



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed. Cont. Lab. Clin 34: 26 - 32

PACIENTE CON SÍNDROME DE KALLMANN Y DESEO DE GESTACIÓN.

Dra. Lydia Pascual García .

*Laboratorio de Andrología y Técnicas de Reproducción Asistida. Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

Dra. Tamara Rodríguez Pérez.

*Laboratorio de Andrología y Técnicas de Reproducción Asistida. Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 32 años con pareja heterosexual de 33 años acuden a la consulta de esterilidad de nuestro hospital con deseo de gestación derivada de endocrinología donde siguen a la mujer por presentar Síndrome de Kallmann.

Antecedentes familiares: Abuelos paternos consanguíneos. Abuela paterna con anosmia. Madre que presentó cáncer de estómago a los 36 años. Discapacidad mental no filiada en tío paterno. Su pareja no es consanguínea con ella y no refiere antecedentes de interés.

Antecedentes personales: Paciente con hipogonadismo hipogonadotropo diagnosticada de Síndrome de Kallmann a los 16 años tras consulta por amenorrea primaria y anosmia. Ausencia / hipoplasia de bulbos olfatorios, hipófisis normal.

Antecedentes ginecológicos: Menarquia a los 18 años tras estrogenoterapia. La paciente refiere haber recibido tratamiento hormonal sustitutivo con levonorgestrel/ etinilestradiol indicado por su ginecólogo.

Exploración física:

Mujer

Altura 170 cm, peso 61 kilos. IMC: 21,1; normopeso.

Cariotipo sin anomalías numéricas ni estructurales.

Citología cérvico-vaginal:

Se realiza una triple toma (endocérvix, exocérvix, vagina). Ausencia de componente endocervical y/o zona de transformación. Se observa una flora vaginal normal. No hay evidencias de lesiones escamosa intraepitelial ni de malignidad.

Histerosalpingografía:

La cavidad uterina es de configuración triangular tamaño medio en retroversión y laterodesviación hacia la izquierda.

Los contornos son netos y en la planificación, homogénea, no se observa ninguna sintomatología.

El canal cervical es cilíndrico mostrando un istmo bien diferenciado y de amplitud normal.

Las trompas se rellenan en toda su longitud, de disposición transversal-descendente. La morfología se estima conservada, la motilidad es normal y el vaciamiento peritoneal del medio de contraste no se observa interferido.

La radiografía residual positiva, con normal dispersión del medio en la cavidad libre de la pelvis menor.



Figura 1: Imagen histerosalpingografía.

Magnitud	Resultado	Valores de Referencia	Unidades
Tirotropina (TSH)	1,80	0,55-4,78	μUI/mL
Prolactina	9,53	Mujeres no gestantes: 2,80-29,20 Gestantes: 9,70-208,50 Postmenopausia: 1,80-20,30	ng/mL
Folitropina (FSH)	<0,30	Fase Folicular: 2,50-10,20 Pico Ovulatorio: 3,40-33,40 Fase Lútea: 1,50-9,10 Gestantes: <0,30 Postmenopausia: 23,00-116,30	mUI/mL
Lutropina (LH)	<0,07	Fase Folicular: 1,90-12,50 Pico Ovulatorio: 8,70-76,30 Fase Lútea: 0,50-16,90 Gestantes: <0,10-1,50 Postmenopausia: 15,90-54,00	mUI/mL
Testosterona Total	0,10	0,14-0,76	ng/mL
Hormona Antimulleriana	1,05	0,95-6,70	ng/mL

Tabla 1: Análítica hormonal en día 3 del ciclo.

Determinación	Resultado
Hepatitis B	
Ag superficie Anti HBc	Negativo Negativo
Hepatitis C	
IgG	Negativo
Rubeola	
IgG	Inmune
Sífilis	
IgG	Negativo
Toxoplasma	
IgG	Negativo
VIH	
1/2 Ag-Ac	Negativo

Tabla 2: Serología mujer.

Hombre

Altura 180 cm, peso 78 kilos. IMC: 24,0; normopeso.

Cariotipo sin anomalías numéricas ni estructurales.

Parámetro	Resultado	5ª edición OMS (2010)
Ph	8	≥7,1
Viscosidad	Normal	Normal
Licuefacción	Normal	Normal
Volumen	2 mL	≥1,5 mL
Aglutinación	No	
Agregación	No	
Leucocitos	0,1 x10 ⁶ /mL	≤1 x10 ⁶ /mL
Recuento espermatozoides	91x10 ⁶ /mL	≥15 x10 ⁶ /mL
Total espermatozoides en la muestra	182x10 ⁶ /mL	≥39 x10 ⁶ /mL
Morfología espermatozoides	16 %	≥4 %
Vitalidad	84 %	≥58 %
Espermatozoides móviles progresivos	50 %	≥32 %

Tabla 3: Seminograma.

Determinación	Resultado
Hepatitis B	
Ag superficie	Negativo
Anti HBc	Negativo
Hepatitis C	
IgG	Negativo
Rubeola	
IgG	Negativo
Sífilis	
IgG	Negativo
Toxoplasma	
IgG	Negativo
VIH	
1/2 Ag-Ac	Negativo

Tabla 4: Serología hombre.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realiza resonancia magnética de área hipotálamo-hipofisaria, con protocolo habitual y con secuencias postcontraste, previo al tratamiento para la gestación.

Los resultados del informe son:

La silla turca es de tamaño normal, adeno y neurohipófisis de morfología e intensidad de señal normales, tallo hipofisario centrado y sin alteraciones significativas de morfología ni intensidad de señal, quiasma óptico y senos cavernosos de aspecto normal.

No se identifican los bulbos olfatorios en el interior de los surcos olfatorios.

Conclusiones:

Región selar y supraselar sin alteraciones significativas. Aplasia/hipoplasia de bulbos olfatorios en relación con su enfermedad de base.

Ante los resultados obtenidos previamente al inicio del tratamiento se cita a la paciente en las consultas de genética clínica para asesoramiento en cuanto su patología de base y antecedentes familiares.

Asesoramiento genético:

Se informa a la paciente sobre las diferentes formas de transmisión del Síndrome de Kallmann (Autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X) en función del gen afecto. Se pone en marcha un estudio de secuenciación masiva de genes asociados a este síndrome.

En relación a su tío con deficiencia intelectual, no es posible organizar ningún estudio dirigido al carecer de un diagnóstico concreto. Se informa de que el riesgo de tener un hijo con el mismo problema se considera mínimo y directamente relacionado con el hecho de que sus abuelos paternos sean consanguíneos. Aun así, se solicita un estudio de X frágil en la paciente por la posibilidad de que ella pudiera ser portadora de una premutación en FMR1.

Se comentan además las diferentes opciones de diagnóstico prenatal/ preimplantacional.

Resultados del estudio genético:

En el estudio del gen FMR1 se detectan dos alelos con diferente número de repeticiones del triplete CGG en la región 5'. Un alelo presenta 21+/- 2 repeticiones del triplete CGG y en el segundo alelo 25 +/- 2 repeticiones.

Según la siguiente tabla, la muestra analizada no presenta expansión. Los dos alelos son normales.

Nº de repeticiones	Resultado	Fenotipo
<45	Normal	Normal
46-54	Alelos intermedios	Normal
55-200	Pre-mutación	X frágil en mujeres Síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil Aumento de inestabilidad para siguientes generaciones
>200	Mutación completa	Varones afectados de síndrome de X frágil 50% de mujeres afectas de síndrome de X frágil

Tabla 5: Rangos de referencia según repeticiones detectadas en la región 5' no codificante del gen FMR1.

Se realiza el análisis por NGS de los genes y regiones asociadas a hipogonadismo hipogonadotrofo congénito (HHC) que permite el análisis de secuencias codificantes y las transiciones intrón: exón de un total de 73 genes (panel diseñado en el servicio de genética del hospital que incluye genes en fase de investigación). A continuación, se lleva a cabo un examen de datos por la unidad bioinformática del hospital.

Por último, para confirmar las variantes detectadas por NGS, se realiza secuenciación Sanger.

Tras el análisis, no se obtienen resultados concluyentes. Solo se detecta una variante en heterocigosis c.3450T>G (p.Phe1150Leu) en el gen WDR11 de significado incierto ya que su capacidad patogénica es desconocida, por lo que no explica el fenotipo clínico de este caso.

Tras exponer los resultados a la paciente, comienza el tratamiento de estimulación hormonal en el servicio de esterilidad y así cumplir su deseo de gestación.

BIBLIOGRAFÍA

De Castro F, Seal R, Maggi R. ANOS1: a unified nomenclature for Kallmann syndrome 1 gene (KAL1) and anosmin-1. *Brief Funct Genomics*. 2016 Nov 29.

Ghervan C, Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome in males. *Presse Med*. 2014 Feb ;43(2):152-61.

Hernando-Quintana N, Playán-Usón J, Crespo-Burillo JA, Marín-Cárdenas MÁ, Gazulla J. Ataxia and focal dystonia in Kallmann syndrome. *Clin Case Rep*. 2015 Dec 28; 4(2):182-5.

Kim SH. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015 Dec; 30(4):456-66.

Meczekalski B¹, Podfigurna-Stopa A, Smolarczyk R, Katulski K, Genazzani AR. Kallmann syndrome in women: from genes to diagnosis and treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Apr; 29(4):296-300.

Salama N. Kallmann syndrome and deafness: an uncommon combination: A case report and a literature review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016 Aug; 14(8):541-4.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISBN 978-84-697-4016-3 – Marzo 2018 (recibido para publicación Junio 2017).

RESOLUCIÓN DEL CASO

En el caso de esta pareja, dado que el hombre presenta un seminograma normal y la mujer tiene una patología que le impide ovular aunque tiene una anatomía y funcionalidad de las trompas y útero normal, la técnica de reproducción asistida elegida en primer lugar es la inseminación artificial conyugal (IAC) tras estimulación ovárica.

En condiciones normales, en cada ciclo menstrual, los ovarios parten de una cohorte de ovocitos inmaduros (cuyo número depende de la reserva ovárica) que comienzan a crecer y por la fluctuación hormonal acaba reduciéndose a que sólo uno de ellos llegue a madurar siendo el que puede producir la gestación.

Mediante la estimulación ovárica, la inyección de hormonas mantenida tiene la finalidad de ayudar a los ovarios a que todos los ovocitos inicialmente inmaduros que contienen se desarrollen y lleguen a la ovulación. Sin embargo, cuando se va a realizar una IAC, el objetivo es que lleguen a desarrollarse no más de dos maduros ya que si no, se correría el riesgo de que haya un embarazo múltiple.

La medicación consiste en gonadotropinas que se administran en el propio domicilio por vía subcutánea (diariamente a la misma hora aproximadamente). Estos fármacos están preparados para que la administración sea muy sencilla y la pueda realizar la paciente o su pareja.

El ginecólogo selecciona la dosis y el tipo de hormona en función de diferentes factores. En este caso, se utiliza hMG-HP, una gonadotropina cuya actividad corresponde a la de las hormonas FSH y LH, que en esta paciente son prácticamente indetectables por su patología. Las dosis elegidas son 75 UI durante 6 días y 112 UI los 14 días siguientes, respectivamente.

Durante estos días, la paciente se realizará controles ecográficos 2 o 3 veces a la semana, para determinar el número de folículos que se están desarrollando en cada ovario y su grado de crecimiento. Además, se solicitan analíticas hormonales que ayuden a predecir la respuesta ovárica al tratamiento.

El diámetro de los folículos, medidos ecográficamente, determinará el momento en que está indicado completar su maduración para realizar la IAC. Cuando un folículo alcanza aproximadamente 18 milímetros, se considera que ya puede tener en su interior un ovocito con capacidad para madurar. Es en este momento cuándo se administra a la mujer la gonadotropina coriónica humana (HCG) con el fin de provocar la maduración final del óvulo.

La inyección hormonal tiene su efecto 36 horas después de su administración y es en este momento en el que se realiza la IAC.

A continuación, se prepara el endometrio administrando progesterona para que, si el ovocito fecundase, el embrión implante con mayor facilidad en la pared del útero.

El día 22 de la estimulación se observan 2 folículos de 17 mm en el ovario izquierdo y ausencia de respuesta en el ovario derecho de la paciente. Se pauta la HCG y se cita a la paciente para la inseminación. Se insemina a la paciente con la muestra conyugal, que tiene un total de 15 millones de REM.

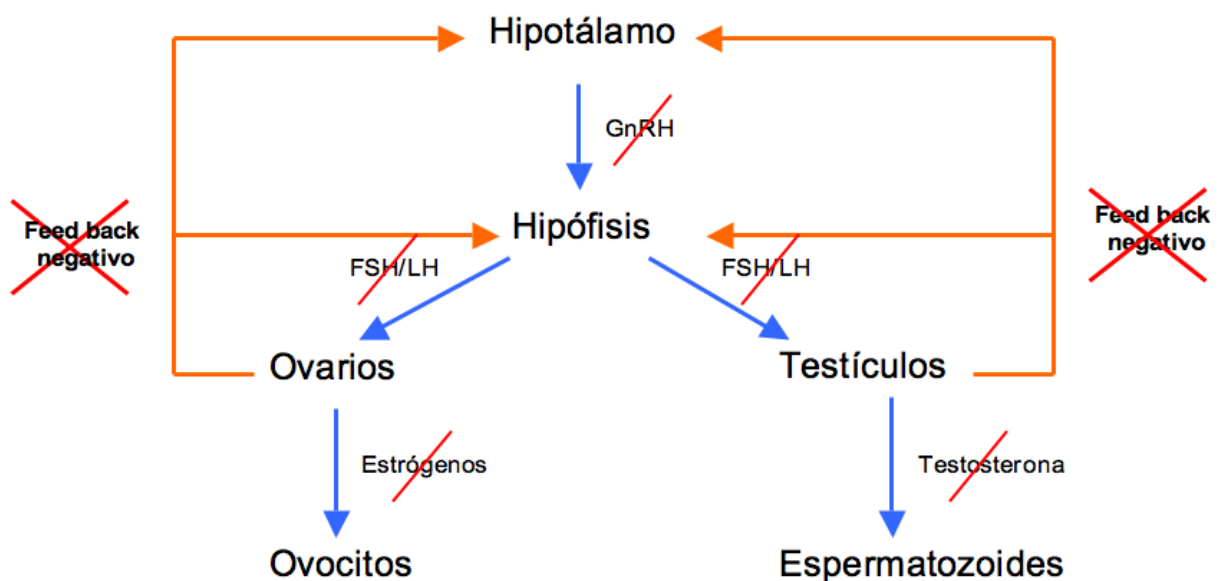
A las dos semanas de la inseminación se cita a la paciente para realizar una prueba de β HCG en sangre, que resulta ser positiva. Actualmente su embarazo transcurre con normalidad.

Como ya sabemos nuestra paciente presenta Síndrome de Kallmann que se caracteriza por un hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) congénito aislado e idiopático, causante de la ausencia de pubertad espontánea y que se asocia con anosmia o hiposmia grave.

La asociación establecida entre el hipogonadismo y la anosmia es debida a que las neuronas olfatorias y las hipotalámicas productoras de GnRH provienen de un mismo origen embrionario.

Las neuronas olfatorias proyectan sus axones hacia el bulbo olfatorio, donde forman sinapsis con las dendritas de las células mitrales. Hacia la sexta semana de gestación del desarrollo embrionario, 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.

El hipogonadismo, que constituye la base de este síndrome, es del tipo hipogonadotrópico o secundario; es decir, acompañado de bajos niveles de gonadotropinas circulantes. La gran mayoría de mujeres con Síndrome de Kallmann presentan una amenorrea primaria acompañada de una falta de adquisición de los caracteres sexuales secundarios.



Otras alteraciones que pueden presentarse serían: alteración auditiva, malformaciones en las estructuras faciales de la línea media como labio leporino, paladar hendido u oji-val o agenesia dental, alteraciones neurológicas, sincinesias (movimientos involuntarios en espejo de las extremidades superiores), anomalías renales, ataxia cerebelosa, nistagmus central, seguimiento ocular anormal, dificultad en el aprendizaje y retraso mental.

La mayoría de los casos 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) y acompañándose de unos bajos niveles séricos de gonadotropinas y esteroides gonadales con alteración del sentido del olfato (generalmente una anosmia o hiposmia).

Se debe realizar un estudio endocrinológico insistiéndose en la metódica exploración del sentido del olfato y enfatizar en 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.

Se debe utilizar un test con capacidad de evaluación cualitativa y cuantitativa, dado que la penetrancia de la hiposmia puede ser extremadamente variable. 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.

El tratamiento del síndrome de Kallmann es básicamente el del hipogonadismo siendo su objetivo precoz 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 combinación de estrógenos y progestágenos en mujeres, es el tratamiento habitual para conseguir así 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, obteniendo así un adecuado crecimiento testicular y la producción espermática en varones y la ovulación en las mujeres.
