

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-

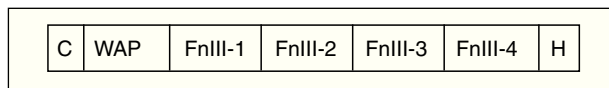


Fig 1. Estructura de la *anosmina-1*. C: región N-terminal, rica en cisteínas; WAP: dominio similar a inhibidores de proteasas y neurofisininas o whey acidic protein-like; FnIII-1, FnIII-2, FnIII-3 y FnIII-4: dominios similares a la fibronectina o fibronectina like 1 a 4; H: una región C-terminal, rica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

Algunos estudios han demostrado, no obstante, que las mutaciones en el gen *KAL-1* no tienen un papel relevante en el síndrome de Kallmann: Oliveira et al⁹ valoraron las mutaciones en el gen *KAL-1* en un grupo de pacientes con hipogonadismo hipogonadotropeo (59 con síndrome de Kallmann y 42 con hipogonadismo aislado sin anosmia). Como era previsible, los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico aislado no mostraron mutaciones, lo que indica un mecanismo etiopatológico distinto, pero, sorprendentemente, tan sólo un 12% del subgrupo de pacientes con síndrome de Kallmann presentó mutaciones en la secuencia del gen *KAL-1*, el 14% de los casos familiares y el 11% de los esporádicos. Esto indicaba que había, como mínimo, un segundo gen implicado en la patogenia del síndrome de Kallmann, tanto de casos esporádicos como familiares. A pesar de ello, este mismo estudio ratificó la gran importancia de la anosmina-1 en la migración neuronal, ya que los pacientes con mutaciones del gen *KAL-1* mostraban una secreción de lutropina (LH) totalmente apulsátil, lo que refleja un déficit total en la migración de las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas al hipotálamo; en cambio, en los casos en que el defecto parecía exclusivamente autosómico se podía observar elevaciones de LH muy débiles, lo que indicaba la presencia de alguna célula productora de hormona liberadora de gonadotropinas en el hipotálamo. Esto significaría que la anosmina-1, además de favorecer la correcta formación de los bulbos, tendría también un papel importante en la migración de las células productoras de hormona liberadora de gonadotropinas al hipotálamo. Posteriormente, Cariboni et al¹⁰ corroboraron que, en condiciones adecuadas y especialmente con heparansulfato, la anosmina-1 tenía una acción quimiotáctica específica para las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas, probablemente mediante su dominio similar a moléculas de adhesión celular. Otro estudio¹¹ también ha apuntado la poca importancia de las mutaciones en el gen *KAL-1*, en el caso de mujeres sin antecedentes familiares; en estos casos se considera que la etiología radica en mutaciones no conocidas de genes autosómicos. Finalmente, en el año 2003, Dode et al¹² describieron el gen y la correspondiente proteína implicados en la transmisión autosómica dominante del síndrome de Kallmann. A este gen se le dio el nombre de *KAL-2* o gen *FGFR1* (OMIM:147950), se encuentra en el cromosoma 8p11.2-p12, y codifica la proteína que forma el receptor número 1 del factor de crecimiento de los fibroblastos o FGF1. Los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF) están implicados en gran parte de los procesos de formación y crecimiento de los tejidos y órganos. Para la correcta estimulación de sus receptores, entre ellos el *FGFR1*, son necesarios los proteoglicanos heparansulfato; éstos producen una dimerización del receptor, lo activan y originan la activación celular vía ti-

rosincinasa. Se han descrito mutaciones en el *FGFR1* que dan tanto un exceso, en casos de cranosinostosis, como un defecto de función, como en el caso del síndrome de Kallmann por mutación del gen *KAL-2*.

Podría pues deducirse que en la correcta formación de los bulbos olfatorios y migración de las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas intervienen el *FGFR1* y la anosmina-1, con la estrecha colaboración del heparansulfato que permite tanto la dimerización del *FGFR1* como la función de la anosmina-1. Siguiendo con esta teoría, estudios recientes¹³ definen la patogenia del síndrome de Kallmann como una insuficiencia en la señal de los factores de crecimiento del fibroblasto durante la morfogénesis de los bulbos olfatorios. La anosmina-1, como ya apuntaba Hu et al¹, tendría una función de potenciación o modulación de la señal de los FGF, los cuales actuarían sobre sus receptores específicos, *FGFR1*, para modular el crecimiento axonal y la migración celular, permitiendo la correcta morfogénesis del bulbo y la posterior migración de neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas. Además sostienen que para la modulación de esta señal también sería importante la cantidad total de anosmina-1, la cual sería superior en mujeres ya que el gen *KAL-1* se escapa parcialmente de la inactivación del cromosoma X. Esto podría explicar la mayor incidencia de la enfermedad en los varones, que al tener menos cantidad de anosmina-1 serían más vulnerables a cualquier alteración en otra parte del ciclo. Los mismos autores pudieron observar, en un feto de 19 semanas con delección en el gen *KAL-1*, que las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas se acumulaban extracerebralmente y que la falta de morfogénesis del bulbo podría explicarse por la falta de un contacto estable entre las neuronas olfatorias y el telencéfalo durante la sexta semana de vida fetal. En condiciones normales el contacto adecuado de las neuronas causa una diferenciación neuroblástica a nivel del telencéfalo y una disminución local de la proliferación celular, en la zona periaxonal de la neurona olfatoria, que favorece una buena formación de los bulbos olfatorios y permite de esta forma un contacto definitivo entre las neuronas olfatorias y mitrales.

Finalmente, la complejidad de la transmisión genética, con la observación de casos autosómicos recesivos y de penetrancia variable, no permite descartar la presencia de un tercer gen implicado en el síndrome de Kallmann o hipotético *KAL-3*.

ETIOPATOGENIA DE LAS MANIFESTACIONES ASOCIADAS AL SÍNDROME DE KALLMANN

Las bases en el diagnóstico del síndrome son el hipogonadismo hipogonadotropeo y la anosmia/hiposmia. Sin embargo, a lo largo del estudio de la enfer-

medad se ha observado que los pacientes pueden tener otras manifestaciones asociadas (tabla 1).

Por un lado está el ya comentado síndrome de los genes contiguos, en el que hay una amplia delección que, además de la zona del gen que causa el síndrome de Kallmann, afecta a otra parte contigua, que incluye al gen de la ictiosis ligada al X. Generalmente, sin embargo, la enfermedad asociada no se debe a una delección contigua sino que, probablemente, se debe a la misma alteración genómica que afecta a tejido neuronal y no neuronal.

Se han relacionado los distintos síntomas asociados en función del tipo de herencia del síndrome de Kallmann: ligado al cromosoma X, autosómico dominante o autosómico recesivo. En el caso del síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X, algunos autores¹⁴ consideran que la presencia de sincinesia bimanual o de agenesia renal unilateral son patognomónicos del cuadro. Si bien algunos autores han descrito algún caso de mutación en el gen *KAL-2* en pacientes con sincinesia bimanual¹², la prevalencia sería mucho mayor en las formas ligadas al cromosoma X, con un porcentaje estimado¹⁵ del 80% en el caso de la sincinesia y de un 35% en el de la agenesia renal. Dado que el síndrome de Kallmann ligado al X se debe fundamentalmente a una mutación de la anosmina-1, se podría deducir que en órganos como el riñón la anosmina-1 es un componente importante pero no esencial para su desarrollo, y seguramente tendría que haber alguna otra alteración que explique que sólo el 35% se encuentra afectado. De hecho, ya se ha demostrado la presencia de anosmina-1 en las células renales durante el desarrollo e incluso de algunos de los factores asociados a su funcionamiento, como el factor activador del plasminógeno de tipo urocinasa⁸. En otros estudios se ha intentado encontrar una correspondencia entre la mutación del gen *KAL-1* y las malformaciones renales¹⁶; por un lado se observó una mayor prevalencia en los afectados de síndrome de Kallmann de malrotación renal e hidronefrosis, no descritas anteriormente. También se vio que algunos individuos diagnosticados de la forma ligada al cromosoma X no presentaban mutaciones del gen *KAL-1*. Finalmente, no todos los que presentaban mutaciones del *KAL* tenían alteraciones renales. Según los autores, si bien no podía descartarse que hubiera un segundo gen implicado, una posible explicación sería que estos pacientes tuviesen una mutación en las regiones promotoras del gen, en lugar de tener afectada directamente la secuencia del *KAL-1*. En cambio, dado que las alteraciones renales se consideran patognomónicas de la forma ligada al X, no es probable que genes autosómicos como el *KAL-2* tengan una gran importancia en su patogénesis.

La sincinesia bimanual, o movimientos anómalos de una extremidad que copian el movimiento voluntario de la contralateral, se debería a una hipertrofia del cuerpo calloso, seguramente con alteración de las fibras inhibitorias, y también a una hipertrofia de los

TABLA 1. Enfermedades asociadas en el síndrome de Kallmann

Sincinesia bimanual
Agenesia renal (unilateral)
Agenesia dental múltiple
Defectos en la atención espacial
Paraplejía espástica
Coloboma de iris
Pies cavos
Ataxia cerebelosa
Labio leporino
Paladar hendido
Alteraciones metacarpianas
Criptorquidia

haces corticospinales, que sería una alteración más específica de los pacientes con sincinesia¹⁷. Se podría por tanto deducir que son alteraciones del sistema nervioso central debidas probablemente a la disfunción de los FGF. Como la sincinesia se considera patognomónica de la forma ligada al X, se podría también deducir que la anosmina-1, presente en distintas zonas del sistema nervioso central durante su desarrollo⁴, tendría un papel fundamental en la correcta formación del cuerpo calloso y de los haces corticospinales.

Las alteraciones en la línea media, como el paladar hendido o el labio leporino, siempre se han relacionado con las formas de síndrome de Kallmann ligadas a genes autosómicos. Una vez conocido el gen causante de la forma autosómica dominante de la enfermedad, varios estudios^{12,18} han tratado de relacionar las mutaciones del gen *KAL-2* con los síndromes asociados. Se vio que los pacientes que presentaban paladar hendido, labio leporino, sincinesia bimanual, agenesia dental múltiple, coloboma de iris, alteraciones del cartílago nasal o fusión de metacarpianos tenían distintas alteraciones en el gen *KAL-2*; en cambio, los pacientes con mutación del gen *KAL-1* solamente presentaban sincinesia bimanual y/o agenesia renal unilateral.

RESUMEN

Está demostrado que 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, origen de las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas y olfatorias. Para que todo el proceso se dé correctamente ha de intervenir un complejo molecular que acabará estimulando unos factores de crecimiento de fibroblastos o FGF; la activación de su receptor específico FGFR iniciará una cadena de reacciones intracelulares dependientes de tirosinasa, que producirá una acción de estimulación celular. En este complejo destaca la anosmina-1, una proteína con dominios similares a la fibronectina y a las proteasas que, en presencia en el medio de heparansulfato y de factor activador del plasminógeno de tipo urocinasa, permite la lisis de la matriz extracelular, la estimulación de los factores de crecimiento y una acción quimiotáctica específica so-

bre las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas.

Los factores de crecimiento permiten la elongación axonal y el establecimiento de sinapsis entre neuronas olfatorias y neuronas mitrales, formando de esta manera los bulbos olfatorios. La correcta formación de la estructura olfatoria permitirá la posterior migración hacia el hipotálamo de las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas, probablemente mediante una acción quimiotáctica específica de la anosmina-1.

En el caso de los pacientes con síndrome de Kallmann, se ha observado alteraciones en 2 genes, aunque la diversidad y la complejidad de su transmisión indica la implicación de al menos un tercero:

El primer gen, localizado en el cromosoma X y llamado *KAL-1*, codifica la proteína anosmina-1. Su alteración parece ser la causa de los casos de síndrome de Kallmann ligado al X de transmisión familiar y de algunos esporádicos. En todo caso, se ha observado que la mutación del gen *KAL-1* no es muy frecuente, lo que evidencia que en la enfermedad intervienen otros factores.

El segundo gen está situado en el cromosoma 8 y explicaría las transmisiones autosómicas dominantes de la enfermedad y la mayoría de los casos esporádicos. Este gen, llamado *KAL-2*, codifica el receptor de los factores de crecimiento de los fibroblastos o *FGFR1*.

Parece que tanto la anosmina-1 como el *FGFR1* intervienen en el proceso de formación de los bulbos y de la migración de las neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas. En el caso de alteraciones en alguno de estos factores se observa, fundamentalmente, una alteración en el contacto entre neuronas olfatorias y mitrales durante la sexta semana de vida fetal que no permite un establecimiento de las sinapsis ni la formación de los bulbos olfatorios. En consecuencia, habrá un defecto en la migración, total o parcial según el caso, de neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropinas al hipotálamo, las cuales no podrán estimular la cadena hormonal de gonadotropinas.

Por otro lado, las manifestaciones asociadas del síndrome de Kallmann 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. Se ha comprobado la presencia de anosmina-1 en diferentes zonas neuronales y extraneuronales, como el riñón, durante el proceso de embriogénesis. Parece ser que algunas manifestaciones, como la agenesia renal y la sincinesia bimanual, son prácticamente exclusivas de patrones ligados al X y de mutaciones en el gen *KAL-1*, cosa que indicaría la importancia de la anosmina-1 para su correcto desarrollo. Otras, como el labio leporino, el paladar hendido o la agenesia dental, parecen estar relacionadas con patrones de herencia autosómica y mutaciones del gen *KAL-2*, lo que indica que serían zonas donde destacaría la función del *FGFR1*.

COMENTARIO

El estudio de las bases etiopatogénicas del síndrome de Kallmann permite conocer algunos mecanismos implicados en la génesis de las estructuras embrionarias, y puede ayudar a entender mejor las causas de diferentes malformaciones fetales, tengan o no una relación directa con el síndrome de Kallmann, como el labio leporino o la agenesia renal. La implicación de factores de crecimiento y de sustancias quimiotácticas neuronales también podría tener una utilidad en el estudio de la regeneración nerviosa central, e incluso en la regeneración de tejidos extraneuronales, como por ejemplo el riñón, en el desarrollo del cual tienen importancia los factores de crecimiento asociados al síndrome de Kallmann.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hu Y, Tanriverdi F, MacColl G, Boulox PM. Kallmann's Syndrome: molecular pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35:1157-62.
2. Wray S, Grant P, Gainer H. Evidence that cells expressing luteinizing hormone-releasing hormone mRNA in the mouse are derived from progenitor cells in the olfactory placode. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:8132-6.
3. MacColl G, Bouloux R, Quinton PM. GnRH neuronal development: Insights into hypogonadotrophic hypogonadism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:112-8.
4. Maya-Nunez G, Torres L, Ulloa-Aguirre A, Zenteno JC, Cuevas-Covarrubias S, Saavedra-Ontiveros D, et al. An atypical contiguous gene syndrome: molecular studies in a family with X-linked Kallmann's syndrome and X-linked ichthyosis. *Clin Endocrinol.* 1999;50:157-62.
5. Soussi-Yanicostas N, Hardelin JP, Del Mar Arroyo-Jimenez M, Ardouin O, Legouis R, Leveilliers 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;109:1749-57.
6. Soussi-Yanicostas N, Faivre-Sarrailh C, Hardelin JP, Leveilliers 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;111:2953-65.
7. Soussi-Yanicostas N, De Castro F, Julliard A, Perfettini I, Chedotal A. Anosmin-1, defective in the X-linked form of Kallmann syndrome, promotes axonal branch formation from olfactory bulb output neurons. *Cell.* 2002;109:217-28.
8. Hu Y, Gonzalez-Martinez D, Kim SH, Bouloux PM. Cross-talk of anosmin-1, the protein implicated in X-linked Kallmann's syndrome, with heparan sulphate and urokinase-type plasminogen activator. *Biochem J.* 2004;384:495-505.
9. Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M, Hayes FJ, Valkenburg SB, Schipani E, et al. The importance of autosomal genes in Kallmann Syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1532-38.
10. Cariboni A, Pimpinelli F, Colamarino S, Zaninetti R, Piccolella M, Rumio C, et al. The product of X-linked Kallmann's syndrome gene (*KAL1*) affects the migratory activity of gonadotropin releasing hormone (GnRH)-producing neurons. *Hum Mol Genet.* 2004;13:2781-91.
11. Lee SH, Han JH, Cho SW, Lee WH, Cha KY, Lee MH. Mutation analysis of the *KAL* gene in female patients with gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Yonsei Med J.* 2004;45:107-12.

12. Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Sossi-Yanicostas N, et al. Loss-of-function mutations in *FGFR1* cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet.* 2003;33:463-5.
13. Dodé C, Hardelin JP. Kallmann syndrome: fibroblast growth factor signaling insufficiency? *J Mol Med.* 2004;82:725-34.
14. Massin N, Pecheux C, Eloit C, Bensimon JL, Galey J, Kuttann F, et al. X chromosome-linked Kallmann syndrome: clinical heterogeneity in three siblings carrying an intragenic deletion of the *KAL-1* gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 2003-8.
15. 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 (Oxf).* 2001;55:163-74.
16. Zenteno JC, Mendez JP, Maya-Nunez G, Ulloa-Aguirre A, Kofman-Alfaro S. Renal abnormalities in patients with Kallmann syndrome. *BJU Int.* 1999;83:383-6.
17. 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;52:816-22.
18. Albuissou J, Pecheux C, Carel JC, Lacombe D, Leheup B, Lapuzina P, et al. Kallmann Syndrome: 14 novel mutations in *KAL1* and *FGFR1* (*KAL2*). *Hum Mutat.* 2005;25:98-9.