



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Retro- and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with hypogonadotrophic hypogonadism[☆]



Murat Salihoglu^{a,*}, Onuralp Kurt^a, Seyid Ahmet Ay^b, Kamil Baskoy^b, Aytug Altundag^c, Muzaffer Saglam^d, Ferhat Deniz^b, Hakan Tekeli^e, Arif Yonem^b e Thomas Hummel^f

^a GATA Haydarpasa Training Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Istambul, Turquia

^b GATA Haydarpasa Training Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism, Istambul, Turquia

^c Istanbul Surgical Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Istambul, Turquia

^d GATA Haydarpasa Training Hospital, Department of Radiology, Istambul, Turquia

^e GATA Haydarpasa Training Hospital, Department of Neurology, Istambul, Turquia

^f University of Dresden Medical School, Smell & Taste Interdisciplinary Center, Department of Otorhinolaryngology, Dresden, Alemanha

Recebido em 26 de março de 2017; aceito em 31 de julho de 2017

Disponível na Internet em 20 de novembro de 2017

KEYWORDS

Olfaction;
Gustatory function;
Hypogonadotropic
hypogonadism;
Olfactory bulb

Abstract

Introduction: Idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism with an olfactory deficit is defined as Kallmann syndrome and is distinct from normosmic idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism.

Objective: Because olfactory perception not only consists of orthonasally gained impressions but also involves retronasal olfactory function, in this study we decided to comprehensively evaluate both retronasal and orthonasal olfaction in patients with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism.

Methods: This case-control study included 31 controls and 45 idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism patients. All participants whose olfactory and taste functions were evaluated with orthonasal olfaction (discrimination, identification and threshold), retronasal olfaction, taste function and olfactory bulb volume measurement. The patients were separated into three groups according to orthonasal olfaction: anosmic idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism, hyposmic idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism and normosmic idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.07.009>

[☆] Como citar este artigo: Salihoglu M, Kurt O, Ay SA, Baskoy K, Altundag A, Saglam M, et al. Retro- and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with hypogonadotrophic hypogonadism. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:630–37.

* Autor para correspondência.

E-mail: drmuratsali@gmail.com (M. Salihoglu).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Results: Discrimination, identification and threshold scores of patients with Kallmann syndrome were significantly lower than controls. Threshold scores of patients with nHH were significantly lower than those of controls, but discrimination and identification scores were not significantly different. Retronasal olfaction was reduced only in the aHH group compared to controls. Identification of bitter, sweet, sour, and salty tastes was not significantly different when compared between the anosmic, hyposmic, and normosmic idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism groups and controls. Olfactory bulb volume was lower bilaterally in all patient groups when compared with controls. The olfactory bulb volume of both sides was found to be significantly correlated with threshold, discrimination and identification scores in idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism patients.

Conclusion: 1) There were no significant differences in gustatory function between controls and idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism patients; 2) retronasal olfaction was reduced only in anosmic patients but not in orthonasally hyposmic participants, possibly indicating presence of effective compensatory mechanisms; 3) olfactory bulb volumes were highly correlated with olfaction scores in the hypogonadotrophic hypogonadism group. The current results indicate a continuum from anosmia to normosmia in idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism patients.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Olfato;
Função gustativa;
Hipogonadismo
hipogonadotrófico;
Bulbo olfatório

Função olfativa retro e ortonasal em relação ao volume do bulbo olfatório em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico

Resumo

Introdução: O hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático com déficit olfatório é definido como síndrome de Kallmann e é distinto de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático normosmico.

Objetivo: Pelo fato de a percepção olfativa não apenas consistir em impressões obtidas ortonasalmente, mas também envolver a função olfativa retronasal, neste estudo decidimos avaliar de maneira abrangente o olfato retronasal e ortonasal em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático.

Método: Este estudo caso-controle incluiu 31 controles e 45 pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático. Todos os participantes tiveram as funções olfativas e de paladar avaliadas com olfação ortonasal (discriminação, identificação e limiar), olfação retronasal, função do paladar e medida do volume do bulbo olfatório. Os pacientes foram separados em três grupos de acordo com a olfação ortonasal: hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático anosmico, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático hiposmico e hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático normosmico.

Resultados: Os escores de discriminação, identificação e limiar de pacientes com síndrome de Kallmann foram significativamente menores do que os controles. Os escores dos limiares de pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático normosmico foram significativamente menores do que os dos controles, mas os escores de discriminação e identificação não foram significativamente diferentes. A olfação retronasal foi reduzida apenas no grupo hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático anosmico em comparação com os controles. A identificação de gostos amargos, doces, azedos e salgados não foi significativamente diferente quando comparada entre os grupos e controles de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático anosmicos, hiposmicos e normosmicos. O volume do bulbo olfatório foi menor bilateralmente em todos os grupos de pacientes quando comparado com os controles. O volume do bulbo olfatório de ambos os lados foi significativamente correlacionado com os escores de limiar, discriminação, identificação em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático.

Conclusão: 1) Não houve diferenças significativas na função gustativa entre controles e pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático; 2) A olfação retronasal foi reduzida apenas em pacientes anosmáticos, mas não em participantes ortonasalmente hiposmicos, possivelmente indicou presença de mecanismos compensatórios efetivos; 3) Os volumes do bulbo olfatório foram altamente correlacionados com os escores de olfação no grupo hipogonadismo hipogonadotrófico. Os resultados atuais indicam um contínuo da anosmia à normosmia em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A secreção pulsátil de hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) do hipotálamo causa liberação das gonadotropinas hipofisárias, hormônio luteinizante (LH) e hormônio foliculogênico (FSH). O hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI) refere-se a um fenótipo de hipogonadismo evidente com baixos níveis de gonadotropinas séricas sem problemas anatômicos no eixo hipotálamo-hipófise.¹ A prevalência de HHI é estimada entre 1/4.000-1/10.000 em homens e 1/40.000 em mulheres.²

Os neurônios secretores de GnRH e os neurônios olfatórios compartilham a via de migração embriológica. Esses dois grupos de neurônios são originários do placode olfatório embrionário. Os axônios dos neurônios receptores olfativos e os neurônios secretores de GnRH migram através da placa cribriforme, na qual os axônios dos neurônios receptores olfatórios sofrem sinapse no bulbo olfatório (BO). A migração adicional de neurônios secretores de GnRH visa ao hipotálamo médio-basal, no qual a secreção de GnRH pulsátil ocorre.³ O desenvolvimento anormal do placode olfatório leva ao desenvolvimento inadequado do BO e aplasia ou hipoplasia do sulco olfatório do BO e dos tratos olfativos é frequentemente associada a anosmia.

O hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) com déficit olfativo é definido como síndrome de Kallmann (SK) e é distinto do HH normosmico. No entanto, ambas as doenças poderiam compartilhar uma etiologia genética comum.¹ Estudos mais antigos mostraram que a deleção do gene KAL1 está relacionada com a SK.^{4,5} Essa deleção causa defeitos na migração de neurônios secretores de GnRH na embriogênese. De maneira semelhante, as deleções nos genes que funcionam na via de sinalização do fator de crescimento de fibroblastos (FGF8 e FGFR1) podem causar SK. A SK também pode resultar de deleções em genes que funcionam na via de sinalização PROK2 (PROK2 e PROKR2) e na via CHD7. Essas deleções de genes também podem ser observadas em pacientes com HH normosmicos.³ Os genes que afetam a secreção de GnRH (GNRHR, TAC3, KISS1 e KISS1R) também foram encontrados em pacientes com HH hiposmicos e normosmicos. Esses estudos indicam que HH normosmico, hiposmico e anosmico têm sua base na mesma patogenia, mas diferentes expressões de genes relacionados causam variações clínicas.

A maioria dos estudos anteriores sobre pacientes com HH usou vários métodos psicofisiológicos para avaliar a função olfatória.^{3,6,7} Como a percepção olfativa não consiste apenas em impressões obtidas ortonasalmente, mas também envolve a função olfativa retronal, decidimos avaliar de maneira abrangente a olfação retronal e ortonasal. Possíveis diferenças na função gustativa dos pacientes com HH também foram investigadas.

Método

A presente investigação trata-se de um estudo caso-controle e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do Haydarpasa Training Hospital. Todos os indivíduos forneceram o consentimento informado por escrito. Os pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico foram recrutados do departamento de endocrinologia da nossa instituição e

foram selecionados consecutivamente para avaliação posterior. Foram medidas a testosterona sem soro (ng/dL), testosterona total no soro (ng/dL), globulina sérica de ligação ao hormônio sexual (nmol/L), FSH (mIU/mL) e LH (mIU/mL). Os volumes testiculares bilaterais (mL) foram avaliados com ultrassonografia escrotal. O grupo de estudo consistiu em homens com as seguintes características: 18 anos ou mais, sinais e sintomas clínicos de hipogonadismo, níveis séricos de testosterona abaixo de 100 ng/dL, níveis baixos ou normais de gonadotropinas, níveis séricos normais de outros hormônios da hipófise anterior e ausência de anomalia anatômica nas áreas hipotalâmica e hipofisária confirmada com ressonância magnética.

Teste olfativo ortonasal

O teste de olfato psicofísico foi feito com o kit de teste Sniffin' Stick comercialmente disponível, no qual os odores são apresentados através de canetas hidrográficas.⁸⁻¹⁰ Depois de abrir a tampa, cada odorante foi cheirado pelo paciente por aproximadamente três segundos. Os testes olfativos foram divididos em três partes. A primeira parte foi o teste de limiar (L), durante o qual foram apresentadas concentrações crescentes de álcool fenil-etílico. A segunda parte foi o teste de discriminação de odor (D), que consistiu em 16 tripletos com dois odores diferentes por triplete. A terceira parte foi um teste de identificação de odor (I) com 16 odores comuns; os participantes foram convidados a escolher uma das quatro opções para identificar cada odor particular. A pontuação máxima de cada teste foi de 16 e o escore composto máximo foi de 48 (escore de LDI: escores totais de limiar, discriminação e identificação). Os valores normais para o escore composto de LDI são > 30,5, com um corte entre anosmia e hiposmia em 16,5.¹¹ De acordo com seus escores de LDI, os participantes do estudo foram diagnosticados como funcionalmente anosmáticos (a partir daqui denominados "anosmicos"), hiposmicos ou normosmicos.

Teste olfativo retronal

Para o teste olfativo retronal, usou-se um teste padronizado e validado.¹² O teste inclui 20 itens e baseia-se na identificação de pós ou grânulos odorizados (p.ex., café instantâneo moído, canela ou cogumelos) apresentados na cavidade oral. As substâncias foram aplicadas na linha média da língua com varetas de plástico descartáveis. Os participantes eram livres para testar tanto estimulante quanto necessário para a identificação. Essa abordagem minimizou o problema da padronização da área de estimulação e diferenças nos tamanhos das línguas dos participantes e das cavidades orais. Em um ensaio típico, o experimentador colocaria aproximadamente 0,05g da substância de teste no meio da língua. Após a administração de cada pó, os participantes enxaguaram a boca com água da torneira. O procedimento foi autoprogramado. Cada substância foi identificada por meio de um procedimento de escolha forçada em que o participante selecionou um dos quatro itens verbais apresentados em conjunto com cada odor. O resultado do teste foi a soma do escore dos estímulos corretamente identificados (pontuação máxima 20).

Teste de função do paladar

Quatro estimulantes do paladar básicos com quatro concentrações foram usados para a avaliação do sabor. Cada estimulante foi adsorvido em tiras de papel filtro em cada concentração (doce: 0,4; 0,2; 0,1; 0,05 g/mL de sacarose, ácido: 0,3; 0,165; 0,09; 0,05 g/mL de ácido cítrico, salgado: 0,25; 0,1; 0,04; 0,016 g/mL de cloreto de sódio, amargo: 0,006; 0,0024; 0,0009; 0,0004 g/mL de cloridrato de quinina). Essas tiras de papel filtro impregnadas foram colocadas na parte anterior da língua. Antes de cada administração, a boca foi enxaguada com água destilada. As qualidades de sabor foram aplicadas de maneira aleatória, mas em ordem crescente de intensidade. Cada participante foi testado com cada sabor em cada concentração em 16 tentativas. Os pacientes foram convidados a identificar o sabor de uma lista com “doce”, “azedo”, “salgado” e “amargo” (múltipla escolha forçada). Respostas corretas foram adicionadas para um escore de paladar (pontuação máxima 16).¹³

Medição do bulbo olfatório

Os exames foram feitos com um sistema de imagem de ressonância magnética (RM) de 1,5T (Avanto, Siemens, Erlangen, Alemanha) com uma bobina de cabeça de 12 canais. As seções foram anguladas perpendicularmente à base anterior do crânio ou da placa cribiforme. Usamos a perfeição tridimensional de amostragem em T2 com aplicação de contraste aprimorada com diferentes evoluções de ângulo de inversão (Space) que cobriam os segmentos anterior e médio da base do crânio. Parâmetros da sequência tridimensional em T2 Space foram os seguintes: tempo de eco, 224 milissegundos; tempo de repetição, 1.440 milissegundos; largura de banda, 349 hertz por pixel; campo de visão 190 × 190; matriz 520 × 512; espessura da fatia, 1 mm; nenhum intervalo interfatias.

O software Syngo MMWP (Siemens Medical Solutions, Forchheim, Alemanha) foi usado para determinar o volume dos BO direito e esquerdo. As medidas de volume foram feitas por um radiologista experiente cego ao diagnóstico clínico. Antes das medidas volumétricas, foi escolhida uma imagem sagital média dos BO e os comprimentos de ambos os BO

foram medidos. Posteriormente, as medidas dos volumes dos bulbos olfatórios direito e esquerdo (VBO) foram feitas através da segmentação manual das fatias coronais por contorno manual planimétrico (superfície em pixels), em seguida todos os pixels foram adicionados e multiplicados pelos eixos x, y e z ($0,36 \times 0,37 \times 1$ número de pixels) para obter um volume em milímetros cúbicos.¹⁴

Análise estatística

A análise dos dados foi feita com o SPSS versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A distribuição normal das variáveis consideradas foi avaliada pela primeira vez com o teste de Shapiro-Wilk. Os dados são apresentados como médias $\pm$ desvios-padrão para variáveis contínuas e como número de casos para variáveis categóricas. Ao comparar dois grupos independentes, o teste *t* de Student foi usado se as variáveis contínuas fossem normalmente distribuídas e o teste U de Mann-Whitney foi usado para variáveis contínuas não distribuídas normalmente. As variáveis categóricas (proporções) foram comparadas com o teste de qui-quadrado. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com os escores de Sniffin' Stick (normosmia, hiposmia e anosmia). Além disso, para explorar a sensibilidade olfativa retronal em relação a grupo, idade, gênero, tabagismo e consumo de álcool, os dados foram submetidos à análise de variância com o modelo linear geral com comparações *post hoc* de Bonferroni. As análises correlacionais foram calculadas de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

Nosso estudo incluiu 31 controles e 45 pacientes com HHI. Os grupos não diferiram significativamente em termos de idade, sexo ou nível de escolaridade. Como esperado, os pacientes com HHI apresentaram níveis mais baixos de testosterona sem soro, testosterona sérica total, FSH, LH e volumes de testículos direito e esquerdo mais baixos (tabela 1).

Os pacientes foram separados em três grupos de acordo com os escores de LDI: grupo de HH anósmico ($n = 14$), grupo de HHI hipósmico ($n = 12$) e grupo de HHI normósmico

Tabela 1 Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes e controles^a

	Controles (n = 31)	HHI (n = 45)	Valor p
Idade (anos)	24,19 $\pm$ 3,89	23,64 $\pm$ 3,46	0,581
Educação (anos)	10,03 $\pm$ 2,80	9,84 $\pm$ 2,70	0,48
Testosterona livre de soro (ng/dL)	3,54 $\pm$ 11,17	1,79 $\pm$ 6,26	< 0,001
Testosterona total sérica (ng/dL)	113,33 $\pm$ 310,06	69,08 $\pm$ 176,15	< 0,001
SHBG (nmol/L)	27,93 $\pm$ 10,82	42,82 $\pm$ 27,23	0,018
FSH (mIU/mL)	3,53 $\pm$ 1,56	0,84 $\pm$ 1,24	< 0,001
LH (mIU/mL)	4,28 $\pm$ 2,01	2,41 $\pm$ 13,82	< 0,001
Volume testicular direito (mL)	16,02 $\pm$ 1,49	2,07 $\pm$ 1,63	< 0,001
Volume testicular esquerdo (mL)	16,11 $\pm$ 1,32	1,99 $\pm$ 1,44	< 0,001

FSH, hormônio folículo-estimulante; HHI, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático; LH, hormônio luteinizante; SHBG, globulina transportadora de hormônios sexuais; valor *p*, controles vs. HHI.

Os valores marcados em negrito são estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

^a Valores são a média e DP (desvios-padrão).

Tabela 2 Resultados de teste olfativo e de paladar de pacientes e controles

Test (média ± DP)	Anosmia (n = 14) (SK)	Hiposmia (n = 12) (SK)	Normosmia (n = 19) (HHIn)	Controles (n = 31)	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆
Limiar	2,57 ± 0,72	6,54 ± 0,82	7,82 ± 0,42	8,69 ± 1,21	< 0,001	< 0,001	0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Discriminação	3,71 ± 0,91	8 ± 0,74	12,89 ± 0,88	13,45 ± 1,06	< 0,001	< 0,001	0,07	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Identificação	4,93 ± 1,14	9,42 ± 0,67	13,58 ± 0,84	13,52 ± 1	< 0,001	< 0,001	0,75	< 0,001	< 0,001	< 0,001
LDI	11,21 ± 2,46	23,96 ± 1,62	34,24 ± 1,41	35,66 ± 2,09	< 0,001	< 0,001	0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Amargo	3,36 ± 0,5	3,42 ± 0,51	3,42 ± 0,51	3,42 ± 0,5	0,70	0,99	0,99	0,76	0,72	0,98
Doce	3,29 ± 0,61	3,25 ± 0,75	3,32 ± 0,67	3,29 ± 0,64	0,95	0,93	0,87	0,98	0,84	0,84
Salgado	3,36 ± 0,63	3,33 ± 0,65	3,37 ± 0,68	3,35 ± 0,66	0,97	0,89	0,92	0,91	0,90	0,84
Azedo	3,29 ± 0,61	3,25 ± 0,45	3,32 ± 0,58	3,32 ± 0,54	0,89	0,62	1,00	0,78	0,90	0,66
Paladar total	13,29 ± 1,82	13,25 ± 1,86	13,42 ± 1,98	13,39 ± 2,01	0,94	0,86	0,99	0,94	0,93	0,80
Retronasal	8,50 ± 3,01	16,33 ± 1,72	16,47 ± 2,44	16,84 ± 2,18	< 0,001	0,21	0,62	< 0,001	< 0,001	0,46

DP, desvios-padrão; HHIn, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático normosmico; SK, síndrome de Kallmann; valor P₁, anosmia vs. controles; valor P₂, hiposmia vs. controles; valor P₃, normosmia vs. controles; valor P₄, anosmia vs. hiposmia; valor P₅, anosmia vs. normosmia; valor P₆, hiposmia vs. normosmia.

Os valores marcados em negrito são estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

Tabela 3 Medições^a de RM de pacientes e controles

VBO (mm ³)	Anosmia (n = 14) (SK)	Hiposmia (n = 12) (SK)	Normosmia (n = 19) (HHIn)	Controles (n = 31)	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆
Direita	10,79 ± 10,09	38,88 ± 13,43	56,64 ± 8,91	65,52 ± 16,75	< 0,001	< 0,001	0,25	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Esquerda	10,43 ± 10,13	39,12 ± 13,98	56,07 ± 9,15	66,61 ± 16,06	< 0,001	< 0,001	0,03	< 0,001	< 0,001	< 0,001

DP, desvios-padrão; HHIn, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático normosmico; SK, síndrome de Kallmann; RM, ressonância magnética; valor P₁, anosmia vs. controles; valor P₂, hiposmia vs. controles; valor P₃, normosmia vs. controles; valor P₄, anosmia vs. hiposmia; valor P₅, anosmia vs. normosmia; valor P₆, hiposmia vs. normosmia.

Os valores marcados em negrito são estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

^a Valores são a média e DP (desvios-padrão).

(HHIn, $n = 19$). Os resultados dos exames olfativos (ortonasais e retronasais) e de paladar para pacientes e controles são mostrados na [tabela 2](#). Os escores de discriminação, identificação e limiar de pacientes com SK foram significativamente menores do que os dos controles. Os escores de limiar de pacientes com HHIn foram significativamente inferiores aos dos controles, mas a discriminação e os escores de identificação não foram significativamente diferentes (limiar de odor: $7,82 \pm 0,42$ vs. $8,69 \pm 1,21$, $p = 0,01$; escore LDI: $34,24 \pm 1,41$ vs. $35,66 \pm 2,09$, $p = 0,01$). A olfação retronasal foi reduzida apenas no grupo de HHIn anósmico em comparação com controles ($8,50 \pm 3,01$ vs. $16,84 \pm 2,18$, $p = 0,001$). Os grupos ortonasalmente hiposmicos e os com HHIn foram semelhantes em olfação retronasal quando comparados com os controles. A identificação de gostos amargos, doces, azedos e salgados não foi significativamente diferente quando comparada entre os grupos e controles de HHIn anósmicos, hiposmicos e normosmicos.

Não foram observados bulbos olfatórios em quatro pacientes no grupo anósmico. O VBO foi menor bilateralmente em todos os grupos de pacientes quando comparado com os controles. No entanto, o VBO direito não foi estatisticamente diferente entre o grupo de HHIn normosmico e o grupo controle ([tabela 3](#)).

O VBO de ambos os lados mostrou-se significativamente correlacionado com os escores de LDI em pacientes com HHIn (VBO-LDI direito, $r = 0,934$, $p < 0,001$; VBO-LDI esquerdo,

Tabela 4 Correlações entre escores de VBO e LDI em HHIn

Variável	Grupo HHIn ($n = 45$)	
	r^a	p^a
VBO-LDI direita	0,934	< 0,001
VBO-LDI esquerda	0,928	< 0,001

D, discriminação; HHIn, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático; I, identificação; T, limiar; VBO, volume do bulbo olfatório. Os valores marcados em negrito são estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

^a Análise de correlação de Pearson.

$r = 0,928$, $p < 0,001$) ([tabela 4](#)) ([figs. 1 e 2](#)). Foram investigados indicadores séricos de hipogonadismo, como FSH, LH, testosterona sem soro, testosterona total no soro e correlação de LDI; não foram encontradas correlações significativas.

Discussão

A olfação tem sido muito estudada em pacientes com HHIn. A alteração e diferenças do olfato são a principal descoberta na distinção entre HHIn e SK.¹⁵ Entretanto, apenas um número limitado de estudos que investigam o paladar no HHIn pode ser encontrado na literatura.^{6,16} Este estudo

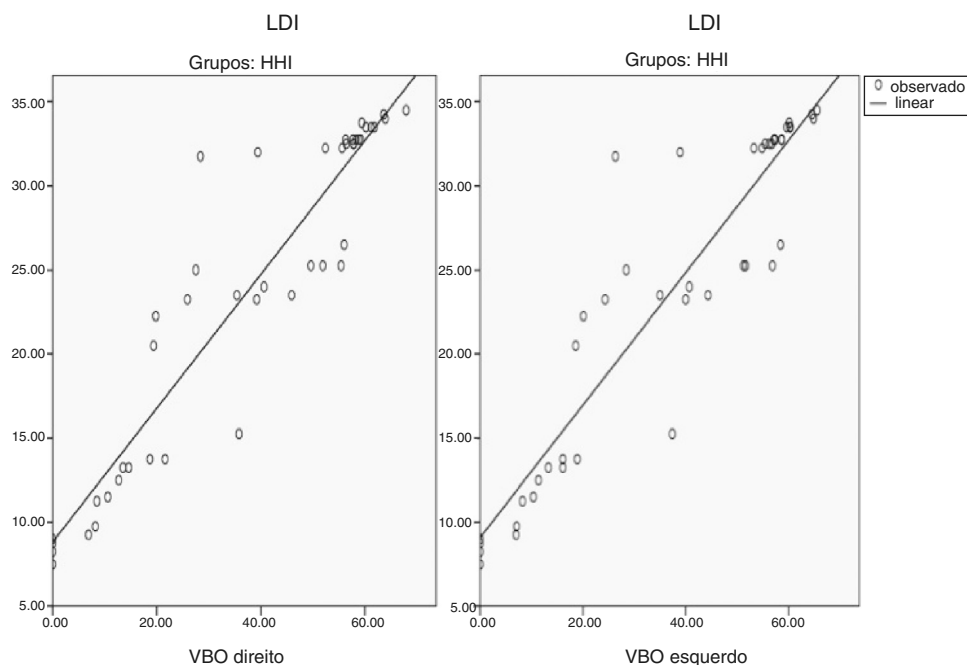


Figura 1 Correlação entre os escores de VBO (volume do bulbo olfatório) e LDI (L, limiar, D, discriminação, I, identificação) em pacientes com HHI (hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático).

é um dos primeiros que avaliam a olfação retronasal e ortonasal e o paladar simultaneamente em pacientes com HH. A categorização de pacientes como anósmicos, hipósmicos ou normósmicos foi feita de acordo com os escores de LDI para o teste Sniffin' Stick.¹¹ Cada grupo foi comparado com controles com relação ao limiar de odor, discriminação de odor e identificação de odores. Os normósmicos apresentaram escores limítrofes e de LDI mais baixos. Escores olfatórios significativamente menores, mesmo em pacientes com HH normósmicos, comparados com os controles normósmicos, podem ser devidos à expressão gradual de genes HH relacionados.

A identificação dos gostos amargo, salgado, doce e azedo foi testada entre os grupos de controle e estudo. A função do paladar não foi significativamente diferente entre os controles e qualquer um dos três subgrupos de HH. Ros et al. investigaram o olfato e o paladar nos pacientes com síndrome de Turner; eles encontraram comprometimento olfativo no grupo de estudo, mas nenhuma diferença significativa para as funções do paladar.¹⁷ Os autores explicaram o comprometimento olfativo com razões genéticas e alegaram que as alterações hormonais não tiveram efeito na função gustativa. Essa é possivelmente a razão pela qual a função do paladar foi muito similar nos grupos estudados.

O sabor é uma função complexa, intimamente relacionada com a integridade do paladar e do olfato, o que, em última instância, possibilita o reconhecimento de alimentos e a apreciação deles.^{6,18} A olfação retronasal foi investigada em nosso estudo e revelou-se significativamente menor no grupo anósmico em comparação com controles, mas nenhuma diferença significativa foi encontrada entre o grupo hipósmico e os controles. Landis et al. compararam olfação oronasal e retronasal e descobriram que uma proporção significativa de pacientes ortonasalmente

anoscópicos tinha função normal da olfação retronasal.¹⁹ O autor explicou a diferença com diferentes níveis de vulnerabilidade do epitélio olfatório anterior e posterior a danos ou processos diferentes de evocação ortonasal e retronasal de olfação. A informação olfativa ortonasal e retronasal mostrou ser processada de forma diferente em um nível cerebral.²⁰ Como o teste retronasal também incluiu estimulação gustativa (p.ex., açúcar de baunilha doce, sal de aipo salgado e pó de café amargo),^{19,20} nossos resultados podem indicar que os pacientes hipósmicos foram capazes de usar seu sistema gustativo de tal maneira que seus escores foram comparáveis com os controles. Isso pode indicar que os pacientes com HH hipósmicos desenvolvem alguns mecanismos compensatórios para compensar a diminuição da sensibilidade olfativa.

Pacientes com perda olfativa se queixam principalmente de distorção de sabor e incapacidade de identificar alimentos. No entanto, os pacientes com SK geralmente não se queixam de disfunções de sabor. Acredita-se que os anósmicos congênitos podem aprender a concentrar-se em outros aspectos dos alimentos para compensar a falta de olfação.⁶ Hasan et al. compararam quatro pacientes com SK com quatro controles com o uso de testes de olfato psicofísicos, eletrogustometria e testes para percepção de sabor.¹⁶ Eles encontraram escores de olfato mais baixos com sabor normal nos pacientes com SK, como esperado. No entanto, a percepção de sabor não é geralmente uma queixa em pacientes com SK. Valle et al. estudaram 36 pacientes com HHI e descobriram que 41,6% eram hipósmicos ou anósmicos.¹ A hipoplasia ou aplasia dos bulbos olfativos foi encontrada em 75% do grupo hipósmico/anósmico, mas em apenas 7,6% do grupo normósmico. Independentemente do estado olfativo, defeitos da linha média e perda auditiva neurosensorial ocorrem em alta frequência em pacientes com HHI, apoiam

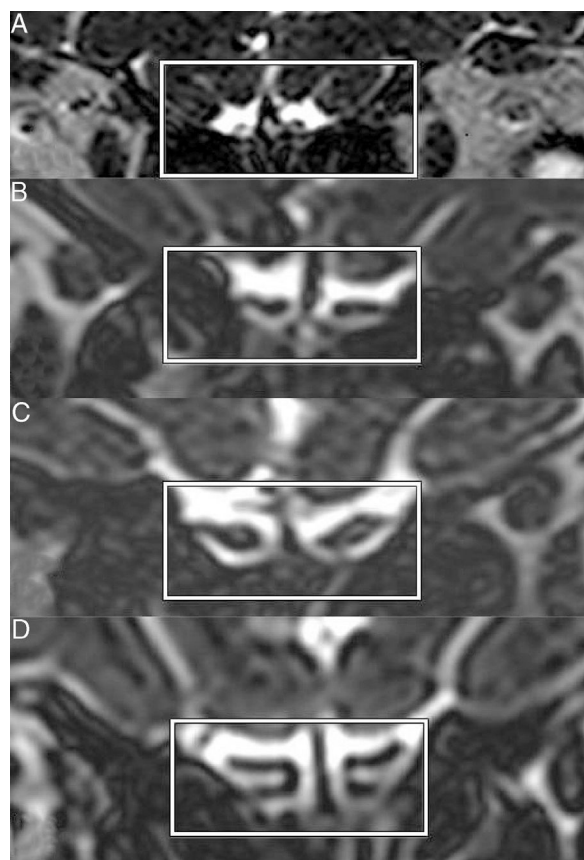


Figura 2 Imagens coronais de Space (aperfeiçoamento da amostragem pela aplicação aprimorada de contrastes com uma evolução diferente de ângulo invertido) de STIR (do inglês *short tau inversion recovery* = recuperação da inversão de tau curto) em T2 mostram bulbos olfatórios de anosmia (A), hiposmia (B), normosmia (C) e controle (D).

a ideia de que SK e HH normósmico estão em diferentes posições no espectro de desenvolvimento da mesma doença.

Vários estudos já analisaram a possível predição da função olfativa com base no VBO.²¹ Medimos VBO em ambos os lados e procuramos uma relação entre VBO e função olfativa. Os volumes de bulbo olfatório foram significativamente menores nos três grupos de estudo em comparação com os controles e encontramos boa concordância entre os escores de VBO e LDI em pacientes com HHI. A razão exata para a redução do VBO no HHIn não é conhecida. Jagtap et al. encontraram alta prevalência de anormalidades na RM em pacientes com HHIn, juntamente com aumento da frequência de hipoplasia do VBO, atrofia cerebelar bilateral, fenda labial e fenda palatina.²² Eles postularam que esses pacientes podem ter anormalidades olfativas neuroanatômicas sutis que podem não comprometer a função do aparelho olfativo (pelo menos não em uma idade mais jovem). Estudos genéticos desses pacientes forneceriam informações valiosas e podem fornecer algumas pistas sobre os motivos do menor VBO em HHIn. Anik et al. estudaram volumes de bulbos olfativos em seis pacientes com SK e observaram que a imagem de RM dos bulbos olfatórios estava fortemente correlacionada com os resultados da olfatosmetria.²³ Hudson et al. mostraram que os escores da função olfativa

de indivíduos aparentemente normósmicos estavam dentro da extremidade inferior dos intervalos normais para indivíduos controle, argumentaram uma sutil anormalidade olfativa dentro desse subgrupo.²⁴ Da mesma maneira, Vogl et al. demonstraram que uma pequena porcentagem de indivíduos aparentemente com HHIn apresentava bulbos olfatórios anormais e seus testes de olfato estavam na faixa mais baixa da distribuição normal.²⁵

Conclusão

Os principais resultados do presente estudo são os seguintes:

1) Não houve diferenças significativas na função gustativa entre controles e pacientes com HHI; 2) A olfação retrorrenal foi reduzida apenas em pacientes anósmicos, mas não em participantes ortonasalmente hipósmicos, possivelmente indicou presença de mecanismos compensatórios efetivos; e 3) os volumes do bulbo olfatório foram altamente correlacionados com os escores de olfação no grupo HH. Os resultados atuais indicam um contínuo da anosmia à normosmia em pacientes com HHI.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Della Valle E, Vezzani S, Rochira V, Granata AR, Madeo B, Genovese E, et al. Prevalence of olfactory and other developmental anomalies in patients with central hypogonadotropic hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:70.
2. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3122–7.
3. Lewkowitz-Shpuntoff HM, Hughes VA, Plummer L, Au MG, Doty RL, Seminara SB, et al. Olfactory phenotypic spectrum in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: pathophysiological and genetic implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:136–44.
4. 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;353:529–36.
5. Legouis R, Hardelin JP, Leveilliers J, Claverie JM, Compain S, Wunderle V, et al. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell*. 1991;67:423–35.
6. Maione L, Cantone E, Nettore IC, Cerbone G, De Brasi D, Maiorone N, et al. Flavor perception test: evaluation in patients with Kallmann syndrome. *Endocrine*. 2016;52:236–43.
7. Shin SJ, Sul Y, Kim JH, Cho JH, Kim GH, Kim JH, et al. Clinical, endocrinological, and molecular characterization of Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a single center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20:27–33.
8. Tekeli H, Altundag A, Salihoglu M, Cayonu M, Kendirli MT. The applicability of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a Turkish population. *Med Sci Monit*. 2013;19:1221–6.
9. Deniz F, Ay SA, Salihoglu M, Kurt O, Baskoy K, Altundag A, et al. Thyroid hormone replacement therapy improves olfaction and taste sensitivity in primary hypothyroid patients: a prospective randomised clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124:562–7.

10. Baskoy K, Ay SA, Altundag A, Kurt O, Salihoglu M, Deniz F, et al. Is There any effect on smell and taste functions with levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism? *PLOS ONE*. 2016;11:e0149979.
11. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:237–43.
12. Salihoglu M, Altundag A, Cayonu M, Tekeli H. An investigation of retronasal testing of olfactory function in a Turkish population. *Med Sci Monit*. 2014;20:569–76.
13. Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T, et al. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". *Rhinology*. 2003;41:2–6.
14. Saglam M, Salihoglu M, Tekeli H, Altundag A, Sivrioglu AK, Cayonu M. Is there an association between olfactory bulb volume and the Keros type of fossa olfactoria? *J Craniofac Surg*. 2014;25:1273–6.
15. Forni PE, Wray S. GnRH, anosmia and hypogonadotropic hypogonadism – where are we? *Front Neuroendocrinol*. 2015;36:165–77.
16. Hasan KS, Reddy SS, Barsony N. Taste perception in kallmann syndrome, a model of congenital anosmia. *Endocr Pract*. 2007;13:716–20.
17. Ros C, Alobid I, Centellas S, Balasch J, Mullol J, Castelo-Branco C. Loss of smell but not taste in adult women with Turner's syndrome and other congenital hypogonadisms. *Maturitas*. 2012;73:244–50.
18. Schiffman SS. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA*. 1997;278:1357–62.
19. Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A, Bende M, Mueller CA, Nordis S. Taste Strips – a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol*. 2009;256:242–8.
20. Small DM, Gerber JC, Mak YE, Hummel T. Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron*. 2005;47:593–605.
21. Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2009;47:3–9.
22. Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Nair S, Bukan A, Sankhe SS, et al. An objective olfactory evaluation and its correlation with magnetic resonance imaging findings in Asian Indian patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Pract*. 2013;19:669–74.
23. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Güleriyüz H, Güdücü Ç, Öñiz A, et al. Olfactory dysfunction in children with Kallmann syndrome: relation of smell tests with brain magnetic resonance imaging. *Hormones (Athens)*. 2015;14:293–9.
24. Hudson R, Laska M, Berger T, Heye B, Schopohl J, Danek A. Olfactory function in patients with hypogonadotropic hypogonadism: an all-or-none phenomenon? *Chem Senses*. 1994;19:57–69.
25. Vogl TJ, Stemmler J, Heye B, Schopohl J, Danek A, Bergman C, et al. Kallman syndrome versus idiopathic hypogonadotropic hypogonadism at MR imaging. *Radiology*. 1994;191:53–7.