

Ruolo della RM nella diagnosi differenziale dell'ipogonadismo ipotalamico

M. FARABOLA, A. RIGHINI, F. RESTA, P. TRAVAGLINI*,
G. BROICH**, M. LEONARDI

*Servizio di Neuroradiologia, *Istituto di Scienze Endocrine, **Istituto di Otorinolaringoiatria,
IRCCS Ospedale Maggiore di Milano, Università degli Studi di Milano*

Introduzione

Questo lavoro si propone di dimostrare, con studi RM, anomalie morfologiche capaci di differenziare la sindrome di Kallmann dall'ipogonadismo ipogonadotropo.

L'ipogonadismo ipotalamico è chiamato idiopatico quando la patogenesi della anomalia è sconosciuta; quando invece si associa ad anosmia o iposmia viene chiamato sindrome di Kallmann.

Franz Kallmann et al. nel 1944 descrissero tale sindrome in 11 pazienti in 3 famiglie. La prevalenza è stata stimata in 1 caso su 10.000 maschi e 1 su 50.000 femmine.

Sono state descritte anche anomalie accessorie come disrafie della linea mediana, labio - palato - schisi, agenesia renale e sordità neurosensoriale.

L'unica differenza clinica fra ipogonadismo ipotalamico e sindrome di Kallmann è la presenza di anosmia, che sembra dovuta all'assenza dei bulbi, tratti e solchi olfattori (Arinencefalia), nella sindrome di Kallmann.

Studi immunoistochimici hanno dimostrato che i neuroni secernenti gonadotropine migrano dal placode olfattorio all'ipotalamo durante lo sviluppo dell'embrione e recentemente è stato isolato un gene specifico nel cromosoma X coinvolgente la migrazione del placode olfattorio e di proteine stimolanti l'adesione delle cellule nervose e lo sviluppo assonale.

Il risultato dell'anomalia genetica è una migrazione anomala delle cellule secernenti LHRH dal placode olfattorio all'ipotalamo con mancanza di stimolazione sull'adenipofisi a secernere LH e FSH. Lo sviluppo anomalo del placode olfattorio dà luogo anche a sviluppo anomalo di bulbi, solchi e tratti olfattori.

La sindrome di Kallmann si trasmette geneticamente secondo varie modalità: tutti i modi di trasmissione sono stati descritti (autosomica dominante, recessiva, legata al cromosoma X).

Materiali e metodi

Sono stati presi in considerazione 12 pazienti (7 maschi e 5 femmine di età variabile fra i 17 e i 58 anni) di cui 4 affetti da Sindrome di Kallmann, 6 da Ipogonadismo ipogonadotropo e 2 da anosmia congenita senza alterazioni endocrinologiche (tabella 1).

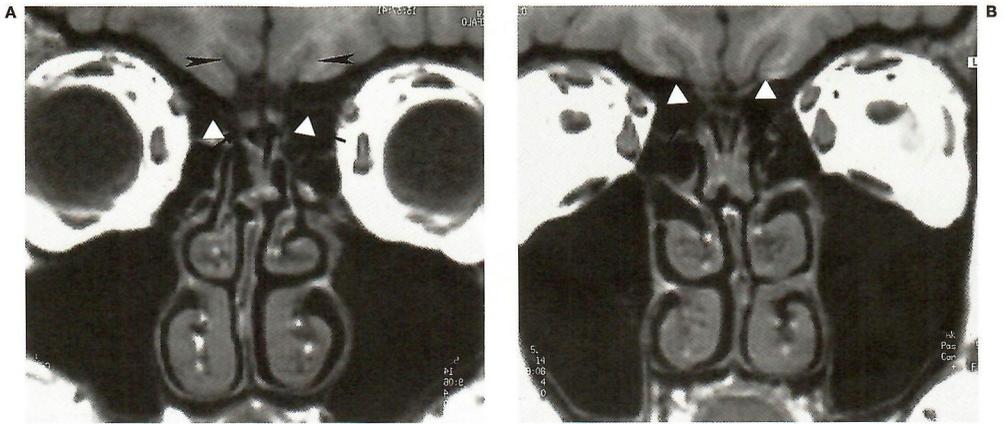


Figura 1 D.A., F 29. Paziente di controllo. Sezioni coronali di 3 mm di spessore in T1. A) Bulbi olfattori normali (freccie). B) Tratti olfattori normali (freccie) Con le freccie piene sono indicati i solchi olfattori.

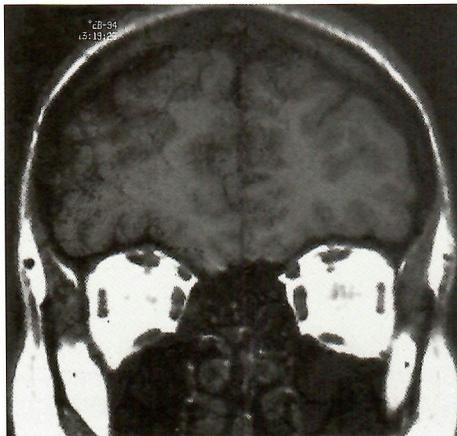
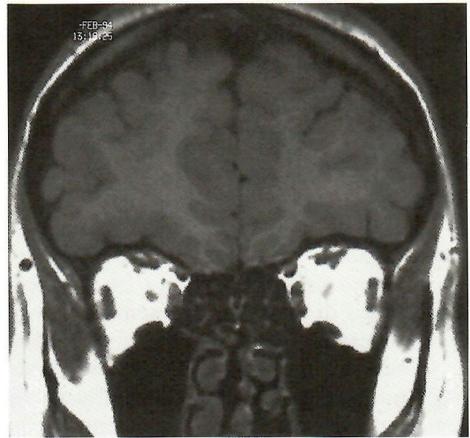
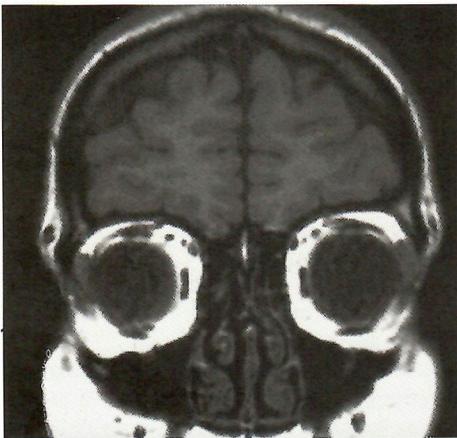


Figura 2 B.D., F 22. Anosmia completa, cicli mestruali normali, test endocrinologici normali. Sezioni coronali di 3 mm di spessore in T1. Mancata visualizzazione di bulbi e tratti olfattori. Ipoplasia dei solchi olfattori.

Tali pazienti sono stati sottoposti a Risonanza Magnetica, test olfattometrici e test endocrinologici secondo le seguenti tecniche:

Tecnica RM

Intensità campo magnetico: 1,5T

Sequenze: SE 530/14

Matrice: 256×256

Acquisizioni: 4

Spessore delle sezioni: 3 mm (Gap 0,3 mm).

FOV: 180 mm

Sezioni coronali estese dalla parete posteriore del seno frontale al tubercolo sellare in condizioni basali.

Sezioni coronali estese dal tubercolo al dorso sellare dopo somministrazione endovenosa di contrasto paramagnetico (Magnevist, 1 cc/10 Kg di peso).

Tecnica test olfattometrico

Valutazione rinoscopica per l'esclusione di patologia endonasale infiammatoria, vasomotorio - allergica o comunque ostruttiva con rinoscopia anteriore e, quando necessario, endoscopia a fibre ottiche.

Valutazione delle soglie olfattoria con sniff test con presentazione di volumi scalari di aria satura e ricerca qualitativa. Le sostanze odoranti impiegate sono state sia sostanze stimolanti solo le terminazioni nervose olfattorie (Eucaliptolo, Caffè, Cloroformio), sia sostanze stimolanti le terminazioni nervose olfattorie e trigeminali presenti nel naso (ammoniaca, aceto, canfora, mentolo).

Tecnica test endocrinologici

Sono stati dosati LH ed FSH nel siero in condizioni basali e dopo tre boli consecutivi di Gn RH (100 ug ogni 2 ore).

Per confronto sono stati sottoposti a studio RM delle sole strutture olfattorie 10 pazienti studiati per altre patologie.

Risultati e discussione

I risultati dei test sono schematizzati nella tabella 1.

I 10 pazienti di controllo presentavano normalità delle strutture olfattorie all'esame RM.

Le 2 pazienti affette da anosmia congenita, confermata dai test olfattometrici, presentavano cicli mestruali normali e valori normali di LH e FSH in condizioni basali e dopo stimolazione. All'esame RM presentavano in un caso ipoplasia e in caso aplasia dei bulbi e tratti olfattori. I 4 pazienti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo e anosmia soggettiva (Sindrome di Kallmann) presentavano ipo-aplasia dei tratti e bulbi olfattori e, in due casi, anche dei solchi olfattori; uno di essi presentava normalità dei test olfattori, gli altri 3 anosmia o iposmia.

I 6 pazienti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo con normalità soggettiva dell'olfatto presentavano esame RM e risposte olfattometriche agli stimoli olfattivi puri normali, mentre 4 pazienti su 6 presentavano marcata riduzione delle risposte olfattometriche alle sostanze olfatto - trigeminali.

Lo studio RM dell'ipofisi dimostrava ipoplasia ipofisaria in 3 dei 6 pazienti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo, normalità in tutti gli altri casi.

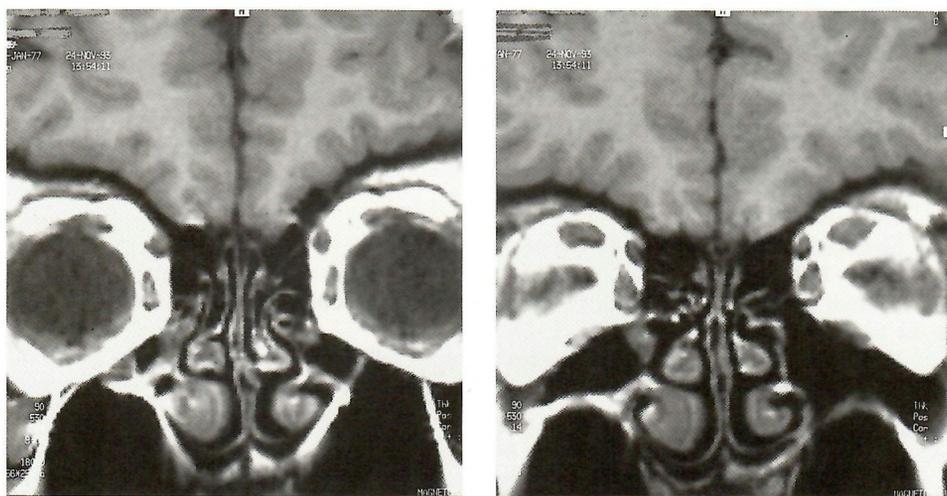


Figura 3 P.A. M 17. Anosmia soggettiva ed ipogonadismo (Sindrome di Kallmann). Test olfattori nella norma. Sezioni coronali di 3 mm di spessore in T1. Assenza di bulbi e tratti olfattori. Ipoplasia bilaterale dei solchi.

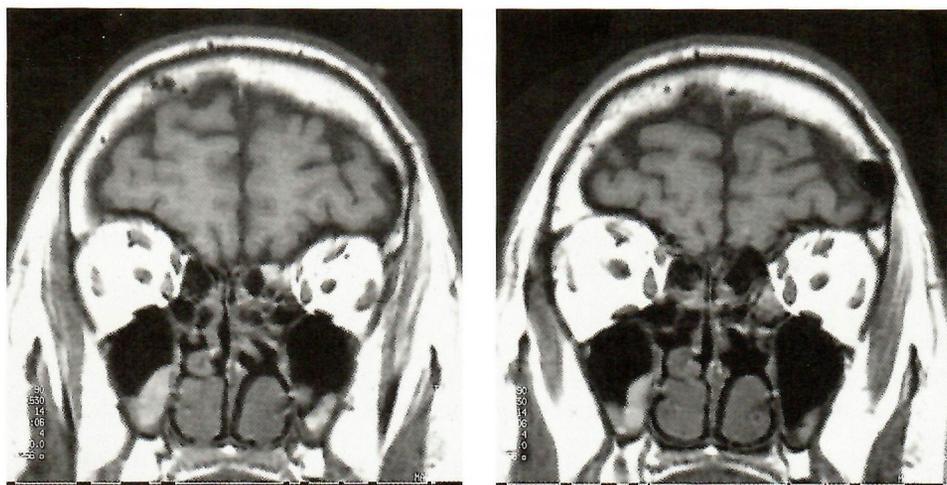


Figura 4 G.P. M 58. Anosmia ed ipogonadismo (Sindrome di Kallmann). Sezioni coronali di 3 mm di spessore in T1. Assenza dei bulbi olfattori. Asimmetria dei solchi per minore sviluppo del sinistro.

Conclusioni

Lo studio RM delle strutture olfattorie ha dimostrato anomalie di sviluppo delle strutture olfattorie (bulbi, tratti o solchi) nelle due pazienti affette da anosmia congenita e nei quattro pazienti affetti da sindrome di Kallmann, e normalità di esse nei 6 pazienti affetti da Ipogonadismo ipogonadotropo senza anosmia e nei 10 casi di controllo.

I risultati RM concordavano con quanto atteso dato il quadro clinico in gran parte

Tabella 1

N°	DIAGNOSI	BULBI OLFATT.		TRATTI OLFATT.		BASALI LH-FSH	NET INC.		TEST OLFATT.		IPOFISI
		sin.	des.	sin.	des.		LH-FSH	stim. off.	stim. trig.		
1	BD F22	Assente	Assente	Ipoplasiaco	Ipoplasiaco	3 - 4	15 - 10	Anosmia	Anosmia	Anosmia	Anosmia
2	MA F29	Ipoplasiaco	Ipoplasiaco	Normale	Normale	4 - 3,5	22 - 11	Anosmia	Anosmia	Normale	Normale
3	BM F44	Normale	Normale	Normale	Normale	0,3 - 0,6	2,7 - 3,8	Normale	Normale	Normale	Normale
4	BA M31	Normale	Normale	Normale	Normale	0,2 - 0,2	3,3 - 3,8	Normale	Normale	Normale	Ipoplasiaca
5	LM M45	Normale	Normale	Normale	Normale	0,3 - 3	3 - 6,2	Normale	Normale	Iposmia	Ipoplasiaca
6	MF M43	Normale	Normale	Normale	Normale	0,7 - 0,8	8 - 3,2	Normale	Normale	Iposmia	Normale
7.	PG M49	Normale	Normale	Normale	Normale	0,5 - 1	5,3 - 3,3	Normale	Normale	Iposmia	Normale
8	RR M57	Normale	Normale	Normale	Normale	0,2 - 0,2	1 - 1	Normale	Normale	Iposmia	Ipoplasiaca
9	MM F22	Assente	Assente	Ipoplasiaco	Normale	0,2 - 0,2	1,8 - 2,2	Anosmia	Anosmia	Anosmia	Normale
10	PA M17	Assente	Assente	Ipoplasiaco	Ipoplasiaco	0,1 - 0,6	1,5 - 1,7	Normale	Normale	Normale	Normale
11	GP M58	Assente	Assente	Ipoplasiaco	Normale	2 - 2,2	29 - 15	Anosmia	Anosmia	Anosmia	Normale
12	ZE F18	Assente	Ipoplasiaco	Ipoplasiaco	Ipoplasiaco	0,2 - 0,7	0,8 - 6	Iposmia	Anosmia	Anosmia	Normale

dei casi. Tuttavia in due pazienti i risultati complessivi dei test eseguiti non concordavano: un paziente (P.A.) ipogonadico, soggettivamente anosmico, con aplasia dei bulbi e tratti olfattori alla RM presentava test olfattori nella norma; una paziente (B.D.) affetta da anosmia congenita senza alterazioni endocrinologiche presentava all'esame RM assenza di bulbi e tratti olfattori. Questa condizione è difficile da inquadrare se si ammette che, durante l'embriogenesi, migrazione delle cellule secernenti gonadotropine e formazione dei bulbi e tratti olfattori siano fenomeni strettamente correlati e geneticamente determinati: l'assenza dei bulbi olfattori contrasterebbe infatti con la presenza di cellule secernenti gonadotropine nell'ipotalamo.

In conclusione benchè la RM contribuisca a completare il quadro clinico - strumentale nei pazienti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo con una valutazione anatomica delle strutture nervose deputate alla integrazione degli stimoli olfattori, possono manifestarsi discrepanze fra quadro clinico, quadro RM e test olfattometrici.

È utile includere negli accertamenti per la diagnosi differenziale dell'ipogonadismo ipogonadotropo appropriati studi genetici per chiarire la variabilità dei fenotipi e per meglio chiarire le correlazioni fra aspetti morfologici e funzionali del sistema olfattorio e della secrezione di Gn-RH.

Sarebbe altresì auspicabile, nei casi contrastanti come i due sopra descritti, completare i test clinici con la biopsia della mucosa olfattoria, che potrebbe chiarire il quadro in via definitiva.

Bibliografia

- 1 Doraiswamy M, Potts JM, Axelson DA et Al: MR assessment of pituitary gland morphology in Healthy volunteers: age - and gener - related differences. *Am J Neuroradiol* 13: 1295-1299, 1992.
- 2 Franco B, Guioli S, Pragliola A et Al: A gene deleted in Kallmann Syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 353: 529-536, 1991.
- 3 Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE : The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 3: 203-236, 1944.
- 4 Klingmiller D, Dewes W, Krahe T et Al: Magnetic resonance imaging of the brain in patients with anosmia and hypotalamic hypogonadism (Kallmann Syndrome). *J Clin Endocrinol Metab* 65: 581-584, 1987.
- 5 Knorr JR, Ragland RL, Brown RS et Al: Kallmann syndrome: MR findings. *Am J Neuroradiol* 14: 845-851, 1993.
- 6 Legouis R, Hardelin JP, Leveilliers J et Al: The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules *Cell*. 67: 423-435, 1991.
- 7 Lieblisch JM, Rogol AD, White BJ et Al: Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann Syndrome): clinical and laboratory studies in 23 cases. *Am J Med* 73: 506-519, 1982.
- 8 Meitinger T, Heye B, Petite C et Al: Definite localization of x-linked Kallmann syndrome to Xp22.3: close linkage to the hypervariable repeat sequence CRI-S232. *J Hum Genet* 47: 664-669, 1990.
- 9 Pawlowitzky IH, Diekstall P, Schadel A et Al: Estimating frequency of Kallmann syndrome among hypogonadic and among anosmic patients. *Am J Med Genet* 26: 473-479, 1987.
- 10 Truwit CL, Barkovich AJ, Grumbach MM et Al: MR imaging of Kallmann syndrome, a genetic disorder of neuronal migration affecting the olfactory and genital systems. *Am J Neuroradiol* 14: 827-838, 1993.
- 11 White BJ, Rogol AD, Brown SK et Al: The syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism: a genetic study of 18 new families and a review. *Am J Med Genet* 15: 417-435, 1983.
- 12 Yousem DM, Turner WJD, Li C et Al: Kallmann Syndrome: MR evaluation of olfactory system. *Am J Neuroradiol* 14: 839-843, 1993.