

Hipoparatiroidismo

Amaia Vela Desojo¹, Gustavo Pérez de Nanclares², Gema Grau¹, Anibal Aguayo², Amaia Rodríguez¹, Itxaso Rica¹

¹*Endocrinología infantil. Hospital de Cruces. Bilbao*

²*Laboratorio de investigación. Hospital de Cruces. Bilbao*

Introducción:

El calcio y el fósforo son los principales constituyentes del hueso y representan el 65% de su peso. Por otra parte, el hueso contiene casi todo el calcio y fósforo y más de la mitad del magnesio corporal. El 99% del calcio corporal reside en el hueso del cual el 99% se mantiene cristalizado en forma de mineral. El 1% restante puede intercambiarse con el calcio extracelular. El calcio extracelular es el principal sustrato para la mineralización de cartílago y el hueso, pero también sirve como cofactor para una gran cantidad de enzimas extracelulares como las enzimas de la cascada de la coagulación y la realización de diversos procesos como son la automatidad del nervio y el músculo, la contracción del músculo cardíaco, esquelético y liso, la neurotransmisión y varias formas de secreción endocrina y exocrina. Cerca del 50% del calcio total plasmático está unido a proteínas principalmente albúmina y globulinas. La concentración de calcio ionizado en suero es de aproximadamente 5 mg/dl y esta es la fracción activa que está controlada por mecanismos hormonales. Más de 99% del calcio intracelular se encuentra en la forma de complejos dentro del compartimento mitocondrial, unido a la membrana plasmática interna o asociados a membrana del retículo endoplásmico y otros compartimentos.

El fosfato está ampliamente distribuido por todos los tejidos no óseos a diferencia del calcio. El 85% del fósforo se encuentra en la fase mineral del hueso y el resto de una manera orgánica e inorgánica en compartimiento extra e intracelulares. Forma parte de los ácidos nucleicos, fosfolípidos, complejos de hidratos de carbono, enzimas, proteínas G y uniones fosfato de alta energía (como el ATP) No es extraño que los trastornos de la homeostasis del fosfato que provocan una depleción del fosfato in-

tracelular conduzcan a un mal funcionamiento profundo y global de la función orgánica.

El magnesio es el cuarto catión más abundante del cuerpo. Prácticamente la mitad se encuentra en hueso y la otra mitad en el músculo y tejidos blandos. La mitad del magnesio del hueso no está en la fase mineral y se intercambia libremente con otros iones en el líquido extracelular. Es un cofactor esencial para diferentes reacciones enzimáticas, es crítico para el metabolismo energético y el mantenimiento de un ambiente intracelular normal

PARATHORMONA

El gen que codifica la Parathormona está localizado en el cromosoma 11 (p15.3-p15.1). Es un péptido hormonal que controla minuto a minuto el nivel de calcio iónico en la sangre y líquidos extracelular. La PTH se une a los receptores de la superficie celular del hueso y el riñón, desencadenando respuestas que aumentan el calcio sanguíneo. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, es la forma hormonalmente activa de la vitamina D, que actúa en el intestino para aumentar la absorción de Calcio de la dieta, además de promover el flujo de Calcio a la sangre desde el hueso y el riñón. El aumento resultante del calcio plasmático (y de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) retroalimenta la glándula paratiroides para disminuir la secreción de la PTH. Las glándulas paratiroides, el hueso, el riñón y el intestino son los órganos principales en la participación de la homeostasis del calcio dependiente de la PTH.

Biosíntesis de la Parathormona:

Las células paratiroideas sintetizan y almacenan grandes cantidades de PTH de forma regulada, segregan rápidamente la hormona almacenada en respuesta a cambios del calcio sanguíneo y se re-

plican cuando reciben estímulos crónicos que les permiten la adaptación a corto o largo plazo a los cambios en la disponibilidad del calcio.

La PTH es una proteína de 84 Aminoácidos que se sintetiza como un precursor mayor, la pre-proparathormona. Tiene una secuencia señal que junto con la secuencia corta pro, actúa para dirigir la proteína a la vía secretora. Durante el tránsito la secuencia señal se degrada. La importancia de la secuencia señal tiene su expresión clínica en el hipoparatiroidismo familiar por mutación de la misma. La degradación intracelular de la PTH segregada de Novo es un mecanismo regulador muy importante. Aunque las catecolaminas, el magnesio y otros estímulos pueden afectar la secreción de PTH, el principal regulador de la misma es el calcio ionizado en sangre. El aumento de calcio sérico provoca una disminución de PTH, pero este sistema parece estar preparado más para responder a la hipocalcemia que para la hipercalcemia. Los fragmentos aminoterminales de la PTH tan cortos como PTH (1-34) tienen una potencia por lo menos tan grande como la PTH completa. Los primeros residuos de PTH son particularmente importantes para desencadenar el cambio conformacional en el receptor que resulta en la activación de la proteína G. El receptor paratiroideo sensible al calcio de la superficie de la glándula paratiroidea es un miembro de la familia de los receptores ligados a la proteína G. Se trata de un gran dominio extracelular que presumiblemente se une al calcio. Las mutaciones inactivadoras causan hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), mientras que las mutaciones activadoras producen hipoparatiroidismo familiar con hipercalciuria. El receptor sensible al calcio se expresa ampliamente. La expresión en los túbulos renales y células productoras de calcitonina contribuye a la homeostasis del calcio, mientras que la expresión en órganos como el cerebro apunta a los múltiples papeles que pueden tener la señal del calcio.

Desarrollo de las glándulas paratiroides:

Las glándulas paratiroideas se desarrollan de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. De la tercera provienen el timo y las paratiroides inferiores y de la cuarta las paratiroides superiores. Aunque se desconocen los mecanismos genéticos implicados en la formación de las glándulas paratiroideas está aclarada la importancia de cuatro genes específicos. Ratones *knockout* han demostrado que se requieren los factores de transcripción *hoxa 3*, *pax9*, *GATA3* y el gen *GCMB*.

Metabolismo periférico de la PTH

La PTH (1-84) y los fragmentos carboxi-terminales de PTH se segregan desde la glándula paratiroides.

La relación de la PTH activa e inactiva disminuye con el aumento del calcio plasmático. La secreción de PTH (1-84) intacta se metaboliza en gran medida en el hígado (70%) y en el riñón (20%) y desaparece de la circulación con una vida media de 2 minutos. Menos del 1 % de la hormona segregada se une a los receptores PTH en los órganos diana. Estas características del metabolismo de la PTH aseguran que su nivel sanguíneo dependa fundamentalmente de la actividad de las glándulas paratiroideas. La concentración de fragmentos carboxi-terminales son mayores que los niveles de PTH intacta y aunque se desconoce su función, estudios experimentales con PTH (7-84) sugieren que los fragmentos carboxilo extendidos ejerzan efectos antagonistas de los de la PTH intacta.

Acciones de la Parathormona

Sobre el riñón:

Estimulación de la absorción de calcio: prácticamente todo el calcio en el primer filtrado glomerular se reabsorbe por los túbulos renales. El 65% se reabsorbe en el túbulos contorneado proximal y el túbulos delgado a través de un transporte pasivo paracelular. La PTH afecta poco al flujo de calcio en esta región. El resto se reabsorbe de forma amplia más distalmente, menos del 20% del filtrado en el asa gruesa descendente cortical de Henle (cTAL) y el 10% en el túbulos contorneado y en los túbulos colectores. El receptor sensible al calcio se expresa en la cTAL. Cuando se activa por la elevación sanguínea de calcio o magnesio este receptor inhibe la reabsorción en la cTAL, pero es la nefrona distal el principal lugar de la regulación de la reabsorción reguladora de la de calcio y normalmente reabsorbe casi todo el restante 10% del calcio filtrado por medio de un mecanismo de transporte activo transcelular.

Inhibición del transporte de fosfato (reduce la reabsorción de fosfato): la reabsorción de fosfato ocurre principalmente en el túbulos proximal, que absorbe aproximadamente el 80% de la filtración renal. Aproximadamente 8-10% en la zona distal (no asa de Henle) y el 10-12% del fosfato es excretado. Por lo tanto la fracción normal total de reabsorción tubular de fosfato (RTP) es alrededor del 88% (entre 80-90%).

La RTP (%): $(1 - \frac{\text{OpxScr}}{\text{SpxOcr}}) \times 100$

La reabsorción de fosfato en los túbulos proximal y distal inhibe la PTH aunque el efecto proximal es cuantitativamente más importante.

En hipoparatiroidismo o Pseudohipoparatiroidismo se produce un aumento de reabsorción tubular de fosfato.

Otros efectos de la Parathormona:

La PTH estimula la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el túbulo proximal al inducir rápidamente la transcripción del gen 1α -hidroxilasa

Sobre el hueso:

Las acciones de la PTH sobre el hueso son complicadas porque actúa sobre diferentes tipos celulares y aumenta tanto la formación como la resorción ósea. Respecto a la homeostasis del calcio predomina la resorción ósea.

El receptor de la PTH se encuentra en las células preosteoblásticas, osteoblastos y osteocitos. La PTH estimula la población osteoblástica disminuyendo la apoptosis celular. Sorprendentemente los osteoclastos no tienen receptores para la PTH. Sin embargo los osteoblastos y pre osteoblastos señalan a los precursores de los osteoclastos para que se unan y formen osteoclastos maduros.

Debido a que la PTH aumenta la formación y la resorción de hueso, el efecto neto de la PTH sobre la masa ósea varía de forma importante de una parte del hueso a otra y también depende de la administración continua o intermitente de la PTH. La administración intermitente a bajas dosis provoca un elevación de la masa trabecular sin afectar a la zona cortical. La administración continua provoca disminución de la masa cortical.

Todas las acciones de la PTH resultan de la unión de la hormona con su receptor miembro de la familia de receptores ligados a la proteína G que alargan la membrana plasmática hasta 7 veces. La unión de la hormona fuera de la membrana origina cambios conformacionales en la molécula del receptor que activa la capacidad de este para liberar difosfato de guanosina (GDP) de la subunidad α de la proteína G ligada al receptor. La subunidad α de la proteína G unida al receptor G se separa de las subunidades β y γ conduciendo las respuesta fisiológicas tanto en el riñón como en el hueso.

VITAMINA D

No es una vitamina verdadera ya que no requiere un suplemento nutricional en los humanos con adecuada exposición solar. Es una vitamina liposoluble que está presente de forma exógena (D_2) y endógena (D_3). La endógena (colecalciferol o D_3) es sintetizada a través de la piel a partir de un precursor cutáneo (7-dehidrocolesterol) que sufre una transformación fotoquímica con la exposición de los rayos ultravioletas. La forma exógena (ergocalciferol) se adquiere a través de la dieta como fuente alternativa: productos lácteos enriquecidos, yema del huevo, aceite de pescado, cereales enrique-

cidos que se absorben fundamentalmente en el duodeno y yeyuno mediante los canales linfáticos. La vitamina D es una pre-hormona que precisa de ciertos cambios para transformarse en activa. En el hígado la vitamina D sufre la hidroxilación a 25 OHD siendo su vida media de aproximadamente 2-3 semanas. El paso final en la producción de la hormona activa es la α hidroxilación de 25(OH) D a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, cuya vida media es de 6-8 horas. La actividad 1α hidroxilasa está muy regulada. La PTH y la hipofosfatemia son los principales inducidores de esta enzima, mientras que el calcio y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ la inhiben. La 25 y la 1,25 también se hidroxilan por la 24-hidroxilasa de la vitamina D presente en muchos tejidos. Las concentraciones de estos metabolitos son muy elevadas en sangre pero se piensa que los metabolitos de la 24-hidroxilasa vit D no tienen un papel biológico importante, aunque algunos consideran que son esenciales en la formación del cartílago de crecimiento.

Acciones de la Vit D:

La 1,25-dihidroxivitamina D ejerce sus funciones biológicas por su unión a un receptor nuclear, que regula la transcripción del DNA a RNA. La afinidad por el receptor es aproximadamente tres veces más elevada que para otros metabolitos de la vitamina D. El receptor de la vitamina D se expresa en muchos tejidos, pero el efecto fisiológico más importante de la vitamina D es la regulación del transporte del calcio intestinal. Facilita la absorción intestinal de calcio y fósforo. Sobre el riñón aumenta la reabsorción de fósforo y calcio en el tubulo distal mediada por la PTH. Por otro lado inhibe la actividad 1α hidroxilasa y aumenta la actividad 24 - hidroxilasa. Sobre el hueso con niveles adecuados de calcio y fósforo favorece la mineralización del osteoide.

HIPOCALCEMIA NEONATAL

Durante el embarazo el calcio es transferido activamente de la madre al feto. La mayoría de la adquisición del calcio fetal se realiza en el tercer trimestre. Este proceso provoca concentraciones de calcio mucho mayores en el feto que en la madre. Al nacimiento estos niveles descienden de forma brusca y alcanzan niveles normales a las dos semanas de edad.

La definición de hipocalcemia depende del peso neonatal; así en niños con peso al nacer por debajo de 1.500 gr se considera hipocalcemia niveles de calcio inferiores a 7 mg/dl. En niños por encima de los 1.500 gr se considera hipocalcemia cuando la calcemia es menos que 8 mg/dl.

Es frecuente que la hipocalcemia neonatal sea transitoria, provocada por factores maternos (defi-

ciencia de vitamina D, uso de anticonvulsivantes, diabetes, hiperparatiroidismo), factores neonatales (prematuridad, bajo peso al nacer, asfixia), enfermedades intercurrentes (distrés respiratorio, sepsis, hipomagnesemia, hiperbilirrubinemia) o factores yatrogénicos como administrar exceso de fosfatos, bicarbonato o citratos).

Hipocalcemia temprana (antes de las 24-72 horas):

1. Prematuridad: son muchos los factores que pueden contribuir al descenso de calcio como son la hipoalbuminemia, baja ingesta de calcio por la leche, una posible peor respuesta de las paratiroides, el aumento de los niveles de calcitonina, el aumento de la pérdida renal por la mayor pérdida renal de sodio. Sin embargo hay estudios que han demostrado la normal función de la PTH en prematuros por lo que parece que la inmadurez en la vía de la vitamina D puede ser la responsable.
2. Niños de madre diabética: existe una reducida secreción de PTH en los hijos de madre diabética aunque se desconoce la causa. Este cuadro puede empeorar debido a la hiperfosfatemia que presentan estos pacientes. El riesgo parece estar relacionado con la hiperglucemia materna y estar reducido cuando existe un buen control metabólico en la madre.
3. Asfixia: son muchas las causas que pueden contribuir a la misma como a acidosis, aumento del fosfato por el aumento del catabolismo tisular, retraso en el inicio de las tomas, insuficiencia renal...
4. Déficit severo de vitamina D en la madre

Hipocalcemia tardía (1º-2º semana de vida):

1. Hiperparatiroidismo materno: el mecanismo por el que se produce la hipocalcemia está relacionado con las altas concentraciones de Calcio materno que pasan al feto provocando la supresión en la secreción de PTH tanto en el feto como en el neonato. Generalmente la clínica comienza sobre la tercera semana aunque puede aparecer más tarde. Generalmente se resuelve en unas cuatro semanas aunque puede durar incluso meses
2. Hipomagnesemia: la mayoría de las veces es transitorio. El déficit de magnesio provoca una resistencia además de una disminución en la secreción de PTH.
3. Insuficiencia de vitamina D: cualquier alteración en el metabolismo de la vitamina D provoca una disminución en los niveles de calcio.

4. Hiperfosfatemia: la ingesta en exceso de fosfato como ocurría con la ingestión de leche de vaca producía hipocalcemia. Se desconoce el mecanismo exacto pero parece que los altos niveles de fosfatos antagonizan la acción de la PTH.

5. Fototerapia: la fototerapia en pacientes con hiperbilirrubinemia puede provocar hipocalcemia cuyo mecanismo parece ser la disminución de melatonina y el aumento de captación de calcio por el hueso.

6. Hipoparatiroidismo.

HIPOPARIATROIDISMO

El hipoparatiroidismo puede producirse por fallo en la producción/secreción de la PTH, por alteración del receptor sensible al Calcio y por resistencia en el órgano diana a la PTH.

Hipoparatiroidismo por alteración en la síntesis/secreción de PTH

1. Genético:

- a. Hipoparatiroidismo autosómico dominante por mutación en la secuencia del péptido señal de la pre-proPTH (11p15preproPTH).
- b. Hipoparatiroidismo autosómico recesivo por mutación en el péptido señal que también afectan al procesamiento de la pre-proPTH y por mutación en el gen GCMB (6p23-p25).
- c. Hipoparatiroidismo recesivo ligado al X (Xq26-26): produce un defecto en el desarrollo de las paratiroides.
- d. Hipoparatiroidismo autosómico dominante asociado a sordera neurosensorial y displasia renal (Síndrome HDR). Se produce por mutaciones en GATA3 (10p14-15) que es un factor de transcripción que está envuelto en la formación de las paratiroides, riñón, oído interno, timo, y sistema nervioso central. El síndrome de Barakat que asocia síndrome nefrótico resistente a esteroides, hipoparatiroidismo sordera neurosensorial parece que es la misma entidad.
- e. Síndrome de DiGeorge: es el síndrome con más prevalencia de hipoparatiroidismo. Aproximadamente el 80-90% de los pacientes con síndrome de DiGeorge presentan microdelecciones en el cromosoma 22q11 que se denomina CATCH-22 (defectos cardíacos, alteraciones faciales, hipoplasia de timo, alteraciones del paladar e hipoparatiroidismo por aplasia o hipoplasia de las glándulas paratiroides). Se desconoce la prevalencia de la enfermedad y se piensa que está infra-diagnosticada por

la gran variabilidad clínica que pueden presentar estos pacientes.

f. Síndrome de Sanjad-Sakati y Kenney Caffey muestran ciertas características similares como son el hipoparatiroidismo congénito, el retraso mental, di-morfismos faciales y fallo severo en el crecimiento. Los pacientes con el síndrome Kenney Caffey tienen además otosclerosis e inmunodeficiencia. Ambos desórdenes se producen por alteraciones en 1q42-q43 que produce mutaciones en el gen TBCE que afecta a los microtúbulos estructurales de diferentes tejidos. El hecho de que comparten tantas características clínicas y la alteración genética hace pensar que son un mismo síndrome con expresión diferente.

g. Alteraciones mitocondriales:

- I. Síndrome de Kearns Sayre: caracterizado por oftalmoplejia, degeneración pigmentaria de la retina y cardiomiopatía
- II. Síndrome MELAS caracterizado por encefalopatía, acidosis láctica y episodios convulsivos
- III. Síndrome de deficiencia proteica trifuncional mitocondrial que es una alteración de la oxidación de los ácidos grasos que se caracteriza por neuropatía periférica y retinopatía pigmentaria.

2. Autoinmune:

Enfermedad poliglandular tipo 1: el hipoparatiroidismo es consecuencia de la destrucción autoinmune del tejido paratiroideo en asociación con la destrucción de otras glándulas. Se caracteriza fundamentalmente por la aparición de hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal y candidiasis mucocutánea autoinmune pero puede asociar además otras patologías como hipotiroidismo, insuficiencia ovárica o hepatitis autoinmune. La forma de herencia es autosómica recesiva por mutaciones del gen AIRE localizado en el cromosoma 21q22.3, localizado por fuera del complejo mayor de histocompatibilidad y aparentemente no asociado con los alelos HLA II.

3. Adquirido:

- a. Tras tiroidectomía (transitorio).
- b. Tras paratiroidectomía por adenoma o hiperplasia paratiroidea porque previamente a la cirugía la hipercalcemia suprime la PTH que puede empeorarse con la aparición de síndrome del hueso hambriento.
- c. Depósitos de hierro en pacientes multitransfundidos.

- d. Depósitos de cobre en la enfermedad de Wilson.
- e. Infecciones: SIDA, sepsis...

Hipoparatiroidismo por defectos en el receptor sensor de Calcio

Es una forma rara de hipoparatiroidismo. Es una enfermedad autosómica dominante causada por una mutación activante del receptor sensor del calcio (3q13, CaSR). La PTH no se libera con los niveles habituales de calcemia. La reabsorción renal de calcio también está disminuida.

Habitualmente están asintomáticos salvo en períodos de estrés, enfermedad en los que puede aparecer tetania o irritabilidad neuromuscular.

Estos pacientes se diferencian de los afectos de hipoparatiroidismo primario porque presentan hipocalcemia con niveles inapropiadamente normales y con secreción urinaria inapropiadamente normales (hipercalciuria relativa).

Resistencia a la PTH o pseudohipoparatiroidismo

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es un grupo de endocrinopatías raras, caracterizadas por hipocalcemia, hiperfosfatemia y aumento de la hormona paratiroidea (PTH), debido a una resistencia variable a dicha hormona en sus órganos diana, fundamentalmente el túbulo renal proximal. Los primeros casos fueron descritos por Albright en 1942. La administración de PTH exógena a los pacientes afectados no demostraba un aumento del AMPc urinario por lo que se sugirió que el defecto se encontraba a nivel del receptor de la PTH o post-receptor.

En función del fenotipo y la bioquímica asociada, el PHP se divide en diversos subtipos (PHP-Ia OMIM#103580; PHP-Ib OMIM#603233; PHP-Ic OMIM#612462; PHP-II OMIM#203330), siendo los dos más importantes el PHP-Ia y el PHP-Ib. Estas dos formas de PHP están causadas por defectos en el locus GNAS (20q13.2-13.3), donde se encuentra el gen GNAS, que codifica para la proteína Gsα. El PHP-Ic está causado asimismo por defectos en el gen GNAS, aunque no está totalmente descartado que sea un subtipo de PHP-Ia y no una entidad propia. No se conoce la causa molecular del PHP-II.

El locus GNAS está sometido a impronta genómica (*imprinting*), un fenómeno epigenético que afecta a un pequeño número de genes autosómicos. El *imprinting* implica que la expresión de dichos genes es diferente si procede del alelo materno o del paterno. Las regiones improntadas a menudo contienen genes asociados regulados coordinadamente. En el locus GNAS, por tanto, el fenotipo clínico debido a las diferentes alteraciones moleculares varía

Tabla 1. Clasificación del pseudohipoparatiroidismo.

	Fenotipo AHO	Resistencia hormonal	Osfificación heterotópica	Infusión de PTH	Actividad de Gsα	Defecto genético de locus GNAS
PHP-Ia	Si	Múltiple	Si (s.c.)	↓ AMPc	Reducida	Mutación materna inactivante en gen GNAS
PHP-Ib	No	PTH, (TSH)	No	↓ AMPc	Normal (un poco baja)	Pérdida de metilación en locus GNAS
PHP-Ic	Si	Múltiple	Si (s.c.)	↓ AMPc	Normal	Mutación materna inactivante en gen GNAS
PHP-II	No	PTH	no	↑ AMPc	Normal	?
PPHP	Si	Ninguna	Si (s.c.)	Normal	Reducida	Mutación paterna inactivante en gen GNAS

en función de su origen parental, así como del tejido donde se producen.

Clasificación del PHP (Tabla 1):

x PHP-Ia: es una enfermedad autosómica dominante. Los pacientes con PHP-Ia presentan una serie de hallazgos físicos que se denominan “osteodistrofia hereditaria de Albright” (AHO), que se caracterizan por estatura baja, cara redonda, braquidactilia, obesidad, calcificaciones subcutáneas (osteoma cutis) y retraso intelectual. El retraso intelectual que presentan estos pacientes es variable y parece deberse más a la alteración de la proteína G más que a la hipocalcemia crónica, ya que en otros tipos de hipoparatiroidismo no aparece. También tienen resistencia a la PTH, lo que provoca la hipocalcemia y la hiperfosfatemia. Existe una menor respuesta en la producción de AMPc en respuesta a la administración de PTH. Además, existe resistencia a otras hormonas que actúan a través de la proteína G, como son la TSH, las gonadotropinas, GHRH, etc., con variable intensidad. La actividad eritrocitaria de Gsα está reducida al 50%. A nivel molecular, el PHP-Ia se debe a mutaciones inactivantes en el alelo materno del gen GNAS, que codifica la proteína Gsα. Estas mutaciones provocan una incapacidad de la proteína G de activar la adenilato ciclase y la unión de la PTH con su receptor, impidiendo su respuesta.

Cuando la mutación es transmitida por el alelo paterno se produce un pseudo-pseudohipoparatiroidismo (PPHP OMIM#612463). Dichos pacientes tienen las características fenotípicas de la osteodistrofia hereditaria de Albright pero sin alteraciones bioquímicas. Esto es debido a que el gen GNAS es expresado a partir del alelo materno en los tejidos donde actúan PTH, TSH, LH, FSH (túbulos proximales renales, tiroídes y ovarios) por lo que funcionan con normalidad en el caso de que la mutación esté en el alelo paterno, alelo que no se expresa en dichos tejidos.

x PHP-Ib: El PHP-Ib se caracteriza por resistencia a la PTH, ausencia de fenotipo AHO y de resistencia plurihormonal (a veces hay moderada resistencia a TSH). Existe también una menor respuesta en la producción de AMPc en respuesta a la administración de PTH. La actividad eritrocitaria de Gsα es normal o levemente baja. Molecularmente, el PHP-Ib se debe a cambios del patrón de metilación del locus GNAS (pérdida de metilación del exón A/B materno, a veces combinado con defectos epigenéticos de otras regiones del locus GNAS). Puede ser heredada de manera autosómica dominante (AD-PHP-Ib), aunque en la mayoría de los casos ocurre de manera esporádica.

x PHP-Ic: es una entidad clínicamente igual al PHP-Ia (resistencia plurihormonal, fenotipo AHO, respuesta baja en la producción de AMPc tras administración de PTH). La única diferencia está en que, en los pocos casos descritos de PHP-Ic, la actividad eritrocitaria de Gsα se mantiene. A nivel molecular, el PHP-Ic se debe también a mutaciones inactivantes en el alelo materno del gen GNAS. La escasa casuística y las semejanzas con el PHP-Ia hacen dudar que sea un subtipo del mismo.

x PHP-II: es un pseudohipoparatiroidismo sin alteración genética en la región del locus GNAS. Los pacientes con PHP-II tienen hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia a la PTH, pero no presentan fenotipo AHO. La respuesta del AMPc a la administración de PTH exógena es normal, a diferencia de los PHP-I. No hay otras afectaciones hormonales. Parece que la alteración se produce en relación con un déficit severo de vitamina D.

Manifestaciones clínicas de la hipocalcemia

Las manifestaciones clínicas van a depender de la intensidad de la hipocalcemia como la forma de instauración; así una instauración muy lenta puede

no presentar manifestaciones neuromusculares y desarrollar más manifestaciones neuropsiquiátricas.

Tetania: la hipocalcemia aguda provoca un aumento de la irritabilidad neuromuscular periférica. Electrofisiológicamente consiste en descargas repetitivas de alta frecuencia ante un único estímulo. La hiperexcitabilidad se produce a nivel de todo el sistema nerviosos central. Es raro que aparezca tetania con niveles de calcio iónico por encima de 4,3 mg/dl. Además hay factores que empeoran el cuadro como son la hipomagnesemia, la alcalosis o la hipopotasemia. El signo de Troussseau es un espasmo carpopedal que se produce por insuflación de un manguito de tensión durante aproximadamente 3 minutos y el signo de Chvostek es una contracción de los músculos faciales ipsilaterales al percutir el nervio facial a nivel del oído.

Convulsiones: pueden ser locales o generalizadas. La presencia de convulsiones sin tetania en pacientes con hipocalcemia puede explicarse por la disminución del calcio iónico a nivel del líquido cefalorraquídeo. El EEG muestra tanto puntas de alto voltaje como ondas lentas.

Cardiovascular: hipotensión, puede ocurrir disminución de la contractilidad cardíaca y se revierte tras la administración de calcio.

En el EKG es típica la prolongación del intervalo QT aunque también se puede producir taquicardia ventricular.

Papiledema y alteraciones psiquiátricas, como ansiedad, depresión...

Otras manifestaciones descritas son:

Alteraciones extrapiramidales por calcificación de los ganglios de la base, cataratas o queratoconjuntivitis, alteraciones dentales y ectodérmicas como alopecia, alteraciones ungueales.

Diagnóstico

Es importante hacer una buena anamnesis para determinar si hay historia familiar de hipo o hipercalcemia, que sugiera una causa genética o la presencia de otras endocrinopatías para determinar una causa autoinmune. La exploración física tiene que incluir de forma especial la piel y uñas en busca de calcificaciones subcutáneas, candidiasis y valorar características tales como el crecimiento, fenotipo, presencia o no de sordera, alteraciones renales u otras anomalías congénitas. En cuanto a los signos clínicos de hipocalcemia (Chvostek y Troussseau) hay que tener en cuenta que pueden presentar en la población normal y no presentarse en pacientes

con hipocalcemia. El signo de Troussseau parece ser relativamente específico de la hipocalcemia presentándolo menos del 1% de la población normal y aproximadamente el 94% de los pacientes con hipocalcemia. Respecto a los datos de laboratorio debe determinarse tanto el calcio total como el ionizado, albúmina, fósforo, magnesio, creatinina, PTH intacta y 25 OH vitamina D. La determinación de 1,25 (OH)₂ vitamina D no es necesaria al menos en la primera evaluación.

En el hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo se observa una hipocalcemia, una hiperfosfatemia con niveles adecuados de magnesio, proteínas y función renal normal. Con una única micción por la mañana junto con la analítica sanguínea se puede calcular la reabsorción tubular de fosfato que se encuentra aumentada. Los niveles de PTH son bajos en el hipoparatiroidismo y elevados en el pseudohipoparatiroidismo. Hacer un filtrado glomerular de 24 horas es muy útil para diagnosticar por ejemplo una hipocalcemia secundaria a mutación activante del receptor sensor del calcio, en la que la calciuria es mayor que en el resto de los hipoparatiroidismos.

El resto de las exploraciones complementarias a realizar (Rx, TAC, estudio genético...) se decidirán en orden a la sospecha diagnóstica que nos orienten los datos anteriormente mencionados.

El test de Ellsworth-Howard modificado (infusión de PTH exógena para ver la modificación del AMPc en orina a la misma) para el diagnóstico de las diferentes formas de pseudohipoparatiroidismo está en desuso, por una parte por la dificultad que presenta la obtención de PTH exógena y por el avance de la biología molecular en el diagnóstico de esta patología.

Tratamiento del hipoparatiroidismo

La hipocalcemia aguda con manifestaciones de tetania o convulsiones consiste en una urgencia de atención rápida.

Crisis:

Gluconato cálcico por vía intravenosa a dosis de 1-2 ml/kg de peso de una solución al 10% diluido al medio con solución salina o glucosada. La infusión debe administrarse lentamente por el riesgo de provocar alteraciones del ritmo cardíaco. Si no cede la crisis puede repetir la dosis. Hay que tener un exquisito mimo a la hora de evitar la extravasación del calcio porque puede provocar la quemadura de los tejidos adyacentes requiriendo en ocasiones cirugía plástica por lo que si se va a prolongar la administración intravenosa se recomienda vía central.

Posteriormente hay que intentar la administración de calcio vía oral, con una dosis de mantenimiento de 40-80 mg/kg de calcio elemental.

Mantenimiento:

La dosis habitual de calcio es de 20 mg/kg/día. Dado que probablemente se trate de un proceso crónico los niveles de calcio tienen que estar por el límite normo-bajo de la normalidad para evitar complicaciones a largo plazo de nefrocalcínosis que puede lesionar el riñón de forma irreversible. Los niveles de fosfato tienen que estar también normales, restringiendo la ingesta de alimentos ricos en fósforo como la leche, huevos y quesos. Además habrá evitar el ayuno y mantener una ingesta de líquidos mínimos al día para mantener una buena diuresis.

Metabolitos de la vitamina D:

1. 1,25 (OH)2D es el más aconsejado por su mayor potencia y su menor vida media que mejora la respuesta terapéutica y evita la toxicidad respectivamente. La dosis establecida varía entre 0,01 y 0,1 µg /kg/día repartida en dos dosis cada 12 horas. Se recomienda comenzar con 0,25 µg/día aumentando la dosis si se requiere hasta un máximo de 2 µg/día. Si aparece hipercalcemia se suspende el tratamiento durante 2-3 días y se restaura disminuyendo la dosis previa o la del calcio oral.

2. α -calcidiol : las dosis son las mismas que la 1,25 (OH)2D y la vida media más larga permite administrarla con una única dosis al día.

El resto de los metabolitos de la vitamina D con vida media más prolongada no se suelen utilizar por mayor riesgo de intoxicación.

Referencias bibliográficas

1. Williams Tratado de Endocrinología. 11^a edición. Capítulo 27.
2. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo. 4^a edición. Capítulo 36-38.
3. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2^a Edición. Capítulos: 44-46.
4. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 391-403.
5. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 3020-3030.
6. Practical Guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatrics*. 2011; (159)-2: 332-339.