

¿Qué le ocurre a mis dedos?

Ana Gilabert Mayans – R1 Pediatría HGUA
Tutor: Miguel Ángel Ruiz Castellano – Pediatría A. Primaria

Índice

- ◉ Caso clínico
- ◉ Sospecha diagnóstica
- ◉ Características
- ◉ Clasificación
- ◉ Evolución caso clínico
- ◉ Complicaciones
- ◉ Conclusiones
- ◉ Bibliografía

Caso clínico I: Motivo de consulta

- ⦿ Paciente: mujer, de 9 años de edad



Caso clínico II: Antecedentes personales y familiares

AP:

- ⦿ Periodo neonatal sin incidencias, no ingresos previos ni tratamiento actual

AF:

- ⦿ Madre y padre sanos, sin antecedentes de interés
- ⦿ Hermana de 15 años sana, sin antecedentes de interés
- ⦿ No otros antecedentes familiares

Caso clínico III: Cronología

REVISIÓN 9 MESES:
Lesiones “angiomatosas”
en muslo derecho,
pierna izquierda y
abdomen

ABRIL 2014, IC a
Dermatología:
Lesiones impresionan
verrugas víricas,
programan seguimiento
a los 2 meses

ENERO 2016, IC a
Dermatología:
¿Osteomas?

MARZO 2014, a los 7 años:
Refieren lesión de nueva aparición
en planta del pie.
Se objetiva empeoramiento de
lesiones previamente conocidas

ENERO 2016:
¿Morfología de quinto
dedo?
Persisten lesiones en
mismas localizaciones

Caso clínico III: Evolución (I)

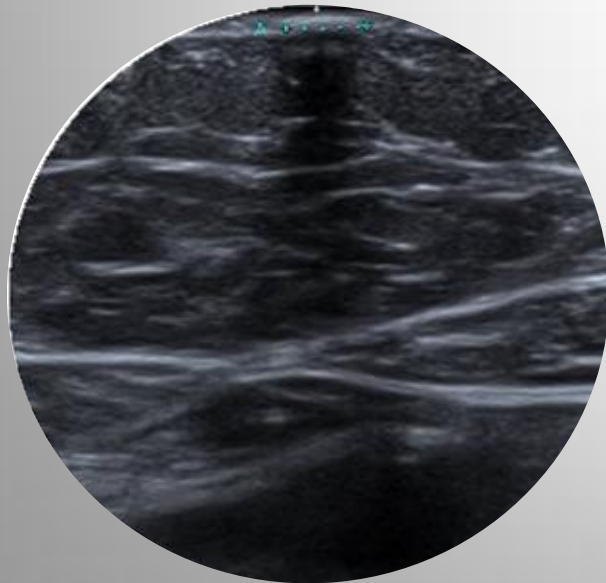
FEBRERO 2016, Dermatología Infantil
HGUA:

- Lesiones de consistencia dura en planta del pie, región pretibial derecha y abdomen.
Asintomáticas
- Acortamiento 5º dedo mano derecha
- Facies redonda y de aspecto tosco

PTH 56,5
pg/mL
Vit D 25,2
ng/mL
Ca 9,3 mg/dL
P 5 mg/dL

PLAN:

- Seguimiento
- Estudio genético
- IC Endocrinología Infantil



Caso clínico III: Evolución (I)

FEBRERO 2016, Dermatología Infantil
HGUA:

- Lesiones de consistencia dura en planta del pie, región pretibial derecha y abdomen.
Asintomáticas
- Acortamiento 5º dedo mano derecha

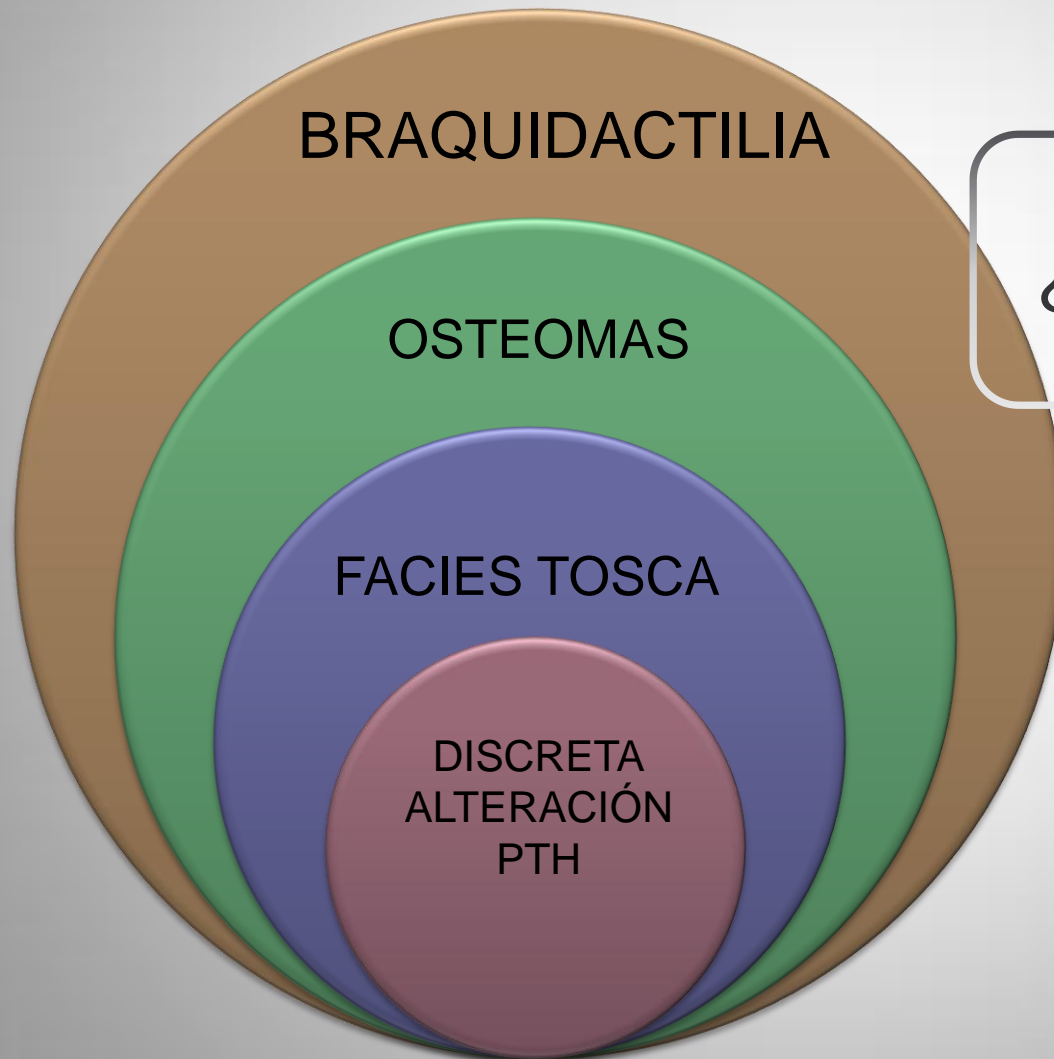
PTH 56,5
pg/mL
Vit D 25,2
ng/mL
Ca 9,3 mg/dl

PLAN:

- Seguimiento
- Estudio genético
- IC Endocrinología Infantil



¿Sospecha diagnóstica?



¿Alteración PTH?

Alteraciones PTH. Conceptos

- ❁ Hipoparatiroidismo: disminución de la función de la glándula paratiroides → ↓ PTH
- ❁ Pseudohipoparatiroidismo: resistencia a la acción de la PTH en los receptores de membrana → ↑ PTH
- ❁ Pseudopseudohipoparatiroidismo: fenotipo típico de PHP sin alteraciones analíticas o bien, con mínimas alteraciones en los niveles de PTH, Ca, P

Funciones PTH

- Hueso: estimula indirectamente la reabsorción ósea → ↑Ca plasmático
- Riñón: estimula reabsorción de Ca en túbulo distal e inhibe la de P en el proximal. Estimula síntesis de 1,25-dihidroxi-vitamina D
- Intestino: incrementa absorción de Ca y ↓P

↑ PTH

↑ Ca

↓ P

Pseudohipoparatiroidismo

- ❖ Grupo de enfermedades que tienen como nexo la mutación del gen *GNAS*, que codifica para la subunidad α de la proteína G
- ❖ La mayoría de entidades presentan resistencia a la acción de la PTH, principalmente en túbulo proximal de riñón y hueso
- ❖ Infrecuente. Prevalencia 0,79 por 100.000 habitantes
- ❖ Distintas alteraciones analíticas y fenotípicas
- ❖ $Gs\alpha$ media acción de hormonas: PTH, TSH, gonadotropinas y GHRH

Alteraciones analíticas

HIPOCALCEMIA

HIPERFOSFOREMIA

Elevación PTH

Sin...

HIPOMAGNESEMIA

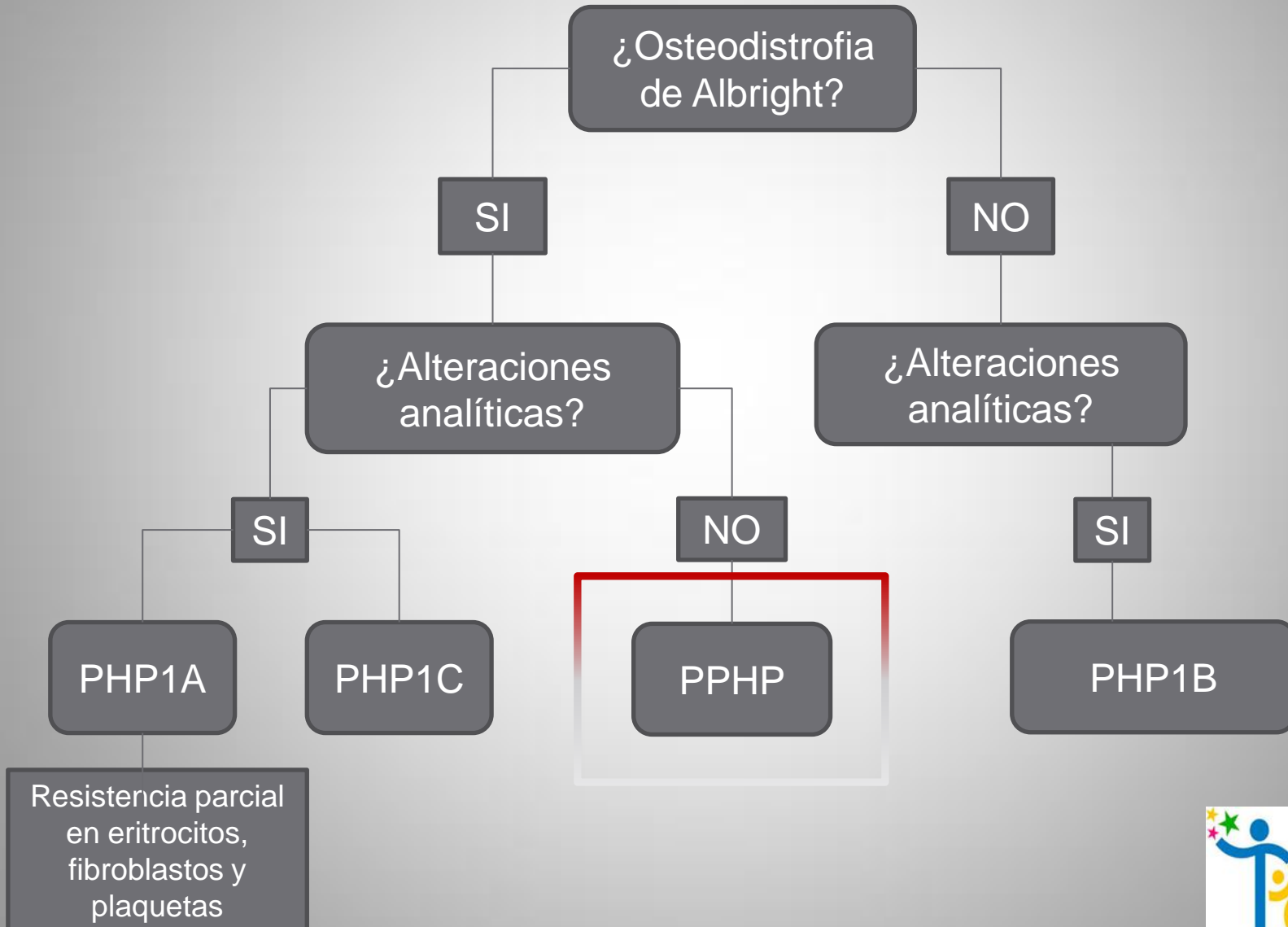
INSUFICIENCIA RENAL

Fenotipo

❖ Osteodistrofia hereditaria de Albright



Clasificación



¿Porqué? ... Fenómeno de Imprinting

- Transcripción de la $Gs\alpha$ es bialélica excepto en túbulo renal proximal, tiroides, células somatotropas pituitarias y gónadas → sólo materno

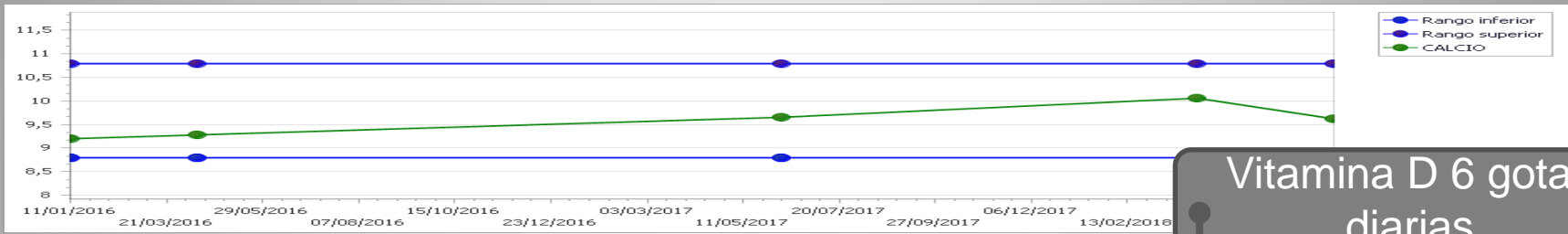
Tipo	Defecto genético	Origen parental	Fenotipo OHA	Resistencia hormonal	Ca/P	PTH	AMPc Ur post PTH
1a	- Mutaciones heterocigotas inactivantes ubicadas en los exones 1-13 del gen GNAS	Materno	Si	PTH/TSH/ FSH-LH/ GHRH	↓↑	↑	No
1b	- Mutaciones que afectan el imprinting del GNAS tales como microdeleciones en STX16 o NESP55/AS del gen GNAS) - Disomía uniparental	Materno	No	PTH TSH	↓↑	↑	No
1c	- Mutaciones heterocigotas inactivantes ubicadas en los exones 1-13 del gen GNAS	Materno	Si	PTH/TSH/ FSH-LH/ GHRH	↓↑	↑	No
PPHP	- Mutaciones en GNAS	Paterno	Si	No	N/N	N	Si

N: normal; OHA: Osteodistrofia hereditaria de Albright; AMPc Ur; AMP cíclico urinario; PPHP: Pseudopseudohipoparatiroidismo; $Gs\alpha$: sub unidad Alpha de la proteína G.

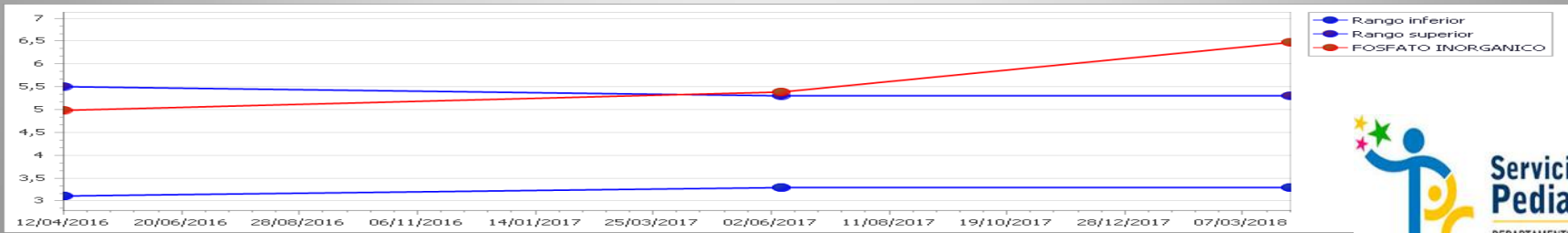
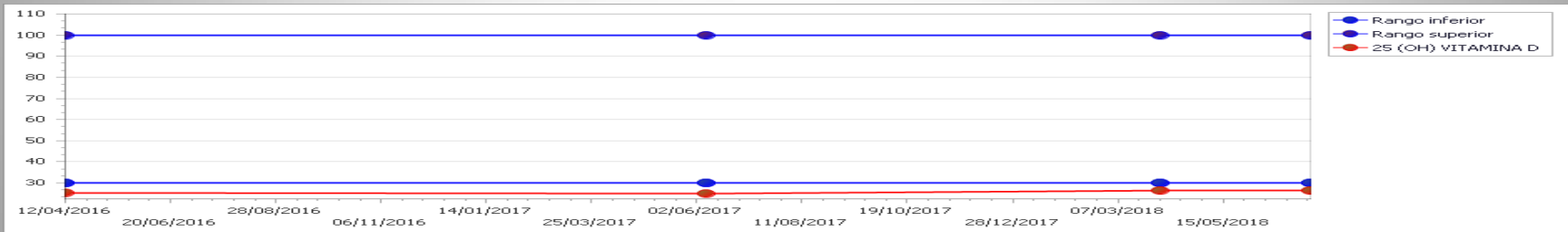
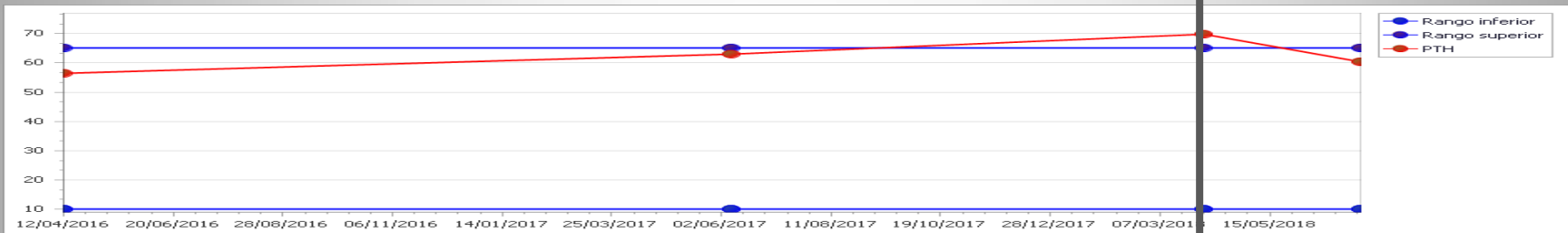
Cuando sospechemos PPHP..

- Estudio genético obligado para diagnóstico definitivo
- Tratamiento:
 - 1,25 dihidrocolecalciferol (0.01 – 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)
 - Suplementos Calcio (0.5 – 1 gr/día)
 - Exéresis quirúrgica de las osificaciones en caso de dolor o deformidad.
- Objetivo tratamiento:
 - Suprimir niveles de PTH
 - Ca en rango inferior normalidad
 - Excreción urinaria de Ca $<4 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$
 - Ca/creatinina urinaria $<0,2$

Caso clínico: Evolución AS (II)



Vitamina D 6 gotas diarias



Caso clínico IV: Evolución (III)

ESTUDIO GENÉTICO
PACIENTE

JUNIO 2017. Heterocigoto para la mutación c. 103C>T en el exón 1 del gen GNAS

ESTUDIO GENÉTICO
FAMILIARES PRIMER
GRADO

ABRIL 2018: No presentan alteraciones

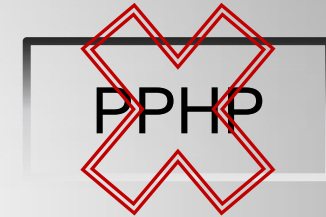
Actualmente:

- Tratamiento con Vitamina D 6 gotas diarias
- Recomendaciones dietéticas
- Normalización parámetros analíticos
- Asintomática clínicamente

Complicaciones

A largo plazo...

- Cataratas y calcificaciones SNC



- Resistencia a la insulina y SAHOS: PHP1a-c > PPHP

- Hiperparatiroidismo secundario/terciario:
descritos casos de osteítis fibrosa quística

- Buscar valores de PTH cercanos a la normalidad

Conclusiones

- Entidades infrecuentes
- Sospechar ante hipocalcemia, PTH elevada con función renal normal y/o fenotipo compatible OHA. Incluso sin antecedentes familiares
- Aunque el diagnóstico sea muy probable, se requiere estudio genético para confirmar
- Incluso con alteraciones analíticas mínimas, ofrecer tratamiento para evitar complicaciones

Bibliografía

- Sanz Fernández M, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Martos Moreno GA, Argente J. *Aspectos clínico-radiológicos en un caso de pseudohipoparatiroidismo tipo 1ª. Osteodistrofia hereditaria de Albright. An Pediatr (Barc).* 2015; 82: 375-450
- 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. Volumen 4. Número 1.
- Pena C, Pinochet C, Florenzano P, Mendoza C, Garfias C, Aracena M, Mellado C, González G. *Pseudohipoparatiroidismo de presentación tardía: reporte de dos casos. Rev Med Chile.* 2018; 146: 116-121
- Pérez de Nanclares G, Fernández-Rebollo E, Gaztambide S, Castaño L. *Pseudohipoparatiroidismo: diagnóstico genético. An Pediatr (Barc).* 2009; 70: 6-14