

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A. Presentación de un caso

Jordi Bosch Muñoz¹, Gemma Nadal Rey², Laura Minguell Domingo², Luís Castaño Gonzalez³, Xavier Soria Gili⁴, Eduard Solé Mir⁵

¹ Servicio de Pediatría y Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova Universitat de Lleida. Lleida.

² Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

³ Hospital Universitario Cruces Universidad País Vasco CIBERER. Barakaldo, Bizkaia.

⁴ Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

⁵ Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Arnau de Vilanova Universitat de Lleida. Lleida.

Resumen

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) incluye un grupo heterogéneo de entidades en las que el hecho común es la resistencia a la PTH. Se distinguen diferentes formas de PHP en función de la mutación genética. Se presenta el caso de una niña afecta de hipotiroidismo congénito con un fenotipo peculiar, calcificaciones subcutáneas (osteomas) y alteraciones del sistema fósforo - calcio que orienta a un posible defecto de la PTH. En la madre también se observó un fenotipo similar. El estudio genético de ambas muestra la presencia de la misma mutación en el gen GNAS. Aunque ambas presentan la misma alteración genética destacamos en este caso la distinta expresión clínica entre las dos. En el caso de la niña es diagnosticada de Pseudohipoparatiroidismo tipo 1a y en el de la madre de Pseudopseudohipoparatiroidismo.

Palabras clave: Pseudohipoparatiroidismo, Pseudopseudohipoparatiroidismo, gen GNAS, proteína

Gs α , Osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), AMPc, Parathormona.

Pseudohypoparathyroidism type 1A. A case Abstract

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is included in a group of heterogeneous entities that have in common the resistance to PTH. The different forms of PHP depend on the specific gene mutation. We present a child with congenital hypothyroidism and a rare phenotype, subcutaneous calcifications (osteomas) and abnormal function in the phosphorus - calcium system indicating a possible defect in PTH. We also found a similar phenotype in her mother. The genetic study in the two patients showed the presence of the same mutation in the gene GNAS. Although both patients presented the same genetic defect, its clinical expression was different. The child's diagnosis was Pseudohypoparathyroidism type 1a, while her mother's was Pseudopseudohypoparathyroidism.

Key Words: Pseudohypoparathyroidism, Pseudopseudohypoparathyroidism, GNAS gene, Gs α protein, Albright's hereditary osteodystrophy (AHO), cAMP, Parathormone.

INTRODUCCIÓN

La parathormona (PTH) es un péptido que se sintetiza en las glándulas paratiroides y participa de

Correspondencia:

Jordi Bosch Muñoz.
Servicio de Pediatría y Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Universitari Arnau de Vilanova.
Universitat de Lleida.
Av. Alcalde Rovira Roure 80. 25198 Lleida.
Tel. 973 24 81 00
E-mail: jbosch@arnau.scs.es
E-mail: jordiboschm@gmail.com

forma directa y junto con la calcitonina y la vitamina D3 en la homeostasis del calcio y el fósforo. El mecanismo de acción de la PTH se basa en la unión a un receptor de membrana en sus células diana acoplado a la proteína G_{α} encargada de transmitir la señal biológica a nivel intracelular. Esta proteína está codificada por los 13 exones del gen *GNAS* que se encuentra en el cromosoma 20q13⁽¹⁾.

Las acciones de la PTH se ejercen sobre el hueso, el intestino y el riñón:

- Sobre el hueso estimula indirectamente la reabsorción ósea aumentando el calcio plasmático.
- Sobre el riñón estimula la reabsorción de calcio en el túbulo distal e inhibe la de fósforo en el proximal. También estimula la síntesis del metabolito más activo de la vitamina D, el 1,25-dihidroxi-vitamina D.
- Sobre el intestino incrementa la absorción de calcio y fosfato.

La PTH está regulada especialmente por los niveles de calcemia siguiendo una relación inversa con el calcio iónico libre en plasma. La máxima secreción de ésta se alcanza con niveles de calcio libre inferiores a 7 mg/dL. Respecto al fósforo no hay efectos directos sobre la hormona, sin embargo el incremento de fósforo determina disminución de calcio libre por formación de fosfato cálcico y en consecuencia disminuye el calcio plasmático libre lo que supone un estímulo para la secreción de PTH. El pseudohipoparatiroidismo (PHP) incluye un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinológicas caracterizadas por alteración del sistema fósforo-calcio⁽²⁾. Esta disfunción se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia tisular a la paratohormona (PTH). Esta resistencia a la PTH afecta principalmente al hueso y el riñón; así pues, otras acciones que la PTH tiene sobre el organismo quedan intactas. Además esta entidad se asocia a re-

sistencia hormonal múltiple con afectación de otras glándulas del organismo. En función de distintos parámetros clasificamos el PHP en distintos tipos.

CASO CLÍNICO

Niña de 35 meses que consultó por impotencia funcional del brazo izquierdo tras un leve traumatismo, lo que motivó el inicio del estudio. En relación a los antecedentes perinatales es fruto de una primera gestación bien controlada a término de 40 semanas con peso al nacer de 3225 gr y talla de 50 cm. En el periodo neonatal fue diagnosticada de hipotiroidismo congénito con ecografía tiroidea normal e inició tratamiento sustitutivo. No presentaba otros antecedentes personales de interés. A la exploración física presentaba peso de 19.5 Kg (+1.9 DS), talla de 97 cm (+0.9 DS) y IMC de 20 (+2.2 DS). Fenotipo peculiar tipo osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) (facies redonda, epicanto, raíz nasal ancha y hundida, hipodontia y braquifalanga de predominio distal) y ligero retraso cognitivo. Se palpaban nódulos subcutáneos asintomáticos mal delimitados de consistencia dura en región lumbar y mano derecha compatibles con placas de calcinosis. (Figura 1) Su madre presentaba un fenotipo similar.

Exploraciones complementarias

Bioquímica sanguínea

Calcio total 9,42 mg/dL, fosfato inorgánico 6,07 mg/dL, PTH 27,5 pmol/L (Tabla 1) y fosfatasa alcalina ósea 51,01 mcg/L (vn 4.5 – 14.5 µg/l).

Pruebas de imagen

Serie ósea: Osteopenia generalizada y calcificaciones en partes blandas (pulgares de mano derecha y región subacromial de hombro izquierdo) (Figura 2).



Figura 1. Signos clínicos.

1) Fenotipo; 2) Nódulos indurados en región lumbar; 3) Nódulos indurados en pulgar derecho.

Tabla 1. Determinaciones analíticas y tratamiento.

	PTH (pmol/l)	Calcio (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	25-hidroxi vitamina D (ng/ml)	TSH (mU/l)	AMPc (nmol/24h)	Medicación
P. Neonatal							Tiroxina
Julio -11	27,5	9,42	6,07				
Agosto-11	53,4	9,36	6,35				Calcitriol, Calcio, Tiroxina
Septiembre -11		9,79	6,51		4,34		
Enero -12	39,7	9,9		33,3	3,95		
Abril -12	37,2	8,53	5,88	22,6		1372	
Octubre -12	28,5	9,68		31,4	6,71		

Valores normales: PTH (1,6-6,9 pmol/l); Calcio (9,5-11,5 mg/dl); Fósforo (3,5-6,5 mg/dl); 25 hidroxi vitamina D (30-100 ng/ml); TSH (0,54-6 mU/l); AMPc (1000-11500 nmol/24hl).



Figura 2. Imagen TAC. TC hombro izquierdo: calcificaciones subacromiales.

TAC craneal: sin calcificaciones.

Se realizó biopsia cutánea de la lesión de la región lumbar que mostró osificación cutánea (osteoma cutis). El contexto clínico y analítico orientó hacia una alteración de la PTH.

Estudio genético

Ante la sospecha de enfermedad endocrina con afectación hormonal múltiple se realizaron estudios genéticos ampliados a su madre ya que presentaba un fenotipo similar con calcificaciones subcutáneas. Los resultados evidenciaron una mutación en el gen GNAS [afectación en heterocigosis del exón 7 con delección de cuatro nucleótidos en posición 565 (*c565_568delGACT; p.Asp189 fs*)] lo que confirmó que la niña presentaba un Pseudohipoparatiroidismo tipo 1a.

Evolución

En nuestra paciente se mantuvo el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea y se añadió tratamiento con calcitriol y calcio con el objetivo de normalizar los valores analíticos elevados secundarios a la

alteración genética. La Tabla 1 muestra su evolución analítica. Su evolución clínica con el tratamiento ha sido favorable con ganancia ponderal correcta. Se ha realizado en el seguimiento análisis urinario de AMPc en 24 horas que en su caso ha sido normal [AMPc: 1372 nmol/24h (vn 1000-11500 nmol/24h)]. La evolución posterior muestra niveles de fósforo y calcio dentro de la normalidad con disminución progresiva de la PTH (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Existen distintas formas clínicas de PHP⁽³⁾ que se clasifican en función de: fenotipo, niveles de fósforo – calcio en sangre, PTH sérica, resistencia a otras hormonas, mutación de $Gs\alpha$ y de la respuesta del AMPc urinario a la administración exógena de PTH (Tabla 2).

En cuanto al fenotipo, los pseudohipoparatiroidismos la y lc así como el pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) presentan el fenotipo típico de la osteodistofia hereditaria de Albright (OHA), que se caracteriza por facies redonda, sobrepeso, calcificaciones subcutáneas y braquidactilia.

Cabe destacar que el PHP la y el PHP lc presentan las mismas características clínicas (OHA y resistencia multihormonal), únicamente se diferencian en que el PHP la presenta una deficiencia parcial de la función de la proteína $Gs\alpha$ en la membrana de distintos tipos celulares mientras que esto no sucede en pacientes con PHP lc que mantienen la función, mientras que los pacientes con PHP-lb presentan resistencia aislada a la PTH y leve a TSH con fenotipo y actividad $Gs\alpha$ normal⁽⁴⁾.

La proteína $Gs\alpha$ ⁽⁵⁾ está codificada por el gen GNAS que está ubicado en el cromosoma 20q13 y contiene 13 exones. Las mutaciones en GNAS se encuentran tanto en el PHP la como en el Pseudopseudohipoparatiroidismo, PPHP. El PHP-la es la forma más frecuente y asocia resistencia hormonal

Tabla 2. Diferentes tipos de pseudohipoparatiroidismo.

Tipo PHP	Fenotipo	Ca/P séricos	PTH sérica	Resistencia hormonal	Gs α mutada (función Gs α)	AMPc orina
PHP-Ia	AHO	↓/↑	↑	PTH, TSH, FSH/LH	Sí (origen materno) (función ↓)	↓
PPHP	AHO	N/N	N	No	Sí (origen paterno) (función ↓)	N
PHP-Ib	N	↓/↑	↑	PTH, TSH	No (función conservada)	↓
PHP-Ic	AHO	↓/↑	↑	PTH, TSH, FSH/LH	Sí (función conservada)	↓
PHP-II	N	↓/↑	↑	PTH	No (función conservada)	↓

PHP: Pseudohipoparatiroidismo; PPHP: Pseudopseudohipoparatiroidismo; AHO: Osteodistrofia hereditaria de Albright; N: normal; PTH: parathormona; TSH: hormona estimulante del tiroides; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante.

múltiple, signos clínicos de osteodistrofia hereditaria de Albright y mutaciones en el gen GNAS. El PPHP presenta únicamente el fenotipo de AHO sin resistencia hormonal. Así pues, una misma mutación genética puede generar las dos entidades. La diferencia en presentar un determinado cuadro clínico viene explicada por el fenómeno de *imprinting*⁽⁶⁾. El fenómeno de *imprinting* genómico se refiere a que un gen se puede expresar de forma diferente según se herede del padre o de la madre. Éste es un mecanismo de regulación genética que puede interpretarse como la diferencia funcional existente entre determinados genes maternos y paternos tras sufrir una señalización diferente durante la gametogénesis. Dicha señalización condiciona, en algunas ocasiones, que los genes implicados no lleguen a expresarse y que se mantengan inactivos.

Las mutaciones de GNAS presentan el fenómeno de *imprinting* paterno (solo es funcional el alelo materno) en hipófisis, tiroides, gónadas y túbulo renal. Por tanto, en función del origen de la mutación se manifestará el PHP-Ia o el PPHP⁽⁷⁾. En el resto de tejidos donde el gen GNAS codifica la proteína Gs α la expresión es bialélica, por lo que la función estará conservada. La resistencia a la hormona se desarrolla solo cuando la mutación en Gs α se hereda de la madre; mientras que, el fenotipo AHO se manifiesta cuando la mutación en Gs α se hereda de cualquiera de los dos progenitores⁽⁸⁾.

El PHP-Ia que se presenta en nuestro caso es el tipo más frecuente. Se transmite por herencia autosómica dominante con expresividad variable. La resistencia a la PTH se debe al déficit específico de la subunidad α de la proteína G activadora (Gs α)⁽⁹⁾. La proteína Gs α activa la producción de AMP cíclico intracelular en varios tejidos del sistema endocrino por lo que muchos pacientes con PHP-Ia muestran otras resistencias hormonales (tirotrópica, gonadotropinas) lo que justifica mantener el tratamiento

con l-tiroxina⁽¹⁰⁾. Al tratarse de una paciente prepupal será necesario esperar si el desarrollo de la pubertad se realiza de manera normal o si manifiesta alguna característica asociada a un retraso patológico.

Se realizó estudio analítico a la madre siendo todos los parámetros revisados absolutamente normales. Este contexto de fenotipo AHO, analítica normal y mutación en heterocigosis del exón 7 con delección de cuatro nucleótidos en posición 565 (*c565_568delGACT; p.Asp189 fs*) nos permite orientarla como afecta de PPHP con AHO sin alteraciones endocrinas. Esta mutación ya fue descrita y asociada a esta patología por Weinstein en 1992⁽¹¹⁾.

No ha sido posible ampliar el estudio familiar.

CONCLUSIONES

Ante un paciente con hipocalcemia e hiperfosfatemia con función renal normal y niveles elevados de PTH hay que pensar en el pseudohipoparatiroidismo como posible causa. Esta enfermedad refleja una resistencia de los tejidos diana (riñón y hueso) a la acción de la PTH.

Algunos pacientes presentan el fenotipo de la osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), consistente en facies redonda, sobrepeso, calcificaciones subcutáneas y braquidactilia.

Según la mutación en la proteína Gs α y el *imprinting* dependiendo del órgano afecto, la manifestación clínica será distinta.

El patrón de resistencia hormonal junto con el fenotipo característico y la mutación en Gs α permiten diferenciar entre los diferentes tipos de pseudohipoparatiroidismo.

El caso clínico permite ver como a partir de una misma mutación genética dentro de esta familia se obtiene distinta expresión clínica.

Aunque las pruebas complementarias (analíticas y de imagen) nos ayudan a sospechar un determinado diagnóstico, actualmente es necesario realizar el estudio genético.

Referencias Bibliográficas

1. Bastepe M, Jüppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Horm Res.* 2005;63(2):65-74.
2. Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. www.aeped.es/protocolos. Protocolos diagnósticos terapéuticos pediatría. 2011;1:177-92. ISSN 2171-8172.
3. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3020-30. doi: 10.1210/jc.2011-1048.
4. Lecumberri B, Fernández-Rebollo E, Sentchordi L, Saavedra P, Bernal-Chico A, Pallardo LF, et al. Coexistence of two different pseudohypoparathyroidism subtypes (1a and 1b) in the same kindred with independent Gs{alpha} coding mutations and GNAS imprinting defects. *J Med Genet.* 2010;47(4):276-80.
5. Pérez de Nanclares G, Fernández-Rebollo E, Gaztambide S, Castaño L. Pseudohipoparatiroidismo: diagnóstico genético. *An Pediatr (Barc)* 2009;70: 6-14.
6. Pérez Jurado LA. Impronta genómica y endocrinología. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:49-54.
7. de Arriba Muñoz A, Labarta Aizpún JI, Dehesa EM, Calvo MT, Pérez de Nanclares G, Ferrández-Longás A. Different expression of the Asn264LysfsX35 mutation of the GNAS gene in a family with pseudohypoparathyroidism. *An Pediatr (Barc).* 2011;74(2):116-21.
8. Reis Oliveira M, Oliveira Bandeira A, Rendeiro P, Silva Borges T, Cardoso H. Seudohipoparatiroidismo tipo 1a. Una mutación original. *An Pediatr (Barc).* 2010 Jun;72(6):424-7. doi:1016/j.anpedi.2010.01.017. Epub 2010 Apr 20.
9. Bastida Eizaguirre M, Iturbe Ortiz De Urbina R, Arto Urzainqui M, Ezquerro Larreina R, Escalada San Martín J. Albright hereditary osteodystrophy: identification of a novel mutation in a family. *An Esp Pediatr.* 2001;54(6):598-600.
10. Bujan MM, Cervini AB, Fano V, Pierini AM. Albright's hereditary osteodystrophy: report of three cases. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(2):e24-7.
11. Weinstein LS, Gejman PV, de Mazancourt P, American N, Spiegel AM. A heterozygous 4-bp deletion mutation in the Gs alpha gene (GNAS1) in a patient with Albright hereditary osteodystrophy. *Genomics.* 1992; 13(4): 1319-2.