

Papel de la eminencia talámica, el sistema olfativo principal y el sistema olfativo accesorio en la maduración sexual del encéfalo y las manifestaciones clínico-morfológicas del síndrome de Kallmann

Leandro Castañeyra-Ruiz^{1,3}, Nélica Rancel-Torres¹, María Castañeyra-Ruiz², Juan M. González-Toledo¹, Marina Gutiérrez-Vilar¹, Julio A. Hernández-García¹, Patricia Hernández-Gutiérrez¹, Clara Blasco-Igual⁴, Francisco J. Pérez-Moltó^{5*}, Ibrahim González-Marrero^{1*}

¹Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, La Laguna, Tenerife. Islas Canarias. España.

²Departamento de Prehistoria, Arqueología, Antropología e Historia Antigua. Universidad de La Laguna. Tenerife. Islas Canarias. España.

³Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, La Laguna, Tenerife. Islas Canarias. España

⁴Departamento de Fisioterapia, Universidad de Valencia. España.

⁵Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Universidad de Valencia. España.

*Correspondencia: Francisco.J.Perez@uv.es; igonzale@ull.es.

Recibido 27-October-2014; revisado 17-September-2014; aceptado 24-September-2014.

Resumen

Papel de la eminencia talámica, el sistema olfativo principal y el sistema olfativo accesorio en la maduración sexual del encéfalo y las manifestaciones clínico-morfológicas del síndrome de Kallmann.

El desarrollo de sistema olfativo y la diferenciación sexual del encéfalo, tanto en el hombre como en los animales, están estrechamente relacionados. Actualmente, se describe la imbricación entre la formación del sistema olfativo principal y la migración de las neuronas que sintetizan la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRF). Estas neuronas GnRF se desplazan por los nervios olfatorios, desde la parte medial del epitelio nasal al bulbo olfatorio, continúan por el encéfalo rostral hasta alcanzar el hipotálamo anterior. Por otro lado, el síndrome de Kallmann es un trastorno genético en el cual se combina el hipogonadismo hipogonadotrópico y la anosmia. El hipogonadismo se caracteriza por la ausencia o reducción de los niveles de hormona liberadora de gonadotropinas y la anosmia la aplasia del bulbo olfatorio. En esta revisión se analizan las estructuras responsables de la maduración del sistema olfativo principal y accesorio, la diferenciación sexual del encéfalo y su relación con todas las manifestaciones clínicas y morfológicas del síndrome Kallmann.

Palabras clave: Maduración sexual del encéfalo, sistemas olfatorio principal y accesorio, síndrome de Kallmann

Summary

Role of the thalamic eminence, the main olfactory system and the accessory olfactory system in the sexual maturation of the brain and the clinic-morphological manifestations of Kallmann syndrome.

The olfactory system development and brain sexual maturation, in man and animals, are closely related. Currently the overlap between the formation of the olfactory system and the migration of neurons that synthesize gonadotropin-releasing hormone (GnRF) are described. The GnRF neurons migrate from the medial portion of the nasal epithelium through the olfactory nerves and the main olfactory bulb to the anterior hypothalamus. Furthermore, Kallmann syndrome (KS) is a genetic disorder in which combines hypogonadotropic hypogonadism and anosmia. Hypogonadism is characterized by the absence or reduced levels of gonadotropin-releasing hormone and anosmia is due to aplasia of the olfactory bulb. The basic clinical manifestations of KS are: anosmia and the absence of puberty. The structures responsible for the maturation of the main and accessory olfactory systems, the sexual differentiation of the brain and its relationship with all the clinical manifestations of Kallmann syndrome are analyzed in this review.

Key words: Encephalic sexual maturation, main and accessory olfactory systems, Kallmann syndrome.

Introducción

La maduración del sistema olfativo y la diferenciación sexual del encéfalo radica básicamente en la diferenciación del bulbo olfatorio principal (BOP), el bulbo olfatorio accesorio (BOA), el tubérculo olfatorio, la corteza entorrinal, la corteza piriforme, el complejo amigdalino e hipocampo y el hipotálamo anterior. En dicha diferenciación juegan un papel muy importante la situación hormonal y el sexo biológico celular, durante el periodo del desarrollo que va desde la edad perinatal hasta la pubertad [3,22,41]

En el hipotálamo anterior destacamos el órgano vasculoso de la lámina terminalis (OVLT) y el área preóptica medial (APM). El APM, el OVLT, el BOP y el BOA parte anterior tienen su origen en el epitelio nasal alto y en el encéfalo anterior [38], sin embargo la parte posterior del bulbo olfatorio accesorio (BOAp) y la amígdala cerebral (AC) provienen de la eminencia talámica, concretamente del borde diencefálico-telencefálico [24]. Sin embargo, la mayor parte de las manifestaciones clínicas del síndrome de Kallmann (SK) son la consecuencia del hipogonadismo hipogonadotrópico y la agenesia del bulbo olfatorio [42], lo que se traduce en la falta de la maduración sexual y la anosmia o la hiposmia, precisamente la presencia de la hiposmia o anosmia es esencial para el diagnóstico del SK. Si no se instaura un tratamiento, los resultados del síndrome de Kallmann son, la aparición de atrofia muscular, la osteoporosis y otras manifestaciones eunucoideas, como consecuencia de la deficiencia de testosterona a largo plazo. Otros trastornos que se describen son: el micro pene, la criptorquidia, la sincinesia, la agenesia renal unilateral y el pie cavo. La incidencia aproximada del síndrome de Kallmann en los hombres es de 1:8.000 y de 1:40.000 en las mujeres [16,17]. En esta revisión se estudia la relación que existe entre el desarrollo del sistema olfativo, la maduración sexual del encéfalo y las manifestaciones clínico morfológicas del síndrome de Kallmann.

Bulbo olfatorio principal y Bulbo olfatorio accesorio.

El sistema olfatorio (SO) participa, además de en la percepción de los olores en todos sus matices, en los comportamientos reproductivos, agresivos y defensivos. Dentro del SO destacamos el bulbo olfatorio que se divide en dos partes: el bulbo olfatorio principal (BOP) y el bulbo olfatorio accesorio (BOA). El Bulbo olfatorio principal procede del rinencéfalo (Fig. 1 A, B M), pero el BOA es una unidad independiente que se encuentra por encima del bulbo olfativo principal (BOP), posee inervación sensorial que procede del órgano vomeronasal en roedores. Anatómicamente y funcionalmente, el BOA parece tener dos partes distintas: el bulbo olfatorio accesorio anterior (BOAa) y el bulbo olfatorio accesorio posterior

(BOAp). El BOAa tiene el mismo origen rostral que el del BOP (Fig 1 A, B M) e interviene en el comportamiento reproductivo, en cambio el BOAp tiene un origen más caudal en la eminencia talámica, en borde diencefálico-telencefálico (Fig. 1B C, D) y actúa mediando en la conducta defensiva, agresiva y sexual [4,24,31].

Hipotálamo. OVLT y APM

El órgano vasculoso de la lámina terminalis (OVLT) se encuentra en la parte más anterior del hipotálamo preóptico [5,7,43] y pertenece a los llamados órganos circunventriculares [23] que son diferenciaciones del revestimiento ependimario del tercer y cuarto ventrículo, en los que se incluyen además del OVLT; el órgano subcomisural [10,13] el órgano subfornical [11] la eminencia media [6] y el área postrema [11]. Concretamente el OVLT está localizado en la región antero ventral del tercer ventrículo (Fig.1 A,B, J.L) formando parte del prosencéfalo residual [8], contiene, angiotensina II, catecolaminas y gran cantidad de GnRF [21,40]. Rodeando al OVLT se encuentra el APM, ambas estructuras son las principales áreas encefálicas para síntesis de la GnRF. [14,38]. El APM hace su aparición morfológica, en la especie humana, a las ocho-nueve semanas de gestación y se localiza en las regiones periventricular e intermedia del hipotálamo anterior (Fig. 1 A,B, L). El APM está formada por neuronas de pequeño y mediano tamaño cuya función está relacionada con: la producción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la regulación de la temperatura corporal y el control de la respuesta homeostática [20,28], La inervación del APM procede principalmente de vías catecolaminérgicas, ya que en el APM se han encontrado neuronas y fibras noradrenérgicas que provienen de diferentes partes del encéfalo [12,20,28]. Las células y fibras de GnRH positivas se localizan en tres partes del APM en la rata [14]: área preóptica medial dorsal (APMD), área preóptica medial ventral (APMV) y el área preóptica medial ventrolateral (APMVL). Mediante inmunohistoquímica se ha observado que la mayor cantidad de células y fibras GnRF cerebrales positivas se encuentra el OVLT y en la parte más anterior del APM, que luego irán disminuyendo caudalmente hasta llegar a las partes más posteriores del APM y al núcleo supraquiasmático (NSQ), donde la positividad para GnRF es escasa [14]. Por otro lado, se han descrito diferencias estructurales en el área preóptica medial entre los dos sexos, en gran variedad de especies de animales y en el humano, lo que se conoce como dimorfismo sexual del área preóptica medial [1,32,33]. Al mismo tiempo, tal y como se ha descrito en trabajos previos [8,9], se puede decir que el área preóptica no es una estructura ni diencefálica ni telencefálica. En realidad, el APM durante las primeras etapas de su desarrollo procede de la lámina terminalis primitiva

y se localiza en el prosencéfalo anterobasal, pero en las siguientes etapas, cuando desde el prosencéfalo se desarrollan y diferencian el diencefalo y el telencefalo, el área preóptica queda anatómicamente localizada en el hipotálamo anterior [8,28]. Por ello a dicha zona se le ha

llamado “prosencéfalo residual” ya que dicha área, limitada anteriormente por la lámina terminalis (Fig. A, B, L,J) sería la parte del prosencéfalo que no se diferenciaría ni en diencefalo ni en telencefalo [4,8,9].

Fig.1

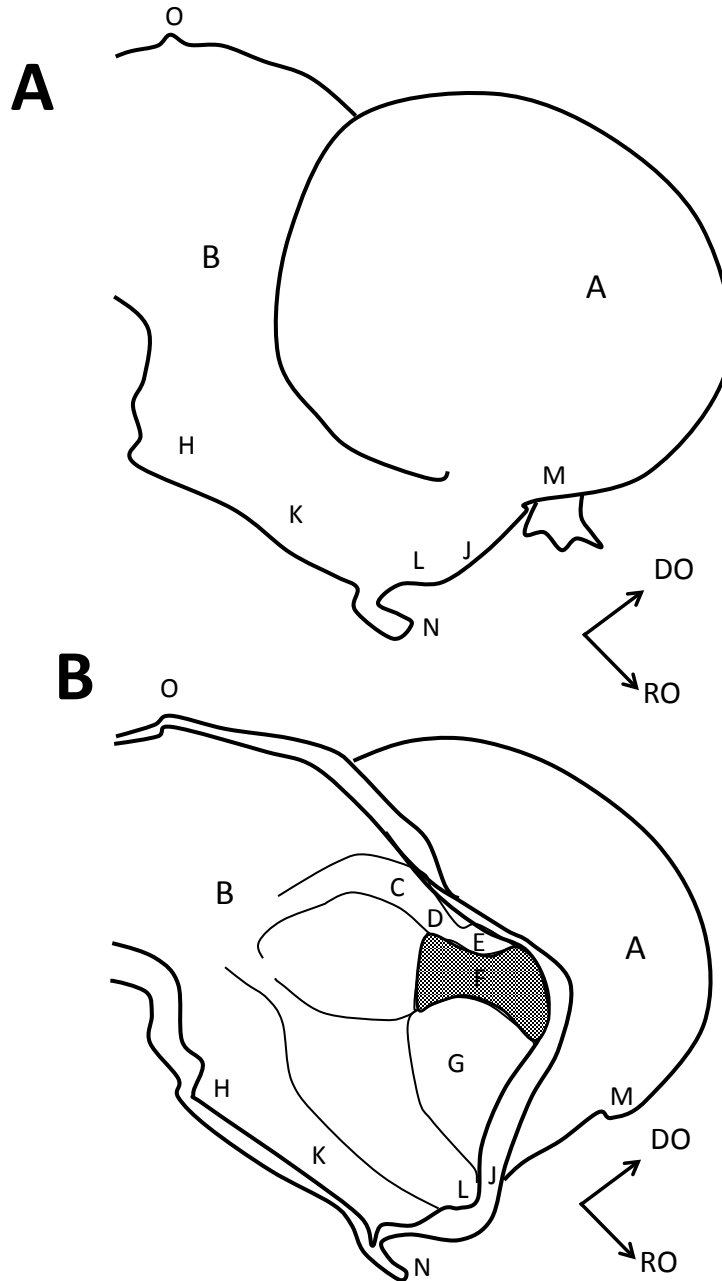


Fig 1

Dibujo de visión lateral (A) y medio sagital (B) del diencefalo y telencefalo humano de 8ª- 9ª semana de gestación.

A= telencefalo, B= diencefalo, C= eminencia talamica, D= borde diencefalo-telencefalico E= esbozo del plexo coroideo, F= foramen interventricular de Moro, G= estriado, H= hipotálamo mamilar, J= lamina terminalis, K= hipotalamo infundibular, L= esbozos de área preóptica medial y órgano vasculoso de la lámina terminalis, M= rinencefalo, N= neurohipofisis, O= epífisis, DO= dorsal, RO= rostral

Modificada del atlas de Blechs Schmidt [4]

Desarrollo celular y sexo biológico.

Sería muy importante destacar que prácticamente todas las células eucariotas tienen un reloj circadiano endógeno y un sexo biológico. Estos relojes basados en células han sido conceptualizados como osciladores, cuyas fases se pueden restablecer por señales internas, como las hormonas, y señales externas como la luz. Por lo tanto, habría que tener en cuenta la interrelación entre los relojes circadianos y las diferencias de sexo.

En los mamíferos, el núcleo supraquiasmático (NSQ) localizado sobre el quiasma óptico rodeado por la parte caudal del APM, sirve como un reloj principal para la sincronización de las fases de los relojes en todo el cuerpo [3,41]. Receptores de esteroides gonadales se expresan en casi todas las estructuras que reciben aportes directos del NSQ. Así, se han descrito diferencias sexuales en el sistema circadiano en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, y sistemas de sueño-vigilia. En estos sistemas, también se señala, que las formas de interrupción de los ritmos circadianos, se diferencian según el sexo y se asocian con la disfunción y la enfermedad. El conocimiento adecuado, de que los sistemas de cronometraje circadiano son diferentes según el sexo, podría conducir a mejores estrategias de tratamiento en diferentes patologías [3], como podría ser el SK.

Síndrome de Kallmann

El síndrome de Kallmann (SK) es un trastorno del desarrollo, que combina hipogonadismo hipogonadotrópico con anosmia y/o hiposmia, relacionado con la aplasia o hipoplasia de los bulbos y las vías olfatorias [42,15,16,19,30,36-38]. En el SK la interrupción de la migración de las células, encargadas de la producción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), es la responsable del hipogonadismo [17,21]. Diversos estudios [36-38], describen que las células GnRH migran desde la parte medial del epitelio nasal alto hasta el prosencéfalo. La migración de estas células GnRH en humanos, comienza durante la sexta semana del desarrollo embrionario [15,36]. Cuando los telencéfalos inician su formación [4,34], las células GnRH llegan a la región anteroventral de los telencéfalos y penetran junto con los procesos centrales de los nervios terminales, en un área inmediatamente caudal al esbozo del rinencéfalo (Fig. 1 A,B, M). Luego las células GnRH se desplazan caudalmente y llegan a hipotálamo anterior, concretamente al esbozo del APM y al OVLT (Fig.1 A,B, L). En un estudio realizado por Schwanzel-Fukuda et al. [36] en un feto que no tenía bulbos olfatorios, se comprobó una ausencia total de células GnRH en el cerebro, sin embargo determinados grupos de dichas células se encontraban en la región nasal y en la superficie dorsal de la lámina cribosa del etmoides, adyacente a las fibras enmarañadas de los nervios olfatorios

terminales, que no contactaban con el cerebro anterior [36]. Este feto se correspondía con el SK, ya que presentaba una supresión cromosómica en Xp22 que incluía el gen KAL1 del cromosoma X, responsable de la forma KAL1 del síndrome del Kallmann [2,36,42].

Discusión

En el desarrollo normal del cerebro humano durante las 4 o 5 primeras semanas, prácticamente no hay diferencia entre el encéfalo normal y el síndrome de Kallmann [8]. No obstante, al inicio de la sexta semana de gestación aparecen los esbozos de los telencéfalos en las partes anterolaterales del prosencéfalo, persistiendo en la región anterioromedial del prosencéfalo una parte del que no se diferencia, y que se puede denominar "lámina terminalis primitiva" (LTP) o "prosencefalo residual" (Fig. 2 A, B, J). Esta zona, la LTP, más tarde dará lugar a la lámina terminalis, a los esbozos del APM, al OVLT (Fig. 1 A, B, L) y al esbozo del rinencéfalo (Fig. 1 A,B, M). Este último, inducirá la formación de los bulbos olfatorios, estimulando que los nervios olfatorios procedentes del epitelio nasal conecten con él. Esto permitirá la migración y/o maduración de las células olfativas y productoras del GnRH moverse y alojarse en los bulbos olfatorios, tubérculos olfatorios (TO) y en el OVLT y APM [2,8,29,36,37].

Lo que probablemente puede ocurrir en el síndrome de Kallmann [13], es que durante la sexta semana de gestación los esbozos telencefálicos se originen muy próximos en la parte más anterior del prosencéfalo, no formándose entre ambos ese prosencéfalo residual o lamina terminalis primitiva (ver Fig.1 de Schmitz et al., 2001) [35], con lo cual no se induce la diferenciación del rinencéfalo y no se formara el BOP lo que explicaría la anosmia presente en el SK. Asimismo, no se formarán las estructuras hipotalámicas anteriores, como son el APM y el OVLT, por lo tanto, los nervios olfatorios procedentes del epitelio nasal no pueden conectarse a estas estructuras, que no existen, de tal manera que las células productoras de GnRH tampoco pueden migrar y llegar a su destino; al área preóptica medial y órgano vasculoso de la lámina terminalis, provocando la indiferenciación sexual descrita en el SK.

Otro hecho importante que se describe, es que en la edad perinatal se produce un incremento temporal de la testosterona [25,26] que induce la maduración sexual del encéfalo [22], este incremento de testosterona parece no ocurrir en el SK por lo que no se produciría la maduración de estructuras que teóricamente no existen, como son el OVLT, APM y el TO, que son partes neuroanatómicas muy importantes en la maduración sexual del encéfalo. Lo cual explicaría la anosmia e indiferenciación sexual presentes en el síndrome de Kallmann [9,36]. Sin embargo, habría que destacar, las

estructuras que forman parte de los sistemas olfativos y sexual que no estarían afectados en el SK como son: el BOAp y la amígdala central, debido a que tienen un origen caudal a nivel de la eminencia talámica en el borde diencefálico-telencefálico (Fig.1B,C,D). Estructuras que podrían madurar si se generara el ambiente hormonal adecuado en la edad perinatal [9,22].

En la actualidad el tratamiento del hipogonadismo en el SK es prepuberal [16,18,19] y tiene como objetivo: en primer lugar iniciar la virilización o el desarrollo mamario, y en segundo lugar el desarrollo de la fertilidad. De tal manera que se usa una terapia de reemplazo hormonal, por lo general con la testosterona para los hombres y estrógeno y progesterona combinados para las mujeres, que es un tratamiento destinado casi exclusivamente a estimular el desarrollo de las características sexuales secundarias. Para aquellos que deseen la fertilidad, se pueden utilizar tratamientos tanto con gonadotropinas como GnRH pulsátil para obtener el crecimiento testicular y la producción de espermatozoides en varones o la ovulación en las mujeres [16].

En un trabajo previo [9], se plantearon una serie de preguntas: ¿Qué pasaría en el sistema olfatorio accesorio (SOA) en sujetos con el síndrome de Kallmann? donde el sistema olfativo principal no se desarrolla de forma adecuada, ¿Podría el SOA desarrollarse por completo o al menos en parte (bulbo olfatorio accesorio posterior, amígdala medial) en humanos con el SK?, a pesar de la hecho de que en humanos se describe falta de bulbo olfatorio accesorio [24,27]. Y ¿qué ocurriría en modelos animales con SK, como el ratón?, donde existe bulbo olfatorio accesorio. Además, si se tiene en cuenta, la importancia del sexo en la sincronización los ritmos circadianos celulares [3,39], se podría añadir otra pregunta; ¿Qué pasa con la sincronización de los ritmos circadianos en el SK durante ese periodo del desarrollo tan importante que va desde la edad perinatal hasta la pubertad en el que no se ha iniciado el tratamiento?

Conclusiones

Se podría decir que las manifestaciones clínicas y morfológicas del SK, no solamente son la expresión directa de la falta del desarrollo del sistema olfativo principal y gonadal. También estarían implicada en dichas manifestaciones, clínicas y morfológicas, la ausencia de desarrollo del sistema olfatorio accesorio y la alteración de los diferentes ritmos circadianos celulares.

Un diagnóstico temprano del SK permitiría iniciar el tratamiento precoz y evitar: la falta de virilización, la aparición del cuerpo eunocóide, la deficiencia de sistema olfatorio accesorio, la alteración de la maduración sexual y las posibles alteraciones en la sincronización de los ritmos biológicos celulares como consecuencia de la indiferenciación sexual.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por la Fundación Canaria Instituto de Investigación y Ciencias (INIPRO), proyecto: N° 01/10

Bibliografía

1. Addison ML, Rissman EF. Sexual dimorphism of growth hormone in the hypothalamus: regulation by estradiol. *Endocrinology* 2012;153:1898-07.
2. Ayari B, Landoulsi A, Soussi-Yanicostas N. Localization and characterization of kal 1.a and kal 1.b in the brain of adult zebrafish (Daniorerio). *Brain Res Bull* 2012; 88: 345-53.
3. Bailey M, Silver R. Sex differences in circadian timing systems: Implications for disease. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2014; 35: 111-39.
4. Blechschmidt E. *Der Menschliche Embryo. Dokumentation zur Kinetischen Anatomie.* By F-K.Schattauer-Verlag, Stuttgart, Germany. 1963
5. Campos-Ortega JA, Ferres-Torres R. Sobre el sustrato del Órgano Vasculoso de la Lámina Terminalis en la rata albina. *An Anat* 1965; 41: 381-09.
6. Carmona-Calero E, Perez-Delgado MM, Castañeyra-Perdomo A, Perez-Gonzalez H, Ferres-Torres R. Development of the median eminence in the male mouse. Karyometric effect of neonatal and prepuberal castration. *J Hirnforsch* 1990; 31:315-22.
7. Carmona-Calero EM, Castañeyra-Ruiz L, González-Toledo JM, de Paz-Carmona H, Brage C, Castañeyra-Ruiz A, Rancel-Torres MN, González-Marrero I, Castañeyra-Perdomo A. The expression of p73 in the organum vasculosum of the lamina terminalis and choroid plexus of spontaneously hypertensive rats. *Histol Histopathol* 2013; 28:925-32.
8. Castañeyra-Perdomo A, Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, Castañeyra-Ruiz A, González-Toledo JM, de Paz-Carmona H, Castañeyra-Ruiz M, Carmona-Calero EM. What is relationship between the medial preoptic area, the organum vasculosum of the lamina terminalis and Kallmann syndrome? *Med Hypotheses*. 2013;81:219-21
9. Castañeyra-Perdomo A, Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, Castañeyra-Ruiz A, Gonzalez-Toledo JM, Castañeyra-Ruiz M, Carmona-Calero EM. Early treatment of Kallmann syndrome may prevent eunuchoid appearance and behavior. *Med Hypotheses*. 2014;82:74-6
10. Castañeyra-Perdomo A, Meyer G, Ferres-Torres R. The early development of the human

- subcommissural organ. *J Anat* 1985; 143: 195-200.
11. Castañeyra-Perdomo A, Meyer G, Heylings DJ. Early development of the human area postrema and subfornical organ. *Anat Rec* 1992; 232:612-19.
 12. Castañeyra-Perdomo A, Pérez-Delgado MM, Montagnese C, Coen CW. Brainstem projections to the medial preoptic region containing the luteinizing hormone-releasing hormone perikarya in the rat. An immunohistochemical and retrograde transport study. *NeurosciLett* 1992;139:135-39.
 13. Castañeyra-Perdomo, Carmona-Calero EM, Pérez-González H, Martínez-Peña y Valenzuela I, Plaza-Moreno P, Ormazabal-Ramos C, González-Marrero I, Trujillano-Dorado A, Ferres-Torres R. Ontogenic development of the human subcommissural organ. *Eur J Anat* 2004; 8: 107-20.
 14. Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, Castañeyra-Ruiz A, González-Toledo JM, Castañeyra-Ruiz M, Paz-Carmona H, Castañeyra-Perdomo A, Carmona-Calero EM. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Distribution in the Anterior Hypothalamus of the Female Rats, Volume 2013 (2013), Article ID 870721, 6 pages
 15. Delezoides AL, Narcy F, Larroche JC. Cerebral midline developmental anomalies: spectrum and associated features. *Genet Couns* 1991; 1: 197-10.
 16. Dodé C, Hardelin JP. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17:139-46.
 17. Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, Carozzo R, Maestrini E, Pieretti M, Taillon-Miller P, Brown CJ, Willard HF, Lawrence C, GraziellaPersico M, Camerino G, Ballabio A. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991;353:529-36.
 18. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3122-127.
 19. Hardelin JP, Levilliers J, del Castillo I, Cohen-Salmon M, Legouis R, Blanchard S, Compain S, Bouloux P, Kirk J, Moraine C. X chromosome-linked Kallmann syndrome: stop mutations validate the candidate gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 8190-94.
 20. Hasegawa H, Ishiwata T, Saito T, Yazawa T, Aihara Y, Meeusen R. Inhibition of the preoptic area and anterior hypothalamus by tetrodotoxin alters thermoregulatory functions in exercising rats. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1458-62.
 21. Herde MK, Geist K, Campbell RE, Herbison AE. Gonadotropin-releasing hormone neurons extend complex highly branched dendritic trees outside the blood-brain barrier. 2011;152:3832-41.
 22. Hines M. Gender development and the human brain. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:69-88.
 23. Höfer H. Zur Morphologie der circumventriculären Organe des Zwischenhirnes der Säugetiere. *Zool Anz Suppl* 1959 ; 22: 202-51.
 24. Huilgol D1, Udin S, Shimogori T, Saha B, Roy A, Aizawa S, Hevner RF, Meyer G, Ohshima T, Pleasure SJ, Zhao Y, Tole S. Dual origins of the mammalian accessory olfactory bulb revealed by an evolutionarily conserved migratory stream. *Nat Neurosci* 2013;16:157-65.
 25. Jean-Faucher C, Berger M, de Turckheim M, Veysiere G, Jean C. Developmental patterns of plasma and testicular testosterone in mice from birth to adulthood. *Acta Endocrinol (Copenh)*.1978; 89:780-88.
 26. Jean-Faucher C, el Watik N, Berger M, de Turckheim M, Veysière G, Jean C. Regulation of gonadotrophin secretion in male mice from birth to adulthood. Response to LRH injection, castration and testosterone replacement therapy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985;110:193-99
 27. Korzan WJ, Freamat M, Johnson AG, Cherry JA, Baum MJ. Either main or accessory olfactory system signaling can mediate the rewarding effects of estrous female chemosignals in sexually naive male mice. *Behav Neurosci* 2013;127:755-62.
 28. Koutcherov Y, Mai JK, Paxinos G. Hypothalamus of the human fetus. *Journal of chemical neuroanatomy* 2003; 26: 253-270.
 29. Krisch B. The distribution of LHRH in the hypothalamus of the thirsting rat. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Cell Tissue Res* 1978;186:135-48.
 30. Legouis R, Hardelin JP, Levilliers J, Claverie JM, Compain S, Véronique Wunderle V, Millasseau P, Le Paslier D, Cohen D, Caterina D, Bougueleret L, Delemarre-Van de Waal H, Lutfalla G, Weissenbach J, Petit C. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 1991;67:423-35.
 31. McGregor, I.S., Hargreaves, G.A., Apfelbach, R. & Hunt, G.E. Neural correlates of cat odor-induced anxiety in rats: region-specific effects of the benzodiazepine midazolam. *J. Neurosci* 2004; 24: 4134-4144.
 32. Orikasa C, Sakuma Y. Estrogen configures sexual dimorphism in the preoptic area of C57BL/6J and ddN strains of mice. *J Comp Neurol* 2010; 518:3618-29.

33. Perez-Delgado MM, Gonzalez-Hernandez T, Serrano-Aguilar PG, Ferres-Torres R, Castañeyra-Perdomo A. Effects of hormone deprivation on the karyometric development of the medial and lateral preoptic area of the male mouse. I. Neonatal castration. *J Hirnforsch* 1987;28:125-31.
34. Sadler TW. *Langman Embriología Medica* 11ª edición. Editorial: WoltersKluwer-Lippcott Williams & Wilkins. 2009
35. Schmidt VB, Roithmann, von EyeCorleta H, Capp E. Hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia: síndrome de Kallmann. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2001; 67: 880-84.
36. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Brain Res Mol Brain Res* 1989; 6:311-26
37. Schwanzel-Fukuda M, Crossin KL, Pfaff DW, Bouloux PMG, Hardelin JP, Petit C. Migration of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) neurons in early human embryos. *J Comp Neurol* 1996; 366:547-57.
38. Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* 1989;338:161-64.
39. Simerly RB. Wired on hormones: endocrine regulation of hypothalamic development. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 81-8
40. Teixeira L, Guimiot F, Dodé C, Fallet-Bianco C, Millar RP, Delezoide AL, Hardelin JP. Defective migration of neuroendocrine GnRH cells in human arrhinencephalic conditions. *J Clin Invest*. 2010;120:3668-72.
41. Vida, B., Hrabovszky, E., Kalamatianos, T., Coen, C.W., Liposits, Z., Kallo, I., Oestrogen receptor a and b immunoreactive cells in the suprachiasmatic nucleus of mice: distribution, sex differences and regulation by gonadal hormones. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 1270-277.
42. Vidal A, Loidi L, Colino E, Miranda MC, Barrio R. Síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X: heterogeneidad interfamiliar e intrafamiliar. *MedClin (Barc)* 2007;128:777-79.
43. Wislocki GB, King LS. The permeability of the Hypophysis and Hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophyseal vascular supply. *AnJ Anat* 1936; 58: 421-72.