



SINDROME DI KALLMANN

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

Codice di esenzione: RC0020

Definizione

La sindrome di Kallmann, conosciuta anche con il nome di **Sindrome di De Morsier**, **Displasia olfatto-genitale** o **Ipogonadismo ipogonadotropo con anosmia**, è una malattia genetica caratterizzata dall'associazione tra una ridotta o assente capacità di percepire gli odori (anosmia) e l'ipogonadismo (genitali poco sviluppati, assenza di pubertà spontanea).

Eziopatogenesi

Tali alterazioni dipendono da un difetto dello sviluppo, durante la vita embrionale, dei centri nervosi deputati alla percezione degli odori (neuroni olfattori) e di quelli ipotalamici (neuroni GnRH) che determinano l'inizio dello sviluppo puberale e mantengono lo stimolo dell'asse ipofiso-gonadico. Verrebbe, in particolare, a mancare la migrazione dei neuroni fetali che secernono GnRH dal placode olfattivo all'ipotalamo. E' stato recentissimamente dimostrato come le terminazioni nervose che partono dal naso per entrare nel cervello devono superare una zona di confine presidiata da cellule specializzate in grado di riconoscere e far passare i segnali mandati dai nervi in avvicinamento. Questo processo, controllato dai geni Wnt, permette che si crei un legame nervoso fra le cellule olfattive che percepiscono gli odori e il cervello che li elabora. Una volta creata, questa via, durante la fase di sviluppo embrionale, verrebbe utilizzata come "binario" anche da altre cellule endocrine tra cui i neuroni GnRH.

Frequenza

1/10.000 nei maschi, 1/50.000 nelle femmine

Modalità di trasmissione

Esistono tre differenti forme di Sindrome di Kallmann ereditate come legate al cromosoma X, o autosomiche dominanti o autosomiche recessive.

Il gene responsabile della forma legata al cromosoma X, indicato come KAL1, è localizzato in Xq22.3, e codifica per una proteina (anosmina)

che ha un ruolo centrale nella migrazione dei neuroni che secernono l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e dei nervi olfattori all'ipotalamo

Più recentemente il gene che codifica per il recettore di tipo1 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF1) chiamato anche KAL2 è stato identificato essere responsabile di una forma autosomica dominante della malattia.

La clinica

I principali sintomi clinici comprendono l'associazione tra micropene e criptorchidismo nel maschio giovane (incostante), assenza di pubertà spontanea e ipo o anosmia (deficit parziale o completo di percezione degli odori). Nella forma legata al cromosoma X si possono associare sincinesia (disturbo neurologico in cui il soggetto esegue movimenti cosiddetti speculari degli arti superiori) e aplasia renale mono o bilaterale. Altri difetti possono associarsi con minore frequenza. Tra questi, la palatoschisi, schisi labiale laterale, agenesia dentaria, sindrome cerebellare, atresia coanale, sordità percettiva. Se l'ipogonadismo non viene adeguatamente trattato, l'individuo sviluppa un habitus eunucoide.

La diagnosi

La diagnosi della Sindrome di Kallmann si basa sul reperto della associazione fra anosmia e ipogonadismo ipogonadotropo. La anosmia viene documentata da tests olfattometrici, tra cui l'University of Philadelphia Inventory Sensory Test (UPSIT, in cui viene testata la sensibilità a 40 sostanze diverse e che risulta positivo per il riconoscimento di un numero <35/40). L'ipogonadismo si manifesta generalmente con un ritardo di sviluppo puberale da bassi livelli di gonadotropine (LH e FSH) e degli ormoni sessuali (testosterone nel maschio, estradiolo nella femmina). Una ripetuta stimolazione con l'ormone ipotalamico GnRH è in grado di provocare un incremento dei livelli circolanti di LH e FSH. Un'indagine RMN dell'encefalo generalmente documenta l'ipoplasia dei bulbi e dei tratti olfattori. La sindrome di Kallmann entra in diagnosi differenziale con altre forme di ipogonadismo ipogonadotropo di origine ipotalamica, tra cui quelle

secondarie a disturbi psichiatrici (ad es. anoressia nervosa), a stress psico-fisico (ad es. atleti, calo ponderale, etc), o difetti isolati (non associati ad anosmia) della secrezione o azione del GnRH. Lo screening del gene KAL1 viene consigliato in tutti i soggetti azoospermici con ipogonadismo ipogonadotropo e anosmia. Questa decisione è anche motivata dal fatto che un trattamento ormonale può riportare la fertilità in questi soggetti, ma ciò rende possibile la trasmissione del difetto genetico ai figli.

La terapia

La terapia consiste nell'induzione ormonale della pubertà e della fertilità. Non è disponibile una terapia per l'anosmia. Nel paziente giovane che desidera uno sviluppo armonico e il recupero della fertilità sono indicati trattamenti rivolti a stimolare l'intero asse ipofisogonadico. Gli strumenti farmacologici utili a questo fine sono il GnRH o le gonadotropine di origine estrattiva o sintetica. Il GnRH deve però essere somministrato in maniera pulsatile, per via sottocutanea per mezzo di una pompa che infonde dei boli ogni 120 minuti. Questa terapia può correggere anche il criptorchidismo. Le gonadotropine vengono invece somministrate ogni 2-3 giorni. Questi trattamenti hanno una simile efficacia nel ristabilire un normale sviluppo testicolare e nel favorire una produzione di spermatozoi e di testosterone. La fertilità viene generalmente raggiunta dopo alcuni mesi di terapia. Nella femmina la stimolazione ovarica segue lo stesso schema utilizzato nel caso dei protocolli di fecondazione in vitro (FIVET). Nel soggetto che invece non desidera fertilità la terapia dell'ipogonadismo è quella sostitutiva con preparati a base di testosterone nel maschio (per via iniettiva o transdermica) e di estroprogestinici nella femmina (per via orale o transdermica).

Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP
ASUGI su testi forniti dalla Struttura Semplice di Endocrinologia

Struttura Complessa Medicina Clinica

Direttore: Prof. Renzo Carretta

Struttura Semplice di ENDOCRINOLOGIA

Strada di Fiume 447 – 34 149 Trieste

Responsabile: prof. Bruno Fabris

Tel: 040 – 3994320; Fax: 040 – 912 881

Revisione 01 – maggio 2022