

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 96–100.

Anosmija. Kalmano sindromo klinikinis atvejis Lietuvoje

Edita Dambravienė¹
Viktorija Kucenko²
Eugenijus Lesinskas¹
Eglė Gradauskienė³

Santrauka

Uoslė yra labai diferencijuotas nuotolinis jutimas, turintis didelę reikšmę mūsų kasdienio gyvenimo kokybei – emociniams ir socialiniams santykiams, laikantis asmeninės higienos normų, džiaugiantis aplinka ir kt. Anosmija – visiškas uoslės praradimas (visiems ar tam tikriems kvapams) dėl įvairių priežasčių – mechaninių, ūminės virusinės infekcijos, nosies ar galvos traumos bei kitų retesnių priežasčių. Genetinės kilmės uoslės sutrikimas būdingas vos 4–6 % žmonių. Dažniausia jo priežastis – Kalmano sindromas. Tai retas sutrikimas, apibrėžiamas kaip įgimtas hipogonadotropinis hipogonadizmas, lydimas dėl uodžiamojo stormens aplazijos ar sutrikusio uodžiamųjų ląstelių signalų perdavimo mechanizmo sumažėjusios ar visai išnykusios uoslės. Genetinės anosmijos priežastis nustatyti yra sudėtinga dėl didelės genetinių mutacijų įvairovės, lemiančios sutrikimo išsivystymą, tačiau diagnozavus sutrikimą ankstyvame amžiuje gydymas yra prasmingas ir efektyvus, užtikrinama komplikacijų prevencijos galimybė.

Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti dažniausią genetinės kilmės uoslės sutrikimų priežastį, apibūdinti situaciją Lietuvoje bei pristatyti VULSK Vaikų ligoninės klinikinį anosmijos atvejį. Naudoti darbo metodai – tinkamos literatūros paieška, atlikta „PubMed“, „Medscape“, „Cochrane Library“ medicininėse duomenų bazėse bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje „Google Scholar“, bei VULSK Vaikų ligoninės klinikinio atvejo aprašymas. Atkreiptas dėmesys į sudėtingą Kalmano sindromo paveldėjimą bei galimus genų pakitimus, nespecifinius klinikinius požymius, kurie dažnai sunkina uoslės sutrikimų diagnostiką.

Reikšminiai žodžiai: uoslė, kvapas, uoslės sutrikimai, uoslės disfunkcija, hipogonadotropinis hipogonadizmas, hipogonadotropinio hipogonadizmo priežastys, hipogonadotropinio hipogonadizmo diagnostika.

IŽANGA

Uoslė yra labai diferencijuotas nuotolinis jutimas, turintis didelę reikšmę mūsų kasdienio gyvenimo kokybei – emociniams ir socialiniams santykiams, laikantis asmeninės higienos normų, džiaugiantis aplinka ir kt., nors subjektyviai to dažnai ir nesuvokiame [1, 2].

Anosmija – tai visiškas uoslės praradimas (visiems ar tik tam tikriems kvapams) dėl įvairių priežasčių. Dažniausios yra šios: 1) mechaninės (apie 50 % atvejų) – lėtinis rinosinusitas (esant nosies polipams ar jų nesant), alerginis rinitas, nosies pertvaros iškreipimas ir kt.; 2) 20 % atvejų uoslės

sutrikimas išsivysto po ūminės virusinės infekcijos (gripo, centrinės kilmės infekcinių pažeidimų); 3) genetinės priežastys (4 % atvejų) – Kalmano (Kallmann) sindromas ir kt.; 4) nosies ar galvos traumos – 3 % atvejų, 5) kitos priežastys – neurodegeneracinės ligos, psichogeniniai sutrikimai, profesiniai veiksniai, jatrogeninės priežastys, vaistų vartojimas ir kt. [3].

Genetinės kilmės uoslės sutrikimas būdingas vos 4–6 % pacientų ir pasireiškia jauname amžiuje, dažniausiai dar vaikystėje. Šio pobūdžio uoslės sutrikimas siejamas su izoliuotais genetinės medžiagos defektais (autosominis dominantinis paveldėjimas).

¹Vilniaus universiteto ligoninė
Santaros klinikos

Vilnius University Hospital
Santaros Klinikos

²Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas

Vilnius University Faculty of Medicine
El. paštas: viktorija.kucenko@gmail.com

³Vilniaus universiteto Vaikų ligoninė
Vilnius University Children's Hospital

mas), Kalmano bei Ulricho ir Turnerio (Ulrich–Turner) sindromais.

METODAI

Tinkamos literatūros paieška atlikta „PubMed“, „Medscape“, „Cochrane Library“ medicinos duomenų bazėse bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje „Google Scholar“. Paieškai naudoti šie raktažodžiai: „olfactory“, „olfactory disturbances“, „olfactory dysfunction“, „smelling“, „smell“, „Kallmann syndrome“, „hypogonadotropic hypogonadism“ ir kt. Detalesnei analizei atrinkti literatūros šaltiniai, publikuoti nuo 2000 m. (ilgesnis negu rekomenduojamas penkerių metų publikacijų senumo intervalas pasirinktas dėl negausių nagrinėjamos srities literatūros šaltinių bei siekiant apžvelgti istorinę tyrimų raidą) iki 2018 metų.

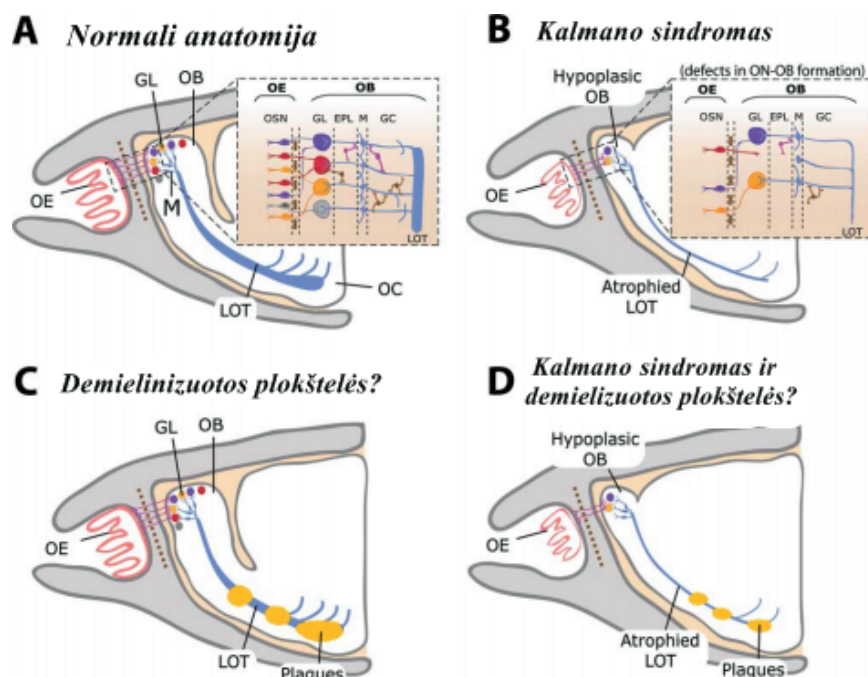
LITERATŪROS APŽVALGA

Kalmano sindromas – tai įgimtas hipogonadotropinis hipogonadizmas, lydimas dėl uodžiamąjį stormens aplazijos ar sutrikusio uodžiamųjų ląstelių signalų perdavimo mechanizmo sumažėjusios ar visai išnykusios uoslės. Šis sindromas pasireiškia 1–9 iš 100 000 žmonių, vyrai serga dažniau (1:8000) nei moterys (1:40000) [4].

Tai įgimta būklė, kurios simptomai pasireiškia vaikystėje. Pacientų, kuriems yra Kalmano sindromas, gyvenimo trukmė normali, jei jie neturi kitų susijusių sutrikimų, tokių kaip įgimta širdies liga ar neurologiniai sutrikimai [5].

Kalmano sindromas istoriniuose šaltiniuose aprašytas pirmiau, nei paaiškėjo, jog tai – genetinis sutrikimas. Prieš daugiau nei 150 m. ispanų gydytojas Aureliano Maestre de San Juan (1828–1890) aprašė atvejį vyro, kuriam vėlavo brendimas ir kuris neturėjo uodžiamąjį stormens. Kiek vėliau, XX a. 4-ajame dešimtmetyje, vokiečių Franz Kallmann (1897–1965) aprašė du šeiminio hipogonadizmo, lydimą anosmijos, atvejus ir taip patvirtino galimą genetinį šio sutrikimo pagrindą. Neuropatologinis Kalmano sindromo išsivystymo mechanizmas aprašytas šveicarų mokslininko Georges de Morsier (1894–1982) ir yra nuolat papildomas naujomis žiniomis. Šiuo metu yra žinomi šio sindromo išsivystymo ir genetinio perdavimo mechanizmai bei kai kurie jų pasireiškimo nulemiantys genai ir jų mutacijos.

Tačiau tiek kliniškai, tiek genetiškai Kalmano sindromo patogenezė yra heterogeninė, mutacijos žinomuose su



1 pav. Demyelinizuotų plokštelių teorija [10]

Normalios uoslės sistemos anatomijos schema ir galimos uoslės disfunkcijos priežastys: A – normalus sveiko žmogaus veikimas. Sveikos jungtys tarp OE su OB ir tarp OB su OC – LOT kolateralės su LOT; B – dažniausiai pasitaikantys defektai esant Kalmano sindromui – uoslės epitelio formavimosi sutrikimas ir (ar) OSN aksonų išvesėjimas kartu su OB hipoplazija/aplazija ir LOT atrofija; C – demielinizuotų plokštelių teorija; D – mišri B ir C teorijų hipotezė – EO-OB-LOT formavimosi sutrikimai kartu su demielinizuotomis plokštelėmis. EPL – išorinis pleksiforminis sluoksnis; GL – glomerulai; LOT – šoninis uoslės laidas; M – mitralinės ląstelės; OB – uoslės stormuo, OC – uoslės žievė, OE – kvėpavimo epitelis, ON – uoslės nervas; OSN – uoslės juntamasis neuronas.

Fig. 1. The demyelinated plaques theory

Kalmano sindromo išsivystymu susijusiose genuose aptinkamos tik apie 30 % atvejų ir tai tik patvirtina, jog dar ne visi ligą lemiantys genai ir jų mutacijos yra išaiškinti [6, 7].

Taip pat yra žinoma atvejų, kai asmenų, kuriems nustatytas Kalmano sindromas, giminaičiams diagnozuojama izoliuota įgimta anosmija nesant gretutinės patologijos, o tiriant genetinę medžiagą randamos mutacijos su Kalmano sindromu asocijuotuose genuose (PROK2, PROKR2) [7].

Etiologija ir patogenezė

Žmogaus reprodukcinės sistemos vystymasis ir funkcionavimas priklauso nuo specifinių neuronų, kurie yra išsidėstę pogumburyje ir išskiria gonadotropinus atpalaiduojantį hormoną 1 (GTAH-1). Vykstant embriogenezei, šie neuronai formuojasi nosies uodžiamąjoje plokštelėje ir iš jos epitelio palei uodžiamuosius nervus migruoja į pogumburio pamatinę dalį. Sutrikus šių specifinių neuronų migracijai ir įvykus mutacijoms, išskiriamas defektyvus GTAH-1 ir pasireiškia įvairaus sunkumo lytinio brendimo ir vaisingumo sutrikimai. Kita šių neuronų sutrikusios migracijos išraiška – uoslės sutrikimai.

Taigi, idiopatinis hipogonadotropinis hipogonadizmas (toliau – IHH) gali būti dviejų tipų: IHH su normosmija ir Kalmano sindromas (IHH ir hiposmijos ar anosmijos simptomų derinys) [8, 9].

Su Kalmano sindromu susiję genai ir paveldėjimo būdai (šiuo metu žinomi):

- su X chromosoma asocijuotas (genas *KAL-1*);
- autosominis dominantinis (genai *FGF8*, *FGFR1*, *FGF17*, *CHD7*, *SEMA3A*, *WDR11*);
- kompleksinis (*FLRT3*, *HS6ST1*);
- autosominis recesyvusis (*DUSP6*, *IL17AD*, *SPRY4*);
- autosominis dominantinis ir autosominis recesyvusis (*PROK2*, *PROKR2*);
- digenetinis (*NELF* kartu su *HS6ST1* ir *FGFR1*).

Klinikiniai požymiai

- Hipogonadizmas.

Pacientai, sergantys Kalmano sindromu, gali neturėti jokių simptomų iki lytinio brendimo, tačiau kai kuriais atvejais nuo pat gimimo matomi ryškūs hipogonadizmo fenotipiniai požymiai.

Vyriskosios lyties naujagimiams – kriptorchizmas, sumažėjusi sėklidžių pigmentacija, mikropenis ir kt., po ly-

Lentelė. Kai kurie galimi genų pakitimai Kalmano sindromo atveju, jų pasireiškimas ir paveldėjimas [11–14].

Table. Some possible genetic changes in Kallmann syndrome, their manifestation and inheritance

Genas	Lokusas	Geno produktas	Funkcija	Klinikinis fenotipas	Paveldėjimo būdas
<i>KAL-1</i> (<i>KS-1</i>)	Xp22.3	Anosminas 1	GTAH ir uoslės neuronų migracija	Kalmano sindromas ar normosmija su IHH; vienusė inksto agenezė, sinkinezė	Su X chromosoma susijęs
<i>FGF8</i> (<i>KS-6</i>)	10q24	Fibroblastų augimo faktorius 8	Už GTAH išskyrimą atsakingų neuronų migracija	Kalmano sindromas ar normosmija su IHH; lūpos ir gomurio nesuaugimas	Autosominis dominantinis
<i>FGFR1</i> (<i>KS-2</i>)	8p11.22	Fibroblastų augimo faktoriaus receptoriaus	Už GTAH išskyrimą atsakingų neuronų migracija	Kalmano sindromas ar normosmija su IHH	Autosominis dominantinis
<i>FGF 17</i>	8p2.3	Fibroblastų augimo faktorius 17	Už GTAH išskyrimą atsakingų neuronų migracija	Kalmano sindromas ar normosmija su IHH	Autosominis recesyvusis, autosominis dominantinis
<i>FLRT3</i>	20p12.1	FLRT baltymas 3	Sąveikauja su FGFR	Kalmano sindromas	Kompleksinis
<i>DUSP6</i>	12q21.33	DUSP inhibitorius	Inhibuoja MAPK kelią	Kalmano sindromas	Autosominis recesyvusis
<i>IL17RD</i>	3p14.3	Interleukino 17 receptoriaus	Ankstyvos stadijos GTAH specifikacija	Kalmano sindromas	Autosominis recesyvusis
<i>SPRY4</i>	5q31.3	Su FGFR sąveikaujantis homologas	Inhibuoja MAPK kelią	Kalmano sindromas	Autosominis recesyvusis
<i>CHD7</i> (<i>KS-5</i>)	8q12.1-q12.2	Chromatiną remoduliuojantis faktorius	–	Kalmano sindromas ar normosmija su IHH; CHARGE sindromas	–
<i>SEMA3A</i>	7q21.11	Semaforinas 3A	GTAH neuronų aksonų kelio radimas	Kalmano sindromas	Autosominis dominantinis
<i>PROK2</i> (<i>KS-3</i>)	3p21.1	Prokineticinas 2	GTAH neuronų migracija	Kalmano sindromas ar normosmija su IHH; nutukimas, epilepsija, miego sutrikimai, fibrozinė displazija, sinkinezė	Autosominis recesyvusis, autosominis dominantinis
<i>PROKR2</i> (<i>KS-4</i>)	20p13	PROK receptoriaus	–	Kalmano sindromas ar normosmija su IHH	–
<i>NELF</i>	9q34.3	Nazoembrioninis LHRH faktorius	GTAH neuronų migracija	Kalmano sindromas ar normosmija su IHH	Digeninis modelis (susijęs su <i>FGFR1</i> ir <i>HS6ST1</i>)
<i>WDR11</i>	10q	WDR baltymų šeima	Neuronų vystymasis	Kalmano sindromas ar normosmija su IHH	Autosominis dominantinis
<i>HS6ST1</i>	2q21	Heparansulfato-6-O sulfotransferazės HS modifikatoriaus	Reguliuoja neuronų šakojimąsi	Kalmano sindromas ar normosmija su IHH	Kompleksinis

Santrumpos: GTAH – gonadotropinus atpalaiduojantis hormonas, IHH – idiopatinis hipogonadotropinis hipogonadizmas, FGFR – fibroblastų augimo faktoriaus receptoriaus, DUSP – DUAL specifinė fosfatazė, MAPK – mitogeno aktyvuota proteinkinazė, LHRH – liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojantis hormonas.

tinio brendimo – sumažėjęs libido, erektilinė disfunkcija, sumažėjusi raumenų jėga, veido ir kūno plaukuotumo sumažėjimas ar nebuvimas, lytinio brendimo nebuvimas arba vėlavimas.

Moterims pasireiškia po lytinio brendimo. Būdinga amenorėja ir dispareunija sutrikęs krūtų išsivystymas, lytinio brendimo nebuvimas arba vėlavimas [5, 15].

- Anosmija / hiposmija.
- Eunochoidinės skeleto proporcijos (viršutinės kūno dalies nuo galvos iki gaktos ir apatinės kūno dalies nuo gaktos iki pėdų santykis mažesnis nei 1:1).

- Kiti fenotipiškai būdingi su Kalmano sindromu siejami simptomai (lūpos ir gomurio nesuaugimas, klausos pablogėjimas, neurosensorinis kurtumas, dantų, inkstų agenezė, koloboma, galūnių vystymosi anomalijos, kraniofacialiniai apsigimimai, igimta širdies liga) [16, 17].

Diagnostika

Kalmano sindromas yra diagnozuojamas įvertinus anamnezę, klinikinius simptomus, laboratorinių, genetinių ir instrumentinių tyrimų duomenis.

Anamnezė: uoslės sutrikimai, lytinio brendimo atsilikimas, galimi etiologiniai veiksniai, trukmė.

Laboratoriniai tyrimai:

- testosterono (sumažėjusi koncentracija po lytinio brendimo);
- estradiolio (sumažėjusi koncentracija po lytinio brendimo);
- liuteinizuojančio hormono ir folikulus stimuliuojančio hormono (šių hormonų koncentracija yra sumažėjusi arba ties žemutine normos riba);
- serumo elektrolitų (Kalmano sindromo atveju norma, esant IHH būdinga hiponatremija ir hiperkalemija – diferencinei diagnostikai);
- feritino (IHH dėl hemochromatozės padidėjęs);

- žmogaus choriono gonadotropino (norint atmesti kitas amonorejos priežastis);

- kitų ligų diferencinei diagnostikai dar tiriama tireotropinis hormonas, tiroksinas, insulinas, į insuliną panašus augimo faktorius, kortizolis.

Instrumentiniai tyrimai:

- priekinė rinoskopija, nosies endoskopija (negenetinėms uoslės sutrikimo priežastims atmesti);

- neurologo ar psichiatro konsultacijos (išryškėjusiems neurologiniams ar psichiatriniais sindromams diferencijuoti);

- kokybiniai uoslės testai (standartizuoti testai dažniausiai atliekami su kavos, citrinos, vynuogių, česnakų ir kitais kvapais; tarptautiniai uoslės testai – butanolio slenksčio testas, Pensilvanijos uoslės identifikavimo testas, tarpkultūrinis uoslės identifikacijos testas, uoslės lazdelės ir kt.) [18];

- olfaktometrija, elektroolfaktograma, uoslės sukeltieji potencialai.

Radiologiniai tyrimai:

- galvos ir prienosinių ančių magnetinio rezonanso tyrimas (Kalmano sindromui būdingas nepakitęs pagumburis ir hipofizė, bet 75 % sutrikimą turinčių pacientų yra nenormaliai išsivysčiusi uoslės sistema – uoslės stormens ar kitų uoslės anatominių struktūrų agenezė [19];

- Kiti radiologiniai tyrimai naudojami diferencinei arba komplikacijų diagnostikai (širdies echokardiograma, inkstų ultragarsinis tyrimas, kaukolės tankio matavimas etc.).

Genetiniai tyrimai

- Nustatomi pakitę genai.

GYDYMAS**Medikamentinis gydymas**

Visi pacientai, kuriems po vaisingo amžiaus yra Kalmano sindromas ir idiopatinis hipogonadotropinis hipogonadizmas, yra kandidatai gydyti pakaitine hormonų terapija. Daugeliu atvejų normaliai pogumburio, hipofizės ir lytinių liaukų funkcijai atkurti užtenka egzogeninio GnRH, skirimo fiziologiniu režimu [20]. Tradiciškai gydymas tęsiamas visą gyvenimą, bet apie 10 % atvejų pasitaiko savaiminis pagerėjimas [21].

Gydymas žmogaus choriono gonadotropinu (hCG) yra veiksmingas skatinant lytinių požymių vystymąsi ir gali būti pranašesnis nei pakaitinis gydymas testosteronu. Būtina reguliariai matuoti sėklidžių tūrį ir hormonų, įskaitant serumo inhibino B ir gonadotropinų, kieki, kad būtų laiku nustatytas GnRH trūkumas [22].

Chirurginis gydymas

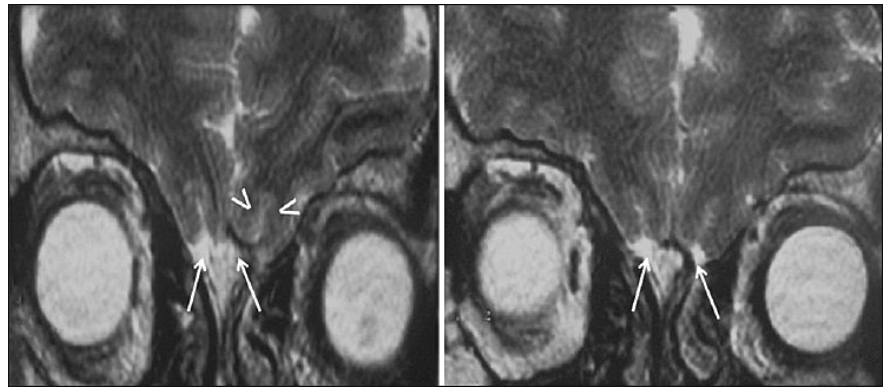
Jei pakaitinė hormonų terapija nepakankamai veiksminga vaisingumui atkurti, gali būti sėkmingai naudojamos pagalbinės reprodukcinės technologijos: apvaisinimas *in vitro*, zigotos ar gametos perkėlimas į gimdą.

Chirurginis gydymas taip pat taikomas esant įgimtai širdies ydai, gomurio nesuaugimui ar kitoms su Kalmano sindromu susijusioms patologijoms koreguoti.

Pacientams, kuriems Kalmano sindromą lydi osteoporozė, svarbu vartoti kalcio ir vitamino D papildus bei riboti fizinį aktyvumą.

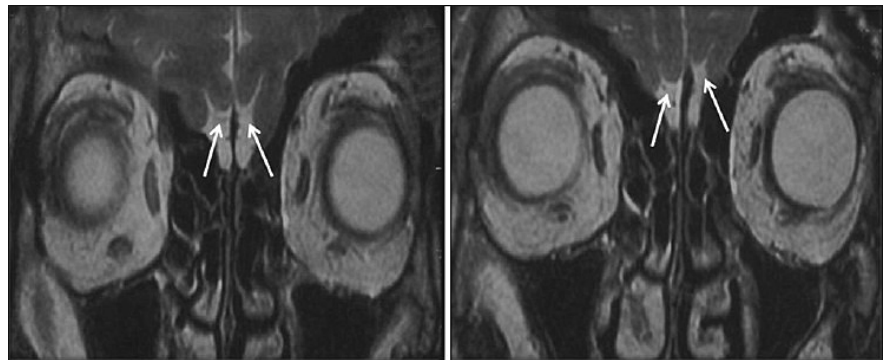
IŠVADOS

Kalmano sindromas – tai retas sutrikimas, apibūdinamas kaip įgimtas hipogonadotropinis hipogonadizmas, lydi-



2 pav. Magnetinio rezonanso vaizdas, koronarinis pjūvis, T2 seka, vaizdas per priekinę duobę. Uoslės stormenų nėra, o kairioji uoslės vaga hipoplaziška.

Fig. 2. Coronal T2-weighted MR image through the anterior fossa. Olfactory bulbs are absent, and the left olfactory sulcus is hypoplastic.



3 pav. Magnetinio rezonanso vaizdas (frontalinis pjūvis, T2 seka), rodantis nenormalią uoslės anatomiją – uoslės stormens nebuvimą. Uoslės vaga, tiesusis vingis ir vidurinis orbitinis vingis normalūs.

Fig. 3. Coronal T2 images through the frontal lobes demonstrate abnormal anatomy with absence of the olfactory bulbs. Olfactory sulcus, the gyrus rectus, and medial orbital gyrus are normal.

mas dėl uodžiamosios stormens aplazijos ar sutrikusio uodžiamųjų ląstelių signalų perdavimo mechanizmo sumažėjusios ar visai išnykusios uoslės. Genetines anosmijos priežastis nustatyti yra sudėtinga dėl didelės genetinių mutacijų įvairovės, lemiančios sutrikimo išsivystymą, tačiau diagnozavus sutrikimą ankstyvame amžiuje gydymas yra prasmingas ir efektyvus bei užtikrina galimybę išvengti komplikacijų.

KLINIKINIS ATVEJIS

Paciento (4 metų berniukas) tėvai kreipėsi į VU Vaikų ligoninės ausų, nosies, gerklės ligų gydytoją dėl sutrikusios vaiko uoslės.

Nusiskundimai. Tėvai pastebėjo, jog vaikas nereaguoja į jokių kvapų (česnakų, citrusinių vaisių ir kt.) net ir prikišus labai arti nosies.

Anamnezė. Trečias vaikas šeimoje, nėštumo eiga sklandi, gimė laiku, išnešiotas, natūraliais gimdymo takais. Gimimo svoris 3,7 kg, ūgis 51 cm, Apgar skalės balai 9/9. Vaiko psichomotorinė ir fizinė raida atitinka amžių bei lytį. Kitų organų sistemos – be pa-

tologijos. Alergijas neigia. Skiepytas pagal planą. Buvusi operacija – adenoidektomija.

Iš šeimos anamnezės žinoma, jog paciento tėvui paauglystėje buvo įtartas Kalmano sindromas, tačiau tuo metu nebuvo galimybės jo genetiškai patvirtinti. Tėvas gydytas pakaitine hormonų terapija, šiuo metu sakosi esąs sveikas, vaistų nevartoja. Paciento broliui ir seseriai bei kitiems artimiems giminaičiams uoslės sutrikimų nėra.

Apžiūra. Ūgis 100 cm, svoris 15 kg, galvos apimtis 47 cm. Taisyklingo, normosteninio kūno sudėjimo. Mikroretrognatija. Kitų vystymosi ydų, mikroanomalijų nėra.

Preliminari diagnozė – įgimtas hipogonadotropinis hipogonadizmas ir anosmija: Kalmano sindromas.

Pacientas konsultuotas VULSK Žmogaus genetikos centre. Genealogija neinformatyvi, Kalmano sindromas nebuvo patvirtintas, tačiau neatmesta jo buvimo galimybė, nes sindromo išsivystymą lemia daug genų ir ne visus juos įmanoma ištirti. ♦

Gauta: 2018 02 14
Priimta spaudai: 2018 03 12

Summary

ANOSMIA. KALLMANN SYNDROME CLINICAL CASE REPORT IN LITHUANIA

Edita Dambravienė, Viktorija Kucenko, Eugenijus Lesinskas, Eglė Gradauskienė

Smell is a highly differentiated remote sensation, which has a great importance for the quality of our daily lives – emotional and social relations, compliance with personal hygiene norms, enjoyment of the environment, etc. Anosmia is a complete loss of smell (for all or certain scents) due to various causes – mechanical, acute viral infection, nose or head trauma and other less common causes. Genetical olfactory disorder is diagnosed for approximately only 4–6% people. The most common cause is the Kallmann syndrome. Kallmann syndrome is a rare dis-

order characterized as congenital hypogonadotropic hypogonadism, accompanied by olfactory bulb aplasia or impaired cytotoxic signal transmission. Genetic anosmia is difficult to detect due to the wide variety of genetic mutations that determine the development of the disorder, but in the early diagnosis of the disorder, treatment is meaningful and effective, and the possibility of complication prevention is ensured.

The aim of the present work was to review the most common causes of genetic olfactory dysfunction, present the situation

in Lithuania and the clinical case of anosmia in the VU Children's Hospital. Use of working methods – search for relevant literature has been done in PubMed, Medscape, Cochrane Library in medical databases and specialized Google Scholar information search and a clinical case description from VU Children's Hospital. Attention is drawn to the complex inheritance of Kallmann syndrome as well as a wide range of possible genetic changes, non-specific clinical features that often complicate diagnosis of olfactory disturbances.

Keywords: olfactory, smelling, smell, olfactory disturbances, olfactory dysfunction, smelling, smell, hypogonadotropic hypogonadism, causes of hypogonadotropic hypogonadism, diagnostics of hypogonadotropic hypogonadism.

LITERATŪRA

- Krusemark EA, Novak LR, Gitelman DR, Li W. When the sense of smell meets emotion: anxiety-state-dependent olfactory processing and neural circuitry adaptation. *J Neurosci* 2013; 33(39): 15324–32.
- Lesinskas E. Ausų, nosies ir gerklės ligos. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2014; p. 235–7.
- Fornazieri MA, Borges BBP, Bezerra TFP, Pinna FR, Voegels RL. Main causes and diagnostic evaluation in patients with primary complaint of olfactory disturbances. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014; 80(3): 202–7.
- Orphanet: Kallmann syndrome [Internet]. [cited 2018 Feb 9]. Available from: [www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3249&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Kallmann-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Kallmann-syndrome&title=Kallmann-syndrome&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3249&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Kallmann-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Kallmann-syndrome&title=Kallmann-syndrome&search=Disease_Search_Simple)
- Kallmann syndrome and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: background, pathophysiology, epidemiology. 2017 Jun 21 [cited 2018 Jan 30]; Available from: emedicine.medscape.com/article/122824-overview#a6
- Ha J-H, Lee S, Kim Y, Moon JI, Seo J, Jang J-H, et al. Kallmann syndrome with a Tyr113His PROKR2 mutation. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(35): e7974.
- Monnier C, Dodé C, Fabre L, Teixeira L, Labesse G, Pin J-P, et al. PROKR2 missense mutations associated with Kallmann syndrome impair receptor signalling activity. *Hum Mol Genet* 2009; 18(1): 75–81.
- Barraud P, St John JA, Stolt CC, Wegner M, Baker CVH. Olfactory ensheathing glia are required for embryonic olfactory axon targeting and the migration of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biol Open* 2013; 2(7): 750–9.
- Garaffo G, Provero P, Molineris I, Pincioli P, Peano C, Battaglia C, et al. Profiling, bioinformatic, and functional data on the developing olfactory/GnRH system reveal cellular and molecular pathways essential for this process and potentially relevant for the Kallmann syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 203.
- Garcia-Gonzalez D, Murcia-Belmonte V, Clemente D, De Castro F. Olfactory system and demyelination. *Anat Rec* 2013; 296(9): 1424–34.
- Miraoui H, Dwyer AA, Sykiotis GP, Plummer L, Chung W, Feng B, et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Hum Genet* 2013; 92(5): 725–43.
- Choy CT, Kim H, Lee J-Y, Williams DM, Palethorpe D, Fellows G, et al. Anosmin-1 contributes to brain tumor malignancy through integrin signal pathways. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(1): 85–99.
- Chung WCJ, Matthews TA, Tata BK, Tsai P-S. Compound deficiencies in multiple fibroblast growth factor signalling components differentially impact the murine gonadotrophin-releasing hormone system. *J Neuroendocrinol* 2010; 22(8): 944–50.
- Miraoui H, Dwyer A, Pitteloud N. Role of fibroblast growth factor (FGF) signaling in the neuroendocrine control of human reproduction. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 346(1–2): 37–43.
- Laitinen E-M, Tommiska J, Sane T, Vaaralahti K, Toppari J, Raivio T. Reversible congenital hypogonadotropic hypogonadism in patients with CHD7, FGFR1 or GNRHR mutations. *PLOS ONE* 2012; 7(6): e39450.
- Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism* 2017 Nov 3; [cited 2018 Jan 30]. Available from: [www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(17\)30300-1/fulltext](http://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(17)30300-1/fulltext)
- Della Valle E, Vezzani S, Rochira V, Granata ARM, Madeo B, Genovese E, et al. Prevalence of olfactory and other developmental anomalies in patients with central hypogonadotropic hypogonadism. *Front Endocrinol [Internet]*. 2013; 4 [cited 2018 Feb 13]. Available from: www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2013.00070/full
- Disorders of taste and smell: Introduction and background, anatomy and physiology, etiology of smell and taste disorders [Internet]. [cited 2018 Jan 30]. Available from: emedicine.medscape.com/article/861242-overview#a4
- Zaghouani H, Slim I, Zina NB, Mallat N, Tajouri H, Kraiem C. Kallmann syndrome: MRI findings. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(7): 142.
- Balasubramanian R, Crowley WF. Isolated gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993 [cited 2018 Jan 30]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1334
- Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 2007; 357(9): 863–73.
- Pierzchlewska MM, Robaczyk MG, Vogel I. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin (hCG) followed by reversal of hypogonadotropic hypogonadism in Kallmann syndrome. *Endokrynol Pol* 2017; 68(6): 692–6.