



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v8i3>

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

*Aspectos genéticos del Hipogonadismo*

*Genetic Aspects of Hypogonadism*

*Aspectos genéticos do Hipogonadismo*

Ibis Augusto Navarrete-Navarrete <sup>I</sup>

[ibisnava89@gmail.com](mailto:ibisnava89@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-6088-2808>

Jair Javier García-Navarrete <sup>II</sup>

[jairgn73@gmail.com](mailto:jairgn73@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-0726-336X>

**Correspondencia:** [ibisnava89@gmail.com](mailto:ibisnava89@gmail.com)

\***Recibido:** 29 de agosto del 2022 \***Aceptado:** 28 de septiembre de 2022 \* **Publicado:** 1 de octubre de 2022

- I. Médico Cirujano Graduado en la Universidad Técnica de Manabí, Investigador Autónomo de Ecuador, Ecuador.
- II. Estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas de la Carrera de Medicina de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, ULEAM, Ecuador.

## Aspectos genéticos del Hipogonadismo

---

### Resumen

El hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático o síndrome de Kallmann (KS) es una de las formas más comunes de hipogonadismo ocasionado por la deficiencia de las hormonas liberadoras de gonadotropinas hipotalámicas, la relación de anosmia – hiposmia se da por una ausencia o por hipoplasia del bulbo olfatorio.

Los pacientes que presentan síndrome de Kallmann denotan ausencia o un escaso desarrollo sexual, debido a la deficiencia de hormonas sexuales esteroidales, presentan niveles bajos de gonadotropinas hipofisarias como lo son: la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FH), asociado a infertilidad.

El KS es una enfermedad asociada a una herencia de tipo autosómica dominante. La anosmia que se presenta en estos pacientes ha logrado establecer la presencia de una transmisión de padre a hijo, se han encontrados informes de la presencia de transmisión autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, esta última forma de herencia se debe a diversas mutaciones y deleciones en el gen KAL el cual se localiza en la porción Xp22. También existen informes donde se han encontrado mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR-1) lo que conduciría a agenesia de las neuronas olfatorias y secretoras de hormona liberadora de gonadotropina.

Gran parte de los casos que se presentan son diagnosticados en la adolescencia, debido a la ausencia del desarrollo de caracteres sexuales secundarios, caracterizado por testículos hipertróficos y ausencia de virilización en hombres o pobre desarrollo mamario y amenorrea en la mujer. El manejo busca mejorar la fertilidad y el hipogonadismo.

**Palabras claves:** Hipogonadismo Hipogonadotrópico; Anosmia; Hormonas; Deficiencia; herencia; Caracteres sexuales.

### Abstract

Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism or Kallmann syndrome (KS) is one of the most common forms of hypogonadism caused by deficiency of hypothalamic gonadotropin-releasing hormones, the anosmia-hyposmia relationship is due to an absence or hypoplasia of the olfactory bulb. Patients with Kallmann syndrome denote absence or poor sexual development, due to the deficiency of steroidal sex hormones, have low levels of pituitary gonadotropins such as: luteinizing

## Aspectos genéticos del Hipogonadismo

---

hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FH), associated to infertility. KS is a disease associated with autosomal dominant inheritance. The anosmia that occurs in these patients has managed to establish the presence of a transmission from father to son, reports have been found of the presence of autosomal recessive transmission or linked to the X chromosome, this last form of inheritance is due to various mutations and deletions in the KAL gene which is located in the Xp22 portion. There are also reports where mutations have been found in the fibroblast growth factor receptor gene (FGFR-1) which would lead to agenesis of olfactory neurons and hormone-releasing hormone-secreting neurons of gonadotropin. Most of the cases that occur are diagnosed in adolescence, due to the lack of development of secondary sexual characteristics, characterized by hypertrophic testicles and lack of virilization in men or poor breast development and amenorrhea in women. Management seeks to improve fertility and hypogonadism.

**Keywords:** Hypogonadotropic hypogonadism; Anosmia; hormones; Deficiency; inheritance; sexual characters.

### Resumo

O hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático ou síndrome de Kallmann (SK) é uma das formas mais comuns de hipogonadismo causado pela deficiência dos hormônios hipotalâmicos liberadores de gonadotrofina, a relação anosmia-hiposmia se deve à ausência ou hipoplasia do bulbo olfatório. Pacientes com síndrome de Kallmann denotam ausência ou mau desenvolvimento sexual, devido à deficiência de hormônios sexuais esteroidais, apresentam baixos níveis de gonadotrofinas hipofisárias como: hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FH), associados à infertilidade. O SK é uma doença associada à herança autossômica dominante. A anosmia que ocorre nesses pacientes conseguiu estabelecer a presença de uma transmissão de pai para filho, foram encontrados relatos da presença de transmissão autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X, esta última forma de herança é devido a várias mutações e deleções no gene KAL que está localizado na porção Xp22. Há também relatos onde foram encontradas mutações no gene do receptor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR-1) que levaria à agenesia de neurônios olfativos e neurônios secretores de hormônio liberador de hormônio de gonadotrofina. A maioria dos casos que ocorrem são diagnosticados na adolescência, devido à falta de desenvolvimento das características sexuais secundárias, caracterizada por testículos hipertróficos e falta de virilização

## Aspectos genéticos del Hipogonadismo

---

nos homens ou mau desenvolvimento das mamas e amenorreia nas mulheres. O manejo busca melhorar a fertilidade e o hipogonadismo.

**Palavras-chave:** Hipogonadismo hipogonadotrófico; Anosmia; hormônios; Deficiência; herança; caracteres sexuais.

### Introducción

El síndrome de Kallmann es un enfermedad la cual se encuentra caracterizada por una combinación de hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático y anosmia – hiposmia (Sejnavi, y otros 2010), esto causa la ausencia de pubertad de forma espontánea y del desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

El patólogo español Maestre de San Juan fue el primero en describir la asociación de hipogonadismo y anosmia en el año 1856, en autopsias realizadas a pacientes masculinos los cuales presentaban penes pequeños, testículos hipertróficos, deficiencia de vello púbico y ausencia de los bulbos olfatorios (Ribeiro, Vieira y Abucham 2007). Años después, en 1944, el genetista y psiquiatra radicado en Estados Unidos describió de forma detallada la enfermedad postulándola como un síndrome de naturaleza genética (Youli y Fatih 2003).

La causa del hipogonadismo que se produce en el síndrome de Kallmann se debe a las alteraciones producidas al nivel más alto del eje hipotálamo-hipofisario- gonadal (García 2015), lo cual provoca una alteración en la función gonadal y disfunción de la actividad hormonal sexual. El síndrome de Kallmann va a producir un fallo en la migración normal de las neuronas encargadas de producir GnHR desde su origen ubicado en la placoda olfatoria embrionaria hasta su ubicación final en el hipotálamo.

Durante el desarrollo embrionario en el síndrome de Kallmann, las fibras nerviosas las cuales se originan en la pared lateral de la placoda olfatoria no son inducidas de forma correcta para la formación de los bulbos olfatorios (Schwanzel-Fukuda y Pfaff 1989). Debido a la anomalía en la morfología de las vías respiratorias los pacientes con SK no presentan una correcta capacidad olfatoria (García 2015).

## Desarrollo

### Epidemiología

El hipogonadismo hipogonadotrópico o síndrome de Kallmann puede presentarse de forma esporádica como de forma familiar (con presencia de un patrón hereditario el cual puede afectar a hombres como a mujeres). La condición se presenta genéticamente de forma heterogénea y en un 60% de los casos que se presentan lo hace de forma esporádica sin la presencia de antecedentes familiares (Laitinen, y otros 2011). En la población de Francia la prevalencia del síndrome de Kallmann es de aproximadamente 1:10000 (Fromantin, y otros 1973). En Italia la prevalencia es de 1:86000 hombres (Gutiérrez, Figueroa y Orozco 2012).

Se estima que la incidencia al nivel mundial del SK varía de entre 1:10000 a 1:86000 hombres y que esta enfermedad afecta cinco veces menos a las mujeres. Un estudio realizado con la presencia de una cohorte de 25 con síndrome de Kallmann demostró un predominio en el sexo masculino de forma significativa y con una proporción hombre:mujer cercana a 4:1, además de demostrar la presencia de anosmia – hiposmia en dos terceras partes de los individuos estudiados y una tercera parte únicamente con hipogonadismo hipogonadotrópico normósmico (Seminara, Hayes y Crowley 1998). Dentro de los años se han logrado describir tres formas de herencia: ligada al Cromosoma X, autosómica dominante y autosómica recesiva (Sato, y otros 2004).

### Genética y herencia

La mayor parte de las presentaciones del Síndrome de Kallmann son de forma esporádica, aunque algunos de los casos se presentan de forma familiar. Se ha identificado que entre 25 a 30% de los pacientes han presentado mutaciones en los siguientes genes: KAL1 (Franco, y otros 1991) (Legouis, y otros 1993) (Hardelin y Dodé 2008), FGFR1 (Dodé, Levilliers, y otros 2003), PROKR2 y PROK2 (Sarfati, y otros 2010), CHD (Kim y Layman 2011) y FGF (Falardeau, y otros 2008).

## **Patrones de Herencia del Síndrome de Kallmann**

### **Herencia ligada al cromosoma X**

Este patrón de herencia se encuentra relacionado al gen KAL1 el cual se localiza en la región pseudoautosómica del cromosoma X (Sejnavi, y otros 2010), el cual codifica para una glucoproteína comprendida de 680 aminoácidos y de 100 Kda denominada anosmina-1 la cual se relaciona con la deficiencia del olfato en pacientes con KS. La anosmina-1 se relaciona con alteraciones con relación al contacto axonal de las neuronas que formarían el bulbo olfatorio, y esta falla en la génesis de la sinapsis conlleva a la pérdida del olfato (Youli y Fatih 2003) (Bulow, Berry y Topper 2002). Estas alteraciones producen una disrupción al nivel C157- C172 lo que lleva a una pérdida de las uniones disulfuro en el dominio WAP de la proteína lo que produce una mutación errónea localizada en el primer y tercer dominio de la anosmina-1 (Bianco y Kaiser 2009).

### **Gen KAL1**

El gen KAL1 se encuentra ubicado en el cromosoma Xp22.3, consta de 14 exones de 210 kb y para una glucoproteína llamada anosmina-1, esta se expresa en múltiples del embrión y en diversos órganos incluyendo al bulbo olfatorio primitivo y al riñón (Dodé, Leveillé, y otros 2003).

La anosmina-1 es una glucoproteína que se encuentra en la matriz extracelular, es necesaria para el crecimiento axonal e interviene en el proceso de elongación final del axón promoviendo la adhesión celular del tejido neuronal olfatorio, células neuronales y extra neuronales (González, y otros 2004). Se han logrado identificar más de 60 mutaciones al nivel del gen KAL1 en el KS.

### **Herencia autosómico dominante y autosómico recesivo**

Los modelos de herencia de tipo autosómicos dominantes son difíciles de estudiar debido a penetrancia incompleta que presentan (Adam y Fong 2008). El gen FGFR1 el cual codifica para el receptor-1 de factor de crecimiento de fibroblastos, se localiza en el cromosoma 8p11.2-p.12 la mutación producida en este gen se encuentra relacionada con la morfología anómala de los bulbos olfatorios. Se encontró que el KAL2 se encuentra expresado en la región rostral del cerebro anterior necesario para la evaginación del bulbo olfatorio. Igualmente, en estos estudios, se encontró que el gen KAL1 induce señalización del factor de crecimiento de los fibroblastos por lo

## Aspectos genéticos del Hipogonadismo

---

que una mujer con mutación del gen *FGFR1* puede tener desarrollo normal del su sistema nervioso central al sobrepasar la señalización defectuosa producida por la falta del *FGFR1*, esto a su vez apoya más a la preponderancia en el sexo masculino (Hebert, Lin y Partanen 2003) (Dode y Hardelin 2004).

Se ha encontrado recientemente que la pérdida de funciones debido a mutaciones en los genes *PROKR2* y *PROK2*, los cuales codifican para el receptor de prokinectina-2 se encuentra en diversos pacientes con KS. Involucrados únicamente en el 5% de causa de esta enfermedad.

### **Fisiopatología del KS**

En el síndrome de Kallmann la anosmia – hiposmia producida se relaciona a la ausencia o hipoplasia del bulbo olfatorio y sus tractos (Dodé, Teixeira, y otros 2006). El hipogonadismo hipogonadotrópico es la falla en el proceso de desarrollo sexual y en la función reproductiva esto se debe a anomalías en la secreción de gonadotropinas por parte de la glándula hipofisiaria, ocasionada por el déficit en la producción de GnRH por parte del hipotálamo o también por deficiencia en la función del receptor de GnRh a nivel hipofisiario (Gutiérrez, Figueroa y Orozco 2012).

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas del KS pueden mostrar gran variabilidad entre pacientes, incluso intrafamiliar. El hipogonadismo hipogonadotrópico secundario a la deficiencia de GnRH en los varones puede manifestarse con pene pequeño, criptorquidia, ausencia o incompleto desarrollo de caracteres sexuales secundarios, disminución de la lívido sexual, infertilidad y disfunción eréctil. En las mujeres puede presentarse amenorrea, ausencia de desarrollo mamario y dispareunia (Dode y Hardelin 2004).

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 (Gutiérrez, Figueroa y Orozco 2012). Entre las alteraciones descritas en estos pacientes se reportan: movimiento involuntario en espejo de miembros superiores (sinquinesia), agenesia de cuerpo calloso, trastorno visoespacial, ptosis palpebral congénita, alteraciones auditivas, labio o paladar hendido, agenesia de una o varias piezas

## Aspectos genéticos del Hipogonadismo

---

dentarias (hipodontia), agenesia renal unilateral, alteraciones estructurales en dedos de manos o pies, obesidad, y otras alteraciones muy poco frecuentes (Kim y Layman 2011).

### 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.

Pacientes masculinos: el reemplazo hormonal con testosterona en prepuberal produce una virilización normal. La terapia androgénica mejora el comportamiento sexual aumentando la libido y la erección, además los pacientes refieren aumento de la energía, sensación de bienestar, actividad física, mejoría de la memoria y el sueño. La testosterona aumenta la masa muscular, la densidad mineral ósea y la eritropoyesis y disminuye la masa grasa.

Pacientes femeninas: El primer paso es la iniciación de la pubertad con terapia estrogénica, luego hay que mantener los caracteres sexuales secundarios. Los estrógenos producen un desarrollo de la mama de manera óptima y después de 6 meses de manejo en donde la glándula mamaria haya completado su desarrollo, se inicia un progestágeno para la protección endometrial. En mujeres con alteraciones de la coagulación, están indicados esquemas de dosis bajas.

### Diagnóstico

Gran parte de los casos de KS se diagnostican en la adolescencia, a causa de la deficiencia de caracteres sexuales secundarios, los cuales se caracterizan por: testículos subdesarrollados, pene pequeño y poca virilización en hombres, en mujeres se encuentra poco desarrollo mamario y amenorrea primaria (Dode y Hardelin 2004). Pueden encontrar niveles séricos bajos o normales de hormonas como LH y FSH, presentando una respuesta pobre a la administración de GnRH, pero teniendo una respuesta normal al inyectar la hormona en pulsos de forma repetitiva. Esto presume que el defecto va a radicar en la secreción hipotalámica de GnRH. La anatomía de la hipófisis se mantiene y la secreción de otras hormonas se pueden mantener normal. Las hormonas sexuales

## Aspectos genéticos del Hipogonadismo

---

esteroideas se encontrarán disminuidas y los niveles séricos de prolactina normales. La anosmia – hiposmia se podrá determinar median el uso de la historia clínica o se podrá confirmar mediante el uso de pruebas olfatorias específicas para la identificación de los olores. El uso de resonancia magnética contribuye a una prueba para establecer el diagnóstico debido a que detecta la ausencia o hipoplasia de los bulbos respiratorios, sin embargo, en alrededor del 25% de los pacientes estos pueden ser normales, con lo que el estudio genético es de vital importancia para el diagnóstico.

### Conclusión

El hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático es una enfermedad poco frecuente, de características genética heterogénea la cual se caracteriza por una combinación de hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia – hiposmia dado al defecto que se da en la migración a nivel embrionario de las neuronas sintetizadoras de GnRH a nivel de la placoda nasal hacia el hipotálamo, debido a un desarrollo anormal de los nervios olfatorios y el bulbo. Afecta a hombres y mujeres, aunque presenta una prevalencia 4:1 con predominio en el sexo masculino; el método de herencia ha sido determinados con 3 patrones genéticamente estudiados estos son: herencia ligada al cromosoma X y herencia de tipo autosómica dominante o autosómica recesiva. Las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con KS se van a deber a los defectos embrionarios que se den, en los hombres pueden encontrarse

micropene, testículos pubertos, ausencia en el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, infertilidad y disfunción eréctil, por otro lado, en las mujeres se puede encontrar amenorrea, disminución del desarrollo mamario y dispareunia.

El diagnóstico consistirá en realizar una evaluación integral del perfil hormonal y pruebas olfatorias específicas, la historia clínica, los signos y síntomas presentes y el uso de pruebas genéticas darán mayor especificidad al diagnóstico. Es necesario tener presente la importancia del diagnóstico temprano debido que el tratamiento a esta instancia de la enfermedad mejora considerablemente la vida de los pacientes. Se deberá tener asesoramiento genético dependiendo del análisis genealógico familiar y los análisis moleculares para determinar el patrón de herencia presente. El tratamiento del síndrome de Kallmann se basa en el uso de terapia hormonal para inducir a la pubertad y mejorar la fertilidad.

## Referencias

1. Adam, Fechner, y Shirley Fong. «A Review of Kallmann Syndrome: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management .» *Obstetrical And Gynecological Survey*, 2008.
2. Bianco, SD, y UB Kaiser. «The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism.» *Nat Rev Endocrinol*, 2009: 569 - 76 .
3. Bulow, HE, KL Berry, y Topper. «Heparan sulfate proteoglycan-dependent induction of axon branching and axon misrouting by the Kallmann syndrome gene kal-1.» *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002: 6346 - 6351.
4. Dodé, C, J Levilliers, JM Dupont, A De Paepe, N Le Dù, y N Soussi-Yanicostas. «Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome.» *Nat Genet*, 2003: 463 - 465.
5. Dodé, C, L Teixeira, J Levilliers, C Fouveaut, P Bouchard, y M Kottler. « Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor- 2.» *PLoS Genet*, 2006: 175.
6. Dode, C, y JP Hardelin. «Kallmann syndrome: fibroblast growth factor signaling insufficiency?» *J Mol Med*, 2004: 725 - 734.
7. Falardeau, J, WC Chung, A Beenken, T Raivio, L Plummer, y Y Sidis. «Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice.» *J Clin Invest*, 2008 : 2822 - 2831.
8. Franco, B, S Guioli, A Pragliola, B Incerti, B Bardoni, y R Tonlorenzi. «A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal pathfinding molecules.» *Nature*, 1991: 529 - 536.
9. Fromantin, M, J Gineste, A Didier, y J Rouvier. «Impuberism and hypogonadism at induction into military service.» *Probl Actuels Endocrinol Nutr*, 1973: 179 - 199.
10. García, Alfonso. «EL SÍNDROME DE KALLMANN CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTÍPICA.» *UNIVERSITAT DE VALÈNCIA*. 2015.
11. <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/50776/EI%20S%20c3%adndrome>
12. [%20de%20Kallmann\\_Alfonso\\_Garc%20c3%ada\\_Pi%20c3%b1ero.pdf?sequence=1&isAllowed=y](#) (último acceso: 13 de 03 de 2021).
13. González, D, SH Kim, Y Hu, S Guimond, J Schofield, y P Winyard. «Anosmin-1 modulates fibroblast growth factor receptor 1 signaling in human gonadotropin-releasing hormone

## Aspectos genéticos del Hipogonadismo

---

- olfactory neuroblasts through a heparan sulfatedependent mechanism.» *J Neurosci*, 2004: 10384 - 10392.
14. Gutiérrez, Bianca, Luis Figueroa, y Ricardo Orozco. «Síndrome de Kallmann. Aspectos genéticos y variantes fenotípicas.» *Rev Med Inst Mex SeguroSoc*, 2012: 157 - 161.
  15. Hardelin, J, y C Dodé. « The Complex genetics of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2.» *Sex Dev*, 2008 : 181 - 193.
  16. Hebert, JM, M Lin, y J Partanen. «FGF signaling through FGFR1 is required for olfactory bulb morphogenesis .» *Development*, 2003: 1001 - 1111.
  17. Kim, HG, y LC Layman. «The role of CHD7 and the newly identified WDR11 gene in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome.» *Mol Cell Endocrinol* , 2011: 74 - 83.
  18. Laitinen, EM, K Vaaralahti, J Tommiska, E Eklund, M Tervaniemi, y L Valanne.
  19. «Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland.» *Orphanet J Rare Dis*, 2011.
  20. Legouis, R, M Cohen-Salmon, I Del Castillo, J Levilliers, y Mornow, JP Capy L. « Characterization of the chicken and quail homologues of the human gene responsible for the X-linked Kallmann syndrome.» *Genomics*, 1993: 516 -518.
  21. Ribeiro, R, T Vieira, y J Abucham. « Reversible Kallmann syndrome: report of the first case with a KAL1 mutation and literature review.» *Eur J Endocrinol*, 012007: 285-290.
  22. Sarfati, J, A Guiochon-Mantel, P Rondard, I Arnulf, A García Piñero, y S Wolczynski. «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: 659 - 669.
  23. Sato, N, Katsumata, N, M Kagami, T Hasegawa, N Hori, y S Kawakita. «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: 1079 - 1088.
  24. Schwanzel-Fukuda, M, y D Pfaff. «Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons.» *Rev Nature* , 02 1989: 161 - 4.
  25. Sejnauí, Jorge, Camila Céspedes, Jaime Pérez, y Cristina Suarez. «Síndrome de Kallmann - Revisión sistemática de la literatura.» *Revista Urología Colombiana*, 2010: 85 - 94.

### Aspectos genéticos del Hipogonadismo

---

26. Seminara, SB, FJ Hayes, y WF Crowley. «Gonadotropinreleasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations.» *Endocr Rev*, 1998: 521 - 539.
27. Youli, Hu, y Tanriverdi, et al Fatih. «Kallmann's syndrome: molecular pathogenesis.» *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2003: 1157-1162.

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).|