

¹Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca,

²Luis E. Figueroa,

³Ricardo Orozco-Castellanos

¹Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social

²División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social

³Servicio de Nefrología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

Guadalajara, Jalisco, México

Síndrome de Kallmann.

Aspectos genéticos y variantes fenotípicas

Comunicación con: Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca

Tel: (33) 3668 3000, extensión 31930

Correo electrónico: ethel90210@gmail.com

Resumen

El síndrome de Kallmann se caracteriza por la combinación de hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia/hiposmia. El hipogonadismo hipogonadotrópico se debe a la deficiencia de la hormona liberadora de gonadotropinas ocasionada por un defecto en la migración de las neuronas sintetizadoras de la hormona liberadora de gonadotropinas, y la anosmia/hiposmia está relacionada con ausencia o hipoplasia del bulbo olfatorio y sus tractos. Algunos pacientes pueden presentar otras anomalías como agenesia renal, paladar hendido, agenesia dental, sinquinesia refleja, acortamiento de metacarpios, hipoacusia neurosensorial y convulsiones. Se presenta una revisión de las características clínicas y bases moleculares, donde se resalta la relevancia del conocimiento de variantes fenotípicas en síndrome de Kallmann.

Palabras clave

síndrome Kallmann
hipogonadismo hipogonadotrópico
trastornos del olfato

Summary

Kallmann syndrome is characterized by hypogonadotropic hypogonadism and anosmia/hyposmia. The hypogonadotropic hypogonadism is due to deficiency of gonadotropin-releasing hormone, caused by a defect in the migration of neurons synthesizing gonadotropin-releasing hormone, and anosmia/hyposmia is related to the absence or hypoplasia of the olfactory bulb and tracts. Some patients may have other associated abnormalities such as renal agenesis, cleft palate, dental agenesis, synkinesis, shortening of metacarpal, sensory neural hearing loss and seizures. The aim of this paper is to present an up-dated review of the clinical and molecular basis, highlighting the relevance of knowledge of phenotypic variants in Kallmann syndrome.

Key words

Kallmann syndrome
hypogonadotropic hypogonadism
olfaction disorders

Introducción

El hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático es una de las formas más comunes de hipogonadismo ocasionado por la deficiencia de hormonas liberadoras de gonadotropinas hipotalámicas. Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático presentan ausencia o escaso desarrollo sexual debido a la deficiencia de hormonas sexuales esteroides, niveles bajos de gonadotropinas hipofisarias: hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH), además de infertilidad.¹

El síndrome de Kallman (OMIM 147950) describe la combinación de hipogonadismo hipogonadotrópico e hiposmia/anosmia, caracterizada por falla en la secreción de hormonas

liberadoras de gonadotropinas (GnRH) secundaria a un defecto en la migración de neuronas liberadoras de gonadotropinas de la placoda olfatoria hacia el hipotálamo. La asociación de hipogonadismo y anosmia fue descrita por primera vez en 1856 por el patólogo español Maestre de San Juan en autopsias de hombres con pene pequeño, testículos hipotrofos, escaso vello púbico y ausencia de bulbos olfatorios.² En 1944, el genetista y psiquiatra Franz Kallmann describió detalladamente esta condición en tres familias y postuló la naturaleza hereditaria de esta enfermedad.³ Posteriormente, en 1954, de Morsier describió la combinación de hipogonadismo y defectos de la línea media, a lo que llamó displasia olfatogenital; fue el primero en sugerir el origen hipotalámico del hipogonadismo.⁴

Epidemiología

El síndrome de Kallmann puede ser esporádico o familiar, y afectar tanto a hombres como mujeres. Esta condición es genéticamente heterogénea y en 60 % de los casos es esporádica, sin que existan antecedentes familiares.⁵ Entre la población francesa, la prevalencia de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático es de aproximadamente 1:10 000 hombres.⁶ En Cerdeña, Italia, la prevalencia de síndrome de Kallmann es de 1:86 000 hombres.⁷ Se estima que la incidencia mundial de síndrome de Kallmann varía de 1:10 000 a 1:86 000 hombres, y que afecta cinco veces menos a la mujer. En un estudio de cohorte de 250 individuos con hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, el predominio en varones fue significativo, con una proporción varón:mujer cercana a 4:1, además, aproximadamente dos terceras partes tenían hiposmia/anosmia, es decir síndrome de Kallmann, y una tercera parte hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático normósico.⁸ Se han descrito tres tipos de patrones de herencia: ligada al cromosoma X, autosómica dominante y autosómica recesiva.⁹

Fisiopatología

La anosmia/hiposmia está relacionada con la ausencia o hipoplasia del bulbo olfatorio y sus tractos.¹⁰ El hipogonadismo hipogonadotrófico es la falla del desarrollo sexual o función reproductiva debido a anomalías en la secreción de la glándula hipofisiaria de gonadotropinas (FSH y LH), ocasionadas por la deficiencia en la producción de GnRH por el hipotálamo o por la deficiencia en la función del receptor de GnRH a nivel hipofisiario. El hipogonadismo hipogonadotrófico congénito puede estar asociado a hiposmia/anosmia (síndrome de Kallmann) o aparentemente ser aislado, sin alteraciones olfatorias (hipogonadismo hipogonadotrófico normósico).¹¹

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas muestran gran variabilidad entre pacientes, incluso intrafamiliar. El hipogonadismo hipogonadotrófico secundario a la deficiencia de GnRH en los varones puede manifestarse con micropene, criptorquidia, ausencia o incompleto desarrollo de caracteres sexuales secundarios, disminución de la libido, infertilidad y disfunción eréctil. En las mujeres puede presentarse amenorrea, ausencia de desarrollo mamario y dispareunia.¹²

Los pacientes con síndrome de Kallmann pueden tener otras manifestaciones asociadas, que se deben también a defectos en la génesis embrionaria y, por lo tanto, están relacionadas con la cadena de factores de crecimiento de los fibroblastos. Entre las alteraciones descritas en estos pacien-

tes se reportan: movimiento involuntario en espejo de miembros superiores (sinquinesia), agenesia de cuerpo calloso, trastorno visuoespacial, ptosis palpebral congénita, alteraciones auditivas, labio o paladar hendido, agenesia de una o varias piezas dentarias (hipodontia), agenesia renal unilateral, alteraciones estructurales en dedos de manos o pies, obesidad, y otras alteraciones muy poco frecuentes.¹³

Bases moleculares

Las bases moleculares de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático y síndrome de Kallmann (HHI/SK) se han identificado en aproximadamente 25 a 30 % de los pacientes con mutación en los genes más comunes: *KAL1*,¹⁴⁻¹⁶ *FGFR1*,¹⁷ *PROKR2*, *PROK2*,¹⁸ *CHD7*¹⁹ y *FGF8*.²⁰ Además, otro grupo de genes puede producir otras formas de HHI/SK, entre ellos *GPR54* (OMIM 604161), *NROB1* (OMIM 300473), *LEP* (OMIM 164160) y *LEPR* (OMIM 601007).²¹ En raras ocasiones se han encontrado mutaciones en más de uno de los genes mencionados, produciendo el fenotipo.⁵

Gen *KAL1*

El gen *KAL1* (OMIM 300836) se encuentra localizado en el cromosoma Xp22.3, asociado con el modo de herencia ligado al cromosoma X. Consiste en 14 exones de 210 kb y codifica para una glucoproteína de 100 kDa llamada anosmina-1, relacionada con el déficit de olfato de los pacientes con síndrome de Kallmann, y se expresa en múltiples tejidos embrionarios y órganos, incluyendo el bulbo olfatorio primitivo y el riñón.¹⁷ Esta glucoproteína está presente en el sistema nervioso central desde periodos tempranos del desarrollo fetal y se sintetiza en varios tipos celulares, como en las células mitrales del bulbo olfatorio, células cerebelosas de Purkinje y en varias poblaciones de los núcleos estriados y del septum óptico.²²

La anosmina-1 es una glucoproteína de la matriz extracelular, necesaria para el crecimiento axonal, interviene en el proceso de elongación final del axón, promueve la adhesión celular de tejido neuronal olfatorio, células neurales y extra-neurales.²³ Para la adecuada formación del bulbo olfatorio se necesita que los axones de las neuronas olfatorias se extiendan en dirección al telencéfalo, para establecer la conexión con el sistema nervioso central. Se han identificado más de 60 mutaciones en el gen *KAL1* en síndrome de Kallmann tipo 1.²⁴

Gen *FGFR1*

El gen *FGFR1* (también llamado *KAL2*) (OMIM 147950) se encuentra localizado en el cromosoma 8p11.2-12 y consiste en 18 exones de 55 kb y codifica para una glucoproteína que forma el receptor número 1 del factor de crecimiento de los fibroblastos o *FGFR1* de 130 kDa. Se expresa en múltiples

tejidos embrionarios y órganos, como tejido esquelético, oído interno y cerebro, y se ha asociado a la transmisión autosómica dominante del síndrome de Kallmann.⁹ El gen *FGFR1* se requiere para la invaginación inicial del bulbo olfatorio.²⁵ Los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF) están involucrados en gran parte de los procesos de formación y crecimiento de los tejidos y órganos. Los proteoglicanos, principalmente el heparán sulfato, son necesarios para la adecuada estimulación de los receptores, entre ellos en *FGFR1*, produciendo la dimerización del receptor y la activación de la vía tirosinasa. Las mutaciones en *FGFR1* pueden ocasionar aumento (en craneosinostosis) o disminución de la función (como en el síndrome de Kallmann).²⁶

El síndrome de Kallmann es causado por una insuficiencia en la señal de los factores de crecimiento del fibroblasto durante la morfogénesis de los bulbos olfatorios.²⁷ Se han identificado mutaciones en el *FGFR* aproximadamente en 10 % de los pacientes con síndrome de Kallmann. Las mutaciones identificadas en síndrome de Kallmann incluyen mutaciones sin sentido, de sentido equivocado, en el sitio de corte y empalme, inserciones y deleciones intragénicas.⁹

Correlación genotipo-fenotipo

- *KALI* (KS1). Los varones con mutación en *KALI* presentan compromiso de la fertilidad grave, ausencia de GnRH y sinquinesia bimanual (movimientos anómalos de una extremidad que copian el movimiento voluntario de la contralateral en espejo).²⁷ La sinquinesia bimanual está presente en 80 % de los varones con mutación en *KALI*; 30% de los varones presenta agenesia unilateral renal; también pueden presentar hipoacusia neurosensorial y paladar ojival.²⁸
- *FGFR1* (KS2). Es más común en varones que en mujeres, con expresividad variable intrafamiliar en mutaciones idénticas. Algunas personas con mutación en *FGFR1* son asintomáticas, lo que demuestra una penetrancia incompleta; 10 % presenta sinquinesia bimanual. También se ha observado alteraciones de la línea media, como labio o paladar hendido, agenesia dental, malformaciones digitales (braquidactilia, sindactilia) y agenesia de cuerpo calloso.¹⁷
- *PROKR2* (KS3). Todos los individuos con fenotipo reproductivo que son homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones en *PROKR2* (607123) presentan anosmia.¹⁸
- *PROK2* (KS4). Los individuos heterocigotos, homocigotos o heterocigotos compuestos para la mutación en *PROK2* presentan penetrancia incompleta para el defecto reproductivo.¹⁸
- *CHD7* (KS5). Ocasiona deficiencia de GnRH normósica o anósica, así como en la asociación CHARGE (coloboma

de ojo, defectos cardíacos, atresia de coanas, retardo en el crecimiento y desarrollo, anomalías genitourinarias, anomalías de oído).¹

- *FGF8* (KS6). Los individuos familiares con la misma mutación en *FGF8* pueden tener una reproducción normal o infertilidad.²⁰

Diagnóstico

La mayoría de los casos se diagnostica en la adolescencia, debido a la ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios, caracterizado por testículos prepúberes y ausencia de virilización en el hombre o pobre desarrollo mamario y amenorrea primaria en la mujer.²⁹ Se puede encontrar niveles séricos bajos o normales de las hormonas LH y FSH, con una pobre respuesta inicial a la administración de GnRH pero con respuesta normal cuando la hormona se inyecta en pulsos en forma repetida. Esto indica que el defecto radica en la secreción hipotalámica de GnRH. La anatomía de la hipófisis es normal y la secreción de las otras hormonas hipofisarias es normal. Las hormonas sexuales esteroideas están disminuidas y los niveles séricos de prolactina se encuentran normales. La hiposmia/anosmia puede ser determinada por la historia clínica o confirmada utilizando pruebas olfatorias específicas para identificación de olores. La resonancia magnética contribuye a realizar el diagnóstico, puesto que detecta la ausencia o hipoplasia de los bulbos olfatorios; sin embargo, hasta en 25 % de los pacientes puede ser normal, en estos casos los estudios genéticos son clave para el diagnóstico.²⁷

Por lo tanto, el diagnóstico temprano puede llevar a la secreción endógena de hormonas sexuales esteroideas y a la reproducción.³⁰

Diagnóstico molecular

Existen varias técnicas moleculares que pueden aplicarse para el diagnóstico molecular del síndrome de Kallmann. Es posible realizar la detección de la deleción de *KALI* mediante hibridación *in situ* fluorescente o hibridación genómica comparativa, sin embargo, la deleción completa de *KALI* es una causa extremadamente rara de síndrome de Kallmann.³¹ Se han reportado en varios estudios mutaciones en *FGFR1* en pacientes con síndrome de Kallmann en los que el patrón de herencia es autosómico dominante.^{9,11,17} También se han encontrado cambios de secuencia en los genes *PROKR2* y *PROK2* en pacientes con síndrome de Kallmann.¹⁰ Se encontró que 5 % de las personas con síndrome de Kallmann tenía mutación en *PROKR2* y menos de 5 %, en *PROK2*. Las mutaciones en los seis genes descritos representan solo 25 a 30 % de todos los casos de síndrome de Kallmann, lo que sugiere que otros genes implicados quedan por descubrirse.³²

Tratamiento

El manejo de los pacientes con síndrome de Kallmann tiene dos objetivos: mejorar la fertilidad y tratar el hipogonadismo. Para estimular el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, se utiliza la terapia de reemplazo hormonal con testosterona en varones o estrógenos combinados y progesterona en mujeres. En cuanto a la fertilidad, para estimular la espermatogénesis se puede utilizar gonadotropina humana de la menopausia (HMG) o FSH recombinante, y para estimular la foliculogénesis se puede administrar FSH recombinante o GnRH en pulsos.²⁹

Conclusiones

El síndrome de Kallmann es una entidad genética heterogénea caracterizada por hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia/

hiposmia, resultado del defecto en la migración embrionaria de las neuronas sintetizadoras de GnRH de la placoda nasal hacia el hipotálamo, debido al desarrollo anormal de los nervios olfativos y bulbos. Afecta a varones y mujeres, y el modo de herencia puede ser autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Las manifestaciones clínicas se deben a un defecto en la etapa embrionaria. El diagnóstico consiste en realizar una evaluación hormonal integral y pruebas olfatorias. Es necesario hacer énfasis en la importancia del diagnóstico temprano debido a que el tratamiento mejora considerablemente la calidad de vida de los pacientes, ya que en ocasiones es muy difícil distinguir un hipogonadismo hipogonadotrópico de una pubertad retardada. El asesoramiento genético dependerá del análisis genealógico familiar y del diagnóstico molecular para determinar el patrón de herencia. El tratamiento se basa en terapia de reemplazo hormonal para inducir la pubertad y mejorar la fertilidad.

Referencias

- Kim H, Kurth I, Lan F, Meliciani I, Wenzel W, Eom S, et al. Mutations in CHD7, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet* 2008;83(4):511-519. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2561938/?tool=pubmed>
- Ribeiro R, Vieira T, Abucham J. Reversible Kallmann syndrome: report of the first case with a KAL1 mutation and literature review. *Eur J Endocrinol* 2007;156(3):285-290.
- Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 1944;48:203-236.
- de Morsier G. Etudes sur les dysraphies cranioencephaliques. I. Agenesie des lobes olfactifs (telencephalo-schizis lateral) et des commissures calleuse et anterieure (telencephaloschizis median). *La dysplasie olfacto genitale*. *Schweiz Arch Neurol Psychiat* 1954;74(1):309-361.
- Laitinen EM, Vaaralahti K, Tommiska J, Eklund E, Tervaniemi M, Valanne L, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:41. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3143089/?tool=pubmed>
- Fromantin M, Gineste J, Didier A, Rouvier J. Impuberism and hypogonadism at induction into military service. Statistical study. *Probl Actuels Endocrinol Nutr* 1973;16:179-199.
- Filippi G. Klinefelter's syndrome in Sardinia. Clinical report of 265 hypogonadic males detected at the time of military check-up. *Clin Genet* 1986;30(4):276-284.
- Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1998;19(5):521-539. Disponible en <http://edrv.endojournals.org/content/19/5/521.long>
- Sato N, Katsumata N, Kagami M, Hasegawa T, Hori N, Kawakita S, et al. Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, Or KAL2) in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1079-1088. Disponible en <http://jcem.endojournals.org/content/89/3/1079.long>
- Dodé C, Teixeira L, Levilliers J, Fouveaut C, Bouchard P, Kottler M, et al. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet*. 2006;2(10):e175. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054399>
- Trarbach E, Baptista M, Garmes H, Hackel C. Molecular analysis of KAL-1, GnRH-R, NELF and EBF2 genes in a series of Kallmann syndrome and normosmic hypogonadotropic hypogonadism patients. *J Endocrinol* 2005;187(3):361-368. Disponible en <http://joe.endocrinology-journals.org/content/187/3/361.long>
- Dodé C, Hardelin JP. Kallmann syndrome: fibroblast growth factor signaling insufficiency? *J Mol Med* 2004;82(11):725-734.
- Krams M, Quinton R, Ashburner J, Friston KJ, Frackowiak RS, Bouloux PM, et al. Kallmann's syndrome: mirror movements associated with bilateral corticospinal tract hypertrophy. *Neurology* 1999;52(4):816-822.
- Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991;353(6344):529-536.
- Legouis R, Cohen-Salmon M, del Castillo I, Levilliers J, Capy L, Mornow JP, et al. Characterization of the chicken

- and quail homologues of the human gene responsible for the X-linked Kallmann syndrome. *Genomics* 1993;17(2):516-518.
16. Hardelin J, Dodé C. The Complex genetics of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2. *Sex Dev* 2008;2(4-5):181-193.
 17. Dodé C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Dù N, Soussi-Yanicostas N, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003;33(4):463-465.
 18. Sarfati J, Guiochon-Mantel A, Rondard P, Arnulf I, García-Piñero A, Wolczynski S, et al. A comparative phenotypic study of kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin 2 or prokineticin receptor 2 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):659-669.
 19. Kim HG, Layman LC. The role of CHD7 and the newly identified WDR11 gene in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011;346(1-2):74-83.
 20. Falardeau J, Chung WC, Beenken A, Raivio T, Plummer L, Sidis Y, et al. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest* 2008;118(8):2822-2831. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441855/?tool=pubmed>
 21. Kim HG, Bhagavath B, Layman LC. Clinical manifestations of impaired GnRH neuron development and function. *Neurosignals* 2008;16(2-3):165-182.
 22. Soussi-Yanicostas N, Hardelin JP, Arroyo-Jiménez MM, Ardouin O, Legouis R, Levilliers J, et al. Initial characterization of anosmin-1, a putative extracellular matrix protein synthesized by definite neuronal cell populations in the central nervous system. *J Cell Sci* 1996;109 (Pt 7): 1749-1757.
 23. González-Martínez D, Kim SH, Hu Y, Guimond S, Schofield J, Winyard P, et al. Anosmin-1 modulates fibroblast growth factor receptor 1 signaling in human gonadotropin-releasing hormone olfactory neuroblasts through a heparan sulfate-dependent mechanism. *J Neurosci* 2004;24(46):10384-10392.
 24. Soussi-Yanicostas N, Faivre-Sarrailh C, Hardelin JP, Levilliers J, Rougon G, Petit C. Anosmin-1 underlying the X chromosome-linked Kallmann syndrome is an adhesion molecule that can modulate neurite growth in a cell-type specific manner. *J Cell Sci* 1998;111(Pt 19):2953-2965.
 25. Hébert JM, Lin M, Partanen J, Rossant J, McConnell SK. FGF signaling through FGFR1 is required for olfactory bulb morphogenesis. *Development* 2003;130(6):1101-1111.
 26. Carreras G, Udina M. Etiopathogenesis of Kallmann's syndrome: genotype-phenotype associations. *Endocrinol Nutr* 2006;53(8):519-524.
 27. Cariboni A, Maggi R. Kallmann's syndrome, a neuronal migration defect. *Cell Mol Life Sci* 2006;63(21):2512-2526.
 28. Quinton R, Duke VM, Robertson A, De Zoysa PA, Azcona C, MacColl GS, et al. Idiopathic gonadotrophin deficiency: genetic questions addressed through phenotypic characterization. *Clin Endocrinol* 2001;55(2):163-174.
 29. Dode C, Hardelin JP. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17(2):139-146. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2986064/?tool=pubmed>
 30. Krzymińska A, Hilczer M, HawuNa W, Ulańska A, Jakubowski L. Large deletion in the KAL1 gene in two related patients with hypogonadotropic hypogonadism: diagnostic usefulness of cytogenetic and molecular methods. *Endokrynol Pol* 2011;62(3):224-229.
 31. Hou JW, Tsai WY, Wang TR. Detection of KAL1 gene deletion with fluorescence in situ hybridization. *J Formos Med Assoc* 1999;98(6):448-451.
 32. Fu C, Feng Z, Liu RZ. Molecular genetics of Kallmann syndrome: an update. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011;17(4):361-365.