

# NEURORRADIOLOGIA DA SÍNDROMA DE KALLMANN

PEDRO DE MELO FREITAS, SÍLVIA CARVALHO, FIGUEIREDO RIBEIRO, DINA MARNOTO, FRANCISCO MARTINS

Serviço de Neurorradiologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

## RESUMO

O presente estudo aborda as características imagiológicas, em ressonância magnética, observadas numa série de três doentes com evidência clínica e laboratorial da Síndrome de Kallmann. Esta doença, também denominada por displasia olfativo-genital, é o resultado de um raro distúrbio genético que afecta quer o normal desenvolvimento gonadal, quer o desenvolvimento olfativo, traduzindo-se clinicamente pela associação de hipogonadismo hipogonadotrófico a anosmia/hiposmia. O protocolo de estudo, que incluiu a obtenção de sequências volumétricas T1 MPRAGE (*Multiplanar Rapid Acquisition Gradient Echo*), coronais e sagitais, evidenciou alterações rinencefálicas em todos os doentes, traduzidas nomeadamente por aplasia/hipoplasia dos bulbos/tractos e/ou dos sulcos olfativos. As alterações observadas corroboraram a imagiologia previsível para esta anomalia genética, tendo sido preferencialmente evidenciadas nos planos coronais obtidos. Os resultados demonstrados constituem por si só, mais uma evidência de que a ressonância magnética constitui um método eficaz na demonstração das anomalias das vias olfactivas que invariavelmente se encontram nesta síndrome.

*Palavras-chave: Neurorradiologia, Síndrome Kallmann, displasia olfativo-genital, hipogonadismo hipogonadotrófico, rinencefalo, anosmia, hiposmia*

## SUMMARY

### Neuroradiology of Kallmann's Syndrome

The present study refers to the magnetic resonance characteristics observed in a group of three patients with clinical and laboratory evidence of Kallmann's Syndrome. This disease, also named olfactogenital dysplasia, affects the normal gonadal and olfactory development and is clinically characterized by the association of hypogonadotrophic hypogonadism and anosmia/ hyposmia. The study protocol, which included the attainment of sagittal and coronal T1-weighted MPRAGE (*Multiplanar Rapid Acquisition Gradient Echo*) volumetric sequences, showed defective rhinocephalon development in all patients, expressed by the aplasia/hypoplasia of the olfactory bulbs/tracts and/or of the olfactory sulci. The changes observed corroborate the predictable imaging of this genetic disorder and have been mainly visible in the coronal slices obtained. The results shown are more clear evidence that magnetic resonance is an effective method to show the abnormalities in the olfactory region that are invariably found in this syndrome.

*Key words: Neuroradiology, Kallmann's Syndrome, olfactogenital dysplasia, hypogonadotrophic hypogonadism, rhinocephalon, anosmia, hiposmia*

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Kallmann (SK) ou displasia olfativo-genital é um distúrbio genético relacionado com uma anomalia do desenvolvimento do sistema olfativo durante a vida embrionária<sup>1</sup>. Clinicamente caracteriza-se pela associação do *status* de hipogonadismo hipogonadotrófico a anosmia /hiposmia.

Esta associação foi pela primeira vez estabelecida por Maestre De San Juan em 1856 na sequência de estudos *postmortem* e, posteriormente em 1914, novamente referida nos trabalhos de Weidenreich<sup>2</sup>. Em 1944, Kallmann *et al* descreveram esta síndrome em 11 doentes pertencentes a três famílias<sup>3</sup>. A SK viria apenas a ganhar a atenção neurorradiológica com o advento da ressonância magnética (RM).

Apresentando uma frequência estimada em 0,02%<sup>4</sup> e um claro predomínio no sexo masculino (1:10 000 contra 1:50 000 no sexo feminino), estudos genéticos recentes estabeleceram três possíveis modos de transmissão hereditária desta rara síndrome: ligada ao X (mais frequente), autossómica dominante e autossómica recessiva<sup>5</sup>. Análises embriológicas e imunocitoquímicas demonstraram que os neurónios produtores de LHRH (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*) e os bulbos olfativos são ambos originários do placódio olfativo medial<sup>6</sup>. Na forma ligada ao cromossoma X foi mais recentemente isolado o gene responsável, denominado gene KAL, localizado na porção XP 22-3 do braço curto do respectivo cromossoma<sup>7,8</sup>. A ausência de expressão do referido gene conduz à deficiência na produção de uma proteína específica, não ocorrendo deste modo a indução da normal formação do rinocéfalo, nem a migração dos neurónios produtores de LHRH<sup>1</sup>.

## MATERIAL E MÉTODOS

Entre Junho de 1998 e Setembro de 2000 foram avaliadas prospectivamente por RM as características imagiológicas cerebrais em doentes com SK confirmada clínica e laboratorialmente, referenciados pela consulta de Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. As idades dos três doentes examinados, todos eles do sexo masculino, estavam compreendidas entre os 16 - 48 anos (média de 36 anos) à data do estudo por RM. O diagnóstico clínico-laboratorial havia sido efectuado entre as idades 15 - 34 anos (média de 25 anos).

Utilizou-se um aparelho *Siemens Magnetom* 1,5 Tesla, com recurso a uma antena de cabeça. Foram efectuadas sequências em gradiente de eco ponderadas em T1 MPRAGE (TR:12 ms e TE:5 ms), com cortes sagitais de 1,4 mm contíguos, reconstruídos a 0,9-1,4 mm no plano

coronal que foi obtido perpendicularmente ao plano neuro-ocular de referência. O FOV (*Field Of View*) utilizado foi de 23 cm e a matriz de 256 x 160. Não foi administrado gadolínio.

Avaliou-se a existência ou ausência dos bulbos/tractos olfativos, a profundidade dos sulcos olfativos e efectuou-se a apreciação morfológica dos lobos frontais (*Figura 1*). A utilização da designação conjunta bulbos/tractos olfativos foi efectuada em virtude da dificuldade ou mesmo impossibilidade de individualizar estas duas estruturas com clareza nos exames por RM.

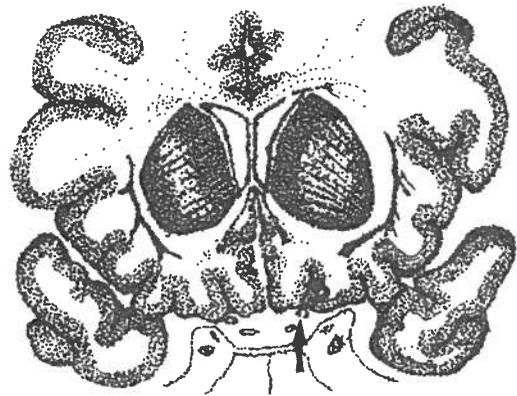


Fig. 1 - Desenho anatómico de um corte coronal na região frontal. Normal patência dos sulcos olfativos (seta curva) e dos tractos olfativos (seta recta).

## RESULTADOS

As alterações imagiológicas encontradas nos doentes estudados por RM foram as seguintes:

### Caso 1

Doente do sexo masculino com 26 anos de idade à data da confirmação clínica e laboratorial da SK. Apresentava anosmia e sinais de hipogonadismo associados a obesidade e moderado grau de osteopenia. A avaliação hipofisária por RM não revelou significativas alterações.

A RM cerebral realizada pelos autores revelou ausência bilateral dos bulbos/tractos olfativos, aplasia do sulco olfativo esquerdo e marcada hipoplasia do sulco olfativo direito, tendo os lobos frontais inferiores apresentado morfologia triangular (*Figuras 2 A - B - C*).

### Caso 2

Doente do sexo masculino que se apresentou aos 15 anos na consulta de Endocrinologia com sinais de atraso no início da puberdade e baixa estatura, tendo-lhe sido então despistada anosmia. As análises laboratoriais mostraram níveis diminuídos das hormonas luteostimulina



Fig. 2 - A-B-C. Imagens coronais em RM ponderadas em T1 (MPRAGE; TR 12 ms, TE 5 ms) num doente com SK (Caso 1): ausência dos bulbos/tractos olfactivos; sulco olfactivo direito hipoplásico e aplasia do contralateral; lobos frontais inferiores de aspecto triangular (figuras apresentam-se no sentido antero-posterior de A-C).

(LH), foliculostimulina (FSH), testosterona e da tiroxina. O estudo da hipófise por RM revelou-se normal.

A avaliação imagiológica efectuada pelos autores, alguns meses mais tarde, mostrou ausência bilateral dos bulbos/tractos olfactivos, tendo-se apresentado os sulcos olfactivos de forma hipoplásica à direita e com aplasia anterior e hipoplasia posterior à esquerda. Os lobos frontais apresentaram inferiormente morfologia triangular. Neste doente observou-se também hipoplasia do lobo temporal anterior esquerdo.

### Caso 3

Doente do sexo masculino que foi referenciado à consulta de Endocrinologia aos 34 anos de idade com o quadro clínico de hipogonadismo e anosmia (antecedentes de sinusite desde a infância). Apresentava baixa estatura e imagiológicamente moderada osteopenia. O espermograma revelou azoospermia. Laboratorialmente apresentava redução dos níveis de testosterona, de LH e de FSH. A RM hipofisária não viria a evidenciar alterações.

A avaliação imagiológica efectuada pelos autores revelou ausência bilateral dos bulbos/tractos olfactivos e

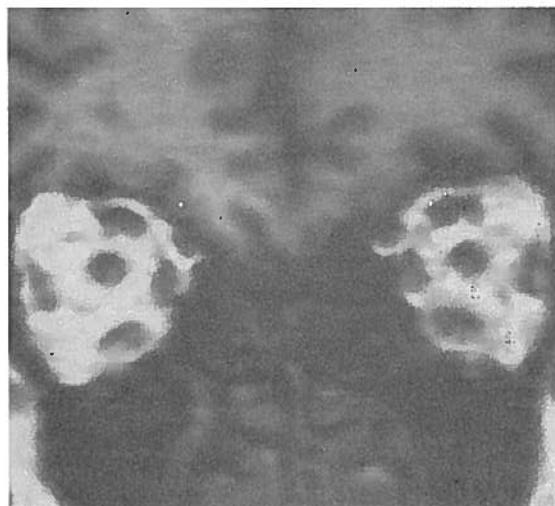


Fig. 3 - Imagem coronal ponderada em T1 (MPRAGE; TR 12 ms, TE 5 ms) num indivíduo com SK (Caso 3). Ausência bilateral dos bulbos/tractos olfactivos; o sulco olfactivo esquerdo é hipoplásico, apresentando-se o direito aparentemente bem formado.

hipoplasia do sulco olfactivo esquerdo, tendo o sulco olfactivo direito uma profundidade de cerca de 10 mm e sendo aparentemente bem formado. Os lobos frontais inferiores apresentaram morfologia triangular de vértice inferior (Figura 3).

### DISCUSSÃO

A SK ou displasia olfactivo-genital é o resultado de uma anomalia genética que impede o normal desenvolvimento do rinocéfalo e da migração dos neurónios produtores de LHRH desde o placódio olfactivo até ao hipotálamo, caracterizando-se clinicamente por anosmia/hiposmia e hipogonadismo hipogonadotrófico.

A série apresentada, embora de diminuta dimensão, traduz de forma evidente o papel da RM como método imagiológico ideal para explorar *in vivo* as anomalias cerebrais típicas desta síndrome, podendo ainda objectivar eventuais malformações associadas. De facto, alguns autores têm referido associações com entidades nosológicas endocranianas várias, tais como a agenesia do corpo caloso ou a hipoplasia da comissura posterior<sup>9</sup>, ambas não encontradas nos doentes estudados.

Em todos os casos avaliados tornou-se evidente a ausência bilateral dos bulbos/tractos olfactivos, em doentes com anosmia, tendo os sulcos olfactivos apresentado variabilidade morfológica desde a aplasia à aparente normalidade, passando pela hipoplasia e não sendo nunca completamente bem formados bilateralmente em qualquer dos doentes. Os lobos frontais apresentaram sempre, inferiormente, configuração triangular de vértice inferior. As observações efectuadas estão de acordo com a literatura mais recentemente publicada<sup>2,9-14</sup>.

A ausência dos bulbos/tractos olfactivos não é exclusiva da SK, podendo também surgir na displasia septo-óptica, na holoprosencefalia<sup>15</sup> e ocasionalmente nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático<sup>13</sup>. Na displasia septo-óptica observa-se ausência completa ou parcial do septo pelúcido, hipoplasia dos nervos ópticos/quiasma e disgenesia dos bulbos/tractos olfactivos. Na holoprosencefalia regista-se hipoplasia do segmento rostral do tubo neural e do segmento pré-maxilar da face. Quando isto sucede ocorre ausência da separação do telencéfalo e do diencéfalo, em hemisférios cerebrais esquerdo/direito e em gânglios da base/tálamos, respectivamente. Porque as vesículas ópticas e os bulbos olfactivos têm origem no prosencéfalo, podem ocorrer anomalias visuais e formação incompleta do sistema olfactivo. A hipoplasia do segmento pré-maxilar resulta em anomalias faciais, incluindo lábio leporino e fenda do palato, assim como anomalias da órbita.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que, à semelhança de outros estudos recentes, os cortes coronais efectuados e rigorosamente marcados perpendicularmente em relação às estruturas que compõem a via neuro-olfactiva, mostraram-se mais elucidativos do que os planos sagitais, como seria de esperar atendendo à anatomia topográfica da região em causa. Deste modo, podem-se visualizar as anomalias das vias olfactivas, sempre associadas à SK, permitindo igualmente encontrar eventuais malformações cerebrais e estabelecer assim outras possíveis associações nos domínios da Neurorradiologia.

## AGRADECIMENTOS

Os autores expressam o seu mais sincero agradecimento à arquitecta Sara Freitas relativamente à preciosa colaboração na execução gráfica e de *design* científico, bem como Cristina Rodam por toda a disponibilidade manifestada.

## BIBLIOGRAFIA

1. RUGARLIE, LUTZ B, KURATANI S et al : Expression pattern of the Kallmann syndrome gene in the olfactory system suggest a role on neuronal targeting. *Nature Genet* 1993, 4: 19
2. TRUWIT CL, BARKOVICH AJ, GRUMBACH MM, MARTINI JJ: MR imaging of Kallmann syndrome : a genetic disorder of neuronal migration affecting the olfactory and genital systems. *Am J Neuroradiol* 1993,14: 827
3. KALLMANN FJ, SCHOENFELD WA, BARRERA SE: The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 1944, 48: 203
4. PAWLOWITZKI H, DIEKSTALL P, SCHADEL A, MINY P: Estimating frequency of Kallmann syndrome among hypogonadic and among anosmic patients. *Am J of Medical Genetics* 1987; 26: 473
5. LEGOUIS R, HARDELIN JP, LEVILLIERS J et al : The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 1991; 86: 423
6. SCHWANZEL-FUKUDA M, BICK D, PFAFF DW: Luteinizing hormone- releasing hormone (LHRH) expressing cells do not migrate normally in a inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Mol Brain Res* 1989; 6: 311
7. FRANCO B, GIUOLI S, PRAGLIOLA A et al : A gene detected in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991; 353: 529
8. HARDELIN JP, LEVILLIERS J, YOUNG J, PHOLSENA M, LEGOUIS R, KIRK J et al: Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 827
9. FUERXER F, CARLIER R, IFFENECKER C, SCHAISON G, DOYON D : Magnetic resonance imaging of the olfactory pathways in Kallmann de Morsier syndrome. *J Neuroradiol* 1996; 23: 223
10. BICK D, BALLABIO A: Bringing Kallmann syndrome into focus. *Am J Neuroradiol* 1993; 14 : 852
11. KNORR JR, RAGLAND RL, BROWN RS, GELBER N: Kallmann's syndrome : MR findings. *Am J Neuroradiol* 1993; 14 : 845
12. QUINTON R, DUKE VM, DE ZOYSA PA, PLATTS AD, VALENTINE A, KENDALL B et al: The neuroradiology of Kallmann's syndrome : a genotypic and phenotypic analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3010
13. VOGL T, STEMMLERJ, HEYE B, SCHOPOHL J, DANEK A, BERGMAN C et al: Kallmann syndrome versus idiopathic hypogonadotropic hypogonadism at MR imaging. *Radiology* 1994; 191: 53
14. YOUSEM DM, TURNER WJD, LI C, SNYDER PJ, DOTY RL: Kallmann's syndrome: MR evaluation of olfactory system. *Am J Neuroradiol* 1993; 14 ; 839.
15. STERN Y, EGELHOFF J, SHOTT SR: Imaging quiz case. Absence of the olfactory bulb and tracts consistent with Kallmann's syndrome. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1998; 124: 342.