

# Hipocalcemia grave secundaria a pseudohipoparatiroidismo en niña con antecedente de obesidad precoz y macrosomía

Severe hypocalcemia due to pseudohypoparathyroidism in a girl with a history of early obesity and macrosomia

Cristina Armero-Bujaldón<sup>1</sup>, Estefanía Moratalla Jareño<sup>2</sup>, Alejandro Ramírez Arredondo<sup>3</sup>, Diego de Sotto-Esteban<sup>4</sup>, María Caimari Jaume<sup>2</sup>, Guiomar Pérez de Nanclares<sup>5</sup>, Arrate Pereda<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, Illes Balears (España)

<sup>2</sup> Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Son Espases.

<sup>3</sup> Pediatría. Hospital Comarcal de Inca.

<sup>4</sup> Servicio de Endocrinología Infantil. Clínica Rotger.

<sup>5</sup> Instituto de investigación Sanitaria BioAraba. Laboratorio de (Epi)Genética Molecular. Instituto de investigación Sanitaria Bioaraba, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz.

## Resumen

Bajo el término pseudohipoparatiroidismo (PHP) y enfermedades relacionadas se engloba un espectro de enfermedades endocrinas poco frecuentes cuya característica más específica es la resistencia a la acción de la hormona paratiroidea (PTH) en sus tejidos diana y/o la presencia de un fenotipo peculiar llamado osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA). Se clasifica en distintos tipos según sus características clínicas y los defectos moleculares asociados. Tanto el fenotipo OHA como la resistencia a la PTH pueden estar ausentes en algunos de ellos.

El subtipo PHP tipo 1B se asocia a defectos de impronta en el locus GNAS que conllevan una progresiva resistencia a la PTH, sin fenotipo OHA. Su primera manifestación suele ser en la infancia tardía como hipocalcemia sintomática que puede ocasionar un cuadro grave. Una PTH muy elevada junto con una hiperfosfatemia nos hace pensar en PHP.

Presentamos un caso esporádico de PHP1B que comenzó como síncope por hipocalcemia. Cabe des-

tañar los antecedentes personales de macrosomía y obesidad precoz con hiperfagia en la época de lactante. Éstos, aunque inespecíficos, hoy en día se reconocen como signos precoces de PHP.

**Palabras clave:** *gen GNAS, hipocalcemia, obesidad, proteína Gsa, pseudohipoparatiroidismo.*

## Abstract

Pseudohypoparathyroidism (PHP) and related disorders encompass a spectrum of rare endocrine diseases whose specific characteristic is resistance to the action of parathyroid hormone (PTH) in their target tissues and/or the presence of a peculiar phenotype called Albright's hereditary osteodystrophy (AHO). It is classified into different types according to its clinical characteristics and associated molecular defects.

Both the AHO phenotype and PTH resistance may be absent in some of them.

The PHP1B subtype is associated with imprinting defects in the GNAS locus that lead to progressive resistance to PTH, without the AHO phenotype. Its first manifestation is usually in late childhood as symptomatic hypocalcaemia that can cause a serious condition. Very high PTH together with hyperphosphataemia makes us suspect PHP.

## Correspondencia:

Cristina Armero-Bujaldon,  
Servicio Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Son Espases, Uruguai 6, Edificio Bloque Almudaina, Esc. C, Bajo C02, 07010, Palma de Mallorca, Illes Balears, España,  
Tel: 647563389  
E-mail: kriss\_kriss38@hotmail.com  
E-mail: cristina.armero@hcin.es

We present a sporadic case of PHP1B that began as syncope due to hypocalcaemia. The personal history of macrosomia and early obesity with hyperphagia in infancy should be highlighted. These, although unspecific, are now recognised as early signs of PHP.

**Key words:** *words: GNAS gene, Gs $\alpha$  protein, hypocalcaemia, obesity, pseudohypoparathyroidism.*

## Introducción

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) presenta una gran variabilidad clínica. La más específica es la resistencia a la hormona paratiroidea (PTH) en el túbulo renal proximal (que se diferencia del hipoparatiroidismo por niveles elevados de PTH<sup>(1-5)</sup>).

El grado de resistencia a la PTH es muy variable, puede comenzar en la infancia tardía, en períodos de crecimiento o ser mínimo o inexistente en el pseudo-PHP<sup>(1,2)</sup>. Esta resistencia a la PTH está causada por alteraciones en la vía de señalización de PTH/PTHrP (PTH related peptide), principalmente en el locus GNAS, donde se localiza el gen GNAS (20q13.3), que codifica la subunidad  $\alpha$  de la proteína G estimuladora (Gs $\alpha$ ), una proteína de señalización esencial que actúa en la vía de la PTH y de otras hormonas (tirotropina [TSH], glucagón, gonadotropinas...), y puede aparecer resistencia a estas hormonas, especialmente a la TSH<sup>(1-4)</sup>. Esta resistencia a la TSH puede preceder décadas a la resistencia a la PTH, y es la primera alteración hormonal observada incluso en el cribaje neonatal<sup>(1,2,9)</sup>.

El fenotipo osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) se caracteriza por la presencia de braquidactilia E (con fusión prematura de las epifisis) y estatura baja como criterios mayores (son criterios adicionales el hábito pícnico, la cara redondeada y osificaciones ectópicas). No todas las manifestaciones clínicas están presentes siempre, y muchas se desarrollan con el tiempo<sup>(1-4)</sup>.

El PHP tipo 1B se definió por su resistencia aislada a la PTH sin fenotipo OHA y niveles normales de bioactividad Gs $\alpha$ . Sin embargo, hoy en día se sabe que existe un solapamiento con otros tipos, y pueden aparecer características típicas del fenotipo OHA hasta en un 40%. De ahí que en la nueva clasificación propuesta por el grupo EuroPHP, que basa su nomenclatura en el defecto genético, pase a englobarse como *inactivating PTH/PTHrP signalling disorder* subtipo 3 (iPPSD3), englobando las alteraciones de la metilación del locus GNAS<sup>(6-8)</sup>. Se ha descrito, asimismo, macrosomía, obesidad de inicio precoz y resistencia a la TSH<sup>(1,2,9)</sup>.

Nuestro objetivo es, a través de un caso clínico, resaltar la importancia de identificar los signos precoces del PHP, como la obesidad grave de inicio temprano,

en pacientes pediátricos<sup>(10)</sup>. Este signo, aunque es inespecífico, se considera criterio mayor del PHP si se asocia no sólo a signos más específicos, como resistencia a la PTH o OHA, sino también a la resistencia a la TSH, que pueden aparecer tardíamente, de ahí la importancia de su seguimiento<sup>(1,2)</sup>.

Asimismo, queremos destacar la necesidad de adecuar el manejo y el seguimiento de estos pacientes al 'Primer Consenso Internacional sobre el Diagnóstico y Manejo del Pseudohipoparatiroidismo y Trastornos Relacionados'<sup>(1,2)</sup>.

## Caso clínico

Niña de 6 años que acudió a urgencias en ambulancia medicalizada por tres episodios sincopales en corto espacio de tiempo (uno con contracciones mioclónicas de las extremidades superiores).

Tercera hija de padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Gestación de 38 + 5 semanas, sin incidencias, salvo diabetes insuliniizada. Antropometría neonatal con peso, 4.400 g (+3,4 desviaciones estándar [DE]); longitud, 52 cm (+1,67 DE); y perímetro cefálico, 37 cm (+1,96 DE). Período perinatal sin incidencias. Seguimiento por endocrinología infantil por obesidad de inicio precoz con datos con 8 meses con peso, 14,14 kg (+5,62 DE); longitud, 74 cm (+2,06 DE); índice de masa corporal (IMC), 25,82 (+5,67 DE); con fenotipo normal y estudio analítico normal: calcio, 10,4 mg/dL (valor normal [VN], 9,2-10,5 mg/dL); fosfato, 6,6 mg/dL (VN, 4,1-6 mg/dL); PTH, no medida; hemoglobina glucosilada, 4,8% (VN, 3,8-6,2%); leptina, 18,1 ng/mL (VN, 3-20 ng/mL); TSH, 3,44  $\mu$ UI/mL (VN, 0,85-4,94  $\mu$ UI/mL); tiroxina libre, 1,08 ng/dL (VN, 0,7-1,48 nd/dL); factor de crecimiento pseudoinsulínico 1, 194 ng/mL (VN, 71,4-394 ng/mL); cortisol, 15,90  $\mu$ g/dL (VN, 3,7-19,4  $\mu$ g/dL); corticotropina, 25,4 pg/mL (VN, 1-46 pg/mL); e insulina, 5,5  $\mu$ UI/mL (VN 3-25  $\mu$ UI/mL). Presentó una reducción progresiva del peso con medidas dietéticas con IMC 19,95 (+3,12 DE a los 3 años). Se perdió el seguimiento.

En urgencias presentaba exploración y fenotipo normales, con peso, 32,5 kg (+2,28 DE); talla, 127 cm (+1,63 DE; talla diana: 161  $\pm$  5 cm, -0,52 DE); IMC, 20,15 kg/m<sup>2</sup> (+1,71 DE); Tanner I; y constantes normales.

En la analítica del episodio se objetivó una hipocalcemia grave con calcio, 6 mg/dL; calcio iónico, 2,58 mg/dL (VN, 4,6-5,3 mg/dL); hiperfosforemia grave, 7,6 mg/dL (VN, 4,1-6 mg/dL); y magnesio, 1,76 mg/dL (VN, 2,1-2,8 mg/dL). El electrocardiograma mostró un intervalo QT alargado (QTc, 516 ms), con ondas T aplanadas secundarias a la hipocalcemia.

Ingresó en cuidados intensivos pediátricos. Se administró gluconato cálcico endovenoso en bolo 1,2 mL/kg, bolo de sulfato de magnesio 50 mg/kg y perfusión de calcio que aportaba 20 mg/kg/día. A las 24 horas del tratamiento, estando asintomática y con nivel de calcio total de 7,8 mg/dL, se añadió a la perfusión de calcio aportes orales en forma de carbonato de calcio (46 mg/kg/día de calcio elemento).

La paciente presentaba aumento de la reabsorción tubular de fosfato, con tasa de reabsorción de fosfato del 98,3%, y elevación de la PTH, con valor de 445 pg/mL (VN, 15-65 pg/mL), con nivel de 25-hidroxivitamina D de 26 ng/mL (suficiencia, 30-100 ng/mL). Las concentraciones de glucosa, urea, creatinina, albúmina y otros electrolitos estaban dentro de los límites normales. Además, se determinaron: TSH, 4,68  $\mu$ UI/mL; tiroxina libre, 1,1 ng/dL; factor de crecimiento pseudoinsulínico 1, 153 ng/mL; y proteína 3 de unión al factor de crecimiento pseudoinsulínico, 4,47  $\mu$ g/mL (VN, 0,9-5,6  $\mu$ g/mL), con valores normales.

Con sospecha de PHP, se añadió al tratamiento calcitriol, con dosis inicial de 0,25  $\mu$ g/día al segundo día de ingreso.

Se amplió el estudio con serie ósea, donde únicamente destacaba un aumento difuso de la trabeculación de las falanges de las manos con aspecto algo tosco (Figura 1), sin acortamiento de las falanges ni



Figura 1. Pruebas de imagen. Manos de aspecto tosco. Tomografía axial computarizada craneal con calcificaciones en los ganglios basales.

de los metacarpianos, ni calcificaciones patológicas en las partes blandas (no sugestivo de OHA).

El resto de las exploraciones realizadas fueron normales (ecocardiografía, ecografía renal, electroencefalograma y exploración oftalmológica), salvo una tomografía axial computarizada craneal que reveló calcificaciones bilaterales simétricas que involucraban a los ganglios basales (pálido y putamen) y a la corteza, cuadro conocido como síndrome de Fahr (Figura 1)<sup>(11)</sup>.

Ante la ausencia de fenotipo de OHA, se sospechó un PHP1B. Tras la obtención del consentimiento informado, el estudio de pérdida de metilación en el locus GNAS mediante *methylation-sensitive multiplex o-dependent probe amplification* (MS-MLPA) (kit ME031-B2) mostraba una pérdida completa de metilación de las regiones con metilación diferencial del locus GNAS AS1, XL, A/B y ganancia en NES. El estudio de microsátelites (D20S171, D20S173, D20S443, D20S459, D20S102 y D20S174) descartó la disomía paterna como causa de esta pérdida de metilación, compatible con una presentación esporádica de PHP1B o iPPSD3.

Respecto al manejo y evolución, los niveles de calcio se normalizaron rápidamente (en 12 días), con aportes de calcio oral en forma de carbonato cálcico. Los niveles de calcitriol se aumentaron progresivamente hasta 1,25  $\mu$ g/día y posteriormente se descendieron por presentar leve hipercalciuria sin nefrocalcinosis (Tabla 1).

Si bien la hipocalcemia se controló rápidamente, presentó una hiperfosforemia grave persistente con un producto fosfocálcico de hasta 74,3 mg/dL y síndrome de Fahr en el diagnóstico. Fue preciso aumentar la dosis de calcitriol hasta 1,25  $\mu$ g/día (Tabla 1), restringir el fósforo de la dieta y usar como quelantes carbonato cálcico (2.400 mg/día de calcio = 75 mg/kg/día, durante 9 meses) y sevelamer (hasta 2,4 g cada 12 horas durante 4 meses) (Tabla 1).

Tabla 1. Valores analíticos en el inicio y tras instaurar tratamiento con calcitriol.

|                             | Inicio | Tratamiento con calcitriol |         |       |        |
|-----------------------------|--------|----------------------------|---------|-------|--------|
|                             |        | 3 semanas                  | 5 meses | 1 año | 2 años |
| Calcio (mg/dL)              | 6      | 9,5                        | 10,2    | 9,9   | 9,7    |
| Calcio iónico (mg/dL)       | 2,75   | 4,5                        | 5       | 4,9   | 4,9    |
| Fósforo (mg/dL)             | 7,6    | 8,3                        | 6,8     | 4,3   | 5,4    |
| Producto P-Ca (mg/dL)       | 45,6   | 78,8                       | 69,4    | 42,6  | 52,4   |
| PTH (pg/mL)                 | 445    | 263                        | 30      | 15    | 49     |
| Calciuria(mg/kg/día)        | <0,3   | <0,3                       | 6,9     | 5     | 0,9    |
| Dosis calcitriol ( $\mu$ g) | No     | 0,25                       | 1       | 1,25  | 0,75   |
| TSH ( $\mu$ UI/mL)          | 2,64   | ---                        | 4,68    | 5,9   | 3,42   |

Valores normales: calcio 9,2-10,5 mg/dl; calcio iónico 4,6-5,3 mg/dL; fósforo 4,1-6,0 mg/dL; calciuria < 4 mg/kg/día; PTH 15-65 pg/mL; TSH 0,7-4,17  $\mu$ UI/mL; producto fosfocálcico < 55 mg/dL.

En controles posteriores se mantuvo con niveles de PTH e iones adecuados con monoterapia con calcitriol, permaneciendo asintomática con una adecuada adherencia al tratamiento.

En el diagnóstico se realizó una densidad mineral ósea con puntuación Z dentro del rango normal (L1-L4, 0,841 g/cm<sup>2</sup>; DE +1,7 para la edad ósea y el sexo).

En cuanto al cribado de resistencia a la hormona tiroidea, los niveles de TSH se mantuvieron normales o ligeramente por encima del rango normal, oscilando entre 5,9 mUI/mL y 3,42 mUI/L (VN, 0,7-4,17), con niveles normales de tiroxina libre, y se mantuvo asintomática. Los anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina fueron negativos y la ecografía tiroidea normal, compatibles con resistencia leve a la TSH.

La edad ósea en el inicio estaba un año adelantada respecto a su edad cronológica (7,5 años, según el método de Greulich y Pyle; [Figura 1](#)), con una talla corregida por edad ósea de +0,38 DE y un pronóstico de talla ligeramente por encima de su talla diana. En el análisis de su curva de crecimiento destacaba un hipercrecimiento de 29,3 cm (+2,6 DE) el primer año de vida, con talla a los 12 meses de 83,5 cm (+3,2 DE) y posteriormente una desaceleración progresiva, con una velocidad de crecimiento de 2 a 3 años de 10,4 cm (+1,3 DE), perdiendo el seguimiento.

Durante los cuatro años posteriores al inicio, presentó un patrón de crecimiento normal, con velocidad de crecimiento prepuberal adecuada, 4,5-5,5 cm/año (Tanner I, y última analítica: folitropina, 0,6 mUI/mL [VN, 0,3-2,5 mUI/mL]; lutropina < 0,5 mUI/mL [VN, 0,3-2,5 mUI/mL]; y 17-beta-estradiol < 10 pg/mL [VN, 0,3-2 µg/mL]), y niveles normales de factor de crecimiento pseudoinsulínico 1 y proteína 3 de unión al factor de crecimiento pseudoinsulínico.

A nivel neurocognitivo está asintomática, con buen rendimiento escolar por lo que no se repitieron pruebas de neuroimagen.

Con respecto a las consecuencias metabólicas del PHP, hubo una resolución transitoria de su obesidad de inicio temprano. Tal como describen las series de pacientes <sup>(12)</sup>, nuestra paciente presentó en los primeros meses de vida un aumento drástico de peso ([Figura 2](#)). El pico de IMC, 25,82 kg/m<sup>2</sup> (+5,67 DE), lo presentó a los 8 meses de vida, con una obesidad grave precoz con hiperfagia, motivo por el que se estudió en consultas. El IMC mejoró progresivamente hasta situarse en 20,15 (+1,71 DE) a los 6 años, en el inicio de su enfermedad. Persistió dicha mejoría hasta un IMC mínimo de 18,8 (+0,99 DE) a los 7 años. Después, aumentó progresivamente hasta un IMC actual de 26,31 (+2,42 DE) a la edad de 10 años. Este incremento coincide con el

exceso de rebote adiposo descrito en estos pacientes, así como con una disminución de la actividad física por la pandemia de COVID-19.

Por el momento, no ha presentado comorbilidades asociadas a la obesidad, y se le realiza seguimiento anual de la presión arterial y el metabolismo glucolípido (última hemoglobina glucosilada, 4,9%).

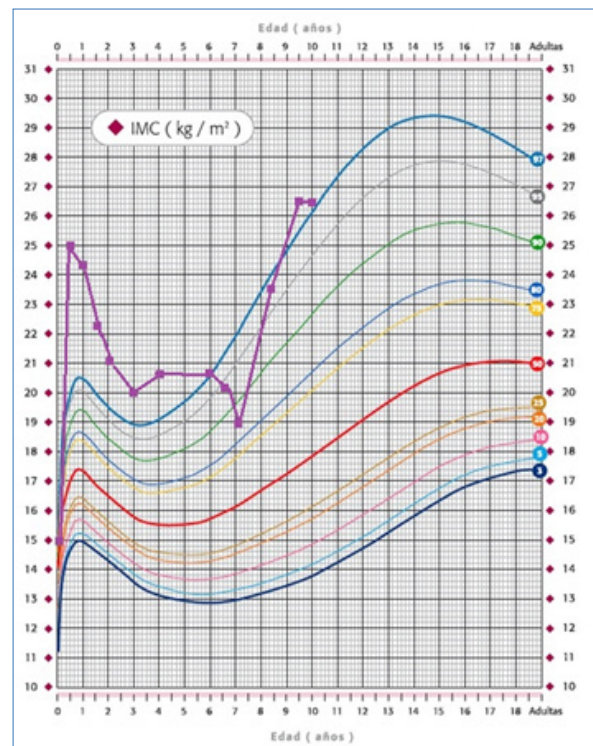
En cuanto al seguimiento, también se realizó revisión oftalmológica para descartar cataratas asociadas o calcificaciones retinianas así como controles odontológicos.

## Discusión y conclusiones

El PHP y sus enfermedades relacionadas representan un reto diagnóstico por su baja prevalencia (estimada en 1:150.000 en los epidemiológicos disponibles), su variabilidad clínica y la aparición tardía de sus manifestaciones más específicas: hipocalcemia por resistencia a la PTH y fenotipo OHA <sup>(13,14)</sup>. Esto conlleva un enfoque y una terapia inicialmente inapropiados.

El presente trabajo destaca una de las características clínicas que nos pueden llevar a sospecharla precozmente, como es la obesidad precoz, y la importancia de su tratamiento y seguimiento a través de consensos clínicos.

Los criterios para el diagnóstico del PHP se reflejan en la [tabla 2](#).



[Figura 2](#). Curva evolutiva del índice de masa corporal.



**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de pseudohipoparatiroidismo según el Primer Consenso Internacional de Pseudohipoparatiroidismo

|  |   |
|--|---|
| <b>Criterios mayores</b>                             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Resistencia a la hormona paratiroidea.</li> <li>2. Y/u osificaciones subcutáneas, puede incluir más profundas.</li> <li>3. Y/u obesidad precoz (antes de los 2 años) asociada a resistencia a la tirotropina o con una de los dos anteriores.</li> <li>4. Y/o fenotipo osteodistrofia hereditaria de Albright aislado</li> <li>5. Con o sin historia familiar.</li> </ol>   |
| <b>Criterios adicionales (apoyan su diagnóstico)</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Otras resistencias hormonales: niveles elevados de tirotropina, hipotiroidismo congénito, hipogonadismo, hipercalcitonemia y /o déficit de somatotropina.</li> <li>2. Síntomas neurológicos: discapacidad cognitiva o auditiva, craneosinostosis, malformación de Chiari de tipo 1, síndrome del túnel carpiano...</li> <li>3. Alteraciones de la mineralización: dentales, calcificaciones cerebrales, retinianas...</li> <li>4. Otras: pequeño para la edad gestacional, obesidad precoz aislada, criptorquidia...</li> </ol> |

Las primeras manifestaciones en la edad pediátrica (obesidad precoz, osificaciones subcutáneas y/o braquidactilia) deben hacernos pensar en alteraciones en esta vía frente a otras posibilidades diagnósticas, y medir la PTH además de la TSH (15). Es importante su seguimiento en el tiempo, que puede poner de manifiesto signos más específicos de PHP.

En nuestro caso, el signo guía para el diagnóstico de PHP fue la hipocalcemia con resistencia a la PTH que provocó un síncope con QT largo. No obstante, el motivo inicial de consulta fue la obesidad de inicio precoz (15). Se descartaron algunas causas endógenas durante su seguimiento. La obesidad mejoró y la paciente discontinuó seguimiento.

En nuestra paciente, dada la ausencia de fenotipo de OHA, salvo la obesidad precoz, se sospechó un PHP1B o iPPSD3. Debido al gran solapamiento entre los diferentes subtipos, los hallazgos genéticos moleculares son el método de referencia para su diagnóstico definitivo (7,16). La nueva clasificación basada en la patología molecular pone de evidencia que es imprescindible dicho estudio genético para catalogar a nuestros pacientes, y poder ofrecer un seguimiento y un consejo genético adecuados (6-8).

La mayoría de los genes del organismo tiene expresión bialélica (materna y paterna). Sin embargo, al-

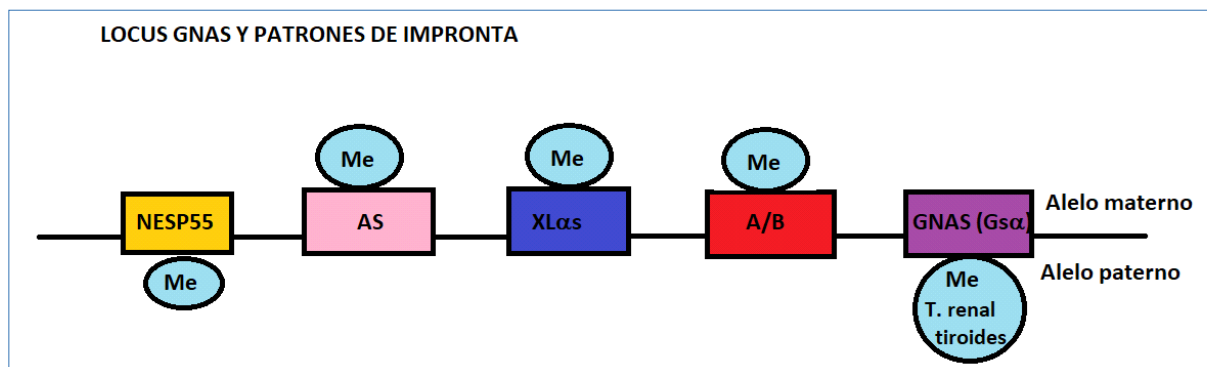
gunos tienen uno de sus dos alelos inactivados (fenómeno de impronta) mediante metilación. GNAS es un locus complejo debido a que sus distintos transcritos tienen diferentes patrones de metilación. Además del gen GNAS, se encuentran otras cuatro regiones con metilación diferencial: XL $\alpha$ s, NESP55, A/B y AS (1-3).

Los transcritos del gen GNAS (codificante de la proteína G $\alpha$ ) se expresan bialélicamente en la mayoría de los tejidos, excepto en algunos (túbulo renal proximal, tiroides, gónadas e hipófisis) que presentan impronta paterna (se expresa sólo el alelo materno). Los otros transcritos tienen impronta en todos los tejidos: NESP55, paterna, y XL $\alpha$ s, A/B y AS, materna (Figura 3) (1-3,17,18).

Se hipotetiza que, en el PHP1B, la pérdida en la metilación materna del locus A/B y/o XL $\alpha$ s, AS o ganancia en NESP55 provoca un nivel insuficiente de proteína G $\alpha$ , ya que se generan esos otros transcritos que han alterado su metilación (1-3,19).

Así pues, el PHP1B cursa con resistencia a la PTH y entre un 30 y un 100% de resistencia a la TSH (1).

La pérdida de metilación en la región con metilación diferencial A/B está presente en todos los pacientes con PHP1B. Sólo un 15-20% de los casos



**Figura 3.** Estructura del locus GNAS y patrones de impronta mediante metilación (Me). T.renal: túbulo renal

son de herencia autosómica dominante. La mayoría de los casos, como nuestra paciente, son *de novo* y presentan alteraciones en dos o más regiones con metilación diferencial. De éstos, un 10% se debe a disomía paterna (dicha región de ambos cromosomas 20 es de origen paterno). Si se excluye la disomía y no se detectan deleciones asociadas, como en nuestro caso, el riesgo de recurrencia para los hermanos y la descendencia posteriores no parece significativo<sup>(1,14)</sup>.

La paciente sigue control multidisciplinar de acuerdo con el primer consenso internacional para el diagnóstico y asistencia a pacientes con pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas recientemente publicado<sup>(1,20)</sup>.

En cuanto al manejo del PHP, el principal tratamiento para la resistencia a la PTH es la vitamina D activa (calcitriol). Los objetivos son la corrección de la hipocalcemia y reducir el nivel de PTH al rango alto de la normalidad para evitar la aparición de hipercalcemia y nefrocalcinosis, sin alterar la mineralización ósea propia de la PTH elevada<sup>(1,2,20)</sup>.

La dosis inicial recomendada de calcitriol es 0,25 µg, la más baja posible<sup>(21-24)</sup>. El mantenimiento se calcula en función del peso y edad. Los cambios de dosis se titulan cada 2-4 semanas en función del calcio, el fósforo, la PTH y la calciuria. Es necesario considerar que las necesidades varían en épocas de crecimiento o enfermedad<sup>(1,2,20)</sup>.

Asimismo, es importante mantener el fósforo en niveles normales y un producto fosfocálcico por debajo de 55 mg/dL. Para ello suele ser necesario añadir inicialmente suplementos de calcio e incluso otros quelantes de fosfato en casos de hiperfosfatemia grave persistente (producto fosfocálcico > 70) con riesgo de calcificaciones metastásicas<sup>(1,2,21,22, 25)</sup>.

En nuestra paciente, durante el primer año, el ajuste inicial del tratamiento fue complejo. La hipocalcemia grave se controló rápidamente, pero presentó una hiperfosforemia grave persistente que precisó aumentar la dosis de calcitriol, el carbonato cálcico y añadir sevelamer, un quelante del fósforo no cálcico. El sevelamer se ha utilizado en niños con enfermedad renal crónica con buenos resultados, aunque actualmente no hay suficientes estudios en pacientes con hipoparatiroidismo<sup>(1,26-29)</sup>. El control de la PTH se logró al aumentar a 1 µg/día, y entonces fue cuando hubo una disminución significativa del fósforo.

Actualmente no está bien definido por qué el tratamiento con calcitriol reduce los niveles de fosfato en el PHP. La regulación de la homeostasis del fósforo es compleja. Sólo el 30% de la absorción intestinal de fosfato depende del calcitriol. Por ello, es

clave la excreción renal que está regulada por la PTH y el complejo factor de crecimiento fibroblástico 23-klotho. En el PHP, el defecto a la respuesta a la PTH es exclusivamente a nivel renal proximal, y se mantiene la respuesta a nivel óseo<sup>(23-29)</sup>.

Se postula que la inhibición por calcitriol de la PTH disminuye la resorción ósea y los niveles séricos de fosfato del hueso (hiperparatiroidismo secundario). Además, el calcitriol estimularía el efecto fosfatúrico del factor de crecimiento fibroblástico, que, aunque está disminuido por la falta de PTH, contrarresta los efectos de la vitamina D para aumentar la absorción de fósforo<sup>(21-29)</sup>.

Por eso, en nuestro caso, la PTH elevada seguramente favorecía la reabsorción de fósforo en el hueso y hasta que no se normalizó la PTH no mejoró la hiperfosfatemia. Como autocrítica, la utilización inicial del sevelamer sí nos parece indicada en el contexto de hiperfosforemia grave con enfermedad de Fahr y riesgo de nuevos depósitos fosfocálcicos. No obstante, teniendo en cuenta las características fisiopatológicas del PHP, que difieren del hipoparatiroidismo y de la enfermedad renal crónica, el aumento de calcitriol tiene que ser más rápido para permitir el descenso de la PTH a los niveles deseados.

Respecto al seguimiento y cribado de complicaciones en pacientes con PHP, actualmente se aconseja descartar la aparición de otras resistencias hormonales, sobre todo la resistencia a la TSH.

Aunque no se recomienda realizar de rutina densitometría ósea, en nuestro caso se realizó, puesto que consideramos que la elevación crónica de la PTH es un factor de riesgo potencial para la osteoporosis<sup>(1,2,19)</sup>.

Asimismo, es importante monitorizar el crecimiento por riesgo de resistencia y déficit de somatotropina. Recientemente se ha publicado el primer estudio multicéntrico de PHP con datos longitudinales sobre su crecimiento y peso<sup>(12)</sup>. Los pacientes con PHP1B tienen un crecimiento excesivo temprano ( $+1,3 \pm 1,5$  DE al año de vida) seguido de una disminución gradual en la velocidad de crecimiento ( $+0,8 \pm 1,3$  DE a los 10 años), con una disminución del pico puberal y una talla adulta normal. Se postula que la expresión bialélica de *Gsα* en los condrocitos de la placa de crecimiento combinada con una expresión bialélica de otros transcritos, como *XLas* y la obesidad precoz, contribuye al hipercrecimiento precoz<sup>(12)</sup>. Nuestra paciente presentó el hipercrecimiento descrito el primer año de vida, con una desaceleración posterior, y está pendiente de iniciar la pubertad.

Respecto a las alteraciones del *GNAS* y su asociación con obesidad temprana y macrosomía, los datos del

primer estudio multicéntrico realizado obtuvieron una prevalencia de macrosomía (+2 DE para la edad gestacional) hasta del 18% de los casos esporádicos<sup>(12)</sup>. En nuestro caso, también se podría justificar por la diabetes gestacional materna.

En cuanto a la evolución del IMC, en dicho estudio, todos los pacientes afectados por PHP1B ( $n = 220$ ) mostraron un aumento drástico de peso de inicio temprano<sup>(12)</sup>. A la edad de 1 año, todos los pacientes con PHP1B presentaban un sobrepeso significativo con puntuaciones Z de IMC de  $2,9 \pm 1,4$  ( $n = 17$ ) en los casos esporádicos (spor-PHP1B). Esto va acompañado del hipercrecimiento ya comentado. A partir de entonces, el IMC disminuye progresivamente hasta los 6 años y presentan un rebote adiposo muy marcado con obesidad hasta aproximadamente los 12 años. Este fenómeno es más marcado en las niñas. En esta serie, un 44% de las mujeres adultas con spor-PHP1B tienen sobrepeso y el 13% son obesas<sup>(12)</sup>. Nuestra paciente presenta una evolución del IMC superponible a la descrita.

Respecto a la justificación de la obesidad en los trastornos de GNAS, parece estar relacionada con la vía de la leptina-melanocortina que regula el gasto energético (el apetito y la saciedad). Estudios animales relacionan una expresión reducida de  $G\alpha$  en el hipotálamo dorsomedial con la obesidad. Por ello, todos los trastornos de GNAS con expresión reducida de  $G\alpha$  materna (PHP1A y PHP1B) presentarían una expresión alterada de diferentes receptores que se acoplan a la proteína G, incluyendo el receptor de la melanocortina 4 (MC4R). La activación del MC4R en la vía leptina-melanocortina desempeña un papel clave en la supresión de la ingesta de alimentos. Precisamente, las mutaciones en heterocigosis del MC4R se han identificado actualmente como la principal causa de obesidad monogénica. Esto explicaría la clínica de obesidad grave precoz (antes de los 5 años) e hiperfagia. En la adolescencia y la edad adulta temprana, este rasgo hiperfágico parece disminuir y la obesidad mejora. Por ello, los fármacos que modifican la vía de la melanocortina podrían ser efectivos para el control de peso en pacientes con PHP y trastornos relacionados. Recientemente, en 2021, se ha autorizado por la Agencia Europea del Medicamento el agonista del MC4R setmelanotida en adultos y niños a partir de 6 años que presentan déficit de proopiomelanocortina o de receptores de la leptina, que podría ser eficaz en la obesidad causada por PHP<sup>(30-38)</sup>.

En resumen, nuestro caso representa un diagnóstico temprano de PHP1B respecto a los casos publicados hasta el momento y demuestra la importancia de descartar PHP en niños que se presentan con síntomas de hipocalcemia<sup>(22)</sup>. De ahí el interés del conocimiento y la difusión de los criterios mayores del PHP para un diagnóstico precoz.

Es imprescindible el estudio genético para catalogar a estos pacientes debido al gran solapamiento fenotípico y la complejidad del *locus* GNAS<sup>(1-8)</sup>. Además de estudios de secuenciación de GNAS, es necesario realizar estudios de alteraciones epigenéticas para detectar defectos de metilación en pacientes con sospecha de PHP1B<sup>(9,10,13,32)</sup>.

El estudio del gen *GNAS* debería considerarse en los casos de obesidad grave precoz de causa desconocida asociada a hiperfagia<sup>(32,33)</sup>. El fenotipo de AHO puede no estar presente inicialmente o la medición de la PTH y la TSH ser normal, ya que estas alteraciones suelen aparecer tardíamente.

En enfermedades poco prevalentes, como el PHP, es importante su manejo de acuerdo con las guías clínicas de sociedades científicas.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias bibliográficas

1. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, De Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: First international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 476-500.
2. Martos-Moreno GA, Lecumberri B, Pérez de Nanclares G. Implication in Paediatrics of the First International Consensus Statement for the Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders. *An Pediatr (Barc)* 2019; 90: 125.e1-12.
3. Castaño L, Pérez de Nanclares G, Aguayo A, Martínez de la Piscina I. Diagnóstico molecular del pseudohipoparatiroidismo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016; 7 (Supl 1): S34-42.
4. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, De Sanctis L, Thiele S, Ahmed SF, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of pseudohypoparathyroidism and related disorders: an updated practical tool for physicians and patients. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 182-96.

5. Jacquillet G, Unwin RJ. Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflugers Arch* 2019; 471: 83-98.
6. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordogna P, De Sanctis L, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: P1-17.
7. Elli FM, Pereda A, Linglart A, Perez de Nanclares G, Mantovani G. Parathyroid hormone resistance syndromes - Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 941-54.
8. Mantovani G, Elli FM. Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders. *Front Horm Res* 2019; 51: 147-59.
9. Romanet P, Osei L, Netchine I, Pertuit M, Enjalbert A, Reynaud R, et al. Case report of GNAS epigenetic defect revealed by a congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2015; 135: e1079-83.
10. Grütters-Kieslich A, Reyes M, Sharma A, Demirci C, DeClue TJ, Lankes E, et al. Early-onset obesity: unrecognized first evidence for gnas mutations and methylation changes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2670-7.
11. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 156.
12. Hanna P, Grybek V, Perez de Nanclares G, Tran LC, de Sanctis L, Elli F, et al. Genetic and epigenetic defects at the GNAS locus lead to distinct patterns of skeletal growth but similar early-onset obesity. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 1480-8.
13. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism - epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 904-11.
14. Elli FM, Linglart A, Garin I, de Sanctis L, Bordogna P, Grybek V, et al. The prevalence of GNAS deficiency-related diseases in a large cohort of patients characterized by the EuroPHP network. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3657-68.
15. Pereda A, Garin I, Spanish Network for Imprinting Disorders; Perez de Nanclares G. What to consider when pseudohypoparathyroidism is ruled out: iPPSD and differential diagnosis. *BMC Med Genet* 2018; 19: 32.
16. Morgado J, Dias P, Sampaio M, Berta Sousa A. A sporadic case of pseudohypoparathyroidism type Ib. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab* 2016; 11: 212-4.
17. Domínguez García A, Castaño González LA, Pérez-Nanclares G, Quinteiro González S, Caballero Fernández E. Aspectos clínicos en dos casos de pseudohipoparatiroidismo (ia y ib) y estudio molecular del locus GNAS. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79: 319-24.
18. Bosch Muñoz J, Nadal Rey G, Minguell Domingo L, Castaño Gonzalez L, Soria Gili X, Solé Mir E. Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A. Presentación de un caso. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4: 117-21.
19. Carroll RW, Katz ML, Paul E, Jüppner H. Case 17-2017. A 14-year-old boy with acute fear of choking while swallowing. *N Engl J Med* 2017; 376: 2266-75.
20. Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 537-49.
21. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2313-24.
22. Goltzman D, Rosen CJ, Wolfsdorf JI, Mulder JE. Hypoparathyroidism. In Uptodate. URL: [https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism?search=hypoparatiroidismo&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3285899367](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism?search=hypoparatiroidismo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3285899367). Fecha última consulta: .03.2022.
23. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In *Williams textbook of endocrinology*. 13 ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 1254-307.
24. López Úbeda M, Arriba Muñoz A, Guerrero Fernández J, Sánchez Holgado M. Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo. En *Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica* 1 ed. Majadahonda: Ergon; 2018. p. 350-62.
25. Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E. FGF23 and PTH--double agents at the heart of CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1715-20.
26. Imel EA, Carpenter TO. A practical clinical approach to paediatric phosphate disorders. *Endocr Dev* 2015; 28: 134-61.



27. AUMahdavi H, Kuizon BD, Gales B, Wang HJ, Elashoff RM, Salusky IB SO. Sevelamer hydrochloride: an effective phosphate binder in dialyzed children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1260.
28. Fathallah-Shaykh S, Drozd D, Flynn J, Jenkins R, Wesseling-Perry K, Swartz SJ, et al. Efficacy and safety of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2018; 33: 325.
29. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: G1-20.
30. Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades monogénicas en la infancia: hacia una medicina de precisión. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13 (Supl 2): S23-32.
31. Kleinendorst L, Abawi O, van der Voorn B, Jongejan MHTM, Brandsma AE, Visser JA, et al. Identifying underlying medical causes of pediatric obesity: results of a systematic diagnostic approach in a pediatric obesity center. *PLoS One* 2020; 15: e0232990.
32. Grüters-Kieslich A, Reyes M, Sharma A, Demirci C, DeClue TJ, Lankes E, et al. Early-onset obesity: unrecognized first evidence for GNAS mutations and methylation changes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2670-7.
33. Mendes de Oliveira E, Keogh JM, Talbot F, Henning E, Ahmed R, Perdikari A, et al. Obesity-associated GNAS mutations and the melanocortin pathway. *N Engl J Med* 2021; 385: 1581-92.
34. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 709-57.