta diferencia significativa en el caso de los pacientes HHn ($p = 0,758$ y $p = 0,171$), s3 que es significativa en el caso de los pacientes SK ($p < 0,001$ en ambos componentes). Si comparamos los resultados de CSSF y CSSM entre los subgrupos SK y HHn,

observamos que la diferencia es significativa en los dos casos ($p < 0,001$ en ambos componentes) (Figura 39).

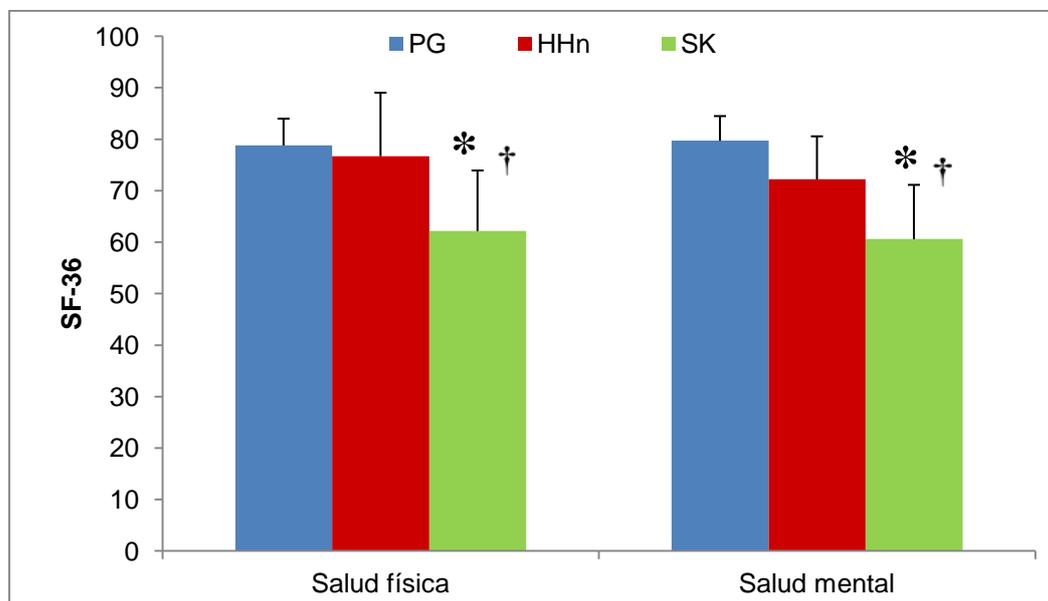


Figura 39. Comparación de los componentes sumarios de salud física y salud mental entre la población general y los subgrupos con hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico y con síndrome de Kallmann.

PG, población general; HHn, hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico; SK, síndrome de Kallmann; CSSF, componente sumario de salud física; CSSM, componente sumario de salud mental.

(*= $p < 0,001$, SK respecto a PG) (†= $p < 0,001$, SK respecto a HHn)

6.20.2. Cuestionario específico QOD

La versión reducida para uso clínico del QOD consta de 29 cuestiones (la versión original tenía 52 cuestiones) (213), divididas en tres dominios: 17 cuestiones en el dominio de *calidad de vida* (*LQ, life quality statement*); 6 cuestiones en el dominio de *sinceridad* (*SS, sincerity statement*); y 4 cuestiones en el dominio de *parosmia* (*PS, parosmia statement*). Cada una de ellas se puntúa de 0 a 3 según una escala de Likert (completamente de acuerdo; parcialmente de acuerdo; parcialmente en desacuerdo;

totalmente en desacuerdo) que es inversa cuando las preguntas tienen un sentido positivo y la puntuación máxima conjunta que se puede obtener es de 87.

En el dominio de *calidad de vida*, las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro de la misma (máximo 57 puntos); las cuestiones negativas dan información sobre el grado de sufrimiento del paciente con respecto a su trastorno olfatorio y las positivas indican cómo de bien los pacientes hacen frente a su problema.

En el dominio de *sinceridad*, las puntuaciones bajas indican una tendencia a dar respuestas socialmente esperadas o “políticamente correctas” (máximo 18 puntos).

En el dominio de *parosmia*, puntuado hasta 12, las puntuaciones más altas indican la presencia de este síntoma. Estas puntuaciones se transforman mediante una fórmula matemática en porcentajes:

$$LQ = LQ_{\text{sum}}/0.57 (\%)$$

$$SS = SS_{\text{sum}}/0.18 (\%)$$

$$PS = PS_{\text{sum}}/0.12 (\%)$$

El test QOD fue completado por los 18 pacientes con SK, presentando los resultados siguientes: LQ = 17,2±15,3; SS = 39,49±18,5; PS = 24,53±17,9. Los resultados de nuestros pacientes con SK se compararon con los obtenidos en un estudio de Smeets y cols. (219) en el que participaron 90 sujetos con trastornos olfativos graves de larga evolución, subjetivamente anósmicos, de los que un 12% referían anosmia completa congénita, y 96 sujetos sin alteración olfativa subjetiva. En el dominio LQ, que traduce el deterioro en la calidad de vida, los pacientes con SK presentaron mejores resultados que los pacientes anósmicos pero peor que el grupo control (p<0,05 sólo en comparación con los normósmicos). En el dominio SS, los pacientes con SK puntuaron más alto que los otros dos grupos del estudio de Smeets (p<0,001), lo que indica una menor tendencia a dar respuestas socialmente esperables. En el dominio PS, que indica

la presencia de parosmia, los pacientes con SK puntuaron más que los grupos con anosmia y con normosmia ($p < 0,001$) (Figura 40).

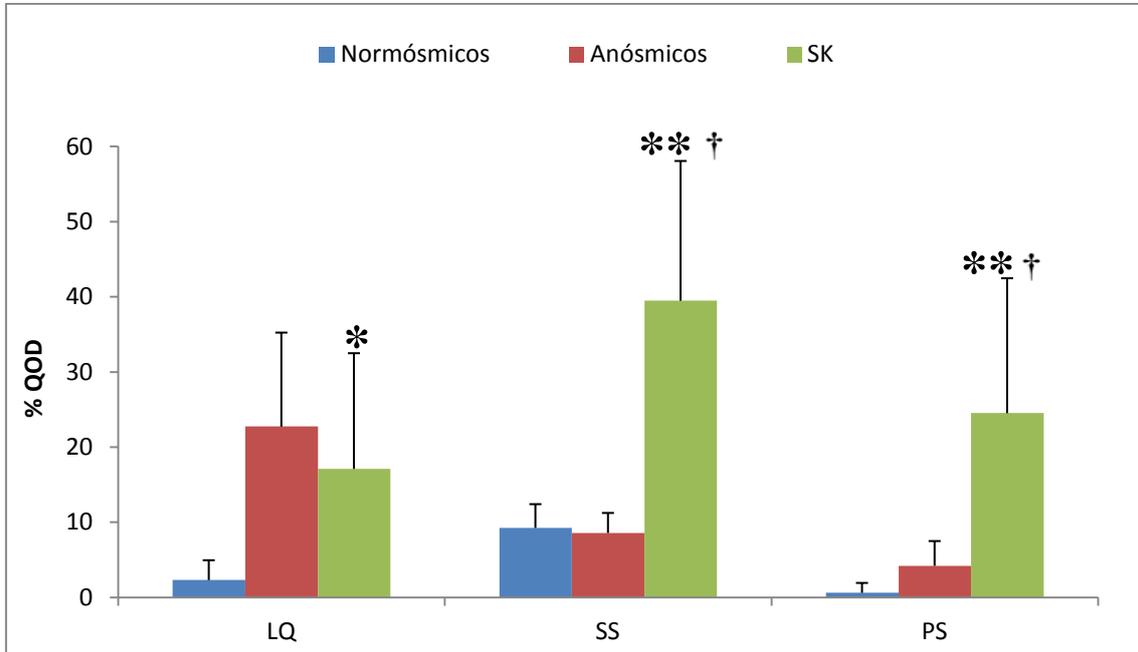


Figura 40. Puntuación en el test QOD de calidad de vida, específico para trastornos del olfato, de pacientes normosmicos, pacientes subjetivamente anosmicos con diferentes etiologías y nuestro grupo con SK.

QOD, *Questionnaire for Olfactory Disorders* (Frasnelli J, Hummel T. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005; 262:231-5); SK, síndrome de Kallmann; LQ, *life quality statement* (dominio de calidad de vida); SS, *sincerity statement* (dominio de sinceridad); PS, *parosmia statement* (dominio de parosmia).

(SK respecto al grupo control de normosmicos; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$)

(SK respecto al grupo de anosmicos del estudio de Smeets y cols. (219); † $p < 0,001$).

El QOD clínico se complementó con cinco EVA que valoran también las dificultades en la olfacción: evalúan cómo de molestas son; cuán a menudo los pacientes son conscientes de ellas; y cuánto les afectan en su trabajo, en su tiempo libre y en su vida

privada. Se puntúan de 0 a 100 en una escala continua milimetrada. Los valores en las 5 escalas se distribuyeron de forma normal (asimetría y curtosis entre $\pm 0,5$).

Los valores con mayor puntuación fueron los que valoran la magnitud de la molestia que sienten por su trastorno del olfato (“EVA molestia hiposmia”, media: 35,33) y el de la frecuencia con que los pacientes son conscientes de su alteración olfativa (“EVA frecuencia”, media: 53,11). Los otros tres valores que hacen referencia a cómo estos trastornos afectan al trabajo, al ocio y a la vida privada puntuaron en mucha menor medida que los dos anteriores (“EVA trabajo”, media: 17,94; “EVA ocio”, media 11,39 y “EVA vida privada”, media: 15,56. Estos valores se compararon con la normalidad, definida por el valor 0 en la EVA. La diferencia entre los pacientes con SK y los sujetos sanos fue significativa en las 3 primeras escalas (Figura 41).

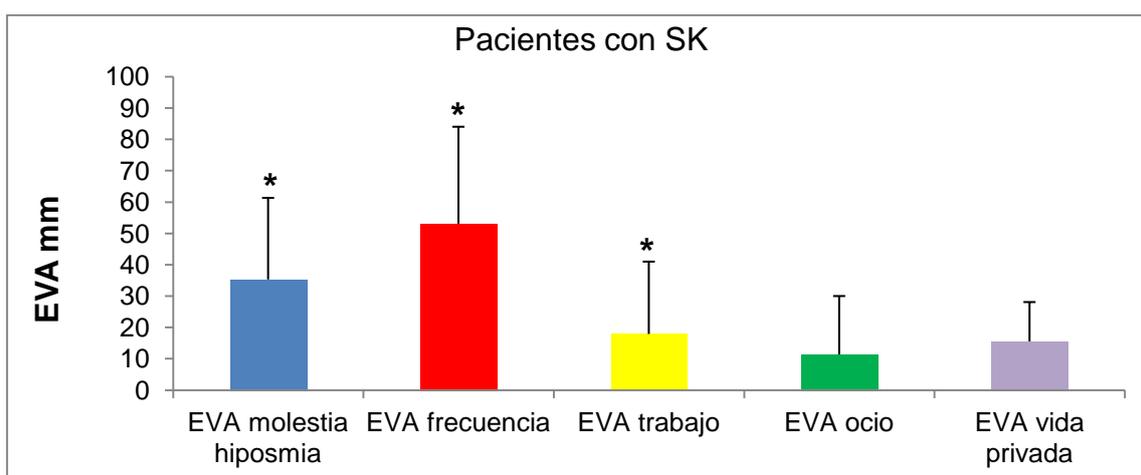


Figura 41. Puntuación en escala EVA (de 0 a 100 mm) de las dificultades que la dificultad olfativa representa sobre diferentes aspectos de la vida diaria.

Estas EVA forman parte del QOD, *Questionnaire for Olfactory Disorders* (Frasnelli J, Hummel T. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005; 262:231-5).

EVA molestia hiposmia: “¿Cómo de molesta es para usted la dificultad para oler?”; EVA frecuencia: “¿Con cuánta frecuencia es usted consciente de sus dificultades para oler?”; EVA trabajo: “¿Con qué severidad sus dificultades para oler afectan a su trabajo?”; EVA ocio: “¿Con qué severidad sus dificultades para oler afectan a sus actividades de recreo?”; EVA vida privada: “¿Con qué severidad sus dificultades para oler afectan a su vida privada?”; SK, síndrome de Kallmann. (Pacientes SK comparados con la normalidad definida por el valor 0 en la escala EVA; *= $p < 0,05$).

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. Distribución poblacional de la muestra

7.2. Variables en relación al diagnóstico de HH

7.3. Variables en relación al diagnóstico de la hiposmia

7.4. Factores de riesgo para el desarrollo de hiposmia

7.5. Antecedentes familiares relacionados con el HHn o el SK

7.6. Valoración de otros factores nasales causantes de hiposmia

7.6.1. Síntomas nasales relacionados con los trastornos olfativos

7.6.2. Exploración endoscópica nasal

7.6.3. Exploración instrumental de la obstrucción nasal

7.6.4. Exploración de la inflamación nasal

7.6.5. Valoración radiológica de la ocupación sinusal

7.7. Otras alteraciones fenotípicas relacionadas con el SK

7.7.1. Exploración de la cavidad oral, línea media craneofacial y esqueleto

7.7.2. Alteraciones neurológicas

7.7.3. Ictiosis

7.7.4. Hipoacusia

7.7.5. Anomalías renales

7.8. Olfatometría

7.9. Gustometría

7.10. Valoración morfológica de las estructuras olfatorias por RM

7.11. Análisis genético

7.12. Estudios de calidad de vida

7.12.1. Cuestionario genérico SF-36

7.12.2. Cuestionario específico QOD

7. DISCUSIÓN

7.1. Distribución poblacional de la muestra

7.1.1. Justificación de la baja población del estudio.

El hipogonadismo hipogonadotrópico es una enfermedad de las consideradas raras por su extremada baja prevalencia, que se considera alrededor de 1:10.000 en hombres y 1:50.000 en mujeres (113) (114) (112) (119). La cifra aproximada de usuarios que componen el área de influencia de los dos centros que han participado en el estudio, en conjunto, está en torno a un millón de personas. Extrapolando desde estas cifras, calcularíamos que unas 60 personas de nuestra área podrían estar afectadas por HH. El número de pacientes incluidos en el estudio inicial fue de 30, que quedaron en 22 tras aplicar los criterios de exclusión y descartarse los casos que no completaron todo el protocolo del estudio. Los 30 pacientes del estudio, excepto una, pertenecían al área de salud de nuestros centros hospitalarios, por lo que eliminaríamos el factor de haber reclutado pacientes de otras áreas. Por tanto, calculamos que hemos recogido el 50% de los pacientes teóricos para incluirlos en el estudio. De los 22 pacientes, en 18 casos se objetivó hiposmia por métodos olfatométricos, por lo que el grupo de pacientes con SK quedó finalmente en 18. Se completó igualmente el estudio con los otros 4 pacientes con HHn, con el fin de comparar sus resultados en las diferentes pruebas con los de los pacientes con SK, aunque para ello hubiera que utilizar en la mayoría de ocasiones test estadísticos no paramétricos, debido a la baja amplitud muestral. Teniendo en cuenta esto, la potencia estadística de las comparaciones es mayor entre el subgrupo SK y la población general que entre el subgrupo SK y el subgrupo HHn.

Hay que tener en cuenta que la mayoría de series publicadas que describen hallazgos genéticos (nuevos genes o nuevas mutaciones) son estudios multicéntricos a nivel

europeo o mundial que se nutren de las series cortas de pacientes que se remiten desde los centros colaboradores, como es nuestro caso (172, 216, 217).

7.1.2. Justificación de la diferencia entre sexos en el estudio.

Como se ha dicho, la prevalencia en mujeres se considera que es unas 5 veces menor que en hombres. Se ha expuesto también alguna de las teorías que intentaría explicar este fenómeno, como es la de que el gen *KALI* escaparía parcialmente al fenómeno de inactivación X, desarrollada en el apartado 3.3.4 (142). En nuestro estudio, de los 30 pacientes inicialmente incluidos con HH, 21 eran mujeres y 9 hombres, lo que no cumple con esta proporción. La causa principal la achacamos a la procedencia de los pacientes. Mientras que los Servicios de Endocrinología controlan a pacientes de ambos sexos, los de Ginecología controlan exclusivamente a mujeres. Esto conllevaría que las pacientes de sexo femenino estarían “doblemente controladas” por lo que, posiblemente, hemos tenido acceso a la mayoría de pacientes femeninos que existen en nuestra área. Esta teoría sobre el sesgo en el seguimiento de los pacientes de uno y otro sexo también es esgrimida por Silveira y cols. (206). Otra posible explicación sería que las mujeres siguen controles médicos con mayor asiduidad, debido a que incluso después de alcanzar la pubarquia bajo tratamiento hormonal sustitutivo siguen acudiendo a sus consultas para alcanzar la fertilidad y conseguir unos ciclos menstruales lo más semejantes posible a la normalidad, hasta llegar a una menopausia asimilable a la fisiológica. Los hombres, después de conseguir el desarrollo puberal normal y/o la fertilidad podrían abandonar sus controles hospitalarios con mayor facilidad. Además, de los 8 pacientes descartados por criterios de exclusión 5 eran hombres y 3 eran mujeres, lo cual ha disminuido aún más la proporción de varones.

En todo caso, Dodé y Rondard (134) proponen que, en la literatura, la prevalencia en mujeres puede estar muy subestimada dado que muchas mujeres afectadas lo están sólo por un hipogonadismo moderado y también porque la amenorrea primaria es, en no pocas ocasiones, ignorada y no se consulta con el médico.

7.2. Variables en relación al diagnóstico de HH

7.2.1. Edad en el momento del diagnóstico de HH

Con el estudio de esta variable, lo que se pretende documentar es lo tardío del diagnóstico de una enfermedad que es de origen congénito y que no se suele diagnosticar hasta que la falta del desarrollo puberal la pone de manifiesto. La media de edad en la que se produjo el diagnóstico en el caso de los pacientes con SK de nuestro estudio fue de 20 años y de 16 en los HHn, sin diferencia significativa entre ellos. Silveira y cols. señalan que, en su experiencia, el diagnóstico de HH idiopático se hace durante la segunda o tercera décadas de la vida, cuando los pacientes presentan retraso puberal, caracteres sexuales secundarios pobremente desarrollados, amenorrea primaria, proporciones corporales eunucoideas o infertilidad (220). Ya en un estudio de 1987 firmado por Pawlowitzki y cols. se reportaba en ese momento una edad media para el diagnóstico del SK de 24,8 años en una muestra de 791 pacientes con HH (221). Esto traduciría que la alteración olfativa (generalmente una hiposmia grave o una anosmia completa) no sería en el HH un factor que los pacientes tuvieran en cuenta para buscar consejo médico o que la exploración del olfato (o simplemente el inquirir por este síntoma) no ha estado suficientemente extendida entre la población médica. Además, es posible que contribuya el hecho de que se trata de un trastorno congénito, en el que el paciente nunca ha disfrutado de un sentido del olfato normal, y no de una pérdida adquirida del olfato, más fácilmente detectable. Solamente la realización de un

screening olfativo sistemático en las escuelas podría mejorar y/o avanzar el diagnóstico de este síndrome, además de educar a nuestra sociedad en el mundo de los olores desde edades tempranas

Las mujeres se diagnosticaron de media a los 17,5 años y los hombres a los 23,1 años, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. Nuestra interpretación es que, en el sexo femenino, la falta del inicio de la menstruación alerta y lleva a las pacientes a consultar al médico. En los varones el diagnóstico se retrasa posiblemente debido a que la falta de virilización por ausencia de los caracteres sexuales secundarios se puede atribuir falsamente durante años a un retraso constitucional del desarrollo. En muchos casos, los varones se llegaban a diagnosticar en los exámenes médicos rutinarios durante el servicio militar, método que se utilizó para realizar estudios poblacionales de incidencia de la enfermedad (116, 117).

7.2.2. Motivo de la primera consulta por síntomas relacionados con el HH

En el conjunto de 22 pacientes con HH, los motivos de consulta más frecuentes en relación a este síndrome fueron el retraso puberal y la amenorrea primaria (23,3% cada uno), seguidos de la alteración olfativa (10%) y el retraso del crecimiento (6,7%). Por sexos, la amenorrea fue la queja más frecuente en mujeres (43,8%) y el retraso puberal en hombres (71,4%). Destacamos que, solamente entre las mujeres, fue la alteración olfativa el primer motivo de consulta (12,5%).

Cuando separamos los resultados entre SK y HHn sigue habiendo coincidencia en los dos motivos más frecuentes que llevaron a los pacientes a consultar: retraso puberal y amenorrea primaria, pero el siguiente síntoma más frecuentemente relatado por los pacientes con SK es la alteración olfativa (que no presentan los HHn) mientras que en los HHn es el retraso del crecimiento.

Otro dato llamativo es que síntomas claramente relacionados con el inicio de las relaciones sexuales, como la dispareunia o la disfunción eréctil, son referidos como motivo de primera consulta, en algunos de estos pacientes afectados de un hipogonadismo que, muy probablemente, ha impedido el inicio de la maduración de los caracteres sexuales secundarios.

7.3. Variables en relación al diagnóstico de la hiposmia

En la mayoría de los pacientes con SK (83,3%) hubo sospecha por parte del mismo paciente o de su entorno familiar de que existía una alteración olfativa de entidad, pero el 16,67% restante solamente advirtió su defecto olfativo tras la exploración olfatométrica.

Comparando entre sexos, no hay diferencia significativa en cuanto a cuál de los dos grupos se percató con mayor frecuencia por sí mismo o su familia de que su olfato estaba alterado. Entre los que lo hicieron, tampoco hubo diferencia en la edad a la que se dieron cuenta los hombres y las mujeres.

Mientras que la edad a la que se produjo la sospecha de que el olfato estaba alterado fue de media los 15,7 años, la confirmación olfatométrica no se produjo hasta los 24,8 años de media. Esto indicaría que la exploración olfatométrica no está lo suficientemente extendida, incluso en aquellos casos en que claramente existe una sospecha de hiposmia o anosmia y en los que este dato puede suponer una diferencia en el enfoque diagnóstico de la enfermedad de base.

Croy y cols., en una revisión sobre trastornos olfativos y calidad de vida (222), señalan que, en su experiencia, pasan aproximadamente 13 años desde que el paciente o su familia se dan cuenta de que existe una anosmia congénita (que suele estar alrededor de los 10 años de edad) y el diagnóstico final olfatométrico (223).

En un reciente estudio en el que advierten sobre la elevada frecuencia con la que los pacientes hipósricos o anósricos no advierten su defecto olfativo (incluso los sujetos jóvenes, no afectados por trastornos cognitivos degenerativos como el Alzheimer), Wehling y cols. (224) señalan que el simple hecho de preguntar al paciente por su sensación subjetiva de tener una capacidad olfativa normal puede ser insuficiente. Refieren que, a pesar de que el estudio clínico completo de la capacidad olfatoria viene siendo recomendado desde hace tiempo (225), parece que su uso no ha alcanzado a ser rutinario y que esta exploración raramente forma parte del examen médico habitual. Recomiendan, finalmente, que tanto los otorrinolaringólogos como otros clínicos que sospechen un compromiso del sentido del olfato utilicen, además de la anamnesis, un test olfatométrico validado.

7.4. Factores de riesgo para el desarrollo de hiposmia

En nuestro estudio quisimos separar los factores de confusión que pudieran afectar al sentido del olfato y que no dependieran de presentar o no un SK. Para ello se evaluó la presencia de antecedentes asociados a la hiposmia, como la rinitis alérgica, la rinosinusitis crónica sin y con poliposis nasal, las intervenciones quirúrgicas nasales o el hábito tabáquico.

Un 9% de los pacientes con HH de nuestra población estaban diagnosticados de rinitis alérgica. En la población general se admite una prevalencia de entre el 10 y el 25% (226). Todos estos pacientes estaban dentro del grupo con HHn, dado que su olfatometría BAST-24 arrojó valores considerados normales para su sexo y edad. Por tanto, ningún paciente con SK había sido diagnosticado de rinitis alérgica.

Ninguno de los 22 pacientes del estudio estaba diagnosticado de poliposis nasal ni de otras formas de rinosinusitis crónica, ni había sido intervenido del área nasosinusal, lo

que descartaba en la anamnesis estas causas entre la posible etiología de la disfunción olfatoria.

El 21,8% de los pacientes con HH eran fumadores y 4 de los 18 pacientes con SK lo eran (22%). Excepto un paciente entre los SK con índice tabáquico de 84 paquetes/año, el resto eran fumadores esporádicos. Por tanto, la mayoría de los pacientes con SK (14 de 18) no eran fumadores en absoluto y solamente uno se puede considerar un gran fumador.

Aún no es del todo conocida la influencia del tabaquismo sobre el sentido del olfato. Aunque algunos estudios sugieren que fumar cigarrillos tiene un efecto adverso sobre la función olfativa (227, 228, 229), otros no han logrado demostrar tal influencia (230). En el estudio de validación de la olfatometría BAST-24, donde se compararon los resultados olfatométricos de 50 fumadores y 70 no fumadores, no se observaron diferencias significativas en la detección olfativa aunque, curiosamente, en el grupo de 21 a 30 años de edad, los fumadores obtuvieron puntuaciones superiores en la identificación forzada olfativa (58). Por tanto, aunque no está del todo aclarada la influencia del tabaquismo sobre el sentido del olfato, no parece probable que la magnitud de la alteración olfativa detectada en nuestro grupo de pacientes con SK se correlacione con el bajo índice tabáquico que presentan la mayoría de los fumadores de este grupo.

7.5. Antecedentes familiares relacionados con el HHn o el SK

Los antecedentes familiares se recogieron durante la entrevista al sujeto de estudio, por lo que cabe toda la cautela al interpretar estos datos, dado que en la mayor parte de las ocasiones los familiares no han sido estudiados personalmente. Se dibujaron árboles

genealógicos de la generación del sujeto de estudio y de sus dos generaciones anteriores.

La mayoría de los pacientes con HH no presentaba antecedentes familiares de hipogonadismo, definidos como retraso puberal o infertilidad. Entre los pacientes con SK solamente un 16,6% había tenido algún familiar con infertilidad y un 50% tenía algún familiar con retraso puberal, aunque ninguno de ellos fue diagnosticado fehacientemente de HH y la mayor parte fueron fértiles. Esto indica que una alta proporción de los hipogonadismos son casos *de novo* en el árbol genealógico familiar. Dodé y Hardelin refuerzan, en sus diferentes estudios con las series más extensas publicadas, la idea de que la gran mayoría de pacientes con SK se presentan de forma esporádica y no familiar (100, 134).

Un tercio de los pacientes con SK de nuestro estudio refería alguna clase de trastorno olfativo entre sus familiares, aunque ninguno de ellos pudo ser examinado y no se ha objetivado la veracidad ni la magnitud de este dato.

7.6. Valoración de otros factores nasales causantes de hiposmia

Se ha intentado recabar todos los datos anamnésticos, exploratorios y de pruebas complementarias que puedan contribuir a descartar causas secundarias de alteración olfativa en nuestra población de estudio. Para ello se ha recurrido a la valoración subjetiva de síntomas nasales, la exploración endoscópica nasal, la valoración instrumental de la obstrucción nasal mediante rinometría acústica y/o rinomanometría, la medición del óxido nítrico nasal, la realización de *prick-test* cutáneo contra los aeroalergenos habituales de nuestra zona y la valoración radiológica mediante TC de la ocupación sinusal.

7.6.1. Síntomas nasales relacionados con los trastornos olfativos

Del mismo modo que se hizo con los antecedentes personales de patología rinosinusal, se evaluó la presencia de síntomas nasales de trastornos alérgicos o inflamatorios que pudiera justificar la pérdida olfativa en los pacientes con SK. Se interrogó a todos los pacientes con HH sobre los síntomas: obstrucción nasal, rinorrea, estornudos, picor nasal e hiposmia. En cuanto a los cuatro primeros síntomas, ninguno de los pacientes con HHn refirió su presencia, mientras que los pacientes con SK que los refirieron puntuaron de media con una intensidad entre ausente y leve cada uno de estos síntomas. Por esta baja intensidad de los síntomas, la diferencia entre los dos subgrupos de HH no fue significativa en obstrucción, rinorrea, picor nasal ni en estornudos. Como era de esperar, esta diferencia si fue significativa cuando los pacientes puntuaron el síntoma hiposmia, dado que estuvo ausente en todos los pacientes con HHn y fue puntuado con una media correspondiente a una intensidad entre moderada y grave entre los pacientes con SK. Asimismo, la puntuación del síntoma hiposmia en la escala EVA obtuvo valores medios muy dispares entre los pacientes con SK (75,94mm) y con HHn (9,5mm), con una diferencia significativa (recordamos que la correspondencia en la EVA de hiposmia es: 0mm = ninguna y 100mm = máxima).

Cuando comparamos los resultados obtenidos en la escala Guttman de síntomas de hiposmia y en la escala EVA de hiposmia, entre hombres y mujeres, observamos que no existe diferencia significativa entre ambos sexos. Por tanto, en el subgrupo con SK hay la misma afectación subjetiva por la hiposmia en hombres y mujeres.

La ausencia de síntomas de patología alérgica o inflamatoria, exceptuando la hiposmia, contribuye a descartar estas causas como motivo de la aparición del trastorno olfativo en nuestro grupo de pacientes con SK.

Como sea, la rinitis alérgica persistente ha demostrado ser causa de una pérdida olfativa moderada en un estudio de nuestro grupo, mayoritariamente en los aspectos de memoria e identificación, más que en detección y siempre en relación con la congestión u obstrucción nasal y los signos inflamatorios rinosinuales (83).

7.6.2. Exploración endoscópica nasal

La valoración endoscópica de las cavidades nasales pretendió detectar patología obstructiva de origen septoturbinar o inflamatoria. Se valoró la presencia de signos de rinitis alérgica como el edema o la hiperemia de la mucosa, la rinorrea o la hipertrofia turbinar; de signos de patología obstructiva como las dismorfias septales; y de signos de patología inflamatoria crónica como la poliposis o la rinorrea purulenta. Se ha comentado ya el importante papel que la inflamación tiene en la pérdida de olfato que se produce en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (86).

Entre los pacientes con SK, ninguno de ellos presentó poliposis nasal, rinorrea ni hipertrofia turbinar. Tres de los 18 pacientes con SK presentaron una dismorfia septal que se evaluó como leve, puesto que en ninguno de los casos era causa de obstrucción nasal significativa en la exploración endoscópica.

7.6.3. Exploración instrumental de la obstrucción nasal

Con el fin de contribuir a demostrar la ausencia de obstrucción nasal significativa que pudiera ser la causante de la pérdida del olfato en los pacientes con SK, se decidió realizar a todos los pacientes del estudio una prueba objetiva de permeabilidad nasal.

Se eligió como prueba universal la rinometría acústica por su rapidez, objetividad y reproducibilidad. Un 27,7% de los pacientes mostraron valores del ATM (área transversal mínima) en alguna de las dos fosas nasales que estaban por debajo de los

que se consideraron normales para nuestra población (195). En estos casos se realizó una segunda prueba complementaria que fue la rinomanometría anterior activa con máscara. En ninguno de los casos, los valores de flujo nasal inspiratorio medidos a 150 Pa resultaron por debajo de los normales, balanceados por sexo (197). Este dato, junto a la valoración subjetiva en la escala de síntomas nasales, en la cual los pacientes habían puntuado con una media entre ausente y leve (valores 0 y 1 respectivamente, sobre una escala de 0 a 3), nos lleva a poder afirmar que la alteración del sentido del olfato en nuestros pacientes con SK no se debe a la obstrucción nasal.

7.6.4. Exploración de la inflamación nasal

Para explorar la influencia que los trastornos inflamatorios nasales pudieran tener sobre el sentido del olfato de nuestros pacientes, se decidió medir el óxido nítrico nasal (ONn) como marcador indirecto de inflamación y realizar un *prick-test* cutáneo con la batería de aeroalergenos estándar en nuestra área causantes de la mayoría de las rinitis alérgicas.

a) Óxido nítrico nasal

Aunque los valores de ONn en sujetos sanos tienden a una gran dispersión y es difícil establecer valores de normalidad, se han reportado valores entre 200 y 2000 ppb en estas condiciones (200). En nuestro grupo de estudio, la media de los valores de ONn estuvo en el subgrupo SK en 1146,28 ppb y en los HHn en 1450 ppb, por tanto dentro de valores que se podrían considerar normales en ambos casos. Estos datos, aunque deben valorarse en conjunto con el resto de pruebas que exploran la inflamación nasal (199), apoyarían la exclusión de la causa inflamatoria como origen de la alteración olfativa.

b) *Prick-test* cutáneo

Como parte del estudio para descartar causas de pérdida del olfato diferentes al propio SK, se realizó un estudio mediante *prick-test* cutáneo con la batería de aeroalergenos estándar, causantes de rinitis alérgica, más frecuentes en nuestro medio. Como se ha comentado, está demostrada la moderada alteración olfativa que la rinitis alérgica persistente puede provocar (83). Cuatro de los pacientes con SK (22,2%) presentaron positividad en el *prick-test* cutáneo. La relevancia clínica de este hallazgo se evaluó mediante la corroboración de la presencia de síntomas de rinitis alérgica diferentes a la hiposmia (obstrucción nasal, rinorrea, estornudos en salva y picor nasal) (202). En la Tabla 17 se ha puesto de manifiesto que solamente en un paciente se obtuvo una puntuación diferente de “Ausente” para dos síntomas nasales: los estornudos y el picor nasal. En el resto de pacientes, todos los síntomas riníticos fueron valorados como ausentes (Ausente = 0, en la escala de 0 a 3). Por tanto, consideramos que la relevancia clínica de los síntomas hallados en los pacientes SK con *prick-test* positivo es prácticamente nula, lo que descartaría la causa alérgica como etiológica de la pérdida del olfato en estos pacientes.

7.6.5. Valoración radiológica de la ocupación sinusal

Uno de los criterios diagnósticos secundarios de la rinosinusitis es la pérdida del sentido del olfato. Los cambios en la mucosa del complejo ostiomeatal y/o de los senos paranasales en la tomografía computarizada, se ha establecido como uno de los datos que apoyan el diagnóstico de rinosinusitis (84). En la escala de Lund-Mackay, que puntúa la ocupación sinusal y la del complejo ostiomeatal bilateral entre 0 y 24, la puntuación obtenida en los exámenes de los pacientes con SK fue de media 0,94. Ninguno de los pacientes de todo el grupo con HHn puntuó más de 5 en esta escala.

Estos datos, junto con la ausencia de otros signos endoscópicos o síntomas rinosinuales contribuyen asimismo a descartar la rinosinusitis crónica como causa de la pérdida olfativa en el SK.

7.7. Otras alteraciones fenotípicas relacionadas con el SK

7.7.1. Exploración de la cavidad oral, línea media craneofacial y esqueleto

La exploración de la boca, fosas nasales y conformación craneal se justifica por haber sido descrita la asociación de malformaciones palatodentales (agenesias y malposiciones dentales, hendidura labiopalatina, paladar ojival), ausencia del cartílago septal nasal y deformidades vertebrales y de los huesos distales de las extremidades en ciertas formas fenotípicas del SK. En el HHn no se ha descrito de forma general la presencia de estas malformaciones.

En un tercio de nuestros pacientes con SK se detectaron malformaciones de este tipo; en 2 de los 18 pacientes se halló más de una deformidad. La agenesia dental única o múltiple y el paladar ojival fueron los hallazgos más frecuentes.

Costa-Barbosa y cols. proponen que el diagnóstico genético del SK debe ir dirigido por los hallazgos fenotípicos, para racionalizar costes económicos. En su estudio, con 219 pacientes con SK, refieren que entre los signos fenotípicos que orientarían a una mutación del espectro *FGF8/FGFR1* se encuentran la agenesia dental y anomalías óseas en los dedos (231). Jarzabek y cols. proponen que, dada la ubicua expresión de *FGFR1* durante el desarrollo fetal, podrían detectarse otras malformaciones esqueléticas no descritas hasta el momento en pacientes portadores de mutaciones en este gen (232). Precisamente, la braquicefalia (una clase de craneosinostosis) que presenta una de nuestras pacientes con SK no había sido descrita hasta el momento en los pacientes en

los que se ha aislado la misma mutación que ella presenta en *FGFR1* (se comentará más adelante).

7.7.2. Alteraciones neurológicas

a) Sincinesias bimanuales

Se ha descrito una elevada prevalencia, de hasta el 70%, de sincinesias bimanuales en la literatura en alguno de los grupos fenotípicos de SK, concretamente las formas KAL1 por mutaciones del gen *KALI*, de herencia ligada al cromosoma X (100, 118, 233, 234). También se ha descrito su presencia en pacientes con alguna mutación en el gen *FGFR1*(235), cuya acción se ha considerado fundamental para el correcto desarrollo de los tractos axonales que forman las comisuras anterior y del hipocampo (236). Las sincinesias bimanuales fueron descritas por primera vez en asociación con el HH en un estudio de 1978 de Conrad y cols. en el que describían un “nuevo síndrome genético” que combinaba el HH, con anosmia y con movimientos en espejo de las extremidades superiores en 4 hermanos, hipotetizando un posible defecto en la fusión de las estructuras de la línea media a nivel de los tractos piramidales, posiblemente en el cuerpo calloso (237), teoría apoyada por Poizner y cols. (238), quienes proponen que se produciría un fallo en la decusación de estos tractos piramidales. Mayston y cols. hicieron un completo estudio neurofisiológico de este fenómeno en el SK y describieron con detalle el modo clínico de exploración que hemos utilizado en nuestro estudio (239), proponiendo que los movimientos en espejo podrían ser causados en algunos individuos por el anormal desarrollo de los tractos corticoespinales, dato que apoyaron mediante un estudio realizado con exploración PET (tomografía por emisión de positrones) Krams y cols. (173). Georgopoulos y cols. defienden que la presencia de rasgos fenotípicos como este (en asociación con otros) pueden hacer sospechar, aún sin

disponer de la confirmación hormonal del HH, la posibilidad de un SK (240). Nosotros no hemos hallado este signo de patología a nivel del cuerpo caloso cerebral o las comisuras en ninguno de nuestros pacientes, ni en el que presenta una mutación en el gen *KALI* (R423X) ni en la que presenta una mutación de *FGFR1* (R250W).

b) Patología vestibular o cerebelosa

A principio de los años 90, desde los primeros estudios de Schwanzel-Fukuda en la necropsia de un embrión humano afectado por el SK, en el que se demostró por primera vez mediante técnicas de hibridación *in situ* la localización física de anosmina-1, la proteína codificada por el gen *KALI* (5, 6, 241), proliferaron otros estudios en modelos animales que demostraron la presencia de este producto en múltiples tejidos. Legouis y cols. sugerían que entre los rasgos fenotípicos del SK no-reproductivos y no-olfatorios podrían encontrarse síntomas vestibulocerebelosos como los movimientos oculares descoordinados, el nistagmo o la ataxia cerebelosa. En su estudio de 1993 detectaron la expresión de *kali* en el cerebelo de embriones de pollo (en las células de Purkinje y en los núcleos cerebelosos) sugiriendo que esta podría ser la causa de una ataxia cerebelosa si fallaba su expresión, así como la de los movimientos oculares anómalos si *KALI* dejaba de expresarse en las estructuras equivalentes a la vía cortical colículo-tálamo-temporal en el humano (242).

En las series que hemos citado como referencia de estudios multicéntricos con elevado número de pacientes con SK, no se describe la presencia de estas alteraciones a nivel vestibulocerebeloso (100).

Tampoco nosotros hemos puesto de manifiesto ningún signo de patología cerebelosa en nuestros pacientes mediante la exploración física vestibular básica (nistagmo espontáneo, disimetría, disdiadocinesia o positividad en la prueba de Romberg).

c) Alteración de la visión cromática

Basándose también en los estudios mediante técnicas de hibridación *in situ* en animales, se ha intentado relacionar la ausencia de expresión de *KALI* en el tejido de la retina con una posible ceguera para los colores (242). Como en el caso de la patología vestibular o cerebelosa, en las series con elevado número de pacientes con SK, tampoco se describe la presencia del daltonismo o la ceguera para los colores (100).

Una posible explicación de esta asociación fenotípica podría estar en el hecho de que los genes que codifican la expresión de los receptores para los colores se hallan en el cromosoma X. Si existiera un síndrome por contigüidad con afectación tanto de uno o más de estos genes como del gen *KALI* (*locus*: Xp22.3), se podría dar esta asociación, aunque no estaría fisiopatológicamente relacionada.

En nuestro estudio, ninguno de los pacientes ha mostrado una alteración de la visión de los colores en el test de Ishihara.

d) Alteraciones mentales

A principios de los años 90, un estudio de Cowen y Green (243) proponía, según lo que se dio en llamar variante KSV (*Kallmann syndrome variant*) de la esquizofrenia, que más del 70% de los esquizofrénicos tendrían un alelo patológico o una expresión anómala del entonces único gen conocido en relación con el SK, denominado *KALIG-1* (que correspondería a la denominación *KALI* o *ANOS1* actual). Esta teoría se basaba en que, según los autores, ambas enfermedades compartían numerosos rasgos fenotípicos con una parecida distribución por sexos, como supuestas alteraciones en el sentido del olfato y propensión a la infertilidad. El único rasgo del SK que los esquizofrénicos no presentaban era la ictiosis (otra de las alteraciones que se atribuyeron al SK), por lo que propusieron que el o los genes aberrantes eran defectivos pero no inexpressados en la

esquizofrenia, pareciendo que existían mecanismos compensatorios activos que preservarían la fertilidad en esta enfermedad mental, a costa de un incremento en la vulnerabilidad de desarrollar psicosis.

A finales de los años 90, O'Neill y cols. seleccionaron un grupo de 9 pacientes varones, con hiposmia grave o anosmia y con criterios DSM-III de esquizofrenia (244). En ninguno de ellos hallaron mutaciones en *KALI* y concluyeron que no apoyaban la hipótesis de Cowen y Green, sugiriendo que el paralelismo fenotípico entre las dos enfermedades podría deberse a otras causas que se encuentran en la esquizofrenia, como la disfunción central de los mecanismos que median en el reconocimiento y la identificación de los olores y la reducción en el impulso sexual que provocaría que los esquizofrénicos sean subfértiles en comparación a la población general. Vagenakis y cols. estudiaron el caso de un paciente con esquizofrenia y SK (245). En este caso tampoco se halló ninguna mutación del gen *KALI*.

Aunque no se utilizó un test específico, en nuestro estudio, ninguno de los pacientes ha mostrado rasgos de esquizofrenia ni tenía antecedentes familiares de la enfermedad.

7.7.3. Ictiosis

La ictiosis comprende un heterogéneo grupo de trastornos genéticos de la piel caracterizados por la descamación de la misma, que puede ser aislada o sindrómica. Se le han asociado más de 30 mutaciones en diferentes *locus* genéticos, con modos de transmisión autosómica (dominante y recesiva) y ligada al cromosoma X. Entre las formas más comunes está la de herencia recesiva ligada al cromosoma X, debida a mutaciones en el gen *STS* (*locus*: Xp22.31), que codifica una esteroide-sulfatasa. Un número desconocido de pacientes manifiesta SK e ictiosis como consecuencia de un síndrome genético por contigüidad caracterizado por grandes deleciones en la región

Xp22.3, que conllevaría la falta de expresión tanto de *KALI* como del gen *STS*, separados por 1,2 millones de bases (246). No obstante, Trevisson y cols. reportan la posibilidad de que los dos defectos se produzcan por mutaciones separadas en ambos genes y no como una gran delección genética contigua en todo el dominio Xp22.3 (247). En nuestro estudio, ninguno de los pacientes ha mostrado clínica de ictiosis cutánea ni tenía antecedentes familiares de la enfermedad.

7.7.4. Hipoacusia

La hipoacusia de diferente etiología y severidad ha sido descrita en varias formas del SK, sobretudo en relación con los genes *KALI* y el complejo *FGF8/FGFR1*. Coatesworth y cols. reportaron en dos pacientes hipoacusia de tipo transmisivo, por diferentes alteraciones anatómicas a nivel del oído medio (248). Los hallazgos descritos en su estudio fueron: la ausencia de la ventana redonda, la platina y las cruras del estribo y la implantación baja de la porción timpánica del nervio facial. Se postuló que esta asociación se debía a una detención del desarrollo de la ventana oval. En este estudio se llegó a recomendar que, si se encontraban estos hallazgos quirúrgicos en la timpanotomía exploradora, se investigara la posibilidad de que el paciente presentara un SK. En otros casos la hipoacusia se ha referido como neurosensorial, de diferente gravedad, en relación con mutaciones en *KALI* y *FGF8* (174) y en *SOX10* (162). Pingault y cols., en este último estudio, descubrieron de forma incidental una inesperada alta incidencia del 88% de agenesia de bulbos olfatorios en la RM de 15 individuos con síndrome de Waardenburg en los que se investigaba su oído interno debido a la hipoacusia neurosensorial que presentaban. En este mismo estudio, se encontró una prevalencia del 38% de mutaciones en *SOX10* en los sujetos que presentaban SK e hipoacusia o al menos alguno de los otros rasgos fenotípicos relacionados con el

síndrome de Waardenburg. Estos autores recomiendan que se añada siempre a la TC el estudio con RM, no solo de los oídos internos sino también del cerebro y base de cráneo (incluyendo estructuras olfatorias), en los niños con sordera congénita aparentemente no-sindrómica (249).

Nosotros no hemos hallado ningún caso de hipoacusia transmisiva en nuestros pacientes. En dos casos hemos detectado hipoacusia neurosensorial; en ambos de forma bilateral, simétrica y no achacable a presbiacusia. El primero de estos dos pacientes es una mujer con una hipoacusia de gravedad moderada (promedio de UCA entre 40 y 70 dB), que presenta la mutación L173R en el gen *PROKR2* (con paladar ojival como otro rasgo fenotípico acompañante). El segundo es un varón con hipoacusia bilateral de gravedad leve (promedio UCA entre 20 y 40 dB) con la mutación H104Y en el gen *PROK2*, que también presenta paladar ojival, malposición dental y *pectus excavatum*. En el estudio de Sarfati y cols. de 2010 sobre correlación fenotipo-genotípica en 55 pacientes con SK y mutaciones en el complejo *PROK2/PROKR2*, en el cual se incluía al primero de estos dos pacientes (216), se señalaba que los hallazgos fenotípicos no-reproductivos y no-olfativos que solamente se habían reportado en un caso singular, se debían interpretar como asociaciones fortuitas (como en el caso de la hipoacusia neurosensorial). Los análisis posteriores que se realizan periódicamente mediante baterías de NGS en las muestras que se conservan de otros pacientes, pusieron de manifiesto posteriormente esta segunda mutación en el otro paciente que presenta hipoacusia neurosensorial. Teniendo en cuenta que ya son, como mínimo, dos casos con este rasgo fenotípico por mutaciones en el mismo grupo de genes, creemos que se debe tener en cuenta esta posible asociación fenotipo-genotípica.

7.7.5. Anomalías renales

En la literatura se reporta hasta un 30% de prevalencia de malformaciones renales entre los pacientes con la forma KAL1 del SK (142), siendo la más frecuente la agenesia renal unilateral. Dado que las mutaciones en *KALI* ocurren en un 5% aproximadamente del total de pacientes con SK, un 1,5% de ellos podría padecer una anomalía renal. Aunque por el momento no ha sido descrita en otras formas fenotípicas, el examen ultrasonográfico renal se recomienda en todos los pacientes con HH, no solamente en los SK (16).

El mecanismo concreto de la agenesia renal en el SK sigue siendo poco conocido. La presencia de anosmina-1 en los riñones humanos se detectó en embriones de 6 a 7 semanas, indicando que *KALI* tenía un papel en la formación y desarrollo de los mismos (250). Los riñones se desarrollan a partir del mesodermo intermedio; por este motivo, a diferencia de otros trastornos del SK, la agenesia renal no se puede asociar directamente a la deficiente migración de las células de la cresta neural (como sería el caso de la hipoacusia, las malformaciones palatodentales, las sincinesias bimanuales o las alteraciones oftalmológicas como el coloboma del iris). Por eso se sugiere que una asociación patogénica alterada entre la cresta neural y otros componentes mesodérmicos podría subyacer en la agenesia renal del SK.

Tickotsky y Moskovitz, han desarrollado un modelo matemático de redes de interacción entre proteínas implicadas en el SK y la agenesia renal (*PPI-network: protein-protein interactions network*) (251). Esta red PPI ha demostrado que dos genes comparten presencia en las listas de los que están relacionados con el SK y los que se relacionan con la agenesia renal: *FGF8* y *FGFR1* (sin haberse demostrado su implicación directa en este fenómeno). Un tercer gen, denominado *BMP4* (*bone morphogenetic protein 4; locus: 14q22-q23*), que induce la formación osteocartilaginosa e inhibe el inicio del

desarrollo de las yemas ureterales, estaría implicado en el proceso. *KALI* induciría a *FGFR1* a inhibir a *BMP4* en condiciones normales. Un gen *KALI* mutado podría no actuar sobre *FGFR1*, resultando en una iniciación alterada de las yemas ureterales por la no-inhibición de *BMP4*. Con todo esto, sugieren que *FGFR1* no es directamente responsable de la agenesia renal y dan dos posibles explicaciones: 1) que haya una señal de transducción alterada entre el *FGF8* y la proteína *BMP4*, por causa de una disrupción del complejo señalizador *FGF8-FGFR1-Heparán sulfato*; y 2) que exista una señalización alterada de la anosmina-1 a *FGFR1*, resultando en una función deficiente de *BMP4*. Del mismo modo sugieren que, dado que la agenesia renal se ha descrito en pacientes sin mutaciones en *KALI* ni en *FGFR1*, nuevos genes aún no conocidos podrían explicar este fenotipo renal. Basándose en su análisis, señalan a los genes que codifican las proteínas *SOX10*, *PAX2* y *BMP4*.

En nuestro grupo de estudio, en todos los pacientes, el resultado de la ecografía renal fue normal: no se apreció riñones fundidos en herradura ni hipoplasia o agenesia renal unilateral. No se halló esta anomalía, en el único paciente en el que se objetivó una mutación en el gen *KALI*. La única paciente que porta una mutación en *FGFR1* tampoco presentó anomalías en el examen ecográfico renal.

7.8. Olfatometría subjetiva

Recordamos los conceptos de detección, memoria e identificación de los olores:

DT (detección) se define como la percepción de una sustancia olorosa cuando el sujeto inhala un odorante (vía orto o retronasal), sin que necesariamente éste sea capaz de reconocerla.

La memoria olfativa (MEM) o reconocimiento es la capacidad de filiar un olor, mediante la evocación de un recuerdo, cuando el sujeto es expuesto a una sustancia odorante.

La identificación (ID) en respuesta forzada de un odorante se produce cuando al paciente se le ofrecen varias alternativas y escoge una, que corresponde al estímulo

a) Exploración bilateral simultánea de las dos fosas nasales

En primer lugar se analizó la exploración olfatométrica realizada en las condiciones reales de olfacción bilateral simultánea, es decir estimulando las dos fosas nasales a la vez, sin ocluir ninguna de las dos narinas. Gudziol y cols. encontraron diferencias significativas entre las dos fosas nasales en la detección de los olores en diferentes patologías e incluso en un 15% de los sujetos sanos (252). Frasnelli y cols., en un estudio que incluía 16 pacientes con un trastorno olfativo congénito, encontraron que en un 12,5% de ellos existía una lateralización significativa de la hiposmia. Aún así, propusieron que, en el caso de haber diferencia entre la olfacción de ambos lados, sus resultados indicaban que no había diferencia en los umbrales de DT de olores entre la olfacción conjunta y los del lado con los mejores resultados (253).

Los pacientes de nuestro subgrupo con HHn no presentaron diferencia significativa con la población general en ninguno de los tres aspectos valorados: DT, MEM e ID. Los pacientes con SK presentaron peores puntuaciones en los tres parámetros, con una diferencia significativa ($p < 0,001$) respecto tanto a los pacientes con HHn como a la población general (Figura 28). Las desviaciones estándar fueron altas en los tres parámetros: DT 44,72, MEM 36,87 e ID 26,91. Esto refleja una elevada dispersión en los valores olfatométricos de los pacientes con SK, sobretudo en la DT. Algunos pacientes con SK presentan valores de DT por encima del 80%, si bien la MEM y la ID

se encuentran afectados en mayor medida. Aunque la definición clásica del SK indica que el HH se acompaña de anosmia (1), hemos observado que la alteración olfativa no siempre se corresponde a una falta total de DT de los olores sino que puede ser menos grave en este aspecto, aunque acompañada de resultados en MEM e ID mucho más bajos. Valores de DT inferiores a la normalidad pero superiores al 70-80% podrían pasar desapercibidos subjetivamente para el individuo y solamente se pondrían de manifiesto ante una exploración olfatométrica objetiva o bien una prueba subjetiva pero cuantificable. Si bien las medias en la alteración de los parámetros de MEM e ID presentan una dispersión marcada, ésta es menor que en la DT, reflejando que el trastorno cognitivo de la capacidad olfatoria (memoria de los olores y capacidad de identificación) es más constante. Por lo tanto, pensamos que el resultado de una olfatometría en la que los valores de MEM e ID se encuentran muy alterados, aunque la DT se halle en niveles normales o casi normales, no se puede considerar normal y no se debe referir el paciente como normósico.

b) Exploración unilateral por separado de las dos fosas nasales

En segundo lugar, nos planteamos si la alteración olfativa que detectamos en nuestros pacientes es simétrica. Para ello procedimos a la exploración consecutiva de las fosas nasales ocluyendo la contralateral. Mientras que, ni en el grupo control ni en nuestros pacientes con HHn, existe diferencia entre los parámetros medidos en la fosa nasal derecha con respecto a la fosa nasal izquierda, cuando hacemos la comparación en los pacientes con SK observamos una diferencia significativa entre MEM e ID de ambas fosas nasales, no así en la DT (Figura 29). Es decir, los pacientes con SK no tienen una olfacción “simétrica”, por lo que la alteración ultraestructural a nivel del sistema olfatorio no tiene necesariamente que ser igual en los dos lados.

Debido al hallazgo anterior, y en tercer lugar, se compararon los resultados para cada fosa nasal de los pacientes SK con los de la población general. Tanto para la fosa nasal derecha como para la izquierda, hallándose valores medios significativamente más bajos en DT, MEM e ID en los pacientes con SK.

En algunas series publicadas no se especifica qué tipo de examen olfatométrico se practicó a los pacientes o la valoración se realizó solamente por la anamnesis (254), en otras, se especifica el test olfatométrico pero sólo se realizó de forma simultánea (255), apuntando los propios autores que este podría ser un factor limitante en su estudio. Creemos que en algunas de las series en las que se evalúa un grupo de pacientes con HHn, si el *test* olfatométrico hubiera sido más exhaustivo se hubieran puesto de manifiesto alteraciones olfativas más sutiles, con lo cual podría cambiarse el diagnóstico de HHn a SK. Esta misma teoría es apoyada por Ottaviano y cols, que sugieren que la DT podría reflejar mejor la función del sistema olfatorio periférico, mientras que la MEM y la ID se considerarían factores supraliminares que se correlacionarían mejor con la función de las estructuras olfatorias centrales, incluyendo las involucradas en la integración multisensorial (255). Esto último puede tener implicaciones a nivel del diagnóstico genético, de la necesidad de realizar pruebas complementarias destinadas a descartar patología concomitante al SK e incluso del consejo genético que se le pueda dar a unos pacientes que van a precisar tratamiento específico para alcanzar la fertilidad. Por este motivo, señalamos que los pacientes con HH necesitan una exploración olfatométrica de las fosas nasales por separado y que sea capaz de poner de manifiesto hiposmias que afecten tanto a la capacidad de detección como a la capacidad de recordar e identificar los olores, parámetros ambos que representan aspectos indisolubles en un correcto sentido del olfato.

7.9. Gustometría

Sabemos de la importancia de la combinación del olfato con el gusto para la percepción adecuada de los sabores (256). Por este motivo se evaluó la integridad del sentido del gusto en los pacientes con HH mediante gustometría química complementaria al test BAST-24. Se compararon los dos subgrupos del estudio, SK y HHn, con los valores normales de la población general obtenidos durante el estudio de validación del test para los parámetros de DT ($100\pm 1,8\%$) e ID: ($97,1\pm 2,8\%$) respectivamente. Pingel y cols., en un estudio en el que incluyeron a 944 sujetos sanos, utilizando una gustometría química basada en los 4 gustos básicos (dulce, salado, ácido y amargo) asimilable a la utilizada por nosotros, obtuvieron unos resultados equiparables a los de nuestro grupo control (257).

No hallamos diferencia significativa ni en el parámetro de DT ni en el de ID forzada para los 4 gustos básicos entre el subgrupo con SK y la población general. Los pacientes con SK, a pesar de presentar en algunos casos una anosmia completa, conservan el sentido del gusto y son capaces de identificar los gustos básicos con normalidad.

Respecto a la percepción de los sabores, Maione y cols. realizaron un estudio en el que compararon 30 pacientes con SK, 12 con HHn, 24 con anosmia adquirida y 58 sujetos sanos (258) mediante un test que incluye 21 compuestos aromáticos administrados oralmente. La percepción subjetiva de su capacidad para identificar los sabores fue similar entre los SK, HHn y los controles, pero peor en los pacientes con anosmia adquirida. En cambio, en el test cuantitativo, los pacientes con SK puntuaron al mismo nivel que aquellos con el defecto adquirido y ambos muy por debajo de los sujetos sanos y del subgrupo con HHn, que presentaron niveles similares.

Mientras que la detección de los gustos sería parecida en los pacientes con SK y los sujetos sanos, la percepción de los sabores se hallaría gravemente alterada.

7.10. Valoración morfológica de las estructuras olfatorias por RM

Uno de los aspectos fenotípicos mejor estudiados en las series de pacientes con SK es la conformación en la RM de las estructuras olfatorias. Se ha valorado tanto la presencia o ausencia de los bulbos, tractos y surcos olfatorios (259) como su volumetría (260) o el aspecto de las áreas entorrinales del córtex cerebral (261) en diferentes estudios.

En nuestro grupo de pacientes con SK se utilizó una escala para valorar la normalidad, la hipoplasia o la aplasia de los bulbos y los surcos olfatorios en la RM, puntuándolos con 0, 1 y 2 respectivamente. En esta escala, se obtuvieron medias de 1,28 y 1,22 para los bulbos olfatorios derecho e izquierdo respectivamente y de 0,78 y 0,72 para los surcos olfatorios derecho e izquierdo. Aunque en 6 casos se produce una asimetría en la valoración de los bulbos olfatorios y de que en 5 casos se da también entre la profundidad de los surcos olfatorios, no hubo diferencia significativa entre las puntuaciones del lado derecho e izquierdo. Esto se justifica porque las asimetrías en ningún caso fueron mayores a un grado en nuestra escala, a pesar de que en 5 casos uno de los dos lados se reportó el bulbo olfatorio como aplásico mientras que en el lado contralateral, aunque hipoplásico, se observaban restos del mismo.

Al plantearnos cuál es la relación entre el aspecto radiológico de los bulbos olfatorios y el resultado en el test olfatómico BAST-24, observamos que cuando la RM se informa como normal (puntuación = 0), los resultados en DT, MEM e ID no presentan diferencia significativa con los de la población general. En cambio, en los casos en los que la RM ha informado hipoplasia o aplasia de los bulbos olfatorios (puntuación = 1 o 2), esto se ha correspondido con unos resultados significativamente más bajos que los de la población general (Figura 34). Esto indicaría que, a pesar de que la comparación entre las RM de un lado y otro no mostró diferencias significativas en nuestro estudio en el tamaño de los bulbos y surcos olfatorios (Tabla 22), cuando uno de los dos lados se

informa como hipoplasia o aplasia, tenemos una elevada probabilidad de encontrar unos resultados olfatométricos alterados en ese lado. Esto podría pasar desapercibido si la exploración olfatométrica se realizara solamente de forma bilateral simultánea en un paciente con uno de los dos bulbos olfatorios radiológicamente normal. Este es otro argumento a favor de nuestra sistemática de exploración olfatométrica separada y consecutiva de las fosas nasales en los pacientes con HH: si uno de los dos lados tiene un resultado olfatométrico normal, el diagnóstico de SK se podría confundir con el de HHn.

En cuanto a las correlaciones entre la puntuación obtenida en la escala de RM de los bulbos olfatorios y la puntuación alcanzada en el BAST-24 en los aspectos de DT, MEM e ID, todas resultaron negativas, es decir, como mayor fue la puntuación en la escala de RM (tendencia a la aplasia del bulbo olfatorio) menor fue la puntuación en el BAST-24. Aunque los coeficientes de determinación R^2 presentaban un rango alto, entre 0,25 y 0,45, en cinco de las seis comparaciones estuvo por encima de 0,30 y siempre se obtuvieron coeficientes de correlación $r \leq -0,5$ con $p < 0,05$ en todos los casos, por lo que estas fueron significativas.

En el caso de los surcos olfatorios, las correlaciones entre la puntuación en la escala de RM de los surcos olfatorios y la puntuación en el BAST-24 en los aspectos de DT, MEM e ID también fueron negativas en todos los casos. Así pues, como mayor fue la puntuación en la escala de RM (tendencia a la aplasia del surco olfatorio o menor profundidad del mismo) menor fue la puntuación en el BAST-24. Los coeficientes de determinación R^2 estuvieron entre 0,31 y 0,40 (excepto en el caso de MEM en el lado derecho; con $R^2=0,18$), con coeficientes de correlación $r \leq -0,5$ en todos los casos excepto uno (la correlación con MEM en el lado derecho) y con $p < 0,05$ en todos los casos.

Hummel y cols. en un meta-análisis de otros estudios que implicaban pacientes con alteraciones olfativas de múltiples etiologías (262), señalan que las diferencias que observan en el volumen de los bulbos olfatorios entre un lado y el otro se correlacionan con los valores de DT e ID incluso en los sujetos sanos y que este efecto es más claro en el lado derecho, en concordancia con las evidencias de que el hemisferio cerebral derecho sería más importante para el procesamiento superior de los olores.

Huart y cols. midieron la profundidad de los surcos olfatorios en 106 sujetos con anosmia congénita y concluyeron que una profundidad $\leq 8\text{mm}$ en el plano coronal que ellos definieron (la tangente posterior a los globos oculares) indica anosmia con una especificidad del 100% (263). Defienden la especial utilidad de esta medición, teniendo en cuenta los múltiples artefactos (sobre todo de movimiento) que pueden afectar la correcta visualización de los bulbos olfatorios.

Hummel y cols. (260), en un estudio con 378 pacientes con pérdida del olfato de diferentes etiologías, encuentran, al igual que nosotros, correlación entre el volumen de los bulbos olfatorios y los resultados olfatométricos. En cambio, destacan una diferencia en la profundidad de los surcos olfatorios entre ambos lados que nosotros no hemos percibido (más profundo en el lado izquierdo), aunque por igual en sujetos sanos y en hipósímicos, sin proponer causa aparente. Al mismo tiempo, refieren que ninguno de los tres parámetros olfatométricos evaluados (DT, MEM e ID) exhibe una mejor correlación con el volumen de los bulbos olfatorios, con lo que apoyarían la idea de que esta medida sería un buen indicador general de la función olfatoria. Apuntan, finalmente, que la disminución en la profundidad de los surcos olfatorios estaría determinada por cambios a largo plazo en la olfacción.

Ottaviano y cols. reportan que, en su estudio con 21 pacientes con SK (255), los bulbos olfatorios de todos ellos son más pequeños que los de los controles sanos, mientras que

los de aquellos pacientes con SK con hiposmia pero no anosmia completa presentarían un tamaño similar al de los controles. Por lo tanto, y apoyando nuestra opinión, un volumen de los bulbos olfatorios dentro del rango de la normalidad no excluiría el diagnóstico de SK.

A la inversa, Koenigkam y cols. (264) señalan en 21 pacientes que la aplasia de los bulbos y surcos olfatorios son el hallazgo más frecuente en el SK (85%), que estos hallazgos se correlacionan con los resultados olfatométricos y que pueden ser utilizados para diferenciar entre SK y HHn en pacientes con un aparentemente correcto sentido del olfato subjetivo y que no sea objetivable por métodos olfatométricos.

Frasnelli y cols, (261) en un estudio con pacientes que padecían anosmia congénita aislada (sin SK), demuestran que las diferencias estructurales con los sujetos normales no se restringen a los bulbos y tractos olfatorios, sino que se extienden al córtex piriforme y orbitofrontal, mostrando éste una capa más gruesa de materia gris.

7.11. Análisis genético

En el total del grupo seleccionado (n=30) se han aislado hasta el momento 8 mutaciones, en los genes *KALI*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2* (en 2 pacientes), *SEMA3A* y *GNRHR* (2 mutaciones en el mismo paciente). Las muestras de ADN se han preservado y siguen siendo reanalizadas por técnicas de secuenciación NGS (*Next Generation Sequencing*) cuando se describen nuevas mutaciones o nuevos genes en relación con el SK. Al inicio del estudio, en el año 2006, solamente se conocían dos genes relacionados con el SK: *KALI* y *FGFR* (172); en la actualidad son 15 los genes definitivamente asociados al SK y varios más los que posiblemente lo estén (4).

Sólo en 7 (30,4%) de los pacientes del grupo que completó el estudio (n=23) se identificó alguna de las mutaciones conocidas hasta el momento; en el 70% restante no

sucedió así. Estas cifras coinciden con las publicadas en las series más largas (10, 166), incluyendo aquellas en las que fueron estudiados nuestros pacientes (172, 216, 217) . Este dato, como ha sido reportado en otros estudios (265), apoya la idea de que probablemente quedan nuevos genes y mutaciones en los genes ya conocidos, aún por descubrir y de que la herencia oligogénica o los factores epigenéticos pueden tener influencia en el desarrollo de estas enfermedades (142).

a) Gen *GNRHR*

Una doble mutación en el gen *GNRHR* (sustitución Q106R + delección 3'UTR937-947delTTTTTAAACCC), relacionado hasta ahora solamente con la forma HHn del HH, ha sido hallada en una mujer que nosotros hemos incluido en el subgrupo con SK debido a los siguientes datos de su exploración y anamnesis: tiene antecedentes familiares de anosmia; puntuó positivamente (aunque leve) en la escala Guttman su hiposmia; en la EVA de hiposmia puntuó 53mm (lo que se consideraría una hiposmia moderada); presenta una agenesia dental (malformación típicamente asociada al SK y no hasta ahora al HHn); y en el BAST-24, aunque presenta una DT del 100% de los olores de forma bilateral, y de MEM del 90% también bilateralmente, en ID se encuentran muy por debajo de la población general para su edad y sexo: ID lado derecho, 35% e ID lado izquierdo, 10%. Sin embargo, la evaluación por RM de sus bulbos y surcos olfatorios puntuó como normal bilateralmente. Todo lo anterior en ausencia de otros síntomas o signos que justifiquen una alteración olfativa de índole obstructiva o inflamatoria.

Como hemos argumentado anteriormente, Ottaviano y cols. reportan en su estudio (255), que los bulbos olfatorios de aquellos pacientes con SK con hiposmia pero no anosmia completa presentarían un tamaño similar al de los controles y por lo tanto,

como en nuestra opinión, un volumen de los bulbos olfatorios dentro del rango de la normalidad no excluiría el diagnóstico de SK.

Por el contrario, Silveira y cols. arguyen que *GNRHR*, entre otros genes relacionados con el HH, interfiere exclusivamente en la secreción y acción de la GnRH y sus mutaciones solamente se describen en pacientes con HHn (220). No coincidimos con su afirmación de que “la anosmia puede ser fácilmente diagnosticada por el interrogatorio al paciente”. Pensamos que muchas hiposmias pueden pasar así desapercibidas.

También Withlock y cols. apoyan la teoría de que las mutaciones en *GNRHR* no provocarían el SK sino el HHn y que no parecen aportar relación entre el origen de las neuronas GnRH-productoras y el sistema olfatorio en desarrollo (266).

Nosotros nos limitamos a la objetivación de nuestra exploración olfatómica, en conjunto con el resto de datos expuestos y, con este ejemplo, nos planteamos si realmente el diagnóstico de SK se debe hacer con criterios tan estrictos como se han definido clásicamente respecto a la alteración del olfato. De hecho, la duda es aún más genérica: ¿el SK es una entidad separada patogenéticamente del HHn o las dos forman parte de un mismo espectro de una sola enfermedad del desarrollo embrionario que afectaría simultáneamente al eHHG y a la formación de las estructuras olfatorias?. Existen defensores y detractores de ambas teorías. El grupo de Dodé y Hardelin sugieren que el HHn debe ser considerado como una entidad patológica distinta al SK, resultante de un defecto en la secreción de GnRH (debido a mutaciones en los genes *KISS1R*, *TAC3R*, *TAC3* o *GNRH1*) o en la respuesta de las células adenohipofisarias a esta hormona (mutación en *GNRHR*). Su teoría se justifica por el hecho de que *GNRH*, *GNRHR* y *KISS1R* no han demostrado hasta el momento ningún papel en la migración embrionaria de las neuronas GnRH (185). Por el contrario, Della Valle y cols., consideran que, desde el punto de vista clínico, HHn y SK se deben considerar como

variantes de la misma compleja enfermedad del desarrollo puesto que, aunque la alteración olfativa está estrechamente ligada a las anomalías en el desarrollo de las estructuras olfatorias, el resto de anomalías, especialmente las malformaciones de la línea media y la hipoacusia neurosensorial son relativamente frecuentes en ambos casos, independientemente de la presencia de hipo/anosmia (99). Forni y cols. también consideran que, conforme se van identificando nuevas moléculas que resultan cruciales para el desarrollo craneofacial y la neurogénesis GnRH/olfatoria, se va haciendo necesario plantearse si SK y HHn reflejan extremos de un mismo espectro de “neurocristopatías” (265). Bonomi y cols. también cuestionan la clasificación clásica del HH congénito idiopático en dos entidades clínicas distintas, entre otras cosas porque SK y HHn pueden existir en miembros de la misma familia, lo que, para ellos, apoya la idea de que ambos síndromes pueden constituir diferentes manifestaciones fenotípicas del mismo defecto genético (9). Para los que defienden la primera postura, el SK al contrario que el HHn, puede cursar con graves anomalías del desarrollo, lo que se debe tener en cuenta a la hora de plantear un consejo genético a las familias.

b) Gen *SEMA3A*

Hemos identificado la mutación por sustitución R730Q (arginina sustituida por glutamina en la posición 730 del gen *SEMA3A*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 7; *locus*: 7p12.1) en una paciente con HH y olfatometría alterada. En esta paciente, el BAST-24 puntuó 0% para todos los parámetros (DT, MEM e ID) de forma bilateral. En la RM puntuó 2 (aplasia) tanto para los bulbos como para los surcos olfatorios, también de forma bilateral; sin presentar otras anomalías morfológicas a nivel hipotálamo-hipofisario ni del resto del encéfalo ni de la base de cráneo. Por tanto, fenotípicamente por lo que respecta a los rasgos de hipogonadismo y anosmia, se

encuadraría en el diagnóstico de SK. No se incluyó en el estudio por la aplicación estricta de los criterios de exclusión, debido a que presentaba simultáneamente a su HH una alteración de otros ejes hormonales, con un déficit resultante de HGH (hormona del crecimiento), TSH (hormona tiroestimulante) y ACTH (hormona adrenocorticotropa). La definición clásica del SK intenta separar de los SK a los pacientes que pueden tener alterados otros ejes hipotálamo-hipofisarios por defectos que coexistirían a ese nivel y que serían causa simultánea de todos ellos (no necesariamente genéticos). En nuestro caso, creemos que el hecho de que tanto el test olfatométrico como las imágenes de RM apoyen una falta total del desarrollo de las estructuras olfatorias indicaría que esta paciente presenta un SK en toda regla. Además, otro estudio ha demostrado que una mutación en el gen *SEMA3A*, causante de la ausencia de su expresión, se relacionaría con un defecto en el proceso de información que guiaría los axones de las neuronas del nervio vomeronasal conductoras de las células GnRH en migración desde la placoda olfatoria en dirección al prosencéfalo (217). Por otro lado, en este mismo estudio, se explicita que la mutación R730Q podría tener otros efectos patogénicos no detectados hasta el momento, incluyendo la patogénesis del SK a través de efectos sinérgicos con alelos mutantes de otros genes asociados a otros trastornos (entre los que podrían estar los defectos de los otros ejes hormonales que se hallan afectados en nuestra paciente). Algunos autores postulan incluso que la agenesia/hipoplasia unilateral o bilateral de los bulbos olfatorios sería patognomónica del SK (16). Es, por tanto, discutible la exclusión de esta paciente del grupo de SK dado que, en nuestra opinión, la alteración de los otros ejes hipotálamo-hipofisarios no excluye que, en su caso, se hayan dado todos los requisitos patofisiológicos que dan pie al SK.

Whitlock y cols. teorizan también sobre un defecto más generalizado subyacente a la alteración en la producción de GnRH en el fenotipo SK (266). Ellos demuestran en

modelos murinos que los ratones *knock-down* para *prokr2* no sólo no producen GnRH sino que tampoco producen oxitocina y que en ratones que no expresan el gen *fgf8* hay una marcada reducción de neuronas productoras de vasopresina y oxitocina. Esto demuestra, según los autores, que la pérdida de neuronas-GnRH no es el único fenotipo hipotalámico en los modelos con HH y anosmia y que los pacientes con SK y mutaciones en *FGF8* pueden tener también defectos en la producción de estas otras hormonas. En nuestra opinión, esto abre la puerta a teorizar con la posibilidad de que otros ejes hormonales hipotálamo-hipofisarios puedan verse afectados de una manera no separada del cuadro patogénico del SK.

c) Gen *KALI*

Hemos identificado la mutación por sustitución R423X (arginina en posición 234 sustituida por un codón de finalización) en el gen *KALI*, localizado en el brazo corto del cromosoma X (*locus*: Xp22.3), en un varón con SK. Las mutaciones en *KALI* tienen lugar en aproximadamente del 33 al 70% de los casos familiares de SK y del 3 al 28% de los casos aparentemente esporádicos, como es el nuestro (10).

A pesar de que la agenesia renal unilateral aparece en aproximadamente el 30% de los pacientes con la forma KAL1 (la bilateral es, en principio, incompatible con la vida), no ha sido el caso de nuestro paciente, donde la ecografía renal resultó normal. Dada su elevada prevalencia, según Silveira y cols. (220), es preciso realizar profilácticamente un estudio uro radiológico o ecográfico renal no sólo en los pacientes con la forma KAL1 del SK sino en todos los pacientes con HH.

Las sincinesias bimanuales o movimientos involuntarios en espejo se han reportado en algunas series en más del 75% de los casos con la forma KAL1 (267), mientras que no han aparecido en nuestro paciente.

Por contra, nuestro paciente presenta obesidad mórbida e hiperinsulinismo. Estos dos rasgos fenotípicos solamente habían sido descritos en pacientes portadores de mutaciones en *PROK2/PROKR2* en posible relación con el papel de prokinetina-2 en la regulación del ciclo vigilia-sueño y el comportamiento alimentario (268).

Seminara y cols. (115) observaron que incluso parejas de hermanos portadores de la misma mutación puntual en el gen *KALI* presentan fenotipos diferentes, por ejemplo en la presencia de malformaciones renales, sincinesias bimanuales, criptorquidia e incluso el grado de penetrancia del hipogonadismo. Esto sugiere que posiblemente otras proteínas redundantes con respecto a la función de las codificadas por *KALI* (anosmina-1) podrían compensar parcialmente algunas de sus funciones cuando éste es defectivo y/o que existen otros fenómenos epigenéticos involucrados en las manifestaciones fenotípicas del SK. Hardelin y Dodé (142) también sugieren que la heterogeneidad clínica de la enfermedad dentro de las familias afectadas indica que las manifestaciones fenotípicas del SK dependen de otros factores además de los propios genes mutados y que éstos incluirían factores epigenéticos y genes modificadores. Además, es posible que la herencia oligogénica sea responsable, en parte, de la bien reconocida penetrancia incompleta de algunos rasgos de la enfermedad.

d) Gen *FGFR1*

Hemos identificado la mutación por sustitución R250W (arginina sustituida por treonina en la posición 250 del gen *FGFR1*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 8; *locus*: 8p12) en una mujer con SK.

Dodé y cols. (172) encontraron mutaciones en *FGFR1* en 17 pacientes de una cohorte de 141 individuos no relacionados, entre los cuales se incluía nuestro caso. En estos sujetos se describieron malformaciones palatodentales en 6 ocasiones (nuestra paciente

mostraba una agenesia dental múltiple), malformaciones cardiovasculares en dos casos (en nuestra paciente una comunicación interauricular tipo *ostium secundum*) y sincinesias bimanuales por agenesia del cuerpo calloso en dos pacientes (ausentes en nuestro caso). Nuestra paciente fue la única de la cohorte que mostró una dismorfia craneofacial consistente en una craneosinostosis que resultó en una braquicefalia. La mutación R250W fue descrita por primera vez en el caso de nuestra paciente.

Aunque el caso que nos ocupa, se presentó con un hipogonadismo grave y amenorrea primaria, con una menarquía que no se produjo hasta los 20 años (tras tratamiento hormonal sustitutivo), los pacientes que sufren la forma KAL2 del SK muestran una alta variabilidad en el grado de hipogonadismo. Esto iría a favor de una migración parcial de células GnRH a la región hipotalámica en los pacientes menos afectados y, presumiblemente, un mayor espectro de defectos en el sistema GnRH en la forma KAL2 que en la KAL1, teoría apoyada por Chung y cols. (143). Pero, a diferencia del modelo murino, los pacientes con mutaciones en *FGFR1* ven reducida la señalización por FGF en todos sus tejidos, no solo en el telencéfalo y el epitelio olfatorio, por lo que sería más factible encontrar anomalías palatodentales, craneofaciales o cardiovasculares, como en el caso de nuestra paciente.

e) Gen *PROK2*

Hemos identificado la mutación por sustitución H104Y (histidina sustituida por tirosina en la posición 104 del gen *PROK2*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 3; *locus*: 3p13), en un varón con fenotipo SK. Las mutaciones en el complejo *PROK2/PROKR2* sólo se han aislado en el 9% de los pacientes con SK (134, 268).

La observación en ratones *knock-out* para *prok2* o *prokr2* de que sólo en homocigosis se reproduce el fenotipo SK, sugirió que los pacientes con mutaciones en heterocigosis

deben portar otras mutaciones adicionales en otros genes del SK. Los primeros presentarían unos fenotipos más estables que los segundos. En el estudio de Sarfati y cols. (216), donde fue incluido nuestro paciente con otros 54 sujetos con SK portadores de mutaciones en *PROK2/PROKR2*, solamente en nuestro caso se presentó una hipoacusia neurosensorial documentada audiométricamente. Hasta un 15% de los pacientes con mutaciones monoalélicas presentó una olfatometría normal, aunque nuestro paciente puntuó DT=5%, MEM=0% y e ID 0% en el lado derecho y DT=5%, MEM=5% e ID=0% en el lado izquierdo. Solamente nuestro paciente presentó un paladar ojival y malposición de piezas dentarias, así como un *pectus excavatum*.

Aunque en estos pacientes se ha descrito la presencia de alteraciones del ritmo vigilia-sueño y del comportamiento alimentario, con obesidad, ninguno de estos rasgos se presentó en nuestro sujeto.

Como comentan Dodé y Rondard (134), las consecuencias funcionales de las mutaciones entre las que se incluye la H104Y, aislada en nuestro paciente, son difíciles de predecir en ausencia de un modelo que explique satisfactoriamente la interacción entre *PROK2* y *PROKR2*.

f) Gen *PROKR2*

Hemos detectado la sustitución L173R (leucina sustituida por arginina en la posición 173 del gen *PROKR2*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 20; *locus*: 20p12.3), en 2 mujeres con SK.

Ambas presentaban una muy grave alteración olfativa bilateral con $DT \leq 15\%$, $MEM \leq 10\%$ e $ID \leq 5\%$ en el mejor de los casos, concordante con lo descrito por Sarfati y cols. (216). La primera de ellas, de 43 años de edad en el momento del estudio, sufría una grave osteoporosis debido a su hipogonadismo. La segunda paciente presentaba paladar

ojival (alteración fenotípica descrita como casual en las formas KAL3) y una hipoacusia neurosensorial bilateral que, solamente en nuestro caso, se presentó como documentada audiométricamente.

Las presumibles alteraciones del ritmo vigilia-sueño y del comportamiento alimentario, con obesidad, documentadas en otros estudios (134), no se han presentado en ninguna de estas dos pacientes.

Se ha conseguido recrear el modelo murino para la deficiencia en el gen *prokr2*. En estos ratones, Cheng y cols. (144) observaron una grave atrofia de los órganos reproductivos en ambos sexos, sin poderse detectar neuronas GnRH en el hipotálamo de los especímenes adultos. Estos estudios apoyan la idea de que la alteración en la migración neuronal GnRH se produce en ausencia de la expresión de *prokr2*, que sería indispensable también para la supervivencia de estas neuronas en el supuesto de que alcanzaran su objetivo en el prosencéfalo. Curiosamente, Sarfati y cols. han reportado en un estudio con 120 sujetos de origen magrebí una mayor prevalencia de mutaciones en PROKR2 en los pacientes de este origen que en el resto de pacientes de origen europeo (269).

7.12. Estudios de calidad de vida

7.12.1. Cuestionario genérico SF-36

El objetivo de aplicar este test es evaluar la calidad de vida de los pacientes en relación a su percepción de salud general y en nuestro caso, en qué grado los síntomas asociados al hipogonadismo y/o la hiposmia o sus alteraciones fenotípicas acompañantes representan una molestia para el paciente o causan una alteración en el desempeño de las actividades de su vida diaria que provoque una disminución de esta calidad de vida.

Se compararon los resultados de los 8 dominios del test, entre cada uno de los dos subgrupos del estudio (SK y HHn) y la población general española.

a) Pacientes con HHn

Los pacientes con HHn puntuaron igual o mejor que la media de la población general en los dominios de función física, rol físico y rol emocional ($p < 0,05$ en los tres casos); mientras que para el resto de los dominios, las puntuaciones fueron inferiores a las de la población general, con especial incidencia en dolor corporal ($p = 0,78$) y en función social ($p < 0,05$). No tenemos una explicación clara para la baja puntuación en dolor corporal. Los dominios de vitalidad y salud mental no mostraron diferencia significativa con la población general, a pesar de haber puntuado por debajo. Así pues, en los pacientes con HHn los aspectos en los que parece haber más afectación de la calidad de vida son la percepción de salud general y el desarrollo de la función social, es decir la valoración personal del estado de salud (incluyendo la situación actual y las perspectivas futuras y la resistencia a enfermar) y la interferencia de su problema de salud con su vida social habitual. Al agrupar los dominios en sus componentes sumarios de salud física y mental (CSSF y CSSM) observamos que, aún puntuando en ambos casos por debajo de la población general, ninguno de los dos sumarios presenta diferencia significativa con la misma.

Aydogan y cols. estudiaron la calidad de vida de 39 varones jóvenes recién diagnosticados de HH congénito (270). En relación a su hipogonadismo, los pacientes presentaban disminución de la función sexual, manifestada como falta de libido e incapacidad para mantener la erección. Ninguno de ellos había sufrido antes trastornos psicológicos. Se les aplicaron varios *test* de calidad de vida, entre los cuales estaba el SF-36 y el BDI (*Beck Depression Inventory*). El 23,1% presentaban síntomas

depresivos en el BDI (5% en el grupo control). En cuanto al SF-36, puntuaron por debajo del grupo control y con diferencia significativa en los dominios de rol emocional, vitalidad, salud general, rol físico y función física. Sugieren que los pacientes con HH no solo tienen pérdida de libido y disfunción eréctil, sino que además presentan varios otros problemas como fatiga, obesidad, osteoporosis, anemia, ginecomastia, trastornos del sueño y cambios en la piel y el pelo que pueden causar ansiedad y depresión.

En la misma línea, Varimo y cols. compararon la calidad de vida general de 30 varones con HH congénito y la población general finlandesa (271). Utilizaron el test 15D-HRQoL compuesto por 15 dimensiones. La media del test en los pacientes fue significativamente peor que en la población general, con especial afectación de los dominios referidos a la ansiedad y la depresión.

Ros y cols. estudiaron el deterioro de la calidad de vida en mujeres con síndrome de Turner y otras formas de hipogonadismo (hipergonadotrópico, HHn y SK) (272). Las pacientes con HH presentaron peores puntuaciones en función física y dolor corporal comparando con el grupo control. El peor resultado en el dominio dolor corporal coincide con el de nuestro estudio. No encontraron diferencias en ningún dominio entre las pacientes con HH y con síndrome de Turner. Sus hallazgos básicos fueron que las mujeres con hipogonadismo congénito (tanto síndrome de Turner como HH) presentan una peor calidad de vida que las mujeres sanas y que el hipogonadismo se relaciona con una función sexual deteriorada.

b) Pacientes con SK

Los pacientes con SK puntuaron igual o mejor que la media de la población general en el dominio de función física, aunque sin diferencia significativa ($p=0,478$); mientras que

para el resto de los dominios, las puntuaciones fueron inferiores a las de la población general, con especial incidencia en dolor corporal, salud general, vitalidad, función social y salud mental (en todos los casos $p < 0,001$). Tampoco tenemos una explicación clara para la baja puntuación en dolor corporal. Los dominios de rol físico y rol emocional no mostraron diferencia significativa con la población general, a pesar de haber puntuado por debajo. Así pues, en los pacientes con SK los aspectos en los que parece haber más afectación de la calidad de vida (aparte del dolor corporal) son la percepción de salud general, la vitalidad, la función social y la salud mental, es decir la valoración personal del estado de salud, el sentimiento de energía y vitalidad (frente al cansancio y desánimo), la interferencia de su problema de salud con su vida social habitual y la valoración de la salud mental (considerando la depresión, ansiedad capacidad de autocontrol y sensación de bienestar general). Al agrupar los dominios en sus componentes sumarios CSSF y CSSM observamos que en ambos casos los pacientes con SK puntúan por debajo de la población general y que los dos sumarios presentan diferencia significativa con la misma ($p < 0,001$).

Smeets y cols. realizaron un estudio con 90 personas subjetivamente afectadas de anosmia, de las cuales aproximadamente el 10% refería no haber oído nunca y con 96 voluntarios sin alteración subjetiva del olfato (219). A todos ellos se les aplicaron cuatro cuestionarios de calidad de vida entre los que estaban el SF-36 y el QOD. Respecto al SF-36, el grupo de pacientes anósmicos puntuó significativamente por debajo del grupo control en los dominios de función social, vitalidad, salud mental y salud general (éste último con una diferencia muy baja; $p = 0,048$). A diferencia de nuestro estudio, no encontraron puntuaciones inferiores al grupo control ni en rol físico ni en dolor corporal. Sorprendentemente para ellos y en concordancia con nuestros resultados, la puntuación en función física fue superior al grupo control. También lo fue en su caso en

rol emocional. Interpretan que, colectivamente, al analizar los resultados de todos sus cuestionarios, la anosmia tiene efectos sustanciales en la calidad de vida cuando se tienen en cuenta situaciones en las cuales los sentidos químicos juegan un papel importante, pero los efectos son mucho menores cuando se refieren a calidad de vida relacionada con la salud o depresión. Respecto al hecho de encontrar puntuaciones mayores en función física y rol emocional, reflexionan que una potencial explicación sería que los individuos anósmicos que reclutaron para su estudio pertenecían a una asociación de pacientes anósmicos y que la mayoría de ellos presentaban más de 10 años de evolución de su problema, por lo que encuentran concebible que hayan sido capaces de adaptarse a él a lo largo del tiempo. En nuestro caso, dado que los pacientes presentan una anosmia/hiposmia congénita, este hecho tendría mayor relevancia ya que nunca han presentado una capacidad olfatoria normal. Por otro lado, su estudio presenta una limitación básica, que es el no haber utilizado *test* olfatométricos y la de no separar los resultados según la causa y el tiempo de evolución de la anosmia.

En el mismo sentido, Croy y cols. en un estudio con 235 pacientes anósmicos o hipósmicos (273) concluyen que las puntuaciones obtenidas en los *test* de calidad de vida respecto al grupo control señalan que los pacientes anósmicos le atribuyen mucha menor importancia en su vida diaria al sentido del olfato que los pacientes normósmicos o los hipósmicos y que este ajuste sería un ejemplo de mecanismo de defensa mental y recuperación psicológica para enfrentarse a un trastorno de larga duración. Los mismos autores, en otro estudio con 32 paciente afectados por anosmia congénita aislada (274) concluyeron que éstos difieren sólo levemente con los controles en funciones de la vida diaria como la inseguridad en las relaciones sociales o el aumento del riesgo de presentar síntomas depresivos y de padecer accidentes domésticos, dominios en los que el sentido del olfato parece tener una clara influencia.

c) Comparación entre pacientes HHn y SK

Al analizar la comparación de la calidad de vida entre los dos subgrupos de HH, observamos que, desglosado por dominios, los pacientes con SK puntuaron peor en todos ellos que los pacientes con HHn. Esta diferencia es especialmente intensa en los dominios de función física, rol físico, dolor corporal, vitalidad, rol emocional y salud mental ($p < 0,05$ en todos ellos). Agrupando los ocho dominios en sus componentes sumarios CSSF y CSSM observamos que en ambos casos los pacientes con SK puntúan por debajo de los pacientes con HHn y que en los dos sumarios la diferencia es significativa ($p < 0,001$).

En resumen, la calidad de vida es peor en los pacientes con HH que en la población general (esto incluye a los dos subgrupos, SK y HHn) aunque las diferencias solamente son significativas, tanto en salud física como en salud mental entre los pacientes con SK y el resto. Por tanto, podemos inferir que, ya sea la alteración olfativa o los restantes problemas de salud relacionados con el SK en nuestros pacientes (malformaciones cardíacas, palatodentales, craneofaciales o de la línea media, hipoacusia u osteoporosis), condicionan que la percepción de la propia salud sea peor que en aquellos en los que sólo se presenta el HH sin anomalías no-reproductivas.

7.12.2. Cuestionario específico QOD

Existen pocos estudios que hayan investigado el impacto de los trastornos del olfato en la calidad de vida mediante la utilización de cuestionarios específicos sobre alteraciones olfativas. Es más frecuente el estudio mediante cuestionarios genéricos de salud general. Ha sido, por tanto, dificultoso hallar un cuestionario que se adapte a nuestras necesidades. En primer lugar por las especiales características de nuestro grupo de pacientes. A diferencia de otros trabajos, como los de Frasnelli (213), Landis (275) o

Smeets (219), todos nuestros pacientes presentan una anosmia o hiposmia que es congénita; es decir, nunca han tenido un correcto sentido del olfato para después perderlo. Por tanto, la limitación principal en el uso del QOD de Frasnelli y Hummel es que las 4 cuestiones (de las 19 totales) relativas al dominio LQ de calidad de vida que hacen referencia al sentimiento actual respecto al que los pacientes tenían previamente a perder el olfato, no nos son de utilidad. Por otro lado, Frasnelli y Hummel no han publicado los resultados de normalidad para la población general en este cuestionario ni los datos en poblaciones de pacientes anósmicos o hipósmicos. Por este motivo, nos hemos tenido que referir al único estudio que publica valores numéricos de pacientes que han completado el cuestionario QOD, el de Smeets y cols. (219). Este estudio adolece de que la valoración del estado olfativo de los sujetos estudiados y del grupo control ha sido subjetiva, sin aplicación de un *test* olfatométrico, lo que limita en gran medida las comparaciones. Tampoco separa los resultados entre los pacientes anósmicos y los hipósmicos, puesto que considera que todos padecen una anosmia completa autoreportada. No damos demasiada fiabilidad a los resultados obtenidos por nuestra parte en el dominio PS de parosmia, puesto que las cuestiones hacen referencia a aspectos relacionados con cambios en la sensación olfativa que, en principio, nuestros pacientes con SK no han experimentado, dado que su sentido del olfato no ha cambiado con el paso del tiempo.

Por el contrario, sí que nos parece muy interesante la valoración de las escalas EVA que complementan al cuestionario QOD, dado que parecen reflejar con mucha fidelidad la percepción personal de cómo y cuánto el problema olfativo afecta a la vida personal, social y laboral de los individuos. Es sabido que un elevado porcentaje de los pacientes que los sufren se quejan de problemas en su vida cotidiana (para cocinar, comer, detectar su propio olor corporal o el de la comida deteriorada) (211). Comparamos los

valores de las EVA obtenidos en nuestros pacientes con SK con la puntuación de los sujetos sanos, definida por el valor 0 en la EVA. Nuestros resultados muestran que ni en las actividades recreativas de ocio ni en la esfera de su vida privada, los pacientes con SK tienen una peor calidad de vida relacionada con el olfato que los sujetos normales. Esto parece traducir, que la elevada duración de la alteración olfativa (congénita en nuestro caso) comportaría cierto grado de adaptación y el desarrollo de estrategias para convivir con el problema, al menos en la vida personal y de ocio. En cambio, en el ámbito del trabajo o en lo que respecta a la molestia en general que produce la hiposmia o cuánto tiempo los pacientes son conscientes de su problema olfativo, las estrategias de superación del problema no serían tan efectivas.

Teniendo en cuenta todas estas limitaciones, coincidimos con Smeets y cols. en que los pacientes con anosmia puntúan mejor que su grupo control de normósricos en el dominio de calidad de vida LQ, implicando que los primeros experimentan más limitaciones en su vida diaria en lo relacionado con el sabor y el olfato.

Coincidiendo también con Frasnelli observamos, de lo que se deriva del contenido del cuestionario QOD, que los individuos con disfunción olfativa experimentan más limitaciones con respecto al disfrute de la comida y la bebida, de la socialización, de las relaciones íntimas y de la percepción de signos de alarma relacionados con el olfato.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

8.1. Conclusiones específicas

Análisis sensorial del olfato y del gusto

1. Los pacientes con SK tienen peor olfato que la población general en los parámetros de DT, MEM e ID, tanto en olfacción bilateral simultánea como en ambas fosas nasales de forma unilateral, mientras que los pacientes con HHn presentan valores similares a la población general.
2. Dado que los pacientes con SK no tienen necesariamente la misma capacidad olfativa por ambas fosas nasales, una exploración simultánea no distingue un SK de un HHn.
3. Una capacidad de DT de los olores con valores casi normales no descarta la presencia de un SK dado que, incluso en estos casos, la MEM y la ID suelen estar muy alterados.
4. La percepción de los gustos básicos (dulce, salado, ácido y amargo) no está alterada en los pacientes con SK, ni en los pacientes con HHn.
5. La edad a la que se diagnostica la enfermedad en el HHn ($16\pm 2,1$ años) y en el SK ($20\pm 7,6$ años) es similar, por lo que la alteración olfativa no parece influir en la precocidad del diagnóstico.
6. En nuestra población de estudio, pasan 10 años de media desde la sospecha de hiposmia/anosmia por parte del paciente o sus familiares hasta que se confirma mediante un *test* olfatométrico.

Genética y malformaciones

7. La mayor parte de los pacientes con SK no tenían antecedentes familiares de retraso puberal o de alteración olfativa. Son pues casos nuevos en su árbol genealógico.
8. Hemos hallado malformaciones de la cavidad oral, línea media facial y esqueléticas en un tercio (33%) de los pacientes con SK. El 70% de estos pacientes presentan mutaciones en los genes *FGFR1*, *PROK2* y *PROKR2*.
9. Hemos hallado hipoacusia de tipo neurosensorial en dos pacientes con mutaciones en el complejo genético *PROK2/PROKR2*.
10. Hemos hallado un síndrome de obesidad e hiperinsulinismo en un paciente con una mutación en el gen *KALI*.
11. Hemos hallado una malformación cardíaca congénita en una paciente con una mutación en el gen *FGFR1*.
12. No hemos hallado otros rasgos fenotípicos clásicamente asociados al SK (agenesia renal, sincinesias bimanuales, patología vestibular, ceguera para los colores e ictiosis cutánea) en nuestro grupo de pacientes.
13. En conjunto, hemos hallado mutaciones en los genes relacionados con el SK en el 30% de los pacientes estudiados, coincidiendo con las cifras publicadas.
14. La mutación R250W en *FGFR1* y su asociación con malformaciones palatodentales ha sido descrita por primera vez en una de nuestras pacientes con SK.
15. La diferenciación fenotípica entre pacientes con mutaciones monoalélicas y bialélicas en *PROK2/PROKR2* ha sido descrita en uno de nuestros pacientes.

16. La relación de la mutación en el gen *SEMA3A* con el SK se ha descrito en una de nuestros pacientes.

17. Hace 10 años se conocían sólo 2 genes asociados al SK mientras que actualmente se conocen aproximadamente unos 20. Existe pues una necesidad de colaboración multicéntrica a nivel internacional para el estudio de estas enfermedades raras con prevalencia tan baja.

Pruebas de imagen de las estructuras olfatorias

18. Los pacientes con HHn presentan una RM de las estructuras olfatorias normal.

19. Los pacientes con SK tienen, en su mayor parte, afectación bilateral (70%) y simétrica (55%) en la RM de las estructuras olfatorias. A pesar de ello, la normalidad de la RM no excluiría el diagnóstico de SK.

20. Existe una correlación entre la pérdida del olfato medida por olfatometría BAST-24 con la hipoplasia o aplasia por RM de los bulbos y surcos olfatorios, al menos en uno de los dos lados.

Calidad de vida

21. Los pacientes con HH tienen peor calidad de vida en relación a su salud que la población general en el cuestionario SF-36. Entre ellos, los pacientes con SK tienen peor calidad de vida que los que padecen HHn.

22. Los pacientes con SK tienen peor calidad de vida en relación a su trastorno olfativo que la población normósica en el cuestionario QOD.

8.2. Conclusiones generales

En respuesta a las hipótesis formuladas en el apartado HIPÓTESIS Y OBJETIVOS, se llega a las siguientes conclusiones generales:

En respuesta a la 1ª hipótesis

Los pacientes con SK no tienen necesariamente la misma capacidad olfativa en ambas fosas nasales. Por este motivo, una exploración simultánea bilateral no los distingue de un HHn si solamente se afecta la olfacción de forma unilateral. Por otra parte, una capacidad de detección de los olores en valores normales no descarta la presencia de un SK, dado que la memoria de los olores y su identificación forzada pueden estar muy alterados incluso en estos casos.

En respuesta a la 2ª hipótesis

En el subgrupo de pacientes con SK hemos hallado malformaciones de la cavidad oral, línea media facial y esqueléticas como *pes cavus* y *pectus excavatum*, hipoacusia de tipo neurosensorial, un síndrome de obesidad e hiperinsulinismo y una malformación cardíaca congénita. En el subgrupo de pacientes con HHn no hemos hallado ninguna alteración fenotípica no-reproductiva. Se ha aislado mutaciones en los genes relacionados con el SK en el 30% de los pacientes estudiados. En el subgrupo de pacientes con SK se han aislado 7 mutaciones en los genes *KAL1*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2* y *GNRHR* mientras que en el subgrupo con HHn no se ha detectado ninguna.

En respuesta a la 3ª hipótesis

En los pacientes con HHn la correlación entre el olfato y la imagen de las estructuras olfatorias es alta, dado que todos presentan un resultado normal tanto en la olfatometría BAST-24 como en la resonancia magnética. La mayoría de los pacientes con SK tienen afectación bilateral (70%) y simétrica (55%) en la resonancia magnética de las estructuras olfatorias. Dado que no es así en todos los casos, la normalidad de la resonancia magnética no excluye el diagnóstico de SK. Cuando la olfatometría BAST-24 está alterada, la resonancia magnética muestra una hipoplasia o aplasia de los bulbos y surcos olfatorios, al menos en uno de los dos lados. Por tanto, la olfatometría es una técnica más sensible que la resonancia magnética para clasificar los pacientes con HH en normósmicos o SK.

En respuesta a la 4ª hipótesis

La mutación R250W en *FGFR1* fue descrita por primera vez en una de nuestras pacientes con SK. La diferenciación fenotípica entre pacientes con mutaciones monoalélicas y bialélicas en *PROK2/PROKR2* se describió en un estudio que incluía uno de nuestros pacientes. La relación del gen *SEMA3A* con el SK se descubrió en un estudio que incluía una de nuestras pacientes con una mutación en este gen. Hace 10 años solamente se conocían 2 genes asociados al SK y en este momento son aproximadamente 20. Se confirma, por tanto, que se siguen descubriendo nuevos genes y nuevas mutaciones relacionados con el SK.

En respuesta a la 5ª hipótesis

Los pacientes con SK tienen peor calidad de vida en relación a su percepción de salud que la población general (demostrada mediante el cuestionario SF-36) y peor calidad de vida en relación a su trastorno olfativo que la población normósmica (demostrada mediante el cuestionario QOD).

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Kallmann F, Schoenfeld W. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Def.* 1944;158:203–36.
2. De Morsier G. Etudes sur les dysraphies cranio-encephaliques. 1. Agenesie des lobes olfactifs (telencephalischizis lateral) et des commissures calleuse et anterieure (telencephalischizis median). La dysplasie olfacto-genitale. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr.* 1954;74:309–61.
3. Naftolin F, Harris GW, BM. Effect of purified luteinizing hormone releasing factor on normal and hypogonadotropic anosmic men. *Nature.* 1971;232:496–7.
4. Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* Nature Publishing Group; 2015;11(9):547–64.
5. Schwanzel-Fukuda M, Pfaff D. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature.* 1989;338:161–4.
6. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff D. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Mol Brain Res.* 1989;6:311–26.
7. Schwanzel-Fukuda M, Reinhard G, Abraham S, Crossin K, Edelman G, Pfaff D. Antibody to neural cell adhesion molecule can disrupt the migration of luteinizing hormone-releasing hormone neurons into the mouse brain. *Comp Neurol.* 1994;342(2):174–85.
8. Gong Q, Shipley M. Evidence that pioneer olfactory axons regulate telencephalon cell cycle kinetics to induce the formation of olfactory bulb. *Neuron.* 1995;14:91–101.
9. Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, Guarducci E, Maiolo E, Pignatti E, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl.* 2012;14(1):49–56.
10. Marino M, Moriondo V, Vighi E, Pignatti E, Simoni M. Central Hypogonadotropic Hypogonadism : Genetic Complexity of a Complex Disease. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:13.
11. Layman L. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(2):283–96.
12. Fraietta R, Zylberstejn D, Esteves S. Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited. *Clinics.* 2013;68(S1):81–8.

13. Cañete R, Mata C, Aguilar M. Retraso puberal. Hipogonadismos. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2011;1:205–17.
14. De Resende EAMR, Lara BHJ, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1424–9.
15. Segal T, Mehta A, Anazodo A, Hindmarsh PC, Dattani MT. Role of Gonadotropin-Releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):780–5.
16. Silveira L, Ferreira G, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1781–8.
17. Doty RL. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol*. 2009;29(1):74–81.
18. Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(6):1115–26.
19. Mullol J, Marín C. El olfato. Premio Nobel de Medicina 2004. En: Mullol J, Montserrat J, editores. *Rinitis Rinosinusitis Poliposis nasal*. Badalona: EUROMEDICE Eds. Médicas SL; 2005. p. 479–88.
20. Baron R. Olfaction and Human Social Behavior: Effects of a Pleasant Scent on Attraction and Social Perception. *Pers Soc Psychol Bull*. 1981;7(4):611–6.
21. Schiffman SS, Sattely-Miller EA, Suggs MS, Graham BG. The effect of pleasant odors and hormone status on mood of women at midlife. *Brain Res Bull*. 1995;20(5):517–28.
22. Herz RS, Cupchik GC. The Emotional Distinctiveness of Odor-evoked Memories. *Chem Senses*. 1995;20(5):517–28.
23. McBurney D, Levine J, Cavanaugh P. Psychophysical and social ratings of human body odor. *Pers Soc Psychol Bull*. 1976;3:135–8.
24. Wyart C, Webster WW, Chen JH, Wilson SR, McClary A, Khan RM, et al. Smelling a single component of male sweat alters levels of cortisol in women. *J Neurosci*. 2007;27(6):1261–5.
25. Havlicek J, Roberts SC. MHC-correlated mate choice in humans: A review. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(4):497–512.
26. Kermen F, Chakirian A, Sezille C, Joussain P, Le Goff G, Ziessel A, et al. Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells. *Sci Rep*. 2011;1:1–6.

27. Nordin S. Sensory perception of food and ageing. En: Raats M, van Staveren W, de Groot L, editores. Food for the ageing population. Cambridge: Woodhead Publishing; 2009. p. 73–94.
28. Mariño F. Pérdida del sentido del olfato: profundizando en su epidemiología, causas rinosinuales y posibilidades terapéuticas. Tesis Doctoral. Universitat de Barcelona; 2014.
29. Kern R. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*. 2000;110(7):1071–7.
30. Cherian S, Wai Lam Y, McDaniels I, Struziak M, Delay R. Estradiol rapidly modulates odor responses in mouse vomeronasal sensory neurons. *Neuroscience*. 2014;(269C):43–58.
31. Verhaeghe J, Gheysen R, Enzlin P. Pheromones and their effect on women's mood and sexuality. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5:189–95.
32. Patel RM, Pinto JM. Olfaction: Anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat*. 2014;27(1):54–60.
33. Pinto JM. Olfaction. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):46–52.
34. Gil-Carcedo L, Gil-Carcedo E, Vallejo L, Gayoso M. Anatomofisiología y trastornos de la olfacción. En: Suárez C, Gil-Carcedo L, Medina J, Marco J, Ortega P, Trinidad J, editores. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. 2ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2007. p. 517–50.
35. Ramón y Cajal S. *Histologie du système nerveux de l'homme et les vertébrés*. París: Editions Maloine; 1911.
36. Alobid I, García Piñero A, De Haro J. Anatomía y fisiología del olfato. En: Mullol J, Montserrat J, editores. Rinitis Rinosinusitis Poliposis nasal. 1ª ed. Badalona: EUROMEDICE Eds. Médicas SL; 2005. p. 489–95.
37. Katata K, Sakai N, Doi K, Kawamitsu H, Fujii M, Sugimura K, et al. Functional MRI of regional brain responses to “pleasant” and “unpleasant” odors. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2009;129(562):85–90.
38. García-Piñero A, Guilemany JM, Centellas S, Mullol J, Alobid I. Alteraciones del olfato de origen congénito. *ASMA*. 2006;13(2):15–8.
39. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991;65:175–87.
40. Zozulya S, Echeverri F, Nguyen T. The human olfactory receptor repertoire. *Genome Biol*. 2001;2(6):1–12.
41. Gilad Y, Man O, Pääbo S, Lancet D. Human specific loss of olfactory receptor genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(6):3324–7.

42. Mombaerts P. Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors. *Science*. 1999 Oct;286(5440):707–11.
43. Crocker E, Henderson L. Analysis and classification of odors: an effort to develop a workable method. *Am Perf Essent Oil Rev*. 1927;22:325–56.
44. Bushdid C, Magnasco MO, Vosshall LB, Keller A. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science*. 2014;343(6177):1370–2.
45. Mombaerts P. How smell develops. *Nat Neurosci*. 2001;4 Suppl:1192–8.
46. Fuentes A, Fresno MJ, Santander H, Valenzuela S, Gutiérrez MF, Miralles R. Sensorpercepción olfatoria: una revisión. *Rev Med Chil*. 2011;139(3):362–7.
47. Prescott J, Stevenson R. Chemosensory Integration and the Perception of Flavor. En: Doty R, editor. *Handbook of Olfaction and Gustation*. 3^a ed. Hoboken, NJ (EEUU): Wiley; 2015. p. 1007–26.
48. Mariño-Sánchez F, Alobid I, Rusiecka M, Guilemany J, Mullol J. Influencia del entrenamiento y la experiencia sobre el sentido del olfato. *Rev Rinol*. 2012;10:25–31.
49. Enriquez K, Lehrer E, Mullol J. The optimal evaluation and management of patients with a gradual onset of olfactory loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22(1):34–41.
50. De Haro J, Alobid I, Molina C, Centellas S. Trastornos del olfato. Diagnóstico y tratamiento. En: Mullol J, Montserrat J, editores. *Rinitis Rinosinusitis Poliposis nasal*. Badalona: EUROMEDICE Eds. Médicas SL; 2005. p. 497–505.
51. Mullol J, Mariño-Sánchez F, Alobid I. Clinical Examination and Differential Diagnosis in Rhinology. En: Georgalas C, Fokkens W, editores. *Rhinology and skull base surgery From the Lab to the Operating Room: an evidence-based approach*. Stuttgart: Thieme Medical Publishers; 2013. p. 130–51.
52. Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, van Wijk RG, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2011;1(1):2.
53. Hellings PW, Scadding G, Alobid I, Bachert C, Fokkens WJ, Gerth van Wijk R, et al. Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*. 2012;50(4):339–52.
54. Agius A. Long-term follow-up of patients with facial pain in chronic rhinosinusitis--correlation with nasal endoscopy and CT. *Rhinology*. 2010;48(1):65–70.
55. Decker J, Meen E, Kern R, Chandra R. Cost effectiveness of magnetic resonance imaging in the workup of the dysosmia patient. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:56–61.

56. García-Piñero A, Alobid I, Centellas S, Castelo-Branco C, Mullol J. La alteración olfativa del síndrome de Kallmann. Relación entre hipogonadismo y anosmia. *Rev Rinol.* 2006;6:7–14.
57. Wang J, Eslinger P, Smith M. Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:510–4.
58. Cardesín A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): Validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology.* 2006;44(1):83–9.
59. Martínez-Capoccioni, G Alobid I. Métodos de exploración objetiva del olfato. *Rev Rinol.* 2012;12:29–39.
60. Doty R, Shaman P, Kimmelman C, Dann M. University of Pennsylvania Smell Identification Smell Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope.* 1984;94:176–8.
61. Briner H, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology.* 1999;37(4):145–8.
62. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. “Sniffin’ sticks”: screening of olfactory performance. *Rhinology.* 1996;34(4):222–6.
63. Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol.* 1983;4(4):252–6.
64. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, et al. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology.* 2003;41(3):142–51.
65. Pierce JD, Doty RL, Amoore JE. Analysis of position of trial sequence and type of diluent on the detection threshold for phenyl ethyl alcohol using a single staircase method. *Percept Mot Skills.* 1996;82(2):451–8.
66. Wysocki C, Gilbert A. National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous. *Ann NY Acad Sci.* 1989;561:12–28.
67. Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope.* 2004;114:733–7.
68. Rouby C, Thomas-Danguin T, Vigouroux M, Ciuperca G, Jiang T, Alexanian J, et al. The Lyon clinical olfactory test: validation and measurement of hyposmia and anosmia in healthy and diseased populations. *Int J Otolaryngol.* 2011;2011:203805.
69. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell

- and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open*. 2012;2:e001256.
70. Leopold DA, Hornung DE, Schwob JE. Congenital lack of olfactory ability. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101(3):229–36.
 71. Vowles RH, Bleach NR, Rowe-Jones JM. Congenital anosmia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997;41(2):207–14.
 72. Glaser O. Hereditary deficiencies in the sense of smell. *Science*. 1918;48(1252):647–8.
 73. Mainland R. Absence of olfactory sensation. *J Hered*. 1945;36:143–4.
 74. Singh N, Grewal MS, Austin JH. Familial anosmia. *Arch Neurol*. 1970;22(1):40–4.
 75. Yamamoto K, Ito K, Yamaguchi M. A family showing smell disturbances and tremor. *Jinrui Idengaku Zasshi*. 1966;11(1):36–8.
 76. Moya-Plana A, Villanueva C, Laccourreye O, Bonfils P, de Roux N. PROKR2 and PROK2 mutations cause isolated congenital anosmia without gonadotropic deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(1):31–7.
 77. Ros C. Alteracions neurosensorials en dones adultes amb Síndrome de Turner. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona; 2014.
 78. Ros C, Alobid I, Centellas S, Balasch J, Mullol J, Castelo-Branco C. Loss of smell but not taste in adult women with Turner’s syndrome and other congenital hypogonadisms. *Maturitas*. 2012;73(3):244–50.
 79. Lygonis CS. Familiar absence of olfaction. *Hereditas*. 1969;61(3):413–6.
 80. Ghadami M, Majidzadeh-A K, Morovvati S, Damavandi E, Nishimura G, Komatsu K, et al. Isolated congenital anosmia with morphologically normal olfactory bulb in two Iranian families: a new clinical entity? *Am J Med Genet*. 2004;127A(3):307–9.
 81. Karstensen HG, Tommerup N. Isolated and syndromic forms of congenital anosmia. *Clin Genet*. 2012;81(3):210–5.
 82. Reden J, Herting B, Lill K, Kern R, Hummel T. Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: a double-blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope*. 2011;121(3):679–82.
 83. Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Cardelús S, Centellas S, Bartra J, et al. Persistent allergic rhinitis has a Moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope*. 2009;119(2):233–8.

84. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EP3OS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12.
85. Benítez P, Alobid I, de Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, et al. A Short Course of Oral Prednisone Followed by Intranasal Budesonide Is an Effective Treatment of Severe Nasal Polyps. *Laryngoscope*. 2006;116(5):770–5.
86. Alobid I, Benítez P, Cardelús S, de Borja Callejas F, Lehrer-Coriat E, Pujols L, et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2014;124(1):50–6.
87. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Bartra J, et al. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy*. 2009;64(5):790–7.
88. Alobid I, Cardelus S, Benítez P, Guilemany JM, Roca-Ferrer J, Picado C, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. *Rhinology*. 2011;49(5):519–24.
89. Alobid I, Enseñat J, Mariño-Sánchez F, de Notaris M, Centellas S, Mullol J, et al. Impairment of olfaction and mucociliary clearance after expanded endonasal approach using vascularized septal flap reconstruction for skull base tumors. *Neurosurgery*. 2013;72(4):540–6.
90. Willemse-van Son AHP, Ribbers GM, Verhagen AP, Stam HJ. Prognostic factors of long-term functioning and productivity after traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. *Clin Rehabil*. 2007;21(11):1024–37.
91. Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Effects of head injury on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(6):1167–84.
92. Fortin A, Lefebvre MB, Ptito M. Traumatic brain injury and olfactory deficits: the tale of two smell tests! *Brain Inj*. 2010;24(1):27–33.
93. Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, et al. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(3):265–9.
94. Lehrer E, Mariño F, Alobid I, Berenguer J, Bernabeu M, Centellas S, et al. Olfactory training is helpful in patients with post-traumatic olfactory dysfunction: a randomized, controlled study. *Rhinology*. 2014;52(Suppl 25):625.
95. Conti MZ, Vicini-Chilovi B, Riva M, Zanetti M, Liberini P, Padovani A, et al. Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013;28(5):391–9.

96. Haehner A, Hummel T, Reichmann H. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(12):1773–9.
97. Hu MTM, Szewczyk-Królikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Rolinski M, Murray C, et al. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Mov Disord.* 2014;29(3):351–9.
98. De Morsier G. Median cranioencephalic dysraphias and olfactogenital dysplasia. *World Neurol.* 1962;3:485–506.
99. Della Valle E, Vezzani S, Rochira V, Granata ARM, Madeo B, Genovese E, et al. Prevalence of olfactory and other developmental anomalies in patients with central hypogonadotropic hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:70.
100. Dodé C, Hardelin J-P. Clinical genetics of Kallmann syndrome. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010;71(3):149–57.
101. Maestre de San Juan A. Teratología: falta total de los nervios olfatorios con anosmia en un individuo en quien existia un atrofia congénita de los testículos y miembro viril. *El Siglo Med.* 1856;3:211–21.
102. FEDER. Morsier, Síndrome de. Disponible en: http://www.enfermedades-raras.org/index.php?option=com_content&view=article&id=3100&idpat=10000098
103. Dattani M, Webb E. Displasia septo-óptica. Disponible en: <https://registoraras.isciii.es/Orphan/ConsultaOrphanet.aspx>
104. Nogales A, García-Poblete E, Fernández-García H, Uranga J, Moro J, Nieto M. Biografía. En: Nogales A, García-Poblete E, editores. Maestre de San Juan, el ilustre desconocido. Madrid: Editorial Dykinson, S.L.; 2004. p. 11–21.
105. López-Piñero J. Santiago Ramón y Cajal. *Eidon.* 1999;(0):36–44.
106. Fresquet J. Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890). Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/maestre.html>
107. Jucker-Kupper P. Kallmann's syndrome. Disponible en: <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/2549.html>
108. Weidenreich F. Über partiellen Riechlappendefect und Eunuchoidismus beim Menschen. *Z Morphol Anthropol.* 1914;18:157.
109. Spilok M. Franz Joseph Kallmann. Disponible en: <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2231.html>
110. Jucker-Kupper P. Georges De Morsier. Disponible en: <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2233.html>

111. Hardelin J, Young J. Síndrome de Kallmann. 2013. Disponible en: <http://www.orpha.net>
112. Federacion Española de Enfermedades Raras. Kallmann, Síndrome de. 2015. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org>
113. Hardelin J. Kallmann Syndrome. Orphanet Encyclopedia. 2002. Disponible en: www.orphanet.infobiogen.fr/data/patho/GB/uk-kallmann.html
114. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):3122–7.
115. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF. Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency in the Human (Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism Genetic Considerations). *Endocr Rev.* 1998;19(5):521–39.
116. Filippi G. Klinefelter's syndrome in Sardinia. Clinical report of 265 hypogonadic males detected at the time of military check-up. *Clin Genet.* 1986;30(4):276–84.
117. Fromantin M, Gineste J, Didier A, Rouvier J. Les impuberismes et les hypogonadismes a l'incorporation. Etude statistique. *Probl Actuels Endocrinol Nutr.* 1973;16:179–99.
118. Laitinen E-M, Vaaralahti K, Tommiska J, Eklund E, Tervaniemi M, Valanne L, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis.* BioMed Central Ltd; 2011;6(1):41.
119. Garcia-Piñero A, Alobid I, Centellas S, Guilemany J, Mullol J. El olfato y el síndrome de Kallmann. *Siete Días Médicos.* 2006;(668):86–91.
120. Rugarli EI. Kallmann syndrome and the link between olfactory and reproductive development. *Am J Hum Genet.* 1999;(65):943–8.
121. Truwit C, Barkovich A, Grumbach M, Martini J. MR imaging of Kallmann syndrome: a genetic disorder of neural migration affecting the olfactory and genital systems. *Am J Neuroradiol.* 1993;14:827–38.
122. Schwanzel-Fukuda M, Pfaff D. The structure and function of the nervus terminalis. En: Doty R, editor. *The handbook of clinical olfaction and taste.* New York: Dekker; 1995. p. 835–64.
123. Matsumoto S-I, Yamazaki C, Masumoto K-H, Nagano M, Naito M, Soga T, et al. Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(11):4140–5.
124. Falardeau J, Chung WCJ, Beenken A, Raivio T, Plummer L, Sidis Y, et al. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest.* 2008;118(8):2822–31.

125. Soussi-Yanicostas N, De Castro F, Julliard a. K, Perfettini I, Chédotal A, Petit C. Anosmin-1, defective in the X-linked form of Kallmann syndrome, promotes axonal branch formation from olfactory bulb output neurons. *Cell*. 2002;109:217–28.
126. Dodé C, Levilliers J, Dupont J-M, De Paepe A, Le Dû N, Soussi-Yanicostas N, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(March):463–5.
127. Murakami S, Seki T, Rutishauser U, Arai Y. LHRH neurons migrate into the trigeminal nerve when the developing olfactory nerve fibers are physically interrupted in chick embryos. *Gen Comp Endocrinol*. 1998;112:312–21.
128. González-Martínez D, Hu Y, Bouloux PM. Ontogeny of GnRH and olfactory neuronal systems in man: Novel insights from the investigation of inherited forms of Kallmann’s syndrome. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25:108–30.
129. Dodé C, Hardelin JP. Kallmann syndrome: Fibroblast growth factor signaling insufficiency? *J Mol Med*. 2004;82:725–34.
130. Bülow HE, Berry KL, Topper LH, Peles E, Hobert O. Heparan sulfate proteoglycan-dependent induction of axon branching and axon misrouting by the Kallmann syndrome gene kal-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(9):6346–51.
131. Hardelln JP, Julliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, et al. Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis: Implications for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Dev Dyn*. 1999;215:26–44.
132. De Castro F, Esteban P, Bribián A, Murcia-Belmonte V, García-González D, Clemente D. The Adhesion Molecule Anosmin-1 in Neurology: Kallmann Syndrome and Beyond. En: Berezin V, Walmod PS, editores. *Cell Adhesion Molecules*. 1ª ed. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 273–92.
133. Lin DC-H, Bullock CM, Ehlert FJ, Chen J-L, Tian H, Zhou Q-Y. Identification and molecular characterization of two closely related G protein-coupled receptors activated by prokineticins/endocrine gland vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*. 2002;277(22):19276–80.
134. Dodé C, Rondard P. PROK2/PROKR2 Signaling and Kallmann Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:19.
135. Forni PE, Wray S. GnRH, anosmia and hypogonadotropic hypogonadism – Where are we? *Front Neuroendocrinol*. 2015;(36):165–77.
136. Rugarli EI, Ballabio A. Kallmann syndrome. From genetics to neurobiology. *JAMA*. 1993;270:2713–6.

137. National Human Genome Research Institute. Glosario Hablado de Términos Genéticos. 2015. Disponible en: <http://www.genome.gov/glossaryS>
138. Saladrigas V, Claros G. Vocabulario inglés-español de Bioquímica y Biología Molecular. 1ª ed. 2002. p. 13–28.
139. Whitlock KE, Smith KM, Kim H, Harden M V. A role for *foxd3* and *sox10* in the differentiation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) cells in the zebrafish *Danio rerio*. *Development*. 2005;132(24):5491–502.
140. Zhang S, Xu H, Wang T, Liu G, Liu J. The KAL1 pVal610Ile mutation is a recessive mutation causing Kallmann syndrome. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1720–3.
141. Hébert JM, Lin M, Partanen J, Rossant J, McConnell SK. FGF signaling through FGFR1 is required for olfactory bulb morphogenesis. *Development*. 2003;130:1101–11.
142. Hardelin JP, Dodé C. The complex genetics of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, et al. *Sex Dev*. 2008;2(4-5):181–93.
143. Chung WCJ, Moyle SS, Tsai P-S. Fibroblast growth factor 8 signaling through fibroblast growth factor receptor 1 is required for the emergence of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*. 2008;149(10):4997–5003.
144. Cheng MY, Leslie FM, Zhou Q-Y. Expression of prokineticins and their receptors in the adult mouse brain. *J Comp Neurol*. 2006 Oct;498(6):796–809.
145. Ng KL, Li J-D, Cheng MY, Leslie FM, Lee AG, Zhou Q-Y. Dependence of olfactory bulb neurogenesis on prokineticin 2 signaling. *Science*. 2005;308(5730):1923–7.
146. Zhang C, Ng KL, Li J-D, He F, Anderson DJ, Sun YE, et al. Prokineticin 2 is a target gene of proneural basic helix-loop-helix factors for olfactory bulb neurogenesis. *J Biol Chem*. 2007;282(10):6917–21.
147. Cheng MY, Bullock CM, Li C, Lee AG, Bermak JC, Belluzzi J, et al. Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus. *Nature*. 2002;417(6887):405–10.
148. Kramer PR, Wray S. Novel gene expressed in nasal region influences outgrowth of olfactory axons and migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons. *Genes Dev*. 2000;14(14):1824–34.
149. Miura K, Acierno JS, Seminara SB. Characterization of the human nasal embryonic LHRH factor gene, NELF, and a mutation screening among 65 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *J Hum Genet*. 2004;49(5):265–8.

150. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest.* 2007;117(2):457–63.
151. Xu N, Bhagavath B, Kim H-G, Halvorson L, Podolsky RS, Chorich LP, et al. NELF is a nuclear protein involved in hypothalamic GnRH neuronal migration. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;319(1-2):47–55.
152. Chernova OB, Hunyadi A, Malaj E, Pan H, Crooks C, Roe B, et al. A novel member of the WD-repeat gene family, WDR11, maps to the 10q26 region and is disrupted by a chromosome translocation in human glioblastoma cells. *Oncogene.* 2001;20(38):5378–92.
153. Kim H-G, Ahn J-W, Kurth I, Ullmann R, Kim H-T, Kulharya A, et al. WDR11, a WD protein that interacts with transcription factor EMX1, is mutated in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;87(4):465–79.
154. Tornberg J, Sykiotis GP, Keefe K, Plummer L, Hoang X, Hall JE, et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(28):11524–9.
155. Young J, Metay C, Bouligand J, Tou B, Francou B, Maione L, et al. SEMA3A deletion in a family with Kallmann syndrome validates the role of semaphorin 3A in human puberty and olfactory system development. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1460–5.
156. Messina A, Ferraris N, Wray S, Cagnoni G, Donohue DE, Casoni F, et al. Dysregulation of Semaphorin7A/ β 1-integrin signaling leads to defective GnRH-1 cell migration, abnormal gonadal development and altered fertility. *Hum Mol Genet.* 2011;20(24):4759–74.
157. Käsäkoski J, Fagerholm R, Laitinen E-M, Vaaralahti K, Hackman P, Pitteloud N, et al. Mutation screening of SEMA3A and SEMA7A in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Pediatr Res.* 2014;75(5):641–4.
158. Beneduzzi D, Iyer AK, Trarbach EB, Silveira-Neto AP, Silveira LG, Tusset C, et al. Mutational analysis of the necdin gene in patients with congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):145–50.
159. Coré N, Caubit X, Metchat A, Boned A, Djabali M, Fasano L. Tshz1 is required for axial skeleton, soft palate and middle ear development in mice. *Dev Biol.* 2007;308(2):407–20.
160. Ragancokova D, Rocca E, Oonk AMM, Schulz H, Rohde E, Bednarsch J, et al. TSHZ1-dependent gene regulation is essential for olfactory bulb development and olfaction. *J Clin Invest.* 2014;124(3):1214–27.

161. Bondurand N, Dastot-Le Moal F, Stanchina L, Collot N, Baral V, Marlin S, et al. Deletions at the SOX10 Gene Locus Cause Waardenburg Syndrome Types 2 and 4. *Am J Hum Genet.* 2007;81(6):1169–85.
162. Pingault V, Bodereau V, Baral V, Marcos S, Watanabe Y, Chaoui A, et al. Loss-of-Function Mutations in SOX10 Cause Kallmann Syndrome with Deafness. *Am J Hum Genet.* 2013;92(5):707–24.
163. McKusick V. Online Mendelian Inheritance in Man. 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
164. Libri DV, Kleinau G, Vezzoli V, Busnelli M, Guizzardi F, Sinisi AA, et al. Germline prokineticin receptor 2 (PROKR2) variants associated with central hypogonadism cause differential modulation of distinct intracellular pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):E458–63.
165. Topaloglu AK, Kotan LD. Molecular causes of hypogonadotropic hypogonadism. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(4):264–70.
166. Marcos S, Sarfati J, Leroy C, Fouveaut C, Parent P, Metz C, et al. The prevalence of CHD7 missense versus truncating mutations is higher in patients with Kallmann syndrome than in typical CHARGE patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E2138–43.
167. Jongmans MCJ, van Ravenswaaij-Arts CMA, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, et al. CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome--the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clin Genet.* 2009;75(1):65–71.
168. Hipkin LJ, Casson IF, Davis JC. Identical twins discordant for Kallmann's syndrome. *J Med Genet.* 1990;27(3):198–9.
169. Blain H. Osteoporosis in men: epidemiology, physiopathology, diagnosis, prevention and treatment. *Rev Med Interne Suppl.* 2004;25 Suppl 5:S552–9.
170. Quinton R, Duke V, De Zoysa P, Platts A, Valentine A, Kendall B, et al. The neuroradiology of Kallmann's Syndrome: A genotypic and phenotypic analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3010–7.
171. Schwob JE, Szumowski KE, Leopold DA, Emko P. Histopathology of olfactory mucosa in Kallmann's syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102(2):117–22.
172. Dodé C, Fouveaut C, Mortier G, Janssens S, Bertherat J, Mahoudeau J, et al. Novel FGFR1 sequence variants in Kallmann syndrome, and genetic evidence that the FGFR1c isoform is required in olfactory bulb and palate morphogenesis. *Hum Mutat.* 2007;28(1):97–8.

173. Krams M, Quinton R, Mayston MJ, Harrison LM, Dolan RJ, Bouloux PM, et al. Mirror movements in X-linked Kallmann's syndrome. II. A PET study. *Brain*. 1997;120:1217–28.
174. Izzedine H, Tankere F, Launay-Vacher V, Deray G. Ear and kidney syndromes: Molecular versus clinical approach. *Kidney Int*. 2004;65:369–85.
175. Coatesworth a P, Woodhead CJ. Conductive hearing loss associated with Kallmann's syndrome. *J Laryngol Otol*. 2002;116:125–6.
176. Ros C, Tercero A, Alobid I, Balasch J, Santamaria J, Mullol J, et al. Hearing loss in adult women with Turner's syndrome and other congenital hypogonadisms. *Gynecol endocrinol*. 2014;30(2):111–6.
177. Hardelin JP, Levilliers J, Blanchard S, Carel JC, Leutenegger M, Pinard-Bertelletto JP, et al. Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Hum Mol Genet*. 1993;2(4):373–7.
178. Kirk JM, Grant DB, Besser GM, Shalet S, Quinton R, Smith CS, et al. Unilateral renal aplasia in X-linked Kallmann's syndrome. *Clin Genet*. 1994;46(3):260–2.
179. Zhao H, Kegg H, Grady S, Truong H-T, Robinson ML, Baum M, et al. Role of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the ureteric bud. *Dev Biol*. 2004;276(2):403–15.
180. Grumbach MM. Commentary: A window of opportunity: The diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):3122–7.
181. Koenigkam-Santos M, Santos AC, Versiani BR, Diniz PRB, Junior JE, de Castro M. Quantitative magnetic resonance imaging evaluation of the olfactory system in Kallmann syndrome: correlation with a clinical smell test. *Neuroendocrinology*. 2011;94(3):209–17.
182. Yousem DM, Turner WJ, Li C, Snyder PJ, Doty RL. Kallmann syndrome: MR evaluation of olfactory system. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(4):839–43.
183. Duprez TP, Rombaux P. Imaging the olfactory tract (cranial nerve #1). *Eur J Radiol*. 2010;74(2):288–98.
184. Held P, Seitz J, Fründ R, Nitz WR, Haffke T, Hees H, et al. MRI detection of olfactory bulb and tract. *J Neuroradiol*. 2000;27(2):112–8.
185. Gill JC, Wadas B, Chen P, Portillo W, Reyna A, Jorgensen E, et al. The gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuronal population is normal in size and distribution in GnRH-deficient and GnRH receptor-mutant hypogonadal mice. *Endocrinology*. 2008;149(9):4596–604.
186. Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(4):389–99.

187. Pinto G, Abadie V, Mesnage R, Blustajn J, Cabrol S, Amiel J, et al. CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5621–6.
188. Kim H-G, Kurth I, Lan F, Meliciani I, Wenzel W, Eom SH, et al. Mutations in CHD7, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008;83(4):511–9.
189. Bergman JEH, de Ronde W, Jongmans MCJ, Wolffenbuttel BHR, Drop SLS, Hermus A, et al. The results of CHD7 analysis in clinically well-characterized patients with Kallmann syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):E858–62.
190. Büchter D, Behre H, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol.* 1998;139(3):298–303.
191. Lemogne C, Smadja J, Zerdazi el-H, Soudry Y, Robin M, Berthoz S, Limosin F, Consoli SM, Bonfils P. Congenital anosmia and emotion recognition: A case-control study. *Neuropsychologia.* 2015;72:52–8.
192. Mazzoli M, Van Camp G, Newton V, Garbini N, Declau F. Recommendations for the description of genetic and audiological data for families with non-syndromic hereditary hearing impairment. *Audiol Med.* 2003;(1):148–50.
193. Clement P, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology.* 2005;43(3):169–79.
194. Márquez F, Cenjor C, Gutierrez R. Rinometría acústica en la población normal. *Acta otorrinolaringol esp.* 1996;47(2):121–4.
195. Orús C. Rinometría acústica: criterios de normalidad y correlación rinomanométrica. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona; 2004.
196. Grymer LF, Hilberg O, Pedersen OF. Prediction of nasal obstruction based on clinical examination and acoustic rhinometry. *Rhinology.* 1997;35(2):53–7.
197. Fabra J. Rinomanometría y Rinometría acústica. En: Suarez C, Gil-Carcedo L, Marco J, Medina J, Ortega P, Trinidad J, editores. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.* 2^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA; 2007. p. 571–7.
198. Struben VMD, Wieringa MH, Feenstra L, De Jongste JC. Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2006;61(6):665–70.
199. Ragab SM, Lund VJ, Saleh H a, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. 2006;717–24.

200. Torrego A, Picado C. Valoración de la inflamación nasal. Lavado nasal. Óxido nítrico. En: Valero A, Mullol J, editores. Técnicas de exploración y diagnóstico nasal y sinusal. Barcelona: MRA ediciones; 2003. p. 95–109.
201. Alobid I, Benítez P, Valero A, Muñoz R, Mullol J. Oral and intranasal steroid treatments improve nasal patency and paradoxically increase nasal nitric oxide in patients with severe nasal polyposis. *Rhinology*. 2012;(4):171–7.
202. Valero A. Diagnóstico de la alergia nasal. Pruebas cutáneas. Provocación nasal con alérgeno. En: Valero A, Mullol J, editores. Técnicas de exploración y diagnóstico nasal y sinusal. Barcelona: MRA ediciones; 2003. p. 57–70.
203. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31(4):183–4.
204. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA*. 272(8):619–26.
205. Alobid I. Poliposis nasosinusal y calidad de vida. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona; 2002.
206. Simon GE, Revicki DA, Grothaus L, Vonkorff M. SF-36 summary scores: are physical and mental health truly distinct? *Med Care*. 1998;36(4):567–72.
207. Ware J, Kosinski M, Keller S. SF-36 physical and mental component summary measures. A user's manual. Boston, MA: The Health Institute; 1993.
208. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135–50.
209. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.
210. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31(3):247–63.
211. Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(6):635–41.
212. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(5):519–28.
213. Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2005;262:231–5.

214. Goebel G, Hiller W. The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire. *HNO*. 1994;42(3):166–72.
215. Centre de Diagnòstic Biomèdic C. (CDB). Catàleg de prestacions. 2015. Disponible en: <http://cdb.hospitalclinic.org>
216. Sarfati J, Guiochon-Mantel A, Rondard P, Arnulf I, Garcia-Piñero A, Wolczynski S, et al. A comparative phenotypic study of kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin 2 or prokineticin receptor 2 genes. *J Clin Endocrinol Metab. Endocrine Society*; 2010;95(2):659–69.
217. Hanchate NK, Giacobini P, Lhuillier P, Parkash J, Espy C, Fouveaut C, et al. SEMA3A, a Gene Involved in Axonal Pathfinding, Is Mutated in Patients with Kallmann Syndrome. *PLoS Genet*. 2012;8(8).
218. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin (Barc)*. 1998;111(11):410–6.
219. Smeets M a. M, Veldhuizen MG, Galle S, Gouweloos J, de Haan A-MJ a., Vernooij J, et al. Sense of smell disorder and health-related quality of life. *Rehabil Psychol*. 2009;54(4):404–12.
220. Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1781–8.
221. Pawlowitzki I, Diekstall 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.
222. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem Senses*. 2014;39(3):185–94.
223. Bojanowski V, Hummel T, Croy I. Isolierte congenitale Anosmie – Klinische und alltägliche Aspekte eines Lebens ohne Geruchssinn Isolated Congenital Anosmia – Clinical and Daily Life Aspects of a Life without a Sense of Smell. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2013;92(1):30–3.
224. Wehling E, Lundervold AJ, Espeset T, Reinvang I, Brämerson A, Nordin S. Even cognitively well-functioning adults are unaware of their olfactory dysfunction : Implications for ENT clinicians and researchers. *Rhinology*. 2015;89–94.
225. Bromley S. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician*. 2000;61:427–36.
226. Van Cauwenberge P, Van Hoecke H, Bachert C, Mullol J. Rinitis alérgica. En: Mullol J, Montserrat J, editores. *Rinitis Rinosinusitis Poliposis nasal*. Badalona: EUROMEDICE Eds. Médicas SL; 2005. p. 509–27.

227. Ahlstrom R, Berglund B, Berglund U, Engen T, Lindvall T. A comparison of odor perception in smokers, nonsmokers, and passive smokers. *Am J Otolaryngol.* 1987;8:1–6.
228. Moncrieff R. Smoking: its effect on the sense of smell. *Am Perfum.* 1957;60:40–3.
229. Berglund B, Nordin S. Detectability and perceived intensity for formaldehyde in smokers and non-smokers. *Chem Senses.* 1992;17:291–306.
230. Berglund B, Lindvall T, Nordin S. Environmentally induced changes in sensory sensitivities. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;641:304–21.
231. Costa-Barbosa FA, Balasubramanian R, Keefe KW, Shaw ND, Al-Tassan N, Plummer L, et al. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E943–53.
232. Jarzabek K, Wolczynski S, Lesniewicz R, Plessis G, Kottler ML. Evidence that FGFR1 loss-of-function mutations may cause variable skeletal malformations in patients with Kallmann syndrome. *Adv Med Sci.* 2012;57(2):314–21.
233. Guimiot F, Teixeira L, Dodé C. Syndrome de Kallmann Une séquence fœtopathologique. *Médecine Sci M/S.* 2010;27(2):135–7.
234. Quinton R, Duke VM, Robertson A, Kirk JM, Matfin G, de Zoysa PA, et al. Idiopathic gonadotrophin deficiency: genetic questions addressed through phenotypic characterization. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(2):163–74.
235. Valdes-Socin H, Almanza MR, Fernández-Ladreda MT, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: Genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5(JUL):1–8.
236. Tole S, Gutin G, Bhatnagar L, Remedios R, Hébert JM. Development of midline cell types and commissural axon tracts requires Fgfr1 in the cerebrum. *Dev Biol.* 2006;289:141–51.
237. Conrad B, Kriebel J, Hetzel WD. Hereditary bimanual synkinesis combined with hypogonadotropic hypogonadism and anosmia in four brothers. *J Neurol.* 1978;218(4):263–74.
238. Poizner H, Kritchevsky M. Three-dimensional trajectory analysis of congenital mirror movements in a single subject. *Percept Mot Skills.* 1991;73(2):447–66.
239. Mayston MJ, Harrison LM, Quinton R, Stephens J a., Krams M, Bouloux PMG. Mirror movements in X-linked Kallmann's syndrome. I. A neurophysiological study. *Brain.* 1997;120:1199–216.

240. Georgopoulos N a, Koika V, Varnavas P, Efthymiadou A, Marioli DJ, Mantagos S, et al. Can Kallmann syndrome be occasionally diagnosed during childhood? Genetic diagnosis in a child with associated renal agenesis and mirror movements. *Asian J Androl.* 2009;11(4):521–3.
241. Schwanzel-Fukuda M, Crossin KL, Pfaff DW, Bouloux PM, Hardelin JP, Petit C. Migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in early human embryos. *J Comp Neurol.* 1996;366:547–57.
242. Legouis R, Lievre C a, Leibovici M, Lapointe F, Petit C. Expression of the KAL gene in multiple neuronal sites during chicken development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(6):2461–5.
243. Cowen MA, Green M. The Kallmann's syndrome variant (KSV) model of the schizophrenias. *Schizophr Res.* 1993;9(1):1–10.
244. O'Neill M, Brewer W, Thornley C, Copolov D, Warne G, Sinclair A, et al. Kallmann syndrome gene (KAL-X) is not mutated in schizophrenia. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet.* 1999;88:34–7.
245. Vagenakis GA, Hyphantis TN, Papageorgiou C, Protonatariou A, Sgourou A, Dimopoulos PA, et al. Kallmann's syndrome and schizophrenia. *Int J Psychiatry Med.* 2004;34(4):379–90.
246. Martul P, Pineda J, Levilliers J, Vazquez J, Rodriguez J, Loridan L, et al. Hypogonadotrophic hypogonadism with hyposmia , X-linked ichthyosis , and renal malformation syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;42:121–8.
247. Trevisson E, Ludwig K, Casarin A, Di Meglio A, Greggio NA, Manara R, et al. Ichthyosis and Kallmann syndrome: Not always a contiguous gene syndrome. *J Dermatol Sci.* 2015;78(2):158–60.
248. Coatesworth AP, Woodhead CJ. Conductive hearing loss associated with Kallmann's syndrome. *J Laryngol Otol.* 2002;116(2):125–6.
249. Pingault V, Faubert E, Baral V, Gherbi S, Loundon N, Couloigner V, et al. SOX10 mutations mimic isolated hearing loss. *Clin Genet.* 2015;88(4):352–9.
250. Duke VM, Winyard PJ, Thorogood P, Soothill P, Bouloux PM, Woolf AS. KAL, a gene mutated in Kallmann's syndrome, is expressed in the first trimester of human development. *Mol Cell Endocrinol.* 1995;110(1-2):73–9.
251. Tickotsky N, Moskovitz M. Renal Agenesis in Kallmann Syndrome: A Network Approach. *Ann Hum Genet.* 2014;78(6):424–33.
252. Gudziol V, Hummel C, Negoais S, Hummel T. Lateralized differences in olfactory function. *Laryngoscope.* 2007;117(5):808–11.
253. Frasnelli J, Livermore A, Soiffer A, Hummel T. Comparison of lateralized and binasal olfactory thresholds. *Rhinology.* 2002;40(3):129–34.

254. Bhagavath B, Podolsky RH, Ozata M, Bolu E, Bick DP, Kulharya A, et al. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2006;85(3):706–13.
255. Ottaviano G, Cantone E, D’Errico A, Salvalaggio A, Citton V, Scarpa B, et al. Sniffin’ Sticks and olfactory system imaging in patients with Kallmann syndrome. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(9):855–61.
256. Bojanowski V, Hummel T. Retronasal perception of odors. *Physiol Behav*. 2012;107(4):484–7.
257. Pingel J, Ostwald J, Pau HW, Hummel T, Just T. Normative data for a solution-based taste test. *Eur Arch oto-rhino-laryngology*. 2010;267(12):1911–7.
258. Maione L, Cantone E, Nettore IC, Cerbone G, De Brasi D, Maione N, et al. Flavor perception test: evaluation in patients with Kallmann syndrome. *Endocrine*. 2015;En prensa.
259. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. Can we smell without an olfactory bulb? *Am J Rhinol*. 2007;21(5):548–50.
260. Hummel T, Urbig A, Huart C, Duprez T, Rombaux P. Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. *J Neurol*. 2015;262(4):1046–51.
261. Frasnelli J, Fark T, Lehmann J, Gerber J, Hummel T. Brain structure is changed in congenital anosmia. *Neuroimage*; 2013;83:1074–80.
262. Hummel T, Haehner A, Hummel C, Croy I, Iannilli E. Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. *Neuroscience*. 2013;237:51–5.
263. Huart C, Meusel T, Gerber J, Duprez T, Rombaux P, Hummel T. The depth of the olfactory sulcus is an indicator of congenital anosmia. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(10):1911–4.
264. Koenigkam-Santos M, Santos AC, Versiani BR, Diniz PRB, Junior JE, de Castro M. Quantitative Magnetic Resonance Imaging Evaluation of the Olfactory System in Kallmann Syndrome: Correlation with a Clinical Smell Test. *Neuroendocrinology*. 2011;94(3):209–17.
265. Forni PE, Wray S. GnRH, anosmia and hypogonadotropic hypogonadism – Where are we? *Front Neuroendocrinol*. 2014;36:165–77.
266. Whitlock KE. The loss of scents: Do defects in olfactory sensory neuron development underlie human disease? *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev*. 2015;105(2):114–25.
267. Quinton R, Cheow HK, Tymms DJ, Bouloux PG, Wu FCW, Jacobs HS, et al. Kallmann ’ s syndrome : is it always for life ? 1999;44:481–5.

268. Dodé C, Teixeira L, Levilliers J, Fouveaut C, Bouchard P, Kottler ML, et al. Kallmann syndrome: Mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet.* 2006;2(10):1648–52.
269. Sarfati J, Fouveaut C, Leroy C, Jeanpierre M, Hardelin J, Dode C. Greater prevalence of PROKR2 mutations in Kallmann syndrome patients from the Maghreb than in European patients. *Eur J Endocrinol.* 2013;(169):805–9.
270. Aydogan U, Aydogdu A, Akbulut H, Sonmez A, Yuksel S, Basaran Y, et al. Increased frequency of anxiety, depression, quality of life and sexual life in young hypogonadotropic hypogonadal males and impacts of testosterone replacement therapy on these conditions. *Endocr J.* 2012;59(12):1099–105.
271. Varimo T, Hero M, Laitinen E-M, Sintonen H, Raivio T. Health-related quality of life in male patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(1):141–3.
272. Ros C, Alobid I, Balasch J, Mullol J, Castelo-Branco C. Turner’s syndrome and other forms of congenital hypogonadism impair quality of life and sexual function. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(6):484.e1–484.e6.
273. Croy I, Landis BN, Meusel T, Seo H-S, Krone F, Hummel T. Patient adjustment to reduced olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(4):377–82.
274. Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T. Learning about the Functions of the Olfactory System from People without a Sense of Smell. *PLoS One.* 2012;7(3):e33365.
275. Landis BN, Frasnelli J, Croy I, Hummel T. Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *Laryngoscope.* 2010;120(8):1707–13.
276. Dodé C, Hardelin J-P. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(2):139–46.
277. Laitinen E-M, Tommiska J, Sane T, Vaaralahti K, Toppari J, Raivio T. Reversible congenital hypogonadotropic hypogonadism in patients with CHD7, FGFR1 or GNRHR mutations. *PLoS One.* 2012;7(6):e39450.
278. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007;357(9):863–73.

10. ANEXOS

10.1. Anexo 1: Olfatometría BAST-24 (y gustometría química asociada).

Unitat de Rinologia
 Servei d' Otorinolaringologia, Hospital Clínic Barcelona

Fecha:

Olfatometria BAST-24

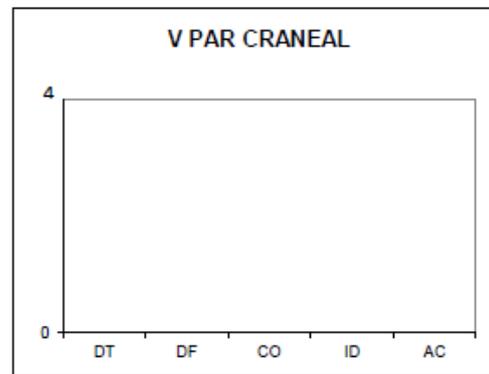
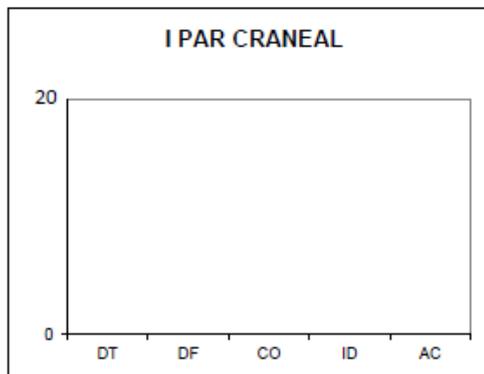
Nombre del paciente:

NHC:

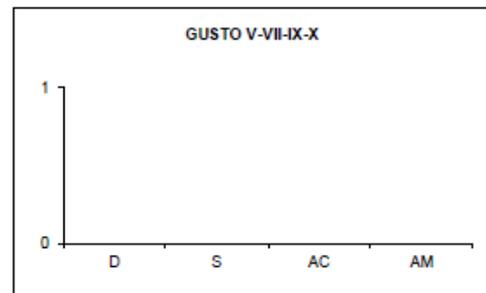
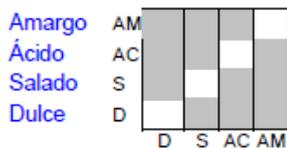
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Detección																								
Intensidad																								
Irritación																								
Frescura																								
Agradable																								
Definición																								
Conocimiento																								
Identificación																								
Acierto																								

I Par craneal **DT DF CC ID AC**

V Par craneal **DT DF CO ID AC**



Gustometría



Respuesta de los olores

		Primer par craneal				Quinto par craneal
1	2	3	4	5	1	
PIÑA	PLÁTANO	CEBOLLA	A.AMARGA	CEREZA	VINAGRE	
HONGO	QUESO	MANDARINA	VAINILLA	FRESA	AMONIACO	
ANÍS	EUCALIPTO	CLAVO	ROSA	AHUMADO	FORMOL	
MELÓN	COCO	LIMÓN	AGUARRÁS	LIMÓN	MOSTAZA	
6	7	8	9	10	2	
COCO	ROSA	QUESO	ANÍS	ANÍS	MOSTAZA	
LIMÓN	CEBOLLA	HONGO	PLÁTANO	FRESA	VINAGRE	
MELÓN	PINYA	CLAVO	A.AMARGA	COCO	FORMOL	
VAINILLA	PLÁTANO	MANDARINA	MANDARINA	GASOLINA	AMONIACO	
11	12	13	14	15	3	
PIÑA	QUESO	ROSA	LIMÓN	CEREZA	AMONIACO	
PLÁTANO	AGUARRÁS	PIÑA	A.AMARGA	FRESA	FORMOL	
LIMÓN	CLAVO	CEBOLLA	ROSA	ANÍS	VINAGRE	
VAINILLA	MANDARINA	QUESO	ANÍS	MELÓN	MOSTAZA	
16	17	18	19	20	4	
AGUARRÁS	BAFS	CEBOLLA	ROSA	ANÍS	FORMOL	
HONGO	EUCALIPTO	CLAVO	VAINILLA	MELÓN	MOSTAZA	
MELÓN	MELOCOTÓN	MANDARINA	AGUARRÁS	FRESA	AMONIACO	
COCO	GASOLINA	VAINILLA	PLÁTANO	MELOCOTÓN	VINAGRE	

PRIMER PAR CRANEAL (N OLFATORIO)

Capacidad de detección	0%
Capacidad de definición	0%
Capacidad de recordar	0%
Capacidad de identificación espontánea	0%
Aciertos correctos	0%

QUINTO PAR CRANEAL (N TRIGÉMINO)

Capacidad de detección	0%
Capacidad de definición	0%
Capacidad de recordar	0%
Capacidad de identificación espontánea	0%
Aciertos correctos	0%

GUSTOMETRIA QUÍMICA

0%

10.2. Anexo 2: Cuestionario de salud SF-36.

Versión española 1.4 (junio de 1999).

	Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
1- En general usted diría que su salud es:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de las siguientes frases.	<i>Totalmente cierta</i>	<i>Bastante cierta</i>	<i>No lo sé</i>	<i>Bastante falsa</i>	<i>Totalmente falsa</i>
33- Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
34- Estoy sano como cualquiera.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
35- Creo que mi salud va a empeorar.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
36- Mi salud es excelente.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<i>Si, me limita mucho</i>	<i>Si, me limita un poco</i>	<i>No, no me limita nada</i>		
Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal.					
3- Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4- Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5- Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6- Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
7- Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8- Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9- Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
10- Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
11- Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
12- Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas.					
	Si				No
13- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, <u>a causa de su salud física</u> ?.....	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
14- Durante las 4 últimas semanas, ¿ hizo menos de lo que hubiera querido hacer, <u>a causa de su salud física</u> ?.....	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
15- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, <u>a causa de su salud física</u> ?.....	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
16- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), <u>a causa de su salud física</u> ?.....	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
17- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, <u>a causa de algún problema emocional</u> (como estar triste, deprimido, o nervioso)?.....	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>

18- Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?.....

Sí

No

19- Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?.....

Sí

No

20- Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta que punto su salud físico o los problemas emocionales han dificultado sus **actividades sociales habituales** con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?.....

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
	<input type="text"/>				
	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca

32- Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus **actividades sociales** (como visitar a los amigos o familiares)?.....

	No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
	<input type="text"/>					

21- ¿Tuvo **dolor** en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?.....

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
	<input type="text"/>				

22- Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta que punto el **dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?..

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho	
	<input type="text"/>					
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca

23- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?.....

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
	<input type="text"/>				

27- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?.....

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
	<input type="text"/>				

29- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
	<input type="text"/>				

31- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?.....

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
	<input type="text"/>				

24- Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo estuvo muy nervioso?.....

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
	<input type="text"/>				

25- Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?.....

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
	<input type="text"/>				

26- Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?.....

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
	<input type="text"/>				

28- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?.....

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
	<input type="text"/>				

30- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?.....

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
	<input type="text"/>				

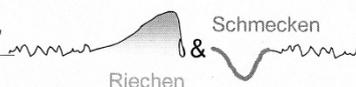
2- ¿Cómo diría que es su salud actual, comparando con la de hace un año?.....

	Mucho mejor ahora	Algo mejor ahora	Mas o menos igual	Algo peor ahora	Mucho peor ahora
	<input type="text"/>				

10.3. Anexo 3. Questionnaire for Olfactory Disorders

Versión española 1.0 (Noviembre 2005)

Questionnaire for Olfactory Disorders



Barcelona, 19 de Noviembre de 2005

Estimado paciente,

Para ayudarnos a completar nuestro proceso diagnóstico, conteste, por favor, las siguientes preguntas. Conteste a cada pregunta con una de las respuestas: “Totalmente de acuerdo”, “Parcialmente de acuerdo”, “Parcialmente en desacuerdo”, “Totalmente en desacuerdo”.

Conteste espontáneamente a cada pregunta. Este cuestionario pretende recoger su primera reacción espontánea a las preguntas; no es un examen que pueda aprobar o suspender.

¡Asegúrese de no olvidar ninguna de las preguntas!

¡Gracias por su cooperación!

P1	Debido a mis problemas con el olfato, la comida sabe diferente a cómo debería.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
P2	Con frecuencia percibo malos olores, aunque no haya una fuente para ellos.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
P3	Los demás encuentran agradables olores que son desagradables para mí.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
P5	Mi mayor problema no es que los olores sean menos intensos (o ausentes), si no que las cosas huelen diferente a como solían hacerlo.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	

Questionnaire for Olfactory Disorders



1	A causa de mi trastorno del olfato voy menos a los restaurantes de lo que solía hacerlo.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
4	Desde que me levanto hasta que me acuesto soy consciente de mi dificultad para oler.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
11	Mi dificultad para oler disminuye el placer de disfrutar de la bebida y la comida.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
13	Me preocupa si alguna vez seré capaz de convivir con este problema.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
14	Siempre cumplo mis promesas, no importa lo difícil que sea cumplir lo prometido.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
15	A causa de los cambios en mi capacidad olfativa, me siento más tenso de lo que solía estar.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
17	A veces tengo pensamientos e ideas que no querría que nadie conociera.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
19	La mayoría de mis problemas son debidos a mi dificultad para oler.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
22	Mis problemas para oler me molestan cuando estoy comiendo.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
23	Mi comportamiento siempre es correcto e impecable.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
26	A causa de mi dificultad para oler, visito a mis amigos, familiares y vecinos con menos frecuencia.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
27	A causa de mi dificultad para oler, me cuesta más relajarme	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
28	A causa de mi dificultad para oler, tengo problemas de peso.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	

Questionnaire for Olfactory Disorders



31	Entre todas las personas que conozco, hay algunas a las que no soporto.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
32	Puedo imaginar cómo adaptarme a mi dificultad con el olfato.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
33	Mi dificultad con el olfato me hace sentir socialmente aislado.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
34	A causa de mis problemas con el olfato, evito los grupos de gente.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
35	La dificultad con el olfato es uno de esos problemas de la vida con los que, simplemente, uno tiene que convivir.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
36	Nunca he llegado tarde a una cita o al trabajo.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
37	A causa de mis problemas con el olfato, como más / menos que antes.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
39	A causa de mi dificultad para oler, me asusta que pueda estar expuesto a ciertos peligros (por ejemplo gas o comida podrida).	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
42	A causa de mi dificultad para oler, tengo problemas para tomar parte en actividades de la vida diaria.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
48	A veces hablo sobre cosas de las que no entiendo.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
49	Mi dificultad para oler me hace enfadar.	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	
50	A causa de mi dificultad para oler, tengo problemas en la relación con mi pareja	Totalmente de acuerdo	
		Parcialmente de acuerdo	
		Parcialmente en desacuerdo	
		Totalmente en desacuerdo	

Questionnaire for Olfactory Disorders



Use la escala siguiente para graduar cómo de **molesta** le resulta la dificultad para oler.

no es molesta

extremadamente
molesta

Use la escala siguiente para graduar con cuánta **frecuencia** es consciente de sus dificultades para oler.

nunca

con extrema frecuencia

Indique en la siguiente escala con cuánta severidad la dificultad con el olfato afectó a su **rendimiento profesional** durante el último mes.

ninguna

extrema

Indique en la siguiente escala con cuánta severidad la dificultad con el olfato afectó a sus **actividades recreativas** durante el último mes.

ninguna

extrema

Indique en la siguiente escala con cuánta severidad la dificultad con el olfato afectó a su **vida privada** durante el último mes.

ninguna

extrema