

Revisión

ETIOPATHOGENESIS OF KALLMANN'S SYNDROME: GENOTYPE-PHENOTYPE ASSOCIATIONS

Kallmann's syndrome is a congenital disease due to an alteration in the growth and migration of the embryonic cells of the olfactory placode (olfactory neurones and gonadotropin-releasing hormone-secreting neurones) and is characterized by the association of anosmia/hyposmia and hypogonadism. The alteration in the *KAL-2* gene, which codifies for the fibroblast growth factor receptor (FGFR1), is responsible for most dominant autosomal transmissions; the less frequent alteration of the *KAL-1* gene, which codifies for anosmin-1, is related to familial X-linked transmissions. These genetic alterations produce a failure in the fibroblast growth factor signal during morphogenesis of the olfactory bulbs. The lack of olfactory axon migrations results in an olfactory bulb aplasia and also affects the migration of gonadotropin-releasing hormone-secreting neurones, which usually follow the olfactory axons through the pituitary gland.

Key words: Kallmann's syndrome. Anosmin-1. *KAL-2*. Olfactory bulb. Gonadotropin-releasing hormone. Neural migration. Olfactory placode. Hypogonadism. Fibroblast growth factor.

Etipatogenia del síndrome de Kallmann. Relación genotípica-fenotípica

GEMMA CARRERAS GONZÁLEZ Y MARC UDINA BONET

Servicio de Pediatría. Hospital de Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

El síndrome de Kallmann es una enfermedad congénita debida a una alteración en el crecimiento y migración de las células embrionarias de la placoda olfatoria (neuronas olfatorias y productoras de hormona liberadora de gonadotropinas), y que se caracteriza por la asociación de anosmia, hiposmia e hipogonadismo. El gen *KAL-2* codifica el receptor de los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGFR1) y su alteración causa la mayoría de las transmisiones autosómicas dominantes. La alteración del gen *KAL-1*, que codifica la *anosmina-1*, es menos frecuente y explica los casos ligados al X de transmisión familiar. Estas alteraciones genéticas comportan una insuficiencia en la señal de los factores de crecimiento del fibroblasto durante la morfogénesis de los bulbos olfatorios y una migración deficitaria de las células olfatorias. Asimismo, la migración de las células que secretan gonadotrofinas también se afectará, ya que, en condiciones normales, siguen el camino que marcan los axones olfatorios para llegar a la hipófisis.

Palabras clave: Síndrome de Kallman. Anosmina-1. *KAL-2*. Bulbo olfatorio. Hormona liberadora de gonadotropinas. Migración neuronal. Placoda olfatoria. Hipogonadismo. Factor de crecimiento de los fibroblastos.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kallmann fue descrito por primera vez en 1856 por el científico español Maestre de San Juan, que pudo observar en algunos pacientes la coincidencia de un hipogonadismo (pacientes que no desarrollaban la pubertad) y alteraciones del olfato (hiposmia/anosmia). En 1944 el médico estadounidense Franz Kallmann identificó definitivamente la enfermedad al describirla con todo detalle. Tiene una prevalencia de 1/8.000 varones y 1/50.000 mujeres y se debe a una alteración genética, ya sea esporádica o familiar. En este último caso la transmisión es compleja; aunque mayoritariamente presenta una herencia recesiva ligada al cromosoma X, lo que explica la incidencia mucho mayor en varones, se puede observar patrones autosómicos tanto recesivos como dominantes y con una penetrancia variable¹.

Embriológicamente, las neuronas olfatorias y las neuronas secretoras de hormona liberadora de gonadotropinas tienen un origen común: la placoda olfatoria². Durante el desarrollo em-

Correspondencia: Dra. G. Carreras González.
Servicio de Pediatría. Hospital Sant Pau. UAB Barcelona.
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: gcarreras@santpau.es

Manuscrito recibido el 4-11-2005 y aceptado para su publicación el 20-3-2006.

brionario, los axones de las neuronas olfatorias atraviesan la placa cribiforme para establecer una sinapsis con las neuronas del sistema nervioso central a nivel del bulbo olfatorio. Mediante sustancias quimiotácticas, las neuronas secretoras de hormona liberadora de gonadotropinas siguen el mismo trayecto establecido por los axones olfatorios, atraviesan el bulbo y llegan al núcleo preóptico hipotalámico, donde comunicarán con el sistema porta-hipofisario para segregar las hormonas estimuladoras de gonadotropinas.

Se supone que los pacientes afectados de síndrome de Kallmann presentan una alteración en la migración de las células de la placoda olfatoria: por un lado los axones de las neuronas olfatorias no crecen adecuadamente y no forman sinapsis a nivel del bulbo, causando una hipoplasia o una agenesia de los lóbulos olfatorios. Al faltar las proyecciones ascendentes de los axones olfatorios, las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas tampoco pueden migrar, y en consecuencia no pueden liberar hormona liberadora de gonadotropinas al torrente porta-hipofisario, causando el déficit final de gonadotropinas. La falta de migración de estas neuronas, junto con otras del epitelio olfatorio, producirán por debajo de las meninges la formación de unos característicos cúmulos neuronales, *neuronal tangles*³.

BASES GENÉTICO-FUNCIONALES DEL SÍNDROME DE KALLMANN

A partir de unos pacientes que presentaban conjuntamente ictiosis y síndrome de Kallmann (OMIM: 308100), se describió el gen involucrado en la forma de la enfermedad ligada al cromosoma X. Se trata del gen *KAL-1* (OMIM:308700), inicialmente nombrado *KAL*, situado en la región Xp22,3, junto al gen causante de la ictiosis ligada al X (XLI) y del déficit de sulfatasa esteroidea característico de esta enfermedad. Estos pacientes presentaban lo que se conoce como síndrome de los genes contiguos; es decir, tenían una amplia delección del cromosoma X, que causaba las 2 enfermedades a la vez⁴. El gen *KAL-1*, de 14 exones y 210 kb, codifica una proteína específica. Algunos autores⁵ purificaron esta proteína y generaron anticuerpos monoclonales y policlonales para observar su distribución en el pollo; se vio que dicha proteína existía en el sistema nervioso central desde períodos tempranos del desarrollo fetal y que se sintetizaba en varios tipos celulares, como en las células mitrales del bulbo olfatorio, en las células cerebelosas de Purkinje y en varias poblaciones de los núcleos estriados y del tectum óptico. Esta proteína, de unos 100 kDa, se la denominó *anosmina-1*, en referencia al déficit de olfato que presentan los pacientes con síndrome de Kallmann. Se observó¹ que en la *anosmina-1* se podía diferenciar varios domi-

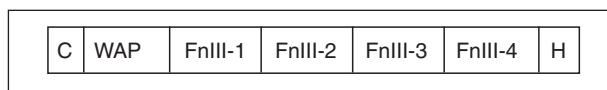


Fig 1. Estructura de la *anosmina-1*. C: región N-terminal, rica en cisteínas; WAP: dominio similar a inhibidores de proteasas y neurofisininas o whey acidic protein-like; FnIII-1, FnIII-2, FnIII-3 y FnIII-4: dominios similares a la fibronectina o fibronectina like 1 a 4; H: una región C-terminal, rica en histidinas.

nios (fig. 1): una región N-terminal, rica en cisteínas; un dominio similar a inhibidores de proteasas y neurofisininas; 4 dominios similares a la fibronectina de tipo III, y una región C-terminal, rica en histidinas. Los dominios similares a la fibronectina, o *fibronectina-like*, se han encontrado también en distintas moléculas de adhesión neuronal implicadas en el crecimiento y el establecimiento de caminos axonales, y sería por tanto lógico pensar que la *anosmina-1* tuviese una función similar. En estudios *in vitro*⁶ se observó que la *anosmina-1* es una glucoproteína de la matriz extracelular, gran promotora de la adhesión celular, pero no sólo de tejido neuronal olfatorio sino también de otras células neurales y extraneurales, y muestra una capacidad de adhesión similar a la laminina o a la polilisina, si bien mayor en el tejido neural. Se demostró que el dominio esencial era el primero de los 4 dominios de fibronectina III, y que para una correcta función se requería en el medio la presencia de heparansulfato y condroitinsulfato. Además, se observó que la *anosmina-1* era un sustrato necesario para el crecimiento axonal, modulándolo en función del tipo de tejido, y que intervenía en el proceso de elongación final del axón, permitiendo una buena sinapsis entre las neuronas olfatorias y las mitrales del sistema nervioso central. Esto explicaría, teóricamente, que los pacientes con mutaciones del *KAL-1* tuviesen una alteración del bulbo olfatorio, ya que para la correcta formación de éste se requeriría que los axones de las neuronas olfatorias creciesen en dirección al telencéfalo para establecer la conexión con el sistema nervioso central. Posteriormente⁷ se confirmó la importancia del heparansulfato para la correcta función de la *anosmina-1* en el crecimiento neural, se demuestra⁸ un nuevo ligando para dicha molécula, el factor activador del plasminógeno de tipo urocinasa, y se ratificó la importancia del heparansulfato en la interacción con la *anosmina-1*, al demostrarse de nuevo que el primer dominio de fibronectina III, próximo a C-terminal, es el que permite la conexión entre *anosmina-1* y heparansulfato. A partir de aquí se podría establecer la hipótesis de que la *anosmina-1*, gracias a la interacción del factor activador del plasminógeno de tipo urocinasa y del heparansulfato, con el dominio de la fibronectina III, induce los factores de crecimiento celular y la formación de metaloproteasas, que degradarán la matriz extracelular, lo que posibilita el crecimiento axonal y la correcta migración celular.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2774564>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2774564>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)