

La sindrome di Maestre de San Juan-Kallmann-de Morsier

Roberto Toni

Publicato online: 2 aprile 2014

© Springer International Publishing AG 2014

La relazione tra olfatto e sessualità è nota sin dall'antichità. Nel Cantico dei Cantici (IV sec. a.C. 1:12–13), l'eccitazione tra gli amanti è riferita al profumo di resine balsamiche (nardo, mirra). Queste essenze sono analoghe a quelle dell'ambra (resina fossile) che, insieme a muschio e zibetto (estratto dalle ghiandole perianali del felino africano *Civettictis civetta*) erano ritenute, dal filosofo Francesco Bacon nel XVII sec., in grado di stimolare la libido [1]. Oggi sappiamo che tali profumi si legano, nel neuroepitelio nasale umano, ai recettori per l'androsteneone, steroide volatile (feromone) secreto dalle ghiandole sudoripare e dotato di proprietà edoniche [2]. Nel XVIII sec. il filosofo razionalista J.-J. Rousseau, nel suo *Emile ou de l'Education* (1762), colse il nesso anatomo-funzionale tra percezione olfattiva ed emozione sessuale: "Il senso dell'olfatto è il senso dell'immaginazione: tonifica i nervi e altera l'attività cerebrale; il che spiega perché momentaneamente infiamma il desiderio e successivamente lo spegne". Le basi neuroanatomiche di questo processo saranno, poi, descritte tra la fine del XIX e la metà del XX sec., dagli istologi Camillo Golgi e Santiago Ramon y Cajal (nervo, bulbo, tratto, strie olfattive)

(Figg. 1A, B) e dall'anatomico norvegese Alf Brodal (proiezioni olfatto-limbiche). Tuttavia, nel 1849, durante una dissezione alla Facoltà Medica di Granada, l'anatomico Aureliano Maestre de San Juan (mentore di Ramon y Cajal e fondatore dell'Istologia in Spagna) osservò il caso di un uomo di 40 anni, anosmico dalla nascita, con assenza di nervi, bulbi, tratti e strie olfattive e ipoplasia dei genitali (Fig. 1C). San Juan pubblicò il caso nel 1856 [3] collegando le anomalie neuroolfattive all'anosmia, senza considerare la relazione con le gonadi. Dodici anni dopo, un caso analogo fu descritto dal patologo austriaco Richard Ladislaus Heschl [4] (Fig. 1D), che diede il nome alle circonvoluzioni temporali trasverse (giro di Heschl), situate nell'area uditiva primaria (41 di Brodmann) e fu allievo e successore all'Università di Vienna di Carl von Rokitansky (cui si deve la prima descrizione delle ulcere gastriche da stress, poi parte della triade di Selye insieme all'ipertrofia corticosurrenalica e all'ipoplasia timolinfatica). Infine, nel 1914 l'anatomico e antropologo ebreo tedesco Franz Weidenreich (teorico dell'evoluzione policentrica umana) descrisse un uomo di 68 anni, deceduto per infezione polmonare, con assenza bilaterale di bulbo, tratti e strie olfattive, ma nervi olfattivi e olfatto conservati e ipoplasia genitale, oltre a caratteristiche scheletriche e viscerali (laringe) eunucoidi [5] (Figg. 1E–G). Weidenreich suggerì un'associazione causale tra alterazioni neurali e genitali. Nello stesso lavoro riportò anche 9 precedenti casi maschili con alterazioni della via olfattiva, di cui due (Rosenmuller, 1816; Pressat, 1837) con mancanza o ipoplasia del bulbo olfattivo, nel primo dei quali erano presenti anche alterazioni ossee della linea mediana (dismorfismo di etmoide e sfenoide). Alla luce dell'evidenza attuale che l'assenza/ipoplasia del bulbo olfattivo si accompagna a ipogonadismo ipogonadotropo [6] è plausibile che tali casi fossero analoghi a quello descritto da Maestre de San Juan. Tuttavia, solo nel 1944 lo psichiatra e genetista tedesco Franz

R. Toni (✉)

Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni,
Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e
dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma,
Italia

e-mail: roberto.toni@unipr.it

R. Toni

e-mail: roberto.toni@unibo.it

R. Toni

Department of Medicine, Division of Endocrinology,
Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center—Tufts
University School of Medicine, Boston, MA, USA

e-mail: roberto.toni@tufts.edu



Fig. 1 (A) Fotografia di Camillo Golgi e sezione istologica sagittale di bulbo olfattivo di cane [10]; (B) fotografia di Santiago Ramon y Cajal e sezione istologica sagittale, dalla mucosa nasale allo strato dei granuli del bulbo olfattivo di ratto, ottenuta con il metodo di Golgi [11]. Le tre coppie di linee colorate (rosso-rosso, rosso-blu, blu-verde) che uniscono le due sezioni indicano la corrispondenza approssimata tra zone istologiche analoghe. Rispetto a Golgi, Cajal incluse anche le proiezioni del nervo olfattivo dalla mucosa nasale allo strato glomerulare del bulbo; attraverso l'etmoide (*parentesi graffa*) Golgi e Cajal ottennero per questi e simili studi il premio Nobel per la Medicina nel 1906; (C) ritratto di Aureliano Maestre de San Juan e frontespizio del lavoro originale del 1856. Si noti che San Juan accennò al caso di ano-

smia e ipogonadismo nel 1849, nell'introduzione alla sua traduzione spagnola del trattato di anatomia chirurgica di J.E. Pétrequin (*sottolineato in rosso*); (D) ritratto di Heschl; (E) fotografia di Weidenreich; (F) disegno della superficie cerebrale orbitaria del caso di Weidenreich: si noti l'assenza di bulbi e tratti olfattivi (*freccie rosse*); (G) tabella riassuntiva del caso di Weidenreich: in rosso sottolineate l'assenza di strie olfattive e l'ipoplasia genitale e laringea. Weidenreich suggerì che l'ipogenitalismo era conseguenza di una disregolazione neuroectodermica, in grado di coinvolgere l'ipofisi e quindi il controllo delle gonadotropine sullo sviluppo gonadico. Questa ipotesi fu mantenuta sino al 1940 [12]

Joseph Kallmann, allievo a Breslavia di Alois Alzheimer (cui si deve la descrizione della “demenza senile”, nota poi come morbo di Alzheimer, e che lo avviò alla psichiatria) e, a Berlino, del neuropatologo Hans Gerhardt Creutzfeldt (da cui l'omonima malattia da prioni), descrisse 3 famiglie di origine russa in cui 12 individui (11 maschi, 1 femmina) erano affetti da eunuoidismo (ipogonadismo), alcuni dei quali portatori simultaneamente di anosmia e sincinesia, mentre altri solo di cecità ai colori, 2 dei quali con ritardo mentale (Figg. 2A, B). Basandosi sul principio di segregazione mendeliana (Figg. 2C, D). Kallmann ipotizzò una condizione a

base genetica, da delezione e/o duplicazione del cromosoma X [7]. Nel 1953, poi, il neurologo svizzero Georges Gustave Louis de Morsier studiò a Ginevra il caso autoptico di un bambino di 2 mesi (pubblicato nel 1955) con ipoplasia di bulbi e tratti olfattivi e assenza dei nuclei ipotalamici tuberale laterali [8]. Rifacendosi ai casi precedenti a lui noti di agenesia della via olfattiva, collegandosi a un caso personale di eunuoidismo osservato nel 1925 e senza mai citare Kallmann, concluse che le malformazioni olfattive dovevano essere connesse a ipogonadismo, coniando il termine “displasia olfatto-genitale” (in analogia alla “displasia setto-ottica”,

THE GENETIC ASPECTS OF PRIMARY EUNUCHOIDISM

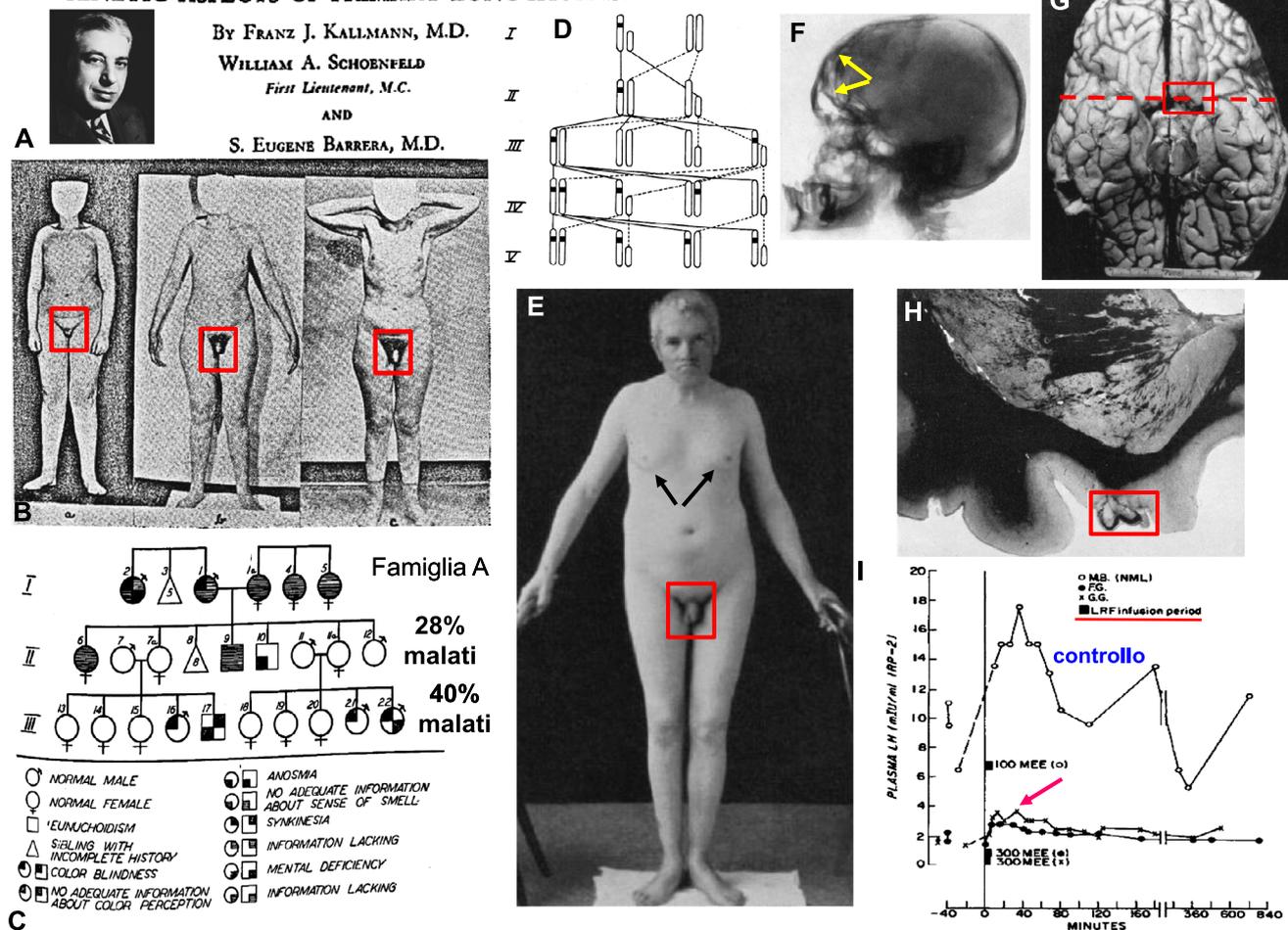


Fig. 2 (A) Fotografia e frontespizio del lavoro originale di Kallmann; (B) maschio della famiglia A., prima (*sx*, 21 anni) e dopo (*centro*, 21,5 anni; *dx*, 24 anni) terapia androgenica (*riquadro sui genitali*); (C) albero genealogico della famiglia A.; si noti che i maschi affetti da ipogonadismo, anosmia, sincinesia, cecità per i colori e/o deficit mentale erano, per coppia genitoriale, in proporzione più prossima a una trasmissione da padre a figlio (autosomica dominante) che a quella (1/4 o metà dei fratelli) supposta da Kallmann per (D) mutazione recessiva in X; (E) caso di de Morsier, presentato nel 1925 alla Società medico-psicologica svizzera [13]. Si noti habitus eunucoide, ipoplasia genitale (*riquadro*), assenza di annessi piliferi, ginecomastia (*freccie*),

bacino femminile, prognatismo mandibolare, evidente (F) in proiezione radiografica latero-laterale del cranio, dove risulta anche iperostosi frontale interna (*freccie gialle*); (G) superficie ventrale del cervello di questo caso, priva di bulbi e tratti olfattivi. Una sezione trasversale condotta a livello della linea tratteggiata (corpo striato) identifica in corrispondenza del riquadro rosso (H) un tubercolo olfattivo ipoplasico; (I) effetto di una dose di estratto ovino di eminenza mediana contenente GnRH a due soggetti con ipogonadismo ipogonadotropo e anosmia di tipo familiare. Si noti il minimo incremento in LH serico (*freccia*), dovuto ad assenza di “priming” del GnRH endogeno sui gonadotropi, rispetto al picco del controllo eugonadico [14]

da lui identificata nello stesso anno) (Figg. 2E–H). Infine, nel 1971 F. Naftolin, lavorando al Dipartimento di Anatomia di Oxford con Geoffrey W. Harris (“padre” del concetto moderno di controllo ipotalamo-ipofisario, che morì quello stesso anno) provò che la patogenesi della sindrome di Kallmann era dovuta all’assenza di GnRH (Fig. 2I). Oggi sappiamo che l’ipogonadismo ipogonadotropo familiare con anosmia viene trasmesso nel 20% dei casi per mutazione, talvolta puntiforme, in Xp22.3 (gene KAL1), che altera la sintesi di anosmina, proteina per la migrazione dei neuroni a GnRH e del bulbo olfattivo durante lo sviluppo, impedendo la localizzazione dei primi nell’ipotalamo anteriore. È possi-

bile anche per mutazione in Xp21 (gene DAX1), che genera ipoplasia congenita corticosurrenalica. Infine, può dipendere da mutazione autosomica dominante (50% dei casi, geni FGFR1, HESX1, SF1) o recessiva (30% dei casi, più spesso gene del GnRHR). Si associa a malformazioni cranio-facciali, visive, viscerali e, in presenza di mutazione della neurokinina B o del suo recettore, raramente anche in assenza di bulbi olfattivi o con mutazione in KAL1, può essere reversibile [9].

Conflitto di interesse L’autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. Bacon SF (1658) *Sylva Sylvarum* or a natural history in ten centuries, 7th edn. W. Rawley, London
2. Hoover KC (2010) Smell with inspiration: the evolutionary significance of olfaction. *Yearb Phys Anthropol* 53:63–74
3. de San Juan MA (1856) Falta total de los nervios olfactorios con anosmia en un individuo en quien existia una atrofia congenita de los testiculos y miembro viril. *Siglo Méd* 131:211–221
4. Heschl RL (1861) Defect der beiden Riechnerven mit Verkümmern der Genitalien. *Österr Z Prakt Heilkd* 7(12):177–179
5. Weidenreich F (1914) Über partiellen Riechlappendefect und Eunuchoidismus beim Menschen. *Z Morphol Anthropol* 18:157–190
6. Levy LM, Degnan AJ, Sethi I, Henkin RI (2013) Anatomic olfactory structural abnormalities in congenital smell loss: magnetic resonance imaging evaluation of olfactory bulb, groove, sulcal, and hippocampal morphology. *J Comput Assist Tomogr* 37:650–657
7. Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE (1944) The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 48:203–236
8. De Morsier G (1955) Études sur les dysraphies crânio-encephaliques. I. Agénésie des lobes olfactifs (télencéphaloschizis latéral) et des commissures calleuse et antérieure (télencéphaloschizis médian). La dysplasie olfacto-génitale. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 74:309–361
9. Sidhoum VF, Chang Y-M, Lippincot MF et al (2014) Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system. *J Clin Endocrinol Metab*. doi:10.1210/jc.2013-2809
10. Golgi C (1875) Sulla fina struttura dei bulbi olfactorii. *Riv Sper Freniatr Med Leg* 1:405–425
11. Ramón y Cajal S (1890) Origen y terminación de las fibras nerviosas olfactorias. *Gac Sanit Barc* 3:133–139
12. Kanai T (1940) Über das kombinierte Vorkommen des partiellen Reichlappendefects mit dem Eunuchoidismus. *Okajimas Folia Anat Jpn* 19:199–213
13. de Morsier G (1927) Malade présentant un syndrome d'eunuchisme associé à de l'épilepsie. *Rev Méd Suisse Romande* 47:511
14. Naftolin F, Harris GW, Bobrow M (1971) Effect of purified luteinizing hormone releasing factor of normal and hypogonadotropic anosmic men. *Nature* 232:496–497