



SÍNDROME DE KALLMANN (TIPO 1) E SUAS CARACTERÍSTICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Vitória Silva de Souza

Acadêmica de Medicina – UniRedentor/Afya

vtoriasilvasouza@gmail.com

Cássio Vinicius Rodrigues de Lima

Acadêmico de Medicina – UniRedentor/Afya

cassioviniciusrl@gmail.com

Abstract – This article was produced in order to obtain relevant information about Kallmann's syndrome, such as the karyotype, causes, incidence, prevalence, genotype, phenotype and life expectancy of individuals affected by this syndrome. To achieve this objective, a search of data was necessary in different sources for the data collection. In this sense, the methodology applied in this article was based on the analysis and study of other articles and virtual journals to deepen the knowledge and converge opinions of different authors, making the article richer in academic information. In this way, after all the scientific knowledge on the subject, it was possible to understand the characteristics and peculiarities of the Kallmann Syndrome.

Keywords: Kallmann Syndrome, Genetic Inheritance, Hypogonadotropic hypogonadism, KAL-1; FGFR1; PROKR2; PROK2.

Resumo

Este presente artigo foi produzido visando levantar informações relevantes sobre a Síndrome de Kallmann, tal como o cariótipo, as causas, a incidência, a prevalência, o genótipo, o fenótipo e a expectativa de vida dos indivíduos afetados por tal síndrome. Para alcançar tal objetivo foi necessária uma busca de dados em diferentes fontes para o levantamento de dados. Nesse sentido, a metodologia aplicada neste artigo baseou-se na análise e estudo de outros artigos e periódicos virtuais para aprofundar o conhecimento e convergir opiniões de diferentes autores, tornando o artigo mais rico em informações acadêmicas. Dessa forma, após todo o levantamento de conhecimento científico sobre o tema, pôde-se compreender as características e particularidades da Síndrome de Kallmann.

Palavras-chave: Síndrome de Kallmann, Herança Genética, Hipogonadismo hipogonadotrófico, KAL-1; FGFR1; PROKR2; PROK2.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição da associação de hipogonadismo e anosmia foi feita em 1856, pelo médico e professor catedrático de anatomia da Faculdade de Medicina de Granada, Aureliano Maestre de San Juan (1828-1890), após a autópsia de um homem de 40 anos, apresentava bulbos olfatórios ausentes e “atrofia congênita” dos testículos e pênis (Ribeiro, 2008). O Aureliano Maestre de San Juan comentou que tinha como objetivo utilizar para a ciência aquele indivíduo e diagnosticar aquele caso, por isso ele tratou de averiguar algo sobre as faculdades olfatórias desse sujeito e, afortunadamente, soube por sua irmã que seu irmão Antônio nunca havia percebido os odores antes, e assim era notável como podia ficar em qualquer lugar mesmo que o local fosse intolerável.

Em 1944, cerca de 80 anos depois da descrição original de Maestre de San Juan, o geneticista Joseph Kallman (1897-1965), um estudioso do caráter hereditário de esquizofrenia e do retardo mental, descreveu três famílias com 12 indivíduos hipogonádicos, dos quais nove eram portadores de anosmia, e dois eram retardados mentais, Kallmann demonstrou o caráter genético da doença, a maior prevalência em homem bem como sua variedade fenotípica (Ribeiro, 2008).

Foi assim que se consagrou o nome de “Síndrome de Kallmann”, em homenagem ao Joseph Kallmann, e essa condição congênita é aquela na qual se manifesta desregulação de hormônios que são relacionados na detecção do sexo. Os sintomas mais recorrentes na maioria dos casos de indicações incluem atraso ou até a ausência da puberdade e o olfato danificado ou até ausente em alguns indivíduos.

Essa doença rara genética apresenta como tratamento a administração de gonadotrofinas e hormônios sexuais, tudo isso deve ser encaminhado e diagnosticado por médicos para ser feito o mais rápido e cedo possível, e assim evite danos psicológicas e físicos.

A síndrome de Kallmann caracteriza-se pela associação de hipogonadismo hipogonadotrófico à anosmia ou hiposmia 2. O traço é transmitido geneticamente de forma recessiva ligada ao X ou como um caráter autossômico dominante limitado ao sexo masculino, podendo ocorrer a heterogeneidade genética. É causada por um defeito na migração dos neurônios que produzem o hormônio de liberação de gonadotrofinas (GnRH) e dos neurônios que formam os nervos olfatórios (Schmidt, 2001).

Neste trabalho são relatados o cariótipo, fenótipo, causas, incidência e expectativa de

DESENVOLVIMENTO

GENÓTIPO/ CARIÓTIPO

Os indivíduos com Síndrome de Kallmann possuem o cariótipo comum e diversos padrões de herança, como autossômico dominante autossômico recessivo e ligado ao X, ou seja, envolve vários genes, entre eles KAL-1 ligada ao X e FGFR1 autossômico dominante (RIBEIRO & ABUCHAM, 2008).

No KAL-1 ocorre deleções na porção distal do braço curto do cromossomo X, em uma região que é inativa na mulher, na FGFR1 ocorre a forma autossômica dominante e na PROK2 e na PROKR2 ocorrem mutações em heterozigose, homozigose e heterozigose composta (RIBEIRO & ABUCHAM, 2008).

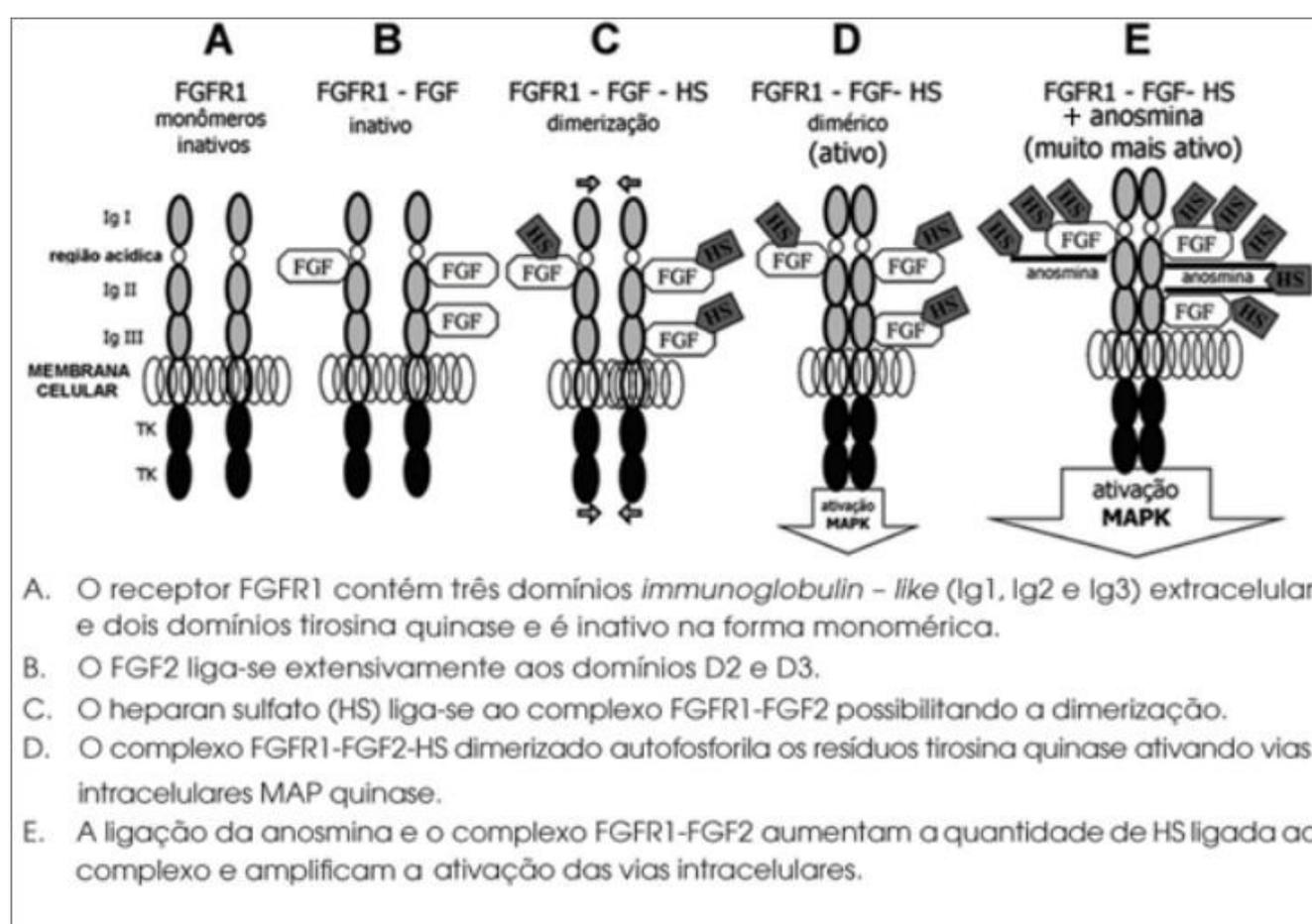


Imagem 1: Ilustração de uma ativação do complexo FGFR-1 -FGF2 -HS

-anosmia.

Fonte: Arq Bras Endocrinol Metab (2008).

FENÓTIPO

Grande parte dos portadores da Síndrome de Kallmann tem comprometimento da secreção de gonadotrofinas e criptorquidia em 75% dos casos, na mutação de KAL-1 as mulheres possuem características menos severas, pois como na mutação no KAL-1 ocorrem deleções na porção distal do braço curto do cromossomo X , e como as mulheres possuem dois cromossomos X, a mutação em um é compensada pelo outro não afetado (RIBEIRO & ABUCHAM, 2008).

Além disso, encontra-se hipoplasia do bulbo olfatório, agenesia do bulbo olfatório, hiposmia, anosmia, sincinesia, agenesia renal unilateral, surdez neurosensorial, palato em ogiva, pé cavo, anormalidades do movimento ocular, atraso na puberdade, deficiências no olfato (RIBEIRO & ABUCHAM, 2008).

No caso das mutações do FGFR1 apresentam defeitos no palato e nos dentes e pacientes com mutação nos genes PROKR2 e PROK2 apresentaram hipogonadismo isolado ou anosmia isolada, obesidade e alteração do sono.(RIBEIRO & ABUCHAM, 2008).

Para o diagnóstico visível durante a infância o responsável pelo indivíduo poderá observar criptorquidismo e micropênis, e na puberdade haverá falta de desenvolvimento das características sexuais, clinicamente a anosmia é uma característica marcante observada em ambos os sexos (HARDELIN, 2009).

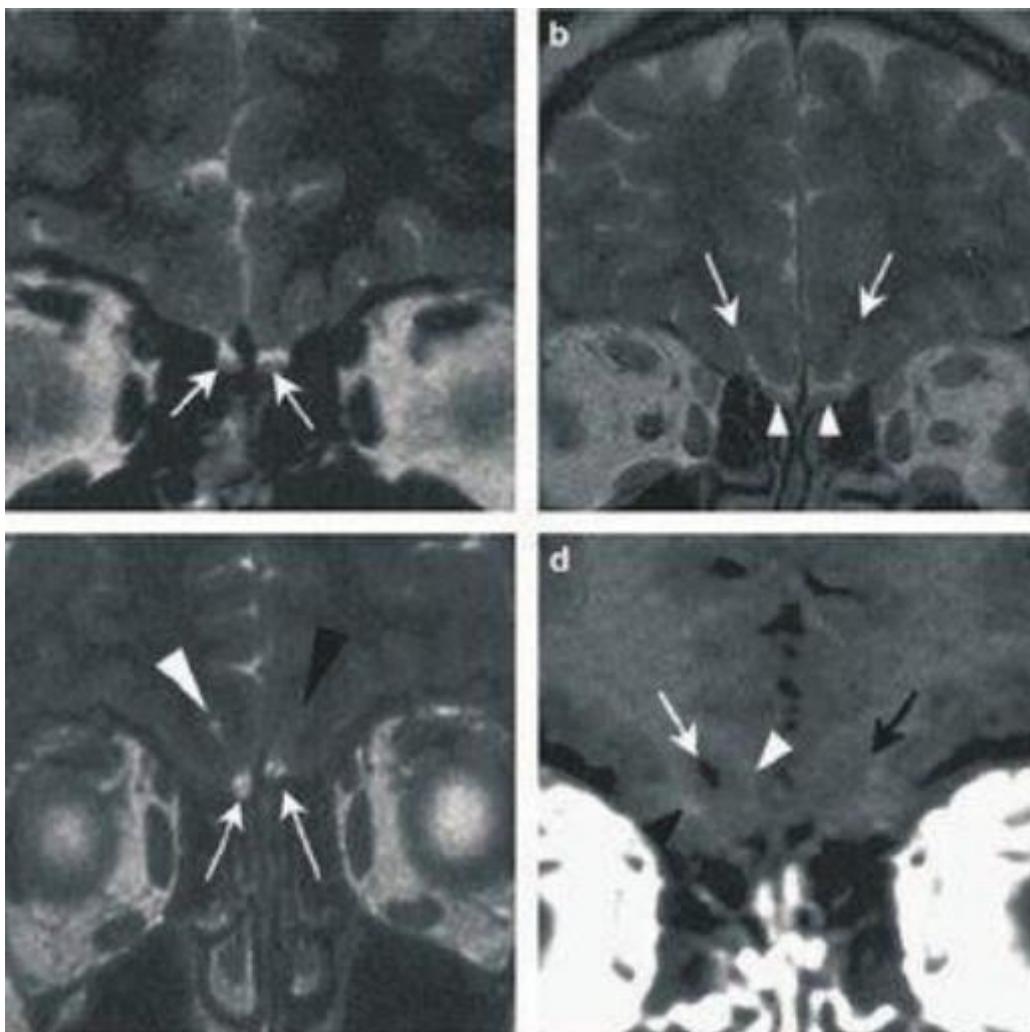


Imagem 2: Ressonância magnética cerebral de um paciente saudável(A e B) e paciente com Síndrome de Kallmann (C e D). As imagens A e B ilustram o desenvolvimento normal do bulbo olfatório, do surco rinal e do trato olfatório e as imagens C e D ilustram a atrofia e a hipoplasia dos bulbos olfatórios e a ausência do surco rinal.

Fonte: European Journal of Human Genetics (2009).

CAUSAS

A Síndrome de Kallmann ocorre devido a mutações em genes que codificam proteínas responsáveis pelo desenvolvimento neuronal, provocando alterações no desenvolvimento do bulbo olfatório e consequente alteração nos níveis do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). A deficiência congênita de GnRH, faz com que não sejam produzidos os hormônios LH e FSH em quantidades suficientes para estimular os órgãos sexuais a produzirem a testosterona e o estradiol por exemplo, atrasando a puberdade (RIBEIRO & ABUCHAM;2008).

A anosmia (perda total do olfato) está relacionada à deficiência de GnRH porque a migração e diferenciação dos neurônios secretores de GnRH dependem da formação do

bulbo olfatório. Tanto os neurônios do bulbo olfatório quanto os neurônios secretores de GnRH se originam no epitélio nasal embrionário e migram em direção às meninges, cruzando a placa cribiforme. Logo após, os corpos dos neurônios GnRH dirigem-se para a área pré-óptica do hipotálamo, guiando-se pelas projeções hipotalâmicas dos neurônios do bulbo as quais constituem o trato olfatório. Assim, defeitos na formação do bulbo e trato olfatórios desorientam a migração e a diferenciação dos neurônios GnRH (FERRAZ;2014)

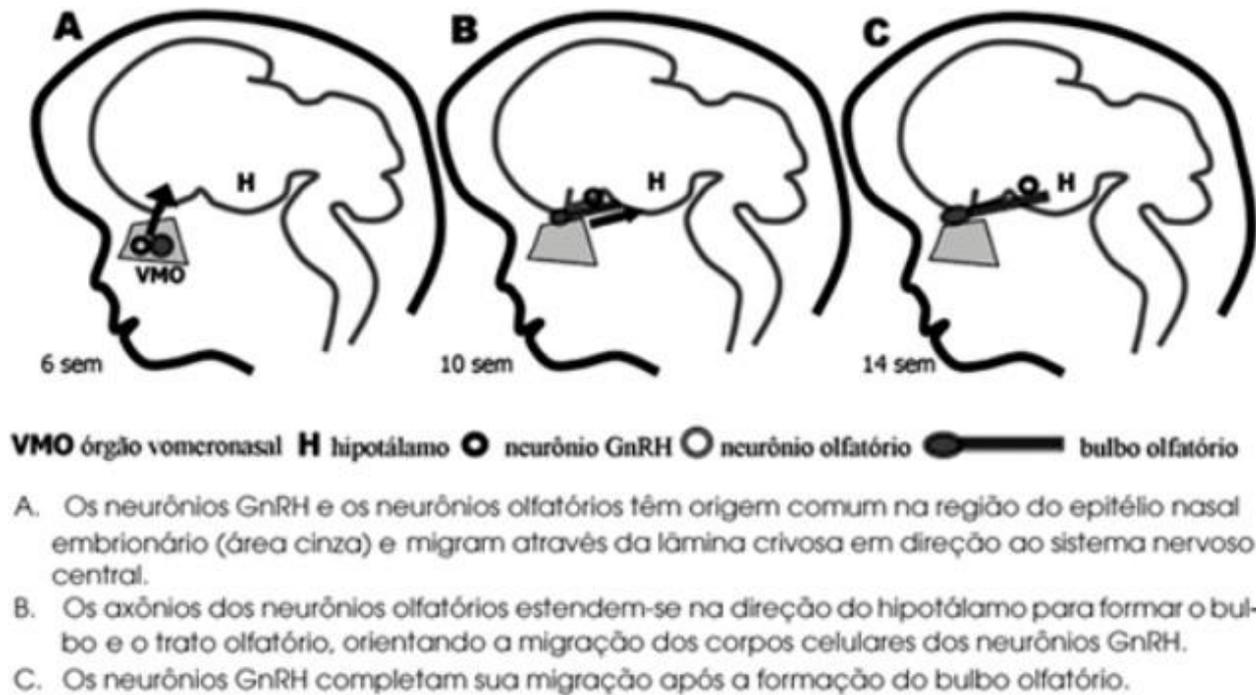


Imagem 1: Origem e migração dos neurônios GnRH(hormônio liberador de gonadotrofina).

Fonte: Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/1:8-17)

(Colomb Med 2006; 37: 315-318)

INCIDÊNCIA/PREVALÊNCIA

A Síndrome de Kallmann é uma doença rara e a sua incidência é contabilizada entre 1:10.000 e 1:80.000 nos homens e cerca de 1:50.000 nas mulheres. A maioria dos casos é casual, ou seja, se desenvolve de maneira irregular, porém a síndrome também pode ser de caráter hereditário, podendo ocorrer de três modos: autossômica dominante, ligada ao X recessiva e de forma mais rara, a autossômica recessiva. A Síndrome afeta mais frequentemente os homens do que as mulheres, em uma parcela aproximada de 4:1 nos casos esporádicos e de 2:1 nos casos familiares. A diferença entre as proporções dos casos que ocorrem de maneira inesperada e dos casos que acontecem de forma hereditária nos

homens e nas mulheres decorrem da circunstância em que é transmitida a maneira recessivo x- ligada a herança, ou seja, o homem por ter as necessidades de herdar somente um cromossomo X, faz com que o genes ANOS1(Síndrome de Kallmann 1) se tornem afetados, apresentando assim uma maior chance dos homens serem afetados pela síndrome, pois como eles possuem o cariótipo XY, basta herdar um X afetado ou ter um X afetado de maneira casual que eles vão possuir a síndrome. Já, as mulheres como possuem o cariótipo XX precisam herdar mutações genéticas em ambos os cromossomo X para desenvolver a síndrome, por isso elas são menos afetadas que os homens (JUNQUEIRA;2018)

EXPECTATIVA DE VIDA

As taxas de sobrevivência para as pessoas portadoras da síndrome não são mais baixas do que a média. Ou seja, as pessoas que possuem a síndrome vão apresentar taxas de sobrevivência a longo prazo, pois não vai ocorrer nenhuma mudança na expectativa de vida do indivíduo afetado. Porém, se o indivíduo que possuir a síndrome for afetado por outras condições, como a doença cardíaca congênita ou distúrbios neurológicos, a expectativa de vida do portador pode ser reduzida, pois tais doenças vão afetar as funções do coração e do sistema nervoso periférico (FERRAZ;2014).

CONCLUSÃO

O atraso na puberdade é um dos principais sintomas da Síndrome de Kallmann, essa doença rara pode condicionar perturbações psíquicas e emocionais e problemas no convívio social, sendo fator relevante para uma qualidade de vida indevida. Além disso, um período prolongado de baixos níveis de esteróides sexuais pode ainda comprometer a mineralização óssea, tornando o estudo da densidade óssea um exame a ponderar quando a reposição hormonal se inicia tardiamente (MARTINS,2012).

A resolução do diagnóstico atempado torna-se assim imperativo. Contudo, o diagnóstico da Síndrome de Kallmann é frequentemente efetuado na adolescência tardia ou idade adulta face à ausência do desenvolvimento da puberdade. O fenótipo de SK pode incluir diversas anomalias além das características típicas do hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia. A sua detecção é na lactância ou infância precoce e pode acarretar um diagnóstico e tratamento mais precoces. Nos indivíduos do sexo masculino, a criptorquidia e o micropênis são achados habitualmente no hipogonadismo hipogonadotrófico na lactância/infância precoce (MARTINS 2012).

Outras malformações fazem parte de anomalias da linha média. Neste grupo, são

particularmente habituais o lábio leporino, e fenda de palato que ocorrem em 13 a 14% dos doentes e que estão frequentemente associadas a mutações dos genes FGR1, FGF8 e CHD7. Outras características incluem agenesia dentária, palato em ogiva ou outras formas de fusão anômala da face com assimetria facial. A surdez neurossensorial, tem uma incidência de 28% nestes doentes e pode ser unilateral ou bilateral. Tem sido descrita em doentes com mutações nos genes KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2 e CHD7 (MARTINS, 2012).

A sincinesia ocorre muitas vezes, estando descrita em cerca de 80 a 85% dos casos por alguns autores e associada principalmente a mutações no gene KAL1 embora raramente possa encontrar-se em mutações nos genes FGFR1, PROK2 e PROKR2. Algo mais raro é quando podem associar-se a anomalias no músculo-esqueléticas (agenesia de um ou mais dedos, hiperlaxidez, metacarpos curtos, pé cavo, braquidactilia, sindactilia, clinodactilia, camptodactilia e pectus excavatum), alterações da oculomotricidade (ptose, nistagmo e hipertelorismo), alterações neurológicas (ataxia cerebelar, agenesia corpo caloso, paraplegia espástica, atraso mental e epilepsia), malformações cardíacas (comunicação interauricular ou interventricular, arco aórtico direito e transposição dos grandes vasos) e obesidade mórbida (MARTINS,2012).

É importante ressaltar ainda que embora existam formas graves, em alguns indivíduos é possível existir um desenvolvimento parcial dos caracteres sexuais secundários e que conseqüentemente acarreta um atraso no diagnóstico. Além disso, tendo em conta que a maturação adrenal ocorre normalmente, os baixos níveis de androgênios produzidos pela supra renal podem ser suficientes para o aparecimento da pubarca na idade prevista camuflando o atraso pubertário. A ocorrência de atraso constitucional do crescimento e maturação é, no entanto, mais frequente em familiares de doentes com SK do que na população em geral e este facto deve ser tomado em consideração (MARTINS, 2012).

É imprescindível a monitorização do desenvolvimento das mamas, dos caracteres sexuais secundários e o volume testicular. E ainda a ecografia pélvica mostra uma resposta favorável ao tratamento nos casos clínicos apresentados dessa doença (MARTINS, 2012).

Conclui-se, portanto que em situação de hipogonadismo hipogonadotrófico com a síndrome de Kallmann seja imprescindível exame detalhado físico cuidadoso, e além disso sejam explorados minuciosamente todos os antecedentes pessoais tendo em conta a panóplia de malformações que podem coexistir na SK e considerando ainda que a anosmia é frequentemente desvalorizada pelos doentes (MARTINS,2012).

REFERÊNCIAS

- RIBEIRO, Rogério Silicani; ABUCHAM, Julio. Síndrome de Kallmann: uma revisão histórica, clínica e molecular. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2008.
- Ferraz, I. L. M. (2014). Síndrome de Kallmann (Master's thesis).
- RIBEIRO, Rogério Silicani; ABUCHAM, Julio. Kallmann syndrome: a hystorical, clinical and molecular review. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, n. 1, p. 8-17, 2008.
- Junqueira, H. G., de Carvalho, T. B., de Freitas, S. M. C., Rolim, P. D., & Rodrigues, W. M. Avaliação por método de imagem da Síndrome de Kallmann: relato de caso.
- SCHMIDT, Viviane Bom et al. Hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia: síndrome de Kallmann. Revista brasileira de otorrinolaringologia. Rio de Janeiro. Vol. 67, n. 6 (2001), p. 880-884, 2001.
- Martins, Sandrina, et al. "Síndrome de Kallmann... será possível um diagnóstico mais precoce?." Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo 7.2 (2012): 18-22.
- SEJNAUI, Jorge Eduardo et al. Síndrome de Kallmann-Revisión sistemática de la literatura. Revista Urología Colombiana, v. 19, n. 3, p. 85-94, 2010.
- NAVARRO, Nádia Ferreira; SUKSTER, Everton; FEIJÓ, Ricardo Becker. Síndrome de Kallmann: Relato de caso na adolescência. Residência Pediátrica, v. 9, n. 2, p. 173-175, 2019.
- GONZÁLEZ, Gemma Carreras; BONET, Marc Udina. Etiopatogenia del síndrome de Kallmann. Relación genotípica-fenotípica. Endocrinología y Nutrición, v. 53, n. 8, p. 519-524, 2006.
- FERRAZ, Inês Lencastre Moura. Síndrome de Kallmann. 2014. Dissertação de Mestrado.
- GUTIÉRREZ-AMAVIZCA, Bianca Ethel; FIGUERA, Luis E.; OROZCO-CASTELLANOS, Ricardo. Síndrome de Kallmann. Aspectos genéticos y variantes fenotípicas. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, v. 50, n. 2, p. 157-161, 2012.
- DE M FREITAS, P. et al. Neurorradiologia da síndrome de Kallmann. Acta Médica Portuguesa, v. 14, n. 1, p. 123-6, 2001.
- PRADO, Alana Layla Bueno et al. Síndrome de Kallmann: Kallmann syndrome. Brazilian Journal of Health Review, v. 5, n. 5, p. 18600-18608, 2022.