

SERVICIO PROVINCIAL DE ENDOCRINOLOGIA Y
ENFERMEDADES METABOLICAS

Displasia olfatogenital: Informe de un caso

Por los Dres.:

RUBÉN S. PADRÓN DURAN,²⁵ FELIPE PAISÁN ADÁN²⁶
ADALBERTO SEHWERET SÁNCHEZ²⁷

Padrón Duran, R. S. et al. *Displasia olfatogenital:
Informe de un caso*. Rev Cub Med 14 : 6, 1975.

Se describe el caso de un paciente portador de una displasia olfatogenital (síndrome de Kallman o síndrome de Morsier), y se analiza el tipo de herencia posible en estos pacientes. Se destacan algunos de los hallazgos más sobresalientes del presente caso y discutimos la posible patogenia del hipogonadotropinismo. Se analiza el resultado de la prueba de estimulación testicular con HCG, y se sugiere que los resultados subnormales de la misma son consecuencia de la deprivación crónica de gonadotropinas hipofisarias, lo que está avalado por el resultado obtenido con la administración de HCG durante un período de tiempo prolongado. Se insiste en el gran valor diagnóstico de la biopsia testicular en el estudio de un hipogonadismo masculino,

La asociación de hipogonadismo y anosmia es conocida desde hace muchos años.¹ La naturaleza genética de esta asociación fue demostrada en los estudios de *Kallman*,² años más tarde *De Morsier*³ demostró que la alteración del olfato era consecuencia de una agenesia de los lóbulos olfatorios, y encontró otras malformaciones congénitas en algunos pacientes.

El hipogonadismo de estos pacientes es de tipo secundario, es decir, hipogonadotrópico, en los que se encuentra normalidad de las otras funciones hipofisarias, lo que significa que se trata de un hipopituitarismo selectivo de gonadotropinas.^{4,5}

Lo referido anteriormente explica el por qué de los distintos nombres con que se conoce este síndrome, como son: a) hipogonadismo con anosmia; b) síndrome de Kallman; c) síndrome De Morsier; d) displasia olfatogenital; este último término es el más utilizado últimamente, pues es un término descriptivo que evita los epónimos tan frecuentes en medicina.

En este trabajo describimos el caso de un paciente portador de una displasia olfatogenital estudiado en el hospital provincial "Manuel Ascunce Domenech"; destacaremos los hallazgos más importantes de su historia clínica y de los exámenes complementarios. Analizaremos la

²⁵ Endocrinólogo, especialista de primer grado. Responsable provincial de endocrinología y enfermedades metabólicas. Miembro del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

²⁶ Profesor de medicina de la Universidad de Camagüey.

²⁷ Teniente médico de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Residente de segundo año de medicina interna.

respuesta a la administración de hormona coriónica gonadotrópica (HCG). Hasta donde sabemos, ese es el primer paciente portador de un síndrome de Kallman descrito en nuestro medio.

Descripción del caso:

R. P. P., HC 339297. Se trata de un paciente de 22 años de edad, de la raza blanca, natural de Minas, Camagüey, que acude a la consulta por poco desarrollo de los genitales externos, y refiere que aproximadamente a los 18 años de edad consultó por no haber presentado el desarrollo puberal. Recibió tratamiento con "hormonas", pero no recuerda el esquema de tratamiento ni el medicamento utilizado; los resultados fueron pobres, ya que sólo se produjo salida de escaso vello pubiano, sin apreciar cambios en los genitales externos. Tiene erección del pene y se masturba, pero nunca ha eyaculado ni ha tenido orgasmo. Su inclinación es heterosexual.

Asistió regularmente a la escuela hasta los 16 años de edad, a pesar de lo cual, sólo llegó hasta el cuarto grado, pues repitió grados en 5 ocasiones.

Refiere no siente los olores comunes, sólo a veces ha sentido "olores fuertes" (alcohol, gasolina). No padece de sinusitis ni de taponamiento nasal. Estos últimos datos fueron obtenidos por el interrogatorio dirigido, pues el paciente no los refirió espontáneamente. En la familia no existe ningún cuadro similar de hipogonadismo ni de trastorno de la olfacción.

Antropometría: peso 63 kg, talla 165 cm, brazada 180 cm, segmento inferior 91,5 cm, segmento superior 73,5 cm, circunferencia torácica 89 cm, circunferencia de caderas 93 cm, diámetro biacromial 36 cm, diámetro bitrocantéreo 33 cm.

El examen de los aparatos respiratorio, cardiovascular, digestivo y hemolinfopoyético fue normal. Los datos positivos del examen físico

fueron los siguientes: proporciones eunucoideas (figura 1) con aumento de la grasa a nivel del abdomen y región suprapúbica. Poco desarrollo del vello corporal; vello pubiano muy escaso al igual que el vello axilar. Facies infantil sin barba ni bigote. Genitales externos infantiles (figura 2); escroto no está arrugado ni pigmentado y el pene es de 4 cm de largo por 5 cm de circunferencia. Testículo derecho de 1,5 cm por 1 cm de diámetro, testículo izquierdo de 2 cm por 1 cm; ambos son firmes y poco sensibles. La próstata es de pequeño tamaño. El paciente tiene el paladar alto y la voz aguda.

Exámenes complementarios: hemograma normal, salvo una discreta eosinofilia de 9%; glicemia, serología y examen par-



Figura 1. Nótese las proporciones eunucoideas. La distribución feminoide de la grasa, la disminución del vello corporal y pubiano, y la ausencia de barba y bigote.

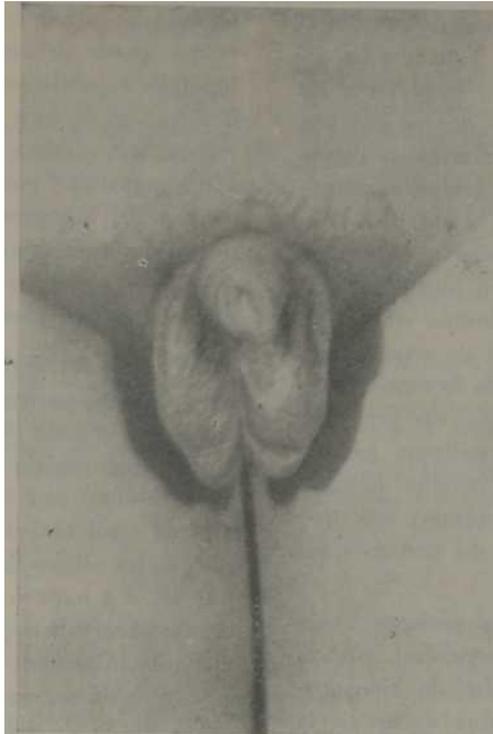


Figura 2. Nótese el aspecto infantil de los genitales externos.

cial de orina normales, heces fecales Necator americano escasos. Rx de cráneo, tórax y ambas manos normales; Rx silla turca: pequeña, Rx edad ósea 15 años 3 meses. Sobrecarga acuosa normal; PRI 4,2 mcg %. *Tesis* psicométricos (Wais): CI verbal 64, CI ejecutivo 56, CI global 58; déficit mental de medio a ligero, con trastornos de la personalidad en posible relación con un cuadro prepsicótico, con fuerte componente paratioides. Estudio del ler. par craneal: hiposmia severa. Cromatina sexual negativa (sangre periférica).

Estimulación con HCG: 17 cetosteroides urinarios, basales no se detectan mg; 5to. día 2 mg/24 horas. Riopsia testicular bilateral: hipogonadismo secundario (testículo de caracteres prepuberales).

Se impuso tratamiento con HCG 3 000 U IM 3 veces por semana (12 semanas);

a las 4 semanas los 17 cetosteroides fueron 13,6 mg/24 horas, a las 8 semanas 9,7 mg/24 horas y a las 12 semanas 17,6 mg/24 horas. Después de este ciclo de tratamiento con HCG se inició tratamiento con testosterona en altas dosis para completar la androgenización.

Comentarios:

La existencia de familiares y no familiares con hipogonadismo hipogonadotrópico con hiposmia o anosmia está bien establecida.¹ Es posible que la frecuencia de esta entidad sea mayor que lo reflejado en la literatura, pues muchos de ellos pasan inadvertidos, ya que muchas veces no se investiga la olfacción en pacientes con hipogonadismo.¹⁻⁴ La base genética de este síndrome se conoce desde los estudios de Kallman,² y se demuestra que es tras

mitido por mujeres aparentemente sanas. Según Leras¹ nunca se ha visto una herencia de padre a hijo, pues los varones no suelen tener hijos, por lo que se plantea, se trata de una herencia recesiva ligada al cromosoma X; o una herencia autosómica dominante limitada a un sexo. Sin embargo, en fecha posterior se describieron casos de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico con anosmia en el sexo femenino,⁶ lo que no está de acuerdo con el criterio sobre el tipo de herencia sugerido por *Lenz*. Nuestro paciente pertenece al grupo de casos no familiares, ya que en su familia no existe ningún familiar con hipogonadismo ni anosmia; este tipo de caso puede deberse a una mutación genética.

El diagnóstico de estos pacientes suele hacerse en el período pospuberal, cuando se hace evidente el cuadro de hipogonadismo (aunque el trastorno existe en la época prepuberal) como ocurrió en este paciente en el que se halló una ausencia casi total de los caracteres sexuales secundarios. Comprobamos, además, la existencia de proporciones eunucoides propias del hipogonadismo prepuberal.⁵ En nuestro paciente se constató un déficit mental, lo que se ha descrito en este síndrome, aunque muchas veces la inteligencia es normal.

La silla turca se ha hallado pequeña en pacientes con hipogonadismo secundario, lo que también se constató en este caso.

*Gautier*⁷ no halló ninguna anomalía en el examen histológico de la hipófisis de estos pacientes. *Boyar*⁸ halló un aumento neto de LH y FSH en el plasma de pacientes con hipogonadismo y anosmia al administrar citrato de clomifene, hechos que hicieron plantear que el defecto responsable del estado hipogonadotrópico estaba situado por encima del nivel de la hipófisis. Estudios posteriores^{4,9} no tuvieron igual resultado, y *Naftolin* y *colaboradores*,¹⁰ utilizando LH-RH (hormona hipotalámica liberadora de LH) hallaron elevaciones mínimas

de LH hipofisario, lo que puede deberse a una lesión de la hipófisis o puede ser el resultado de una privación crónica de la hormona liberadora, secundaria a un trastorno del SNC. En la actualidad podemos decir que la patogenia del hipogonadotropinismo no está totalmente determinada, y el defecto básico pudiera radicar en la hipófisis, en el hipotálamo o en ambos.

*Bardin*¹¹ administró HCG en forma aguda a algunos pacientes de este tipo, y no halló aumento de hormonas androgénicas, por lo que sugirió la existencia de una doble lesión: una en nivel hipofisario y otra en nivel testicular (déficit de la función de las células de Leydig). Al administrar HCG a nuestro paciente en forma intensiva observamos que los 17 cetosteroides urinarios ofrecieron una pequeña respuesta, lo que debió ser expresión de que existía cierto grado de funcionalismo de las células de Leydig: por esta razón administramos HCG durante un período largo de tiempo y comprobamos una respuesta manifiesta, dada por un aumento ostensible de los 17 cetosteroides urinarios, lo que sugiere que las respuestas nulas o pobres observadas durante la administración intensiva de HCG, no son debidas a lesión testicular, sino que son consecuencia de la privación crónica de gonadotropinas hipofisarias.

Un examen de gran valor diagnóstico en los pacientes con hipogonadismo es la biopsia testicular, pues ésta suele diferenciar netamente si es primario (testicular) o si es secundario (hipotalamohipofisario). El examen histológico testicular tendrá los caracteres propios del período prepuberal en los hipogonadismos hipogonadotrópicos⁴ y por lo tanto, en la displasia olfatorgenital, como en el caso aquí descrito. Esto nos ayuda notablemente en el diagnóstico, sobre todo en los casos que tienen una respuesta subnormal a la estimulación testicular aguda con HCG.

Agradecemos la cooperación de *Caridad Ruiz de Villa Osas y Miriam Monzón Espert*, técnicas del laboratorio provincial de endocrinología, así como la de

los compañeros del departamento de anatomía patológica e iconopatografía del hospital provincial "Manuel Ascunce Domenech".

SUMMARY

Padrón Durán, R. S. et al. *Olfatogenital dysplasia: A report of one case*. Rev Cub Med 14: 6, 1975.

One patient with olfatogenital dysplasia (Kallmann's or Moasier's syndromes) is presented and the possible inherited trait in these patients is analyzed. Some of most prominent findings in this case are stressed and possible pathogenesis of hypogonadotropinism is discussed. Results of the CGH testicular stimulation test are analyzed and it is suggested that its subnormal results are a consequence of the chronic deprivation of hypophysial gonadotropins; this is supported by results obtained in administering CGH for a long time. The high diagnostic value of testicular biopsy in the study of male hypogonadism is emphasized.

RESUME

Padrón Durán, R. S. et al. *Dysplasie olfatogénitale: A propos d'un cas*. Rev Cub Med 14: 6, 1975.

A propos d'un patient porteur d'une dysplasie olfatogénitale (syndrome de Kallmann ou syndrome de Moasier). On analyse le type d'héritage possible chez ces patients. On souligne les trouvailles les plus importantes et on discute la possible pathogénie de l'hypogonadotropinisme. On analyse le résultat de l'épreuve de stimulation, testiculaire avec HCG, et on indique que les résultats sousnormaux de celle-ci sont une conséquence de la déprivation chronique des gonadotrophines hypophysaires, ce qui est valorisé par le résultat obtenu avec l'administration de HCG pendant une longue période. On met l'accent sur la valeur diagnostique de la biopsie testiculaire dans l'étude d'un hypogonadisme masculin.

■PE3KME

üaf1poH JlypaH P.C., H BP- OtíoHHHorsHiiTajiBHaf1 jycinjia3HH.Coo(5meHHe ojmo TO CJiy^aH. Eev Cub Med. 14-: 6, 1^7!?

OnHCHBaeTCfl omoro namaeHTa co o<5oHfHHoreHHT&un>flHM flnciua3ra(cmflpoM RaSa ra cmipoM Mozcaepa) z npoaHajmsyeTCH Bosuosaoe HacjegcTBue b 3thx nauzeHTax • HojiHepKiiBaeTCH Hflraee Bauunm Haxojwax axoft c^y- @al foScSaeicH B03M0KH0e naxorenra ranoroHanoTponmzcMa.Oó^wa - dtch ue3vi]BTatu TecTOB TecTHKyjiHphoro cTHMyJiaixM c HCG H npejuiojora- eTCH ra cytiHopMajiBhae pesy^ara saBucHT ot xpomraecKOH flenprna- uhh rinocfMcapHbix roHajwrponHH.HTO onpeflejweTCH nojiyqeHHM pe3y^BraTOM f BBeneHañ HCG .b Te^eHm doannoro nepaoza BpeMeHH .HacTaimaeTCH b bucomkom sSelra mareosa TecTHKyjiHphoñ táonera npn asjnieHZH MyacKoro rHnoroHajm3Ma .

BIBLIOGRAFIA

1. Lenz, W. Enfermedades del aparato genitourinario: Aparato genital masculino. En: Genética humana. Tomo II/1. Ed. P. E. Bec-ker. Ediciones Toray, S. A. Barcelona. Pág. 321-323, 1968.
2. Kallman, F. J. et al. The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am J Ment Defic 48 : 203, 1944.
3. De Morsier, G. Citado por Lenz.
4. Paul sen, C. A. Testículos. En: Tratado de endocrinología. Ed. R. H. Williams. 3ra. ed. Salvat editores, S.A. Barcelona. Pág. 437- 440, 1969.
5. Rozman, C. Enfermedades de las gónadas: Insuficiencias selectivas e idiopáticas de las gonadotropinas. En: Tratado de patología y clínica médicas. 3ra. ed. Ed. A. Pedro-Pons. Salvat editores, S.A. Barcelona. Pág. 1030, 1963.

6. *Biben, R. L., G. S. Gordon.* Familial hypogonadotropic eunuchoidism. *J Clin Endocrinol 15:* 931, 1955.
7. *Gautier, G.* Citado por *Naftolin et al.*
8. *Boyar, R. M.* The effect of clomiphene citrate in anosmic hypogonadotrophism. *Ann Int Med 71:* 1127, 1969.
9. *Nankin, H. R. et al.* Clomiphene therapy in hypogonadotrophism with defective olfaction. *Ann Int Med 73:* 660, 1970.
10. *Naftolin, F. et al.* Effect of purified luteinizing hormone releasing factor on normal and hypogonadotrophic anosmic men. *Nature 232:* 496, 1971.
11. *Bar din, C. W. et al.* The occurrence of hypogonadotropism and gonadotrophin insensitivity in men with hyposmia, skeletal anomalies and retarded sexual development. *Clin Res 16:* 261, 1968.