

Pseudopseudohipoparatiroidismo, a propósito de un caso

Pseudopseudohypoparathyroidism, a case report

Noura Taibi, Manuel Roig Riu, Nuria Espinosa Segui, Fernando Goberna Burguera

Servicio de Pediatría. Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante (España)

Resumen

El pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) es una entidad rara, de herencia autosómica dominante y prevalencia poco conocida porque muchos pacientes no se diagnostican jamás. Presentamos un caso clínico en el que sólo una detenida exploración y un nivel adecuado de sospecha clínica permitieron su diagnóstico y de esta forma un adecuado seguimiento y enfoque terapéutico.

Palabras clave: *Pseudopseudohipoparatiroidismo, Impronta genómica, Osteodistrofia hereditaria de Albright.*

Abstract

Pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP) is a rare entity, with dominant inheritance and unknown prevalence because many patients are never diagnosed. We report a case in which only a thorough examination and an appropriate level of clinical suspicion allowed the diagnosis and thus appropriate monitoring and therapeutic approach.

Keys Words: *Pseudopseudohypoparathyroidism, Genomic imprinting, Albright's hereditary osteodystrophy*

Introducción

El hipoparatiroidismo (HP) es consecuencia de un déficit en la síntesis o secreción de la PTH y se asocia a niveles bajos de PTH, hipocalcemia e hiperfosfatemia⁽¹⁾. El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es debido a una resistencia periférica a la acción de la PTH. A pesar de niveles elevados de PTH cursa con hipocalcemia y la tetania es con frecuencia su forma de manifestación. Casi todos los casos se corresponden al tipo IA –osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA)⁽²⁾, descrita por primera vez en 1942 por Albright et al⁽³⁾ y presentan hallazgos fenotípicos característicos⁴: talla baja, acortamiento de algunos huesos siendo el más afectado el 4º metacarpiano⁽⁵⁾, calcificaciones subcutáneas, obesidad central y retraso mental. Los pacientes afectados presentan una mutación del gen GNAS^{1(4,5)} en el locus 20q13.325 que codifica la proteína estimuladora G α que se une a los nucleótidos de guanina y es necesaria para la unión de la PTH a la superficie celular. Pueden aparecer resistencias a otras hormonas acopladas a proteínas G, en especial a la TSH, las gonadotropinas y el glucagón^(6,7); no está claro por qué la resistencia a la ACTH y a la ADH que también utilizan receptores G no suele aparecer.

La aparición de fenotipo característico de PHP tipo IA sin hipocalcemia ni hiperfosfatemia define el pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP)⁽⁴⁾, una entidad muy rara en donde el defecto genético es el mismo que presenta el PHP y las repercusiones bioquímicas parecen depender de la línea parenteral de transmisión⁽²⁾, de modo que si la mutación de la proteína G α se transmite por línea paterna el paciente presentará PPHP y si es por línea materna PHP. Se postula que la razón de esta diferencia de expresión clínica se debe a la impronta genética⁽⁸⁾. En condiciones normales el alelo paterno está sometido a una inactiva-

Correspondencia:

Noura Taibi, Servicio de Pediatría, Hospital Vega Baja, Carretera Orihuela-Almoradi. s/n, 03300, Orihuela, Alicante, España, Tel: 608225343
E-mail: nora.tai.84@gmail.com

Figura 1. Curva de talla del paciente. Muestra talla baja (P10).

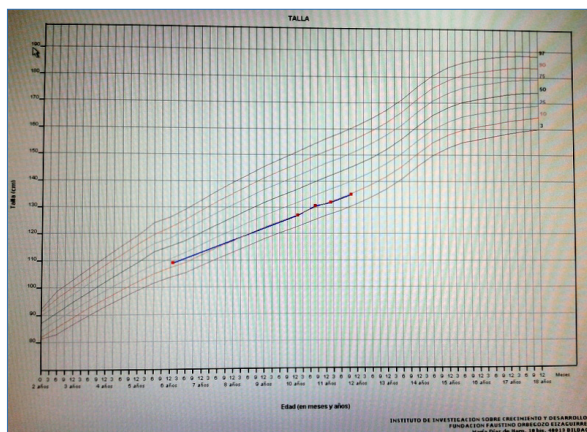


Figura 3. Foto de las manos del paciente, mostrando acortamiento del 3º y 4º metacarpianos



Figura 2. Rx de las manos del paciente, mostrando acortamiento del 3º y 4º metacarpianos.



ción genómica 2 en la hipófisis, gónadas, tiroides y túbulo renal; en caso de herencia paterna del alelo defectuoso, sólo se expresará el alelo materno ya que el paterno está inactivado; en cambio, en caso de que el alelo defectuoso heredado sea el materno éste se expresará (porque no está inactivado) con el consiguiente resultado de PHP es decir fenotipo de OHA con alteraciones analíticas (hipocalcemia e hiperfosfatemia). En el resto de los tejidos la expresión es bialélica por lo que la función de la subunidad alfa de la proteína G está conservada. Se desconoce por qué en el PPHP puede producirse una transición de la normocalcemia a la hipocalcemia al aumentar la edad del sujeto.

CASO CLÍNICO

Un niño de 8 años presentaba talla baja (Percentil 10) con peso normal (35 kg en percentil 25-50) por lo que fue derivado a endocrinología infantil. Ambos padres presentaban talla baja (madre 150 cm, padre 161,5 cm, ambos por debajo del percentil 3), por lo que inicialmente se sospechó una talla baja familiar. A la exploración física, además de la talla baja (135 cm, P 10) (Fig. 1) el niño presentaba alteraciones óseas que si bien no eran exageradas eran llamativas: escoliosis, acortamiento de los 3º y 4º metacarpianos de modo que el dedo índice era más largo que el dedo medio (Fig. 2, 3), también acortamiento del 3º y 4º metatar-

Figura 4. Foto de los pies del paciente, muestra acortamiento de los metatarsianos 3º y 4º.



Figura 5. Foto de los pies del paciente, muestra acortamiento de los metatarsianos 3º y 4º.



sianos (Fig. 4, 5), la afectación de manos y pies era bilateral, el intelecto estaba conservado y el resto de la exploración física era normal. A nivel analítico, presentaba valores normales en varios controles tanto de la PTH (30 pg/mL), del calcio (9,7 mg/dL) como del fósforo (5 mg/dL), los padres también presentaban valores normales en las analíticas realizadas. Ante la sospecha de PPHP se realizó un estudio genético en el que se detectaron 2 cambios en heterocigosis (Fig. 6), el primer cambio detectado (c.396C>T) ya había sido descrito como cambio polimórfico sin ninguna asociación clínica y el segundo cambio detectado es una transición de una G por una A (c.412G>A), que a nivel de la proteína predice el cambio de la valina en la posición 138 por una metionina (p.Val 138Met) en el gen GNAS1; este cambio no ha sido previamente descrito en las bases de datos consultadas. Los padres no presentaban alteraciones clínicas esqueléticas ni analíticas, no obstante se cursó estudio genético también a los progenitores para determinar si la mutación de nuestro paciente era heredada o de novo y el estudio está pendiente de resultado. Actualmente el paciente se encuentra asintomático salvo por el problema estético a nivel de manos y pies.

CONCLUSIÓN

Casi siempre la talla baja familiar es idiopática y obedece a una etiología multifactorial pero hemos de mantener siempre una actitud de sospecha clínica para detectar y diagnosticar entidades nosológicas raras que requerirán un seguimiento y tratamiento específicos y que se asocian a baja talla familiar.

El PPHP es una entidad rara y tiene una prevalencia desconocida dada la escasez de casos comunicados, cursa además de talla baja, con otras características fenotípicas de la OHA, y ante un fenotipo compatible habría que realizar determinaciones analíticas para diferenciar el PHP del PPHP. Como ya se ha comentado ambas entidades se deben a mutaciones en la subunidad alfa codificada por el gen GNAS1. La mutación detectada en nuestro caso no ha sido descrita previamente, por lo que puede ser una mutación de novo (para confirmar esta posibilidad los padres deben estar libres de la mutación; en nuestro caso sigue pendiente el estudio genético de los progenitores) pero también podría tratarse de un polimorfismo benigno sin significación clínica; en nuestro paciente parece ser más plausible la primera posibilidad dada la concordancia clínica (fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright) y analítica (normocalcemia, normofosfatemia) del cuadro con PPHP.

Figura 6. Los cambios detectados en la secuencia del gen GNAS1 del paciente.

Gen MIM+139320	Cambio detectado*		Referencia
	RefSeq NM_001077488.1	Proteína NP_001070956.1	
GNAS1	c.396C>T	p.Ile132Ile	rs7121
	c.412G>A	p.Val138Met	ND

* Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation Society (HGVS).

Referencias Bibliográficas

1. RV Thakker. Genetic developments in hypoparathyroidism. *The Lancet*. 2001;357 (9261): 974-976.
2. Pseudohypoparathyroidism type IA (PHP 1A). Online Mendelian Inheritance of Man. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. <http://omim.org/entry/103580>
3. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohypoparathyroidism: an example of Seabright-Bantam syndrome. *Endocrinology* 1942; 6: 922-932.
4. Pseudopseudohypoparathyroidism. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD); National Center for advancing translational Sciences. 2011.
5. Simpson C, Grove E, Houston BA. Pseudopseudohypoparathyroidism. Clinical picture. *The Lancet*. 2014. Published Online on 2014. S0140-6736(14)61640-8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61640-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61640-8). [Epub ahead of print].
6. Molinos Castro S, Pesqueira Fontán P.M, Gayol Fernández M.C, Díaz Peromingo J.A. Seudohipoparatiroidismo: un ejemplo de resistencia plurihormonal. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(10):461-2.
7. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. (2008). Pseudoipoparatiroidismo. *Nelson Tratado de Pediatría* . 18º Edición. Parte XXVI. (566).
8. Ma RC, Cockram CS. (2009). Pseudopseudohypoparathyroidism; clinical picture. *The Lancet*. 2009; 374 (9707):2090.