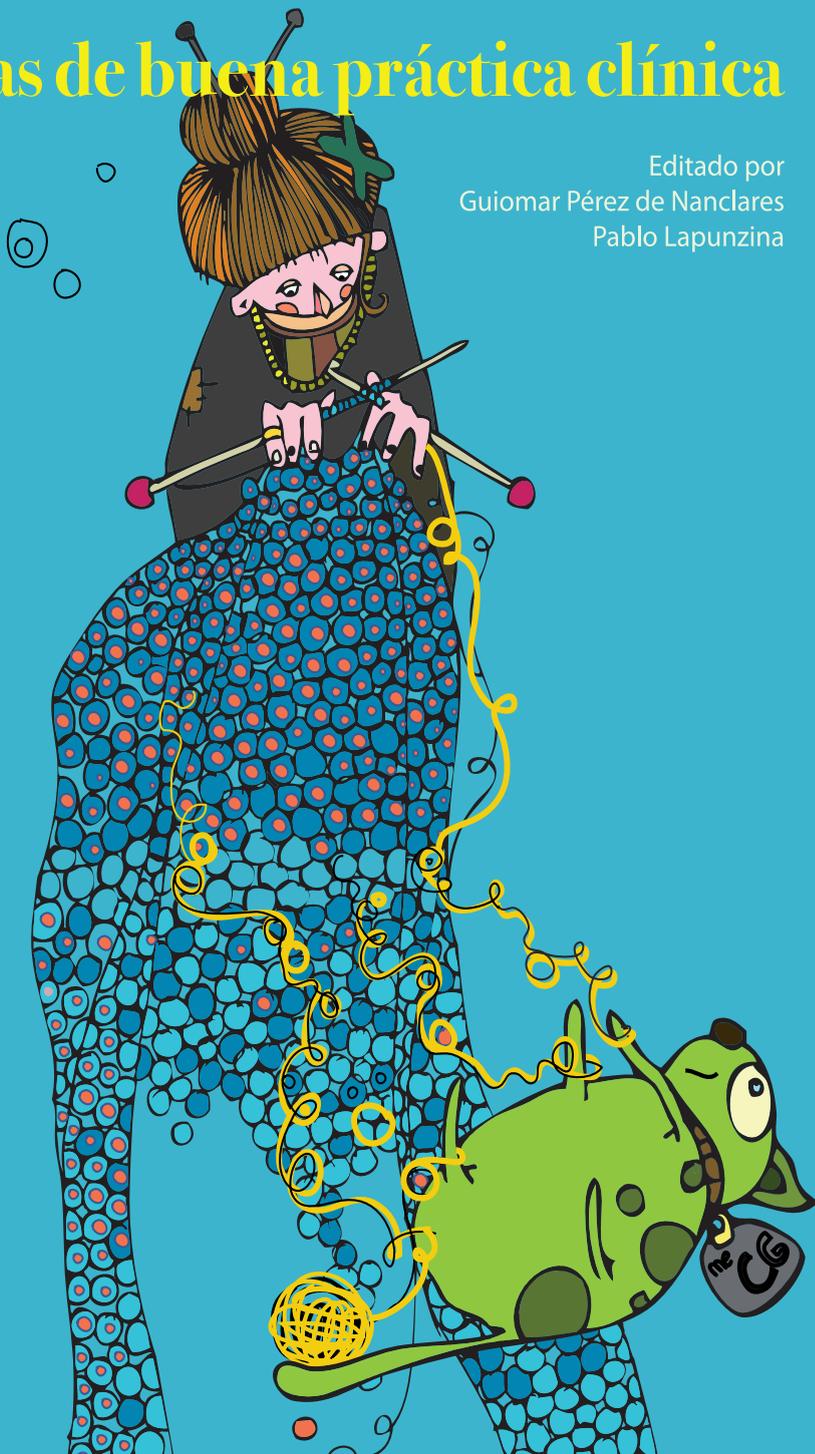


# ENFERMEDADES DE IMPRONTA

## Guías de buena práctica clínica

Editado por  
Guiomar Pérez de Nanclares  
Pablo Lapunzina



Avalado por:



# ENFERMEDADES DE IMPRONTA

Guías de buena práctica clínica

Editado por:

Guiomar Pérez de Nanclares

Pablo Lapunzina

© Texto y figuras: Todos los autores, 2015  
© Diseño portada e ilustración: David Ulibarri, 2015

Depósito legal: BI-1284-2015  
ISBN: 978-84-608-2142-7

Esta obra ha sido creada con carácter gratuito. Está absolutamente PROHIBIDA SU VENTA. Agradecemos sea difundida y compartida lo máximo posible para poder satisfacer el objetivo con el que fue creada: dar a conocer estas raras enfermedades de impronta.

# ÍNDICE

<b>Prefacio</b>	i
<b>Prólogo</b>	iii
<b>Capítulo 1: Conceptos básicos: Técnicas moleculares para el estudio de enfermedades de impronta</b> <i>Intza Garin, Elena Beristain, Arrate Pereda</i>	1
<b>Capítulo 2: Diabetes neonatal transitoria asociada a 6q24</b> <i>Oscar Rubio-Cabezas, Guiomar Pérez de Nanclares</i>	29
<b>Capítulo 3: Síndrome Silver-Russell</b> <i>Sixto García-Miñaur, Francisco Martínez, Julio Guerrero-Fernández, Sonia Mayo</i>	47
<b>Capítulo 4: Síndrome de Beckwith-Wiedemann</b> <i>Jair Tenorio, Guiomar Pérez de Nanclares, Julián Nevado, Irene Dapia, Gema Gordo, David Monk, Pablo Lapunzina</i>	67
<b>Capítulo 5: Disomía uniparental del cromosoma 14 y síndromes relacionados</b> <i>Clara Serra-Juhé, Luis A. Pérez-Jurado</i>	93
<b>Capítulo 6: Síndrome de Angelman</b> <i>Miriam Guitart, Cristina Camprubí, Conchita Fernandez, Blanca Gener, Elisabeth Gabau</i>	113
<b>Capítulo 7: Síndrome de Prader-Willi</b> <i>Elisabeth Gabau, Neus Baena, Assumpta Caixàs, Ramon Novell, Miriam Guitart</i>	147
<b>Capítulo 8: Pseudohipoparatiroidismo</b> <i>Beatriz Lecumberri, Intza Garin, Guiomar Pérez de Nanclares</i>	181
<b>Capítulo 9: Causas y consecuencias de los defectos de metilación en múltiples loci en trastornos asociados a la impronta genómica</b> <i>Marta Sanchez-Delgado, Alex Martin Trujillo, Isabel Iglesias-Platas, David Monk</i>	223
<b>Capítulo 10: La voz del paciente</b>	
<i>Asociación Española de Síndrome de Beckwith-Wiedemann</i>	259
<i>Asociación de Síndrome de Angelman</i>	261
<i>Asociación Española para el síndrome de Prader-Willi</i>	267
<i>Asociación Española de Pseudohipoparatiroidismo</i>	269

# PREFACIO

En los últimos años, las enfermedades debidas a alteraciones del imprinting genómico han cobrado importancia capital, no sólo en el ámbito de la biología del cáncer, sino también en las enfermedades raras de base genética. Su relevancia ha crecido con la introducción de tecnologías de modificación del ADN, técnicas de recombinación genética, microchips de ADN/ARN y la introducción de técnicas de secuenciación masiva.

Como editores, cuando comenzamos a pensar en escribir este libro, vimos claramente la necesidad de que sea un libro de consulta rápido, estructurado y organizado bajo subtítulos que permitan al lector identificar inmediatamente la patología de imprinting específica, el área específica de consulta y la posibilidad de hallar en cada uno de los capítulos la información compilada y actualizada. Creemos que, dentro de las enfermedades raras, éstas son especialmente desconocidas.

En “Enfermedades de impronta: guías de buena práctica clínica”, nuestro objetivo ha sido actualizar, compendiar, revisar y comunicar a los profesionales de la salud y personas interesadas en el campo de la genética y epigenética los aspectos más importantes de este grupo complejo de enfermedades. Hemos realizado un esfuerzo de síntesis en cuanto a contenido y a la organización del libro para intentar transmitir lo mejor posible la importancia de las enfermedades de *imprinting* y las enfermedades raras con alteraciones epigenéticas. En diez capítulos, con múltiples tablas, figuras y gráficos, y con bibliografía actualizada, el libro aborda las principales patologías asociadas a alteraciones del *imprinting* genómico, con contribuciones de destacados genetistas de nuestro país, expertos en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Esta obra ha salido a la luz gracias al esfuerzo desinteresado de muchas personas e instituciones. Nuestra inmensa gratitud a todos y cada uno de los autores de estas guías, que voluntariamente han dedicado su tiempo y su conocimiento para que otros profesionales podamos estar al tanto de las últimas novedades en cada una de estas enfermedades; a ellos, que han tenido una paciencia infinita con la presión a las que les hemos sometido para cumplir los plazos y una comprensión extrema para escuchar todas nuestras sugerencias sobre el texto que con tanto amor han

preparado. Gracias, por tanto a Neus Baena, Elena Beristain, Assumpta Caixàs, Cristina Camprubí, Irene Dapia, Conchita Fernández, Elisabeth Gabau, Sixto García-Miñaur, Intza Garin, Blanca Gener, Gema Gordo, Julio Guerrero-Fernández, Miriam Guitart, Isabel Iglesias-Platas, Beatriz Lecumberri, Alex Martin-Trujillo, Francisco Martínez, Sonia Mayo, David Monk, Julián Nevado, Ramon Novell, Arrate Pereda, Luis A. Pérez-Jurado, Oscar Rubio-Cabezas, Marta Sanchez-Delgado, Clara Serra-Juhé, Jair Tenorio. Gracias por aceptar desde el principio ser parte de esta aventura.

Gracias a David Ulibarri, que con su imaginación y creatividad ha sido capaz de plasmar en la portada el mecanismo tan complejo que subyace en estas raras enfermedades de impronta. Gracias también a Fernando Castillo, de Genzyme, que desde el principio estuvo con nosotros y supo ver y valorar la importancia de que estas guías viesan la luz. A CIBERER, por su apuesta sin condiciones por las enfermedades raras; a la AEGH, por confiar en nosotros y a EUCID, por enseñarnos tanto y hacernos ver la importancia de trabajar juntos para el avance del conocimiento.

Y, por supuesto, a las Asociaciones de Pacientes, cuya voz es tan importante oír y a quienes está realmente dedicado este libro.

**Dres. Guiomar Pérez de Nanclares y Pablo Lapunzina**

# PRÓLOGO

El acto médico, el establecimiento de una relación entre el médico y el paciente, es un momento fundamental de la atención sanitaria y es un momento de toma de decisiones, no necesariamente inmediatas pero sobre las cuales se va a fundamentar todo el proceso diagnóstico y terapéutico que pueda llevar a la cura o al cuidado y mejora la calidad de vida de la persona enferma. Es un acto de toma de decisiones que involucra a todos los profesionales sanitarios que participan en el manejo clínico, sea mediante la realización de pruebas complementarias y de laboratorio (aquí se incluyen, claro está, la pruebas genéticas y genómicas), sea para manejo terapéutico global y la orientación psicológica y social, en un proceso de atención integral.

Para poder ofrecer respuestas prácticas a las preguntas y necesidades de los pacientes, el médico y los profesionales biosanitarios han de conocer la enfermedad y sus variantes en función del modo de enfermar el individuo. La mejor manera de llegar a un diagnóstico y ofrecer un tratamiento y un plan terapéutico es conocer la biología de la enfermedad y su efecto en cada persona. En este proceso acerca de la fisiopatología el primer punto es saber cuáles son la(s) causa(s) biológica(s) que la originan y cómo la originan en una persona concreta, incluso en una familia cuando la patología es hereditaria. La enfermedad genética se caracteriza porque la causa primaria reside en una mutación en los genes o el genoma del individuo. Esta mutación es una variación genética que conduce a una función anómala del organismo y a una mala adaptación a su entorno ambiental de la persona portadora. Hay muchos tipos de mutaciones y variantes genéticas de susceptibilidad, desde mutaciones puntuales que afectan a un par de bases nucleotídicas en la doble cadena de ADN a alteraciones cromosómicas, pasando por reordenamientos genómicos por debajo de las 3-5 megabases. Los conceptos de la genética tradicional mendeliana sugieren que la mayoría de los genes se expresan por igual tanto cuando se heredan del linaje materno como del paterno. Las excepciones a esta regla han venido siendo los genes en el cromosoma X que son susceptibles a la inactivación, por el fenómeno de lyonización, y los genes de las inmunoglobulinas sujetos a la exclusión alélica, un fenómeno que resulta en la expresión monoalélica de una cadena de inmunoglobulina particular mediante la conexión y desconexión de la expresión

de los alelos de los progenitores. La impronta genómica se produce cuando la expresión fenotípica de un gen depende del origen parental de ciertos genes o, en algunos casos, regiones enteras de cromosomas. En esta situación biológica el que un gen se exprese o no depende del sexo del progenitor de quien proviene la copia genética. Las enfermedades por impronta tienen su causa en este fenómeno que acontece durante el desarrollo y afecta a la herencia de los caracteres humanos. El conocimiento de los mecanismos de la impronta genómica deviene así fundamental para comprender cómo se produce la enfermedad, qué aspectos biológicos y qué dianas moleculares son de interés para el diagnóstico y tratamiento, y cómo hemos de manejar el asesoramiento genético.

El libro ‘Enfermedades de Impronta – Guías de Buena Práctica Clínica’ compilado por los Dres. Guiomar Pérez de Nanclares y Pablo Lapunzina, quiere ser una respuesta a las cuestiones que se plantean en la praxis médica integral de los niños y adultos afectados por estos trastornos que comparten un proceso biológico y causa genética comunes aunque la consecuencia clínica y fisiopatológica sea distinta. Y todo ello con el ánimo de ofrecer apoyo a los profesionales sanitarios no especialistas, tanto en el ámbito de la atención primaria como especializada, y a las familias.

En un primer capítulo se aborda la biología y la genética/epigenética del fenómeno de impronta génica o genómica, con indicación de las técnicas moleculares que permiten el diagnóstico genético. Los capítulos dedicados a las distintas enfermedades consideradas están estructurados para ofrecer una comprensión amplia y completa de los aspectos clínicos y genéticos de las mismas. En cada uno de ellos se indican las manifestaciones clínicas y su evolución y evaluación temporal a lo largo de la historia natural, la variabilidad fenotípica, el manejo clínico y terapéutico, el diagnóstico y el diagnóstico diferencial, la genética y herencia, los aspectos moleculares y los mecanismos de producción genéticos y epigenéticos subyacentes, la correlación genotipo-fenotipo y el asesoramiento genético.

En cada capítulo los autores han hecho un esfuerzo por reflejar el conocimiento actual de la enfermedad, tanto por lo que corresponde al fenotipo y la acción clínica, diagnóstica y terapéutica, como por mostrar los mecanismos moleculares y las consecuencias de todo ello en el consejo o asesoramiento genético. Se ha puesto especial hincapié en resaltar los diferentes momentos vitales del niño considerando que el proceso es evolutivo y qué es fundamental conocer e investigar, pues, en la historia natural de la enfermedad en cada individuo. Todo ello sustentado en una amplia revisión de la literatura científica y médica.

Los autores trabajan en diversos centros hospitalarios distribuidos por la geografía española, ejercen la práctica genética en la clínica pediátrica o genética, en el

laboratorio... Representan las diferentes maneras de acercarse al fenómeno de la enfermedad genética, esto es, el pediatra –médico especialista en el niño y el adolescente–, el genetista clínico que se interesa por los pacientes con enfermedades y condiciones causadas por variaciones y mutaciones en los genes y los genomas, el profesional biomédico que hace posible escudriñar los genes en los laboratorios de citogenética, de genética molecular, de genética bioquímica, el asesor genético que hace de la comunicación informada el arte de ofrecer al paciente o a sus padres qué riesgos de recurrencia y cómo modificarlos en el marco de la familia, el investigador que quiere averiguar por qué y cómo la enfermedad aparece y se desarrolla. Este conjunto de profesionales, trabajando en un medio clínico y científico, permiten conocer mejor las enfermedades genéticas por mecanismo de impronta, ofrecer diagnóstico y asesoramiento, mejorar la calidad de vida de los pacientes y su familia.

Las enfermedades las padecen las personas y ellas participan en todo su proceso vital. En este libro las personas, las asociaciones de pacientes que se preocupan por ellas, también nos dicen qué quieren y cuáles son sus preocupaciones, sus ocupaciones y sus necesidades. Los pacientes han de participar en todo aquello que les incumbe, junto con los profesionales, del proceso clínico, de los proyectos de investigación, de las decisiones de política sanitaria. Y esto es bueno y necesario. Y en este libro esto se tiene en cuenta... esperemos que cree impronta.

Francesc Palau

*Hospital Sant Joan de Déu y CIBER de Enfermedades Raras  
Barcelona*

# Capítulo 8:

## PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

Beatriz Lecumberri<sup>1</sup>, Intza Garin<sup>2</sup>, Guiomar Pérez de Nanclares<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario La Paz, Madrid <sup>2</sup>Laboratorio de (Epi) Genética Molecular. Hospital Universitario Araba-Txagorritxu, Instituto Nacional de Investigación BioAraba, Vitoria-Gasteiz

### 1. Revisión clínica: principales aspectos diagnósticos

#### 1.1. Introducción

Los términos pseudohipoparatiroidismo (PHP) y osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO, *Albright Hereditary Osteodystrophy*) engloban un grupo heterogéneo de enfermedades raras, que presentan un amplio espectro de expresión fenotípica, relacionadas con alteraciones genéticas y/o epigenéticas en el locus *GNAS*. Su prevalencia estimada es 0.79 por 100.000 habitantes (según series de Orphanet, Noviembre 2008). Reportado por primera vez en 1942 por Albright *et al.*<sup>1</sup>, el PHP constituyó el primer síndrome de resistencia hormonal descrito, y actualmente incluye una serie de trastornos metabólicos caracterizados por la presencia de resistencia a la acción de la PTH. En pacientes con función renal normal, Albright

constató la presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia junto con una respuesta calcémica y fosfatúrica reducida a la inyección de extracto de paratiroides bovina comparada con la observada en pacientes con hipoparatiroidismo primario, lo que le llevó a sospechar una resistencia a la PTH como defecto subyacente. Esta hipótesis fue confirmada posteriormente mediante estudios que demostraron hiperplasia paratiroidea y elevación de PTH sérica en pacientes con PHP no tratados<sup>2,3</sup>.

El fenotipo específico que presentaban estos pacientes, consistente en talla baja, obesidad central, cara redonda, cuello corto y braquidactilia, es lo que se conoce como osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO, *Albright Hereditary Osteodystrophy*). Trabajos posteriores revelaron que la mayoría de los pacientes con AHO también presentaban osificaciones subcutáneas y retraso mental<sup>4,5</sup>. Diez años más tarde, Albright y cols. describieron un nuevo síndrome al que llamaron

pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) en el que los pacientes presentaban fenotipo AHO sin evidencia de resistencia a la PTH y que podía aparecer tanto en familias con PHP como de forma aislada<sup>6</sup>. Más adelante se descubrió que la forma familiar de PHP presentaba una herencia autosómica dominante<sup>7-9</sup> bajo fenómeno de impronta<sup>10-12</sup>.

Un gran avance en el conocimiento de la fisiopatología del PHP fue el supuesto por la identificación del receptor de PTH y la vía de transducción de su señal<sup>7,8</sup>. Dado que la PTH está acoplada a la proteína estimulante G (Gs) que activa la formación de AMPc, la medición de los niveles AMPc séricos y urinarios tras la inyección de PTH bovina permitió la diferenciación entre PHP tipo 1 (PHP1), en el cual se observaba una respuesta disminuida de la AMPc, y PHP tipo 2 (PHP2), en el que esta respuesta está conservada, pero cuya deficiente respuesta fosfatúrica indicaba un defecto distal a la generación del AMPc, dentro de la vía de transducción de señal mediada por PTH en las células diana<sup>13</sup>.

Hasta el momento únicamente se han reportado unos pocos casos de pacientes con PHP tipo 2<sup>13,14</sup>, y el defecto molecular de este subtipo es todavía desconocido. En base al hecho de que el tratamiento sustitutivo con calcio y vitamina D es capaz de normalizar la respuesta fosfatúrica a la PTH en algunos de estos pacientes<sup>10-12,15</sup>, se ha propuesto como hipótesis que el PHP2 pudiera ser un defecto adquirido, secundario al déficit de vitamina D aunque esta teoría no ha podido ser

confirmada todavía. También se ha considerado como un tipo de PHP2 la acrodisostosis con resistencia hormonal asociada a alteraciones en el gen *PRKARIA*<sup>16,17</sup> (véase apartado 4).

En esta guía nos centraremos en el PHP tipo 1 (PHP1), cuyos subtipos, peculiaridades clínicas y determinantes moleculares están más investigados y mejor aclarados en el momento actual. No obstante, datos recientes relativos a nuevas correlaciones genotipo-fenotipo en pacientes con PHP1<sup>18-21</sup>, han reabierto el debate acerca de la idoneidad de las clasificaciones clásicas clínico-genéticas del PHP utilizadas hasta el momento y apuntan hacia una nueva clasificación<sup>22</sup> basada en una identificación y descripción más detallada de los defectos moleculares, genéticos y epigenéticos subyacentes en cada individuo afecto.

## 1.2. PHP tipo 1

Como ya se ha comentado, el PHP1 se caracteriza por resistencia a la PTH (niveles de PTH elevados en presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia) asociado a respuesta de AMPc alterada a PTH exógena. Clásicamente se ha clasificado en función de la presencia (PHP1A y PHP1C) o ausencia de AHO (PHP1B) (Tabla 1).

## 1.3. Subtipos clínicos de PHP

Los pacientes que heredan la alteración genética de la madre, desarrollan todos los signos de AHO junto con resistencias a múltiples hormonas, mientras que los pacientes que la

Tabla 1: Clasificación clásica del pseudohipoparatiroidismo en función de la presencia/ausencia de resistencia hormonal y del fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO).

Tipo	PTH sérica	AHO	Calcemia	Fosfatemia	Administración exógena de PTH		Actividad G $\alpha$	Resistencia hormonal	Defecto GNAS
					Respuesta del AMPc urinario	Fosfatúria			
PHP1A	↑	Sí	↓	↑	↓	↓	↓	PTH/TSH/Gn	Mutación materna
PHP1B	↑	No	↓	↑	↓	↓	Normal	PTH/TSH	Impronta
PHP1C	↑	Sí	↓	↑	↓	↓	Normal	PTH/TSH/Gn	Mutación materna
PHP2	↑	No	↓	↑	Normal	↓	Normal	PTH	¿?
PPHP	Normal	Sí	Normal	Normal	Normal	Normal	↓	No	Mutación paterna

heredan del padre desarrollan AHO sin evidencia de obesidad y sin resistencias hormonales. Este patrón de herencia es concordante con la presencia de un fenómeno de imprinting paterno tejido-específico en el gen causante de la enfermedad (*GNAS*), y con el hecho de que el principal producto proteico de este gen (*G $\alpha$* ), muestra una expresión predominante materna en diversos tejidos endocrinos humanos<sup>10-12</sup>.

El PHP1A y PHP1C son clínicamente idénticos, ya que ambos comparten la presencia de AHO y resistencias a diversas hormonas<sup>23</sup>. Sin embargo, los pacientes con PHP1A tienen una deficiencia parcial (alrededor del 50%) en la actividad de *G $\alpha$*  en las membranas de varios tipos celulares (eritrocitos, fibroblastos, plaquetas) debido a una reducción en los niveles de RNA mensajero y de proteína<sup>24-26</sup>, mientras que este defecto no ha sido reportado en pacientes con PHP1C<sup>3,27</sup> (Tabla 1), aunque estos resultados podrían explicarse más por limitaciones en el ensayo utilizado que por diferencias biológicas reales<sup>28</sup>.

Los pacientes con PPHP coexisten generalmente con aquellos con PHP1A en la misma familia. Tienen un defecto del 50% aproximadamente en la actividad de *G $\alpha$*  en la membranas celulares<sup>27,29</sup>, pero, a diferencia de los pacientes con PHP1A muestran una respuesta normal del AMPc urinario a la PTH exógena<sup>27</sup>.

El término PHP1B se refiere clásicamente a la enfermedad caracterizada por resistencia renal a PTH en ausencia de otras anomalías endocrinológicas o físicas y en presencia de una actividad normal de *G $\alpha$* <sup>12</sup>. No obstante, se ha reportado tanto una actividad disminuida en *G $\alpha$* <sup>30</sup>, como la presencia de resistencia a la TSH en cohortes amplias de pacientes con PHP1B<sup>31,32</sup>, en los cuales la secreción de GH parecía estar conservada<sup>32</sup>. Sin embargo, existen dos casos aislados de pacientes con resistencia a la GHRH<sup>32,33</sup>. De forma análoga a lo reportado en el PHP1A, los efectos a largo plazo de los niveles elevados de PTH sobre el hueso son todavía controvertidos. A pesar de que algunos autores han reportado

una aceleración de la reabsorción perióstica y la aparición de osteítis fibrosa quística<sup>34,35</sup>, también se ha descrito el hallazgo de osteoesclerosis en pacientes con PHP de subtipo no especificado<sup>36-38</sup> y en dos hermanos con PHP1B familiar<sup>39</sup>, lo que sugiere que la PTH puede aumentar el grosor de la cortical a través de sus efectos anabólicos en el hueso endocortical de estos pacientes.

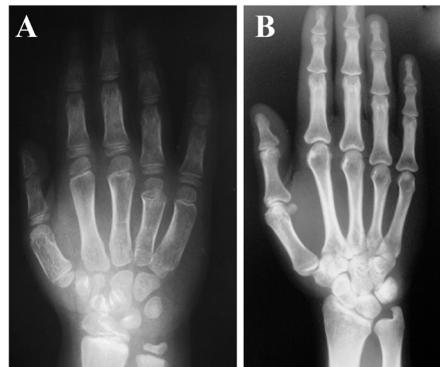
El defecto es frecuentemente esporádico, pero también puede presentarse ocasionalmente como familiar, con un patrón de herencia autosómico dominante (AD-PHP1B). Al igual que ocurre en el PHP1A, la resistencia hormonal sólo aparece al heredar el defecto por vía materna, mientras que la transmisión por vía paterna del mismo defecto no se asocia con anomalías endocrinológicas. No se han encontrado diferencias clínicas entre las formas esporádica y familiar<sup>40</sup> y ambos se han relacionado con alteraciones en el imprinting del locus *GNAS* (ver apartados 5 y 7). En todos los casos la respuesta del AMPc urinario a la PTH exógena está disminuida<sup>25</sup>, indicando un defecto en la vía de señalización proximal a la generación de AMPc.

## 1.4. El fenotipo de Osteodistrofia hereditaria de Albright

### 1.4.1. Braquidactilia

La braquidactilia, descrita clásicamente como acortamiento de los metacarpos III, IV y V y la falange distal del I, es

la característica más típica, y, junto con las calcificaciones subcutáneas, la más específica del fenotipo AHO. Sin embargo, en una gran mayoría de pacientes puede no ser clara, ya que el acortamiento de los dedos de la mano es un hallazgo relativamente frecuente en población normal. Las radiografías anteroposteriores de la mano izquierda pueden utilizarse para medir las longitudes de los metacarpos y falange distal, y los Z-scores de la longitud de cada hueso pueden ayudar a construir el patrón metacarpofalángico<sup>41,42</sup> (Figura 1).



**Figura 1:** Radiografía de la mano derecha de (A) una niña con PHP1A causado por una delección intragénica en *GNAS* y (B) una mujer con AD-PHP1B con pérdida de la metilación en el exón A/B asociada a delección en *STX16*.

Además, hay que tener en cuenta que este acortamiento puede no ser detectado hasta los seis años de edad<sup>43</sup>.

La densidad mineral ósea en los pacientes es rigurosamente normal, aunque los pacientes parecen tener una cierta tendencia a presentar complicaciones reumatológicas como osteoartritis y deslizamiento de la epífisis femoral<sup>44,45</sup>.

### 1.4.2. Retraso mental

El retraso mental también ha sido propuesto como parte de las características clínicas de AHO desde su primera descripción. Varias líneas de evidencia sugieren que grados variables de retraso mental pueden ser una manifestación de AHO y PHP1A. Aunque la frecuencia y severidad de estos signos no está bien establecida, con una aparente discrepancia entre su prevalencia en adultos (27%) y en población pediátrica (64%)<sup>46</sup>, parece que las alteraciones cognitivas son más prevalentes en pacientes con PHP1A que con PHP1B<sup>47</sup>.

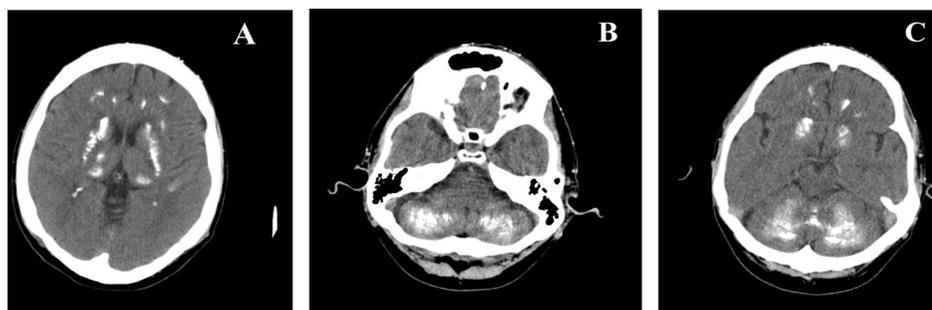
Es precisa todavía la realización de una revisión sistemática de la prevalencia y severidad de este déficit mediante la utilización de tests estandarizados en poblaciones amplias de pacientes. Su posible correlación con la presencia de calcificaciones intracraneales, duración, grado y momento de aparición de hipocalcemia, y coexistencia de otros déficits hormonales asociados al PHP1A, como hipotiroidismo está por determinar. Se desconoce todavía qué

impacto puede tener en el desarrollo intelectual en humanos la afectación diferencial en el sueño REM/no REM y deterioro cognitivo asociado a él demostrados en ratones con pérdida de imprinting en *Gnas*<sup>48</sup>.

### 1.4.3. Calcificaciones intracraneales

La presencia de calcificaciones intracraneales, bilaterales y simétricas principalmente ubicadas en los ganglios de la base y cerebelo, entidad también conocida como enfermedad de Fahr, se ha descrito en hasta el 50% de los pacientes con PHP<sup>49-51</sup> (Figura 2) y PPHP<sup>52</sup>, en la mayoría de los casos asociada a rasgos físicos sugestivos de AHO.

La enfermedad de Fahr, observada inicialmente por Delacour en 1850<sup>53</sup> y puesta en relación con el hipoparatiroidismo por primera vez por Eaton<sup>54</sup>, suele deberse a trastornos en el metabolismo fosfocálcico, pero también puede ser originada por otras causas metabólicas, infecciosas o genéticas. En pacientes con hipoparatiroidismo



**Figura 2:** TAC cerebral de un paciente con PHP1B, donde se observan (A) Calcificaciones múltiples intracerebrales, bilaterales y simétricas, localizadas en tálamo, núcleos lenticulares, núcleos caudados, cápsulas internas, sustancia profunda frontoparietal y en menor grado temporal y occipital. (B) y (C) Calcificaciones difusas en la periferia de ambos hemisferios cerebelosos, vermis y núcleos dentados junto con signos de

idiopático, su aparición se correlaciona con la duración de la hipocalcemia y la presencia de calcificación del plexo coroideo, convulsiones y cataratas, y su progresión depende del cociente calcio/fósforo sérico durante el seguimiento<sup>55</sup>.

Las calcificaciones intracraneales pueden producir alteraciones neurocognitivas y psiquiátricas así como síntomas extrapiramidales, incluyendo parkinsonismo, coreoatetosis y disquinesias<sup>51,56</sup>, y problemas en la marcha (ataxia cerebelosa) y en el habla de severidad variable. Existe un caso reportado de parkinsonismo en un paciente con PHP, sin evidencia de calcificaciones en los ganglios basales detectables en TAC<sup>57</sup>, en el cual los autores proponen otros mecanismos que expliquen estos síntomas, como defectos en la transmisión sináptica producidos por la actividad alterada de *Gsa*. En otra paciente de 7 años, la detección de calcificaciones en ganglios basales y sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal junto con alteraciones en el movimiento de los brazos, sin ningún rasgo físico sugestivo de AHO y en presencia de calcio sérico normal, permitió establecer la sospecha de PHP 6 años antes de la aparición de hipocalcemia<sup>58</sup>. Por último, la hemorragia intracerebral puede ser la primera manifestación de un PHP con enfermedad de Fahr, como fue el caso de un niño de 4 años que debutó con hemiparesia brusca e hipertensión<sup>59</sup>.

#### 1.4.4. Osificaciones subcutáneas

Los nódulos calcificados pueden encontrarse frecuentemente en la

exploración física de pacientes con AHO<sup>18,60,61</sup>. Se trata de verdaderas osificaciones heterotópicas intramembranas, habitualmente limitadas a tejido subcutáneo, siendo su número y extensión muy variables. En un subgrupo de pacientes, más frecuentemente entre aquellos con PPHP, pueden progresar hacia tejidos profundos, como el músculo, imitando la heteroplasia ósea progresiva (POH)<sup>62</sup>. La sintomatología dependerá de la localización de las lesiones. La aparición de osificaciones en el ligamento posterior de la columna vertebral así como el desarrollo de hiperostosis vertebral puede en casos raros favorecer la aparición de síntomas de compresión medular<sup>63</sup>. El desarrollo precoz de cataratas en pacientes con PHP también se ha puesto en relación con el desbalance fosfocálcico propio de la enfermedad.

#### 1.4.5. Obesidad

La obesidad, a pesar de haberse incluido clásicamente entre los signos de AHO, parece estar más relacionada con PHP1A que con AHO<sup>64,65</sup>.

Estudios en ratones sugieren que la obesidad pudiera ser consecuencia, al menos en parte, de los efectos directos de las alteraciones en *Gsa* a nivel de los centros del hambre/saciedad hipotalámicos ya que se ha demostrado que *Gsa* está sometido al fenómeno de imprinting en el núcleo paraventricular del hipotálamo, y las mutaciones maternas en *Gsa* alteran la estimulación del gasto energético mediada por las melanocortinas<sup>66</sup>.

Este balance energético positivo debido a una reducción en el gasto energético (incluido el empleado en la termogénesis inducida por los alimentos), más que a un aumento en la ingesta, parece jugar un papel importante en el desarrollo de obesidad tanto en niños como en adultos con PHP1A<sup>67</sup>. A nivel clínico, el motivo de la primera consulta médica solicitada en edad infantil en pacientes con PHP1A, y en algunos con PHP1B, es la obesidad y un leve retraso psicomotriz<sup>18,19</sup>. En el contexto de este primer estudio por obesidad, la detección de un hipotiroidismo subclínico leve puede preceder a la aparición de hipocalcemia y diagnóstico de PHP.

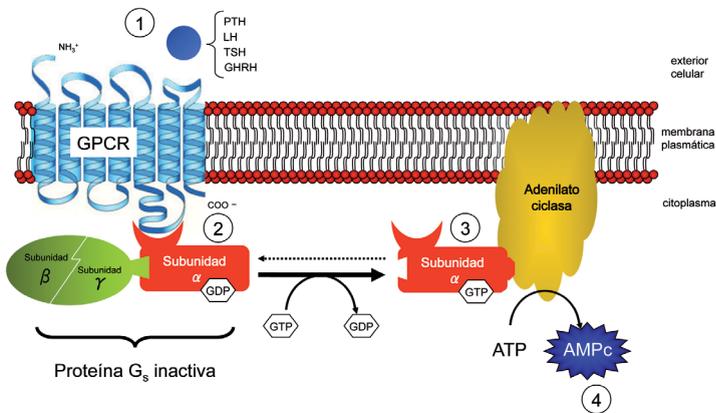
#### 1.4.6. Talla baja

La talla baja es una característica propia del fenotipo AHO<sup>68</sup>, siendo común identificarla en pacientes adultos<sup>64,69</sup>. La mayoría de los niños con PHP1A presentan talla normal hasta que sufren

un cierre rápido y prematuro de las epífisis entre los 10 y los 15 años. Este cierre prematuro se debe tanto a la haploinsuficiencia de  $Gs\alpha$  que afecta a la señalización de la PTH/PTHrP en los condrocitos<sup>70,71</sup> como a la resistencia a GHRH<sup>72</sup> (ver apartados 1.5.3 y 2.1.3).

### 1.5. Resistencia multihormonal

Los pacientes con PHP1 presentan resistencia a múltiples hormonas que tienen su mecanismo de señalización basado en la proteína G. Son muchas las hormonas que usan receptores acoplados a la proteína  $Gs\alpha$  y adenilatociclasa para generar AMPc (PTH TSH, LH, FSH, GHRH, ADH, glucagón, ACTH y calcitonina, entre otras)<sup>73</sup>. Para su funcionamiento, la hormona se une a su receptor, situado en la membrana plasmática, el cual está acoplado a una proteína G. La proteína G estimuladora ( $Gs$ ) es miembro de la superfamilia de proteínas G heterotriméricas: la



**Figura 3:** Esquema del mecanismo de acción de hormonas mediado por receptores acoplados a proteína Gs. La unión de la hormona a su receptor (1) provoca la activación de la subunidad  $\alpha$  de la proteína Gs (2), que interactuará con la adenilatociclasa (3), produciendo la síntesis de AMPc (4), que funcionará como segundo mensajero transmitiendo la información procedente del estímulo hormonal. Tras la activación de la adenilatociclasa, la subunidad  $\alpha$  de la proteína Gs vuelve a su estado basal

subunidad alfa específica que se une al nucleótido guanina del grupo GTP/GDP e interacciona con los receptores y efectores específicos; las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  que forman el complejo necesario para la activación de Gs $\alpha$  por los receptores<sup>74</sup>. La función de la proteína Gs es transmitir señales desde los receptores de la superficie celular hasta los efectores intracelulares (como la enzima adenilatociclasa en el caso de la PTH) que generan segundos mensajeros (AMPc)<sup>75</sup> (Figura 3).

### 1.5.1. Resistencia a la PTH

La resistencia renal a la PTH, constituye la alteración clínica más típica y evidente y parece afectar únicamente al túbulo proximal. En la mayoría de los casos se presenta como hipocalcemia, hiperfosfatemia, y niveles séricos elevados de PTH, aunque algunos pacientes con PHP1A permanecen normocalcémicos de por vida a pesar de la resistencia a PTH<sup>12</sup>. Normalmente se desarrolla durante los primeros años de vida, y la hiperfosfatemia y elevación de PTH suelen preceder generalmente a la hipocalcemia<sup>18</sup>. La hiperfosfatemia, junto con la resistencia renal a la PTH produce un defecto en la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D, que a su vez favorece también la hipocalcemia. Debido a los diferentes lugares de acción de los efectos anticalciúricos (en el túbulo distal) y fosfatúricos (en el túbulo proximal) de la PTH, y a diferencia de los pacientes con hipoparatiroidismo, en aquellos con PHP la acción anticalciúrica de la PTH permanece intacta, lo que explica

la normocalciuria y el mantenimiento de una adecuada función renal de por vida, en ausencia de litiasis renal<sup>12</sup>.

A pesar de que la respuesta esquelética a la PTH parece intacta tanto en PHP1A como PHP1B, y de que en algunos pacientes con PHP1 se ha descrito enfermedad ósea por hiperparatiroidismo<sup>12,34,35,76-79</sup>, algunos autores han demostrado una densidad mineral ósea (DMO) regional normal junto con un aumento de la DMO total en cohortes amplias de niños, adolescentes y adultos con PHP1A<sup>44</sup>. Aunque estos resultados no son concluyentes, y son opuestos a los reportados en series más pequeñas de pacientes, indicarían que los pacientes con PHP1A pueden tener un riesgo de fracturas normal o incluso reducido.

La resistencia a otras hormonas, además de a la PTH, que actúan a través de receptores acoplados a proteínas G, como la TSH, gonadotropinas y GHRH, es típica en pacientes con PHP1A, por lo que estos pacientes pueden desarrollarlas con una severidad y evolución en el tiempo variables, aunque también se han descrito en pacientes con PHP1B y recientemente en una paciente con PPHP<sup>12,18,25,65,80-82</sup>.

### 1.5.2. Resistencia a la TSH

La resistencia a TSH está presente en casi todos los pacientes con PHP1A, y también en algunos con PHP1B<sup>18,82,83</sup>. Normalmente se manifiesta clínicamente durante la niñez o adolescencia<sup>12</sup>, aunque ocasionalmente puede ser detectada

también en el screening neonatal<sup>82,84-86</sup>. Generalmente es leve, con mínimas elevaciones de TSH y niveles de hormona tiroidea normales o discretamente disminuidos. El bocio y los anticuerpos antitiroideos suelen estar ausentes (aunque en algunos casos coexisten anticuerpos antitiroideos positivos), lo que encaja con un déficit en la señalización de la TSH. La elevación de la TSH puede aparecer años antes de la hipocalcemia y constituir el motivo de primera consulta en pediatría tanto en pacientes con PHP1A como con PHP1B<sup>82,84</sup>.

### 1.5.3. Otras resistencias hormonales

La **resistencia a la GnRH**, bien parcial o total, se ha reportado en varios pacientes con PHP1A<sup>87-89</sup>. Existe evidencia clínica de hipogonadismo, especialmente en mujeres, y suele manifestarse como retraso en la maduración sexual, o maduración incompleta, amenorrea u oligomenorrea, con o sin infertilidad acompañante<sup>87</sup>. Estas pacientes suelen ser ligeramente hipoestrogénicas, pero hasta el momento ningún estudio ha sido capaz de demostrar de forma consistente la presencia de niveles elevados de gonadotropinas basales o tras estímulo. Por el contrario, se han descrito también unos pocos casos de pubertad precoz paradójica en pacientes con PHP<sup>90</sup>.

La **deficiencia de prolactina** también ha sido reportada en pacientes con PHP1A<sup>90</sup>, aunque el mecanismo subyacente para esta alteración todavía es desconocido.

La **resistencia a GHRH** y deficiencia de GH asociada, se ha descrito también en grandes subgrupos de pacientes con PHP1A, y parece más frecuente en adultos que en niños<sup>72,91,92</sup>. Aunque las respuestas de AMPc a glucagón e isoproterenol están reducidas en estos pacientes, la respuesta fisiológica final es normal (aumento en la glucosa sérica), lo que indica que este aumento parcial en AMPc es suficiente para producir la máxima respuesta fisiológica.

Existe únicamente un caso reportado de resistencia a GHRH en un paciente diagnosticado con PHP1C<sup>93</sup>, en el que también se detectó una respuesta lipolítica defectuosa a la epinefrina, lo que podría sugerir cierto papel de la resistencia a GHRH en el desarrollo de su obesidad mórbida. Adicionalmente, también se observó una respuesta muy efectiva en esta paciente al tratamiento con un antagonista del receptor cannabinoide tipo 1, lo que pondría de manifiesto el valor de estos antagonistas en revertir las anomalías típicas de estos casos, como un tono simpático atenuado o la hipoactividad del receptor 4 de la melanocortina, mecanismos que se han propuesto como causantes de la obesidad e hiperfagia en paciente con PHP1A.

La **resistencia a la insulina** ha sido demostrada en pacientes adultos con PHP1A, tanto diabéticos como no diabéticos junto con una tendencia a la alteración en la función de las células  $\beta$  pancreáticas<sup>94</sup>. Aunque la obesidad predispone a la resistencia a la insulina, en modelos animales de PHP1A el desarrollo de resistencia insulínica e

intolerancia a la glucosa aparece antes que la obesidad, fenómeno que se ha puesto en relación con la señalización defectuosa de las melanocortinas a nivel central<sup>66,67</sup>. Los pacientes con PHP1A tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes que individuos de la misma edad y grado de adiposidad<sup>94</sup>.

No se ha detectado resistencia a vasopresina, ACTH ni CRH en pacientes con PHP1A, si bien ocasionalmente se ha descrito resistencia a la calcitonina<sup>72,95-98</sup>. Finalmente existen casos reportados de alteraciones en la olfacción en pacientes con PHP1A, pero no con PPHP o PHP1B<sup>99</sup>.

## 1.6. Otras manifestaciones

Existen una serie de procesos que han sido descritos en pacientes con PHP/PPHP, pero cuya asociación con las alteraciones genéticas o epigenéticas en GNAS no está demostrada. Aunque hasta el momento no se consideran características típicas del PHP y su aparición en estos pacientes pudiera ser por puro azar, se aconseja tenerlas en cuenta a la hora de plantear los diagnósticos diferenciales.

Por ejemplo, a pesar de que la actividad de  $G_{\alpha}$  en las plaquetas está reducida en pacientes con PHP1A, la aparición de trastornos de la coagulación ha sido reportada hasta el momento en pocos pacientes con PHP. La presencia de púrpura trombopénica idiopática (PTI) junto con anemia severa ha sido descrita en una paciente con PHP1A y síndrome de Evans (PTI y anemia

hemolítica severa)<sup>100</sup>, y en dos hermanas con PHP y cirrosis familiar de origen desconocido<sup>101</sup>. La PTI aislada ha sido reportada en varios miembros de dos familias independientes que incluían miembros con PHP1A y PHP1B<sup>19</sup>, en concreto en una paciente con PHP1B (caso 6) y uno de sus hermanos, y en la madre y una prima materna de otro paciente con PHPB (caso 1) que portaba una disomía uniparental paterna (UPD) de 20q. En este paciente, el segundo en el que se reportó una UPD en 20q, se ha detectado recientemente un descenso significativo en la actividad del Factor de Von Willebrand, por la que todavía permanece en estudio por Hematología (datos no publicados, casuística personal de las autoras). Curiosamente los dos primeros casos reportados de UPD en 20q<sup>19</sup> desarrollaron hiperbilirrubinemia neonatal que requirió tratamiento con fototerapia. En sentido opuesto a la púrpura trombopénica, en un paciente con obesidad mórbida, y marcada hipofunción de la  $G_{\alpha}$  plaquetaria, se encontró una hiperreactividad plaquetaria y estado protrombótico secundario, asociado a los niveles extremadamente bajos de AMPc<sup>102</sup>.

Además de la púrpura trombopénica<sup>19,100,101</sup>, encontramos diversas lesiones cutáneas<sup>103-105</sup> y cirrosis familiar<sup>101</sup>, y otras reportadas menos frecuentemente en pacientes con PHP/PPHP, como las calcificaciones esclerocoroidales, bloqueo aurículo-ventricular, pancreatitis aguda, diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Turner, hiperaldosteronismo, lupus eritematoso sistémico, silla turca

vacía, malformación de Chiari tipo 1 e insuficiencia adrenal primaria<sup>89,106-114</sup>. Además, también se han identificado dos casos de astrocitoma<sup>104,105</sup>, uno de melanoma cutáneo<sup>104</sup>, un carcinoma adrenal<sup>115</sup>, y un tumor exocrino pancreático en una paciente con PPHP y antecedente de diabetes neonatal que se resolvió espontáneamente<sup>19</sup>.

## 2. Morbilidad asociada/ Tratamiento

### 2.1. Hormonas

#### 2.1.1. Control del metabolismo fosfocálcico: resistencia a PTH

El tratamiento de la resistencia a la PTH persigue los siguientes objetivos: (1) mantener los niveles de calcemia dentro de los rangos normal-bajo (2.0–2.5 mM), (2) evitar la hipercalcemia (en niños, excreción de calcio urinario <6 mg/kg/día o ratio calcio urinario/creatinina urinaria <0.3 mM/mM), y (3) evitar la resorción ósea debido a los niveles elevados de PTH.

En niños, el tratamiento óptimo es la 1 $\alpha$ -hidroxí vitamina D (calcitriol o alfacalcidol), ajustada a la velocidad de crecimiento más que al peso (dosis más altas durante los periodos de gran crecimiento como infancia y pubertad)<sup>69</sup>. Debe tenerse en cuenta que en estos pacientes hay poco o ningún riesgo de incremento en la excreción urinaria de calcio en tratamiento con calcitriol o alfacalcidol, por lo que el tratamiento puede ser habitualmente más intensivo que el instaurado en el hipoparatiroidismo.

No hay recomendaciones específicas para la terapia con 25-OH-vitamina D; sin embargo, tanto la actividad residual de la proteína Gs $\alpha$  en algunos pacientes como la observación de que la 25-OH-vitamina D facilita la absorción de calcio en pacientes hipocalcémicos<sup>116</sup> sugieren que el mantenimiento de 25-OH-vitamina D en rangos de normalidad puede ayudar al control de la enfermedad.

Se recomiendan los suplementos de calcio (250–1,000 mg en función de la edad) durante el primer año tras el diagnóstico de la resistencia a la PTH. Los adultos, generalmente, consiguen mantener su calcemia y PTH con los suplementos de 25-OH-vitamina D y calcio<sup>69</sup>.

Se deben monitorizar de forma regular los niveles de calcio, creatinina y PTH sérica y calcio urinario (micción única en niños pequeños, orina 24-horas a partir de los 5 años), y ecografía renal para ajustar el tratamiento.

#### 2.1.2. Control del hipotiroidismo e hipogonadismo: resistencia a TSH y gonadotropinas

La resistencia a la TSH en pacientes con PHP1A se trata con levotiroxina oral de acuerdo al peso hasta alcanzar niveles normales de T4 libre. A excepción de durante el embarazo, los pacientes con PHP1B parecen no requerir tratamiento para controlar su resistencia a la TSH<sup>69</sup>. Durante los embarazos, los especialistas deben intentar mantener los valores de TSH por debajo de 2.5 UI/l durante el primer trimestre, de acuerdo a las

guías internacionales<sup>117</sup>, y corregir la hipocalcemia por todos los medios. En caso de hipocalcemia materna descontrolada o deficiencia de vitamina D, los recién nacidos tendrían un alto riesgo de presentar hiperparatiroidismo neonatal e hipercalcemia. La resistencia a la TSH puede estar presente desde el nacimiento. Por tanto, el tratamiento con tiroxina debe empezar en los neonatos con altos niveles de TSH (aproximadamente 10 µg/kg/día), incluso antes del resultado del estudio genético<sup>118</sup>.

En caso de ser necesario, el tratamiento con hormonas sexuales debe indicarse siguiendo los mismos criterios, dosis y seguimiento que aquellos seguidos para cualquier otra forma de hipogonadismo.

### 2.1.3. Control de la talla baja: resistencia a GHRH

Desde la primera demostración de la deficiencia de GH en pacientes con PHP1A<sup>119</sup>, confirmada más adelante en estudios posteriores<sup>33</sup>, hasta la fecha, no existen datos concluyentes que indiquen cuándo debe utilizarse tratamiento sustitutivo con GH en pacientes con déficit de GH. De hecho, el impacto relativo de la deficiencia de GH en la talla de adulto en PHP1 es incierto. En estos pacientes, la talla baja es el resultado muy probablemente de la combinación de múltiples factores que incluyen fusión prematura de las placas de crecimiento y ausencia de estirón puberal subsiguiente, además de la deficiencia de GH. El hecho de que los pacientes con PPHP se caractericen también por talla baja, como sus familiares

con PHP1A, aunque no desarrollen alteraciones endocrinológicas parece cuestionar del papel del déficit de GH como determinante de la talla final en PHP1A. En concreto, el cierre epifisario prematuro, probablemente relacionado con alteraciones en la señalización PTH/PTHrp en los condrocitos, es un importante factor que causa talla baja y braquidactilia tanto en PHP1A como PPHP<sup>70,71</sup>. Sin embargo, un primer estudio piloto llevado a cabo en 8 niños prepuberales con PHP1A demostró un aumento significativo en la velocidad de crecimiento de estos pacientes, al menos antes de la pubertad, y confirmó que el tratamiento con GH debe iniciarse pronto debido al breve periodo de tiempo durante el cual puede potencialmente constituir una terapia efectiva<sup>72</sup>. No obstante, es precisa una investigación más amplia y profunda (incluyendo ensayos clínicos) que puedan orientar a los endocrinólogos a la hora de diagnosticar y tratar correctamente a estos pacientes tan pronto como sea posible con el fin obtener el máximo beneficio alcanzable.

## 2.2. Manifestaciones clínicas

Los trastornos del movimiento, cognitivos y psiquiátricos, asociados o no a la presencia de calcificaciones intracraneales, pueden mejorar en algunos casos con tratamiento médico específico, por lo que se aconseja solicitar evaluación inicial y en caso de ser necesario asegurar seguimiento a largo plazo por parte de los servicios

correspondientes (neurología y psiquiatría).

No existen tratamientos específicos para las manifestaciones de AHO.

El tratamiento de las osificaciones heterotópicas es uno de los principales retos de esta enfermedad. En general, se aconseja no reseca las osificaciones pequeñas y no problemáticas, dado que a menudo reaparecen tras la operación. Se ha descrito el uso de anti-inflamatorios no esteroideos, tiosulfatos o bifosfonatos; por similitud con las osificaciones posteriores a un reemplazo de cadera, estos fármacos podrían valorarse en el caso de recurrencia dolorosa<sup>120</sup>. Las osificaciones subcutáneas más grandes o molestas, pueden ser extirpadas. En el caso de que las osificaciones profundas lleguen a producir compresión medular<sup>63</sup> la descompresión quirúrgica precoz es necesaria para evitar secuelas permanentes y lograr la completa recuperación funcional.

Desde el momento del diagnóstico de PHP1A, se recomienda iniciar medidas dietéticas y de estilo de vida para prevenir la obesidad, así como programas de atención temprana para reforzar las funciones cognitivas. Aunque actualmente no están comercializados, antagonistas del receptor de cannabinoides tipo 1 se han empleado como tratamiento ocasional de la obesidad<sup>93</sup>.

En relación a las morbilidades asociadas, se ha detectado una alta incidencia global de síndrome del túnel carpiano (STC) en pacientes

con PHP (67%) tanto en niños como en adultos, y una media de edad de aparición del STC 10 años más joven que en población general (31.8 vs 40 años, respectivamente), incluyendo 5 pacientes de 14 años o menos<sup>121</sup>. El hallazgo de STC no parece estar asociado con el índice de masa corporal, tratamiento previo con GH, presencia de braquidactilia o mutaciones específicas en *GNAS*. Por ello se aconseja realizar anamnesis dirigida sobre la presencia de síntomas sugestivos de STC ya al diagnóstico del PHP en todos los pacientes, y solicitar las pruebas específicas en caso de sospecha clínica. La correcta detección y abordaje quirúrgico precoz del STC puede hacer desaparecer los síntomas incapacitantes asociados y mejorar significativamente la calidad de vida de estos pacientes<sup>121</sup>.

### 3. Manejo clínico de los pacientes

En la práctica clínica, la AHO es difícil de diagnosticar debido a que algunas de las características clínicas típicas no son evidentes al nacimiento y en el periodo perinatal y pueden ser muy variadas después. En los casos de PHP1A y PHP1B, se requiere la realización de determinaciones analíticas hormonales, aunque también pueden resultar engañosas, porque las alteraciones endocrinológicas pueden aparecer en diferentes estadios de la vida y ser muy variables en cuanto a severidad<sup>18</sup>.

En general los pacientes deben ser monitorizados analíticamente al menos anualmente (determinación de PTH,

calcio, fosfato y TSH en sangre y de calcio urinario)<sup>122</sup>. En los niños se debe prestar una atención especial a la talla, velocidad de crecimiento y desarrollo puberal, psicológico e intelectual<sup>47,55</sup>. Evidencias recientes sugieren que, independientemente de la curva de crecimiento, debería descartarse la existencia de un déficit de GH, mediante la utilización de tests de provocación específicos, para en caso de detectarse el déficit, iniciar el tratamiento con GH lo más rápido posible<sup>72,91,92,119</sup>. Debe vigilarse también el peso e IMC e iniciar un plan de dieta y ejercicio si estuviera indicado. Anualmente los pacientes debieran tener un examen físico detallado, y si fuera necesario también estudios psicológicos específicos, para la detección y seguimiento de la presencia/evolución de las características específicas de AHO (especialmente de las calcificaciones heterotópicas y retraso mental).

Los problemas en la esfera de las relaciones interpersonales (con los padres, parejas, etc) y en el estado de ánimo (tendencia a la introversión, agresividad ocasional) son frecuentes en estos pacientes, por lo que se aconseja ofrecer seguimiento y apoyo psicológico a medio/largo plazo al paciente y también a los miembros su entorno más cercano, si fuera necesario. Como se ha comentado en secciones previas, al diagnóstico se aconseja preguntar acerca de la presencia de síntomas sugestivos de STC, y la evaluación inicial debe incluir examen radiológico de braquidactilia. Posteriormente los pacientes con PHP1 deben ser también estudiados periódicamente para

descartar la aparición de cualquier otra endocrinopatía asociada, en especial hipotiroidismo e hipogonadismo. Dado que una de las causas de primera consulta en pacientes con PHP tanto 1A como 1B en edad pediátrica es la detección de hipotiroidismo subclínico<sup>18</sup>, algunos autores aconsejan monitorizar a medio/largo plazo los niveles séricos de calcio, fósforo y PTH en niños que consultan por hipotiroidismo subclínico de causa no filiada, para evitar el desarrollo de hipocalcemia franca en aquellos con PHP<sup>82</sup>. De forma complementaria, debido a la disminución a la sensibilidad a la insulina, tendencia a la alteración de la función pancreática y mayor riesgo de desarrollar diabetes demostrado pacientes con PHP1A<sup>94</sup>, se aconseja realizar un seguimiento periódico de la glucosa y HbA1c e intervenciones orientadas a mejorar la sensibilidad a la insulina en estos pacientes.

#### 4. Diagnóstico diferencial

Debido a que las características fenotípicas de los pacientes con PHP (obesidad, talla baja, braquidactilia, discapacidad intelectual) aparecen también en otros síndromes, y con una severidad variable, el diagnóstico diferencial clínico puede ser amplio y el diagnóstico definitivo requiere en muchos casos de los resultados de un estudio genético detallado (ver secciones 5 a 8 del presente capítulo). Por otra parte, algunos trastornos leves en el metabolismo fosfocálcico pueden remedar alteraciones bioquímicas típicas del PHP en sus estadios iniciales.

### 4.1. Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D

En relación al hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D es preciso recordar que una vez detectado e indicado el tratamiento adecuado, los niveles de vitamina D suelen normalizar antes que los de la PTH, por lo que si la reposición del déficit de vitamina D se ha iniciado recientemente pueden coexistir todavía niveles de PTH elevados con valores de vitamina D normales. Esta situación puede dar lugar a interpretaciones erróneas en relación a la causa del hiperparatiroidismo, que a veces derivan en solicitudes de estudio genético de PHP innecesarias.

En la mayoría de estos casos las dudas diagnósticas se resuelven repitiendo el estudio bioquímico al cabo de unos meses y confirmando la normalización de los niveles de PTH. Otro dato que puede ayudar en el diagnóstico diferencial en estos pacientes es el valor neto de la PTH. Niveles muy elevados no suelen ser habituales en los hiperparatiroidismos únicamente causados por déficit de vitamina D, y deben orientar hacia otras etiologías (con las que además también puede coexistir el déficit de vitamina D).

Por otra parte, aunque la hipocalcemia está presente en la mayoría de los pacientes con PHP al diagnóstico, debe tenerse en cuenta que en estadios iniciales de la enfermedad pueden coexistir niveles elevados de PTH junto con niveles todavía normales de calcio en las determinaciones hechas en periodos en los que el paciente está

asintomático<sup>18,61</sup>, y que el déficit de vitamina D es relativamente frecuente al diagnóstico en pacientes con PHP de cualquier subtipo.

### 4.2. Crisis convulsivas

Con respecto a las crisis de hipocalcemia, uno de los problemas diagnósticos que con más frecuencia se daban en el pasado era su confusión con otras entidades como crisis epilépticas<sup>19,123-126</sup> o incluso crisis de hipoglucemia. Existen casos de pacientes erróneamente diagnosticados de epilepsia y tratados para ella durante varios años, antes de confirmarse la presencia de un PHP. El uso de antiepilépticos pudo favorecer también el desarrollo de un déficit de vitamina D en algunos de estos casos<sup>15</sup>. La poca accesibilidad a la determinación de la PTH en determinados entornos, sobre todo en medios rurales, y la similitud de las ondas cerebrales observadas en los electroencefalogramas de pacientes con crisis epilépticas y con crisis convulsivas por hipocalcemia<sup>127</sup>, pueden explicar en parte estas confusiones. La ausencia de respuesta a los antiepilépticos habituales y el hallazgo del patrón bioquímico típico del PHP en análisis realizados durante las crisis llevaron finalmente al diagnóstico correcto en la mayoría de los casos<sup>128,129</sup>.

Por todo ello, se aconseja siempre determinación de los niveles de calcio y fósforo, como mínimo (y a ser posible también de PTH) ante cualquier crisis convulsiva de causa desconocida en todo paciente que sea atendido de

urgencia por este motivo. El retraso en la detección de un PHP impide el inicio de tratamiento adecuado, pone en riesgo la vida del paciente, que sufrirá nuevos eventos convulsivos cada vez con más frecuencia y probablemente más severos, y favorece la aparición y desarrollo de calcificaciones intracerebrales y el avance de la discapacidad intelectual secundaria a ellas, debido a la hipocalcemia mantenida a largo plazo<sup>55</sup>.

### 4.3. Síndromes fenotípicos similares

Las características clínicas del PPHP pueden encontrarse también en familias en las que no existen miembros con PHP1A, apareciendo como un defecto aislado<sup>130</sup>. En estos casos el diagnóstico es especialmente complicado, dado que muchas de los rasgos físicos del AHO son inespecíficos y están presentes en otros síndromes.

#### 4.3.1. Síndrome AHO-like (OMIM 600430)

El síndrome AHO-like está causado por pequeñas deleciones terminales en el cromosoma 2<sup>131-133</sup>. Si bien el fenotipo que presentan los pacientes es similar al de PHP (cara redondeada, talla baja, braquidactilia y un cierto retraso mental)<sup>134-136</sup>, existen otros rasgos distintivos como pueden ser la ausencia de alteración en el metabolismo fosfocálcico, presencia de malformaciones mayores en el 30% de los casos, anomalías cardíacas en el 20%, (principalmente coartación o hipoplasia del arco

aórtico<sup>137</sup>), anomalías gastrointestinales y renales<sup>134</sup>, malformaciones genitourinarias (riñón en herradura, hipospadias, hipoplasia o disgenesia gonadal, útero bífido o testículos sin descender)<sup>138</sup> y malformaciones del sistema nervioso central<sup>134</sup>.

#### 4.3.2. Acrodisostosis

La acrodisostosis, también conocida como síndrome de Graham-Arklesso de Maroteaux-Malamut, engloba un grupo de displasias óseas congénitas poco frecuente caracterizado por braquidactilia generalizada de las manos y pies con epifisis en forma de cono, disostosis, y anomalías faciales: cara ancha y redondeada con hipoplasia maxilonasal y aplanamiento del puente nasal. Además, el tamaño del cráneo está reducido y hay un engrosamiento de la calota. El fallo en el crecimiento es progresivo, apreciándose, sobre todo, en la edad adulta. Las radiografías muestran una maduración avanzada de los huesos y una disminución de la distancia interpedicular en la columna lumbar<sup>139</sup>.

El PHP y la acrodisostosis se han confundido durante mucho tiempo a pesar de que en 1968 Maroteaux y Malamut las describieron como dos entidades diferentes basándose en su clínica<sup>140</sup>. La razón de esta confusión es la similitud que tienen las dos patologías a nivel clínico: fenotipo AHO o similar, braquidactilia, retraso mental, en ocasiones, y resistencia multihormonal (PTH y TSH preferentemente)<sup>17</sup>. La resistencia multihormonal no aparece siempre en la

acrodistososis, ya que existen, al menos dos tipos de acrodistososis, siendo precisamente ésta la característica diferenciadora<sup>17</sup>. Así, la acrodistososis con resistencia multihormonal o ACRDYS1 (OMIM#101800 o ADOHR), está causada por mutaciones inactivantes en heterozigosis en el gen *PRKARIA*<sup>16,141-143</sup>, mientras que la acrodistososis sin resistencia hormonal (ACRDYS2, OMIM#6146139), aparece tras alteraciones en el gen *PDE4D*<sup>141,144,145</sup>. La ausencia de calcificaciones subcutáneas e intracerebrales y el mayor grado de acortamiento de los huesos de la mano, puede ayudar en el diagnóstico diferencial con el PHP/PPHP/AHO<sup>17,146</sup>.

#### 4.3.3. Braquidactilia aislada

Hasta el momento se han identificado numerosas formas, algunas asociadas a estatura baja. Puede aparecer como una malformación aislada, asociada a otras anomalías sutiles o dentro del cuadro de un síndrome malformativo complejo. Los numerosos tipos de braquidactilia aislada son raros, excepto los tipos A3 y D. La identificación de braquidactilia aislada en individuos sin alteraciones en el metabolismo fosfocálcico es un hecho relativamente frecuente en la práctica clínica. Se conoce el gen responsable de la anomalía para la mayoría de braquidactilias aisladas (con herencia principalmente autosómica dominante, penetrancia y expresividad variable) y para algunas de las formas sindrómicas. El diagnóstico es clínico, antropométrico y radiológico<sup>146</sup>. La cirugía plástica está indicada únicamente si la braquidactilia afecta

a la función global de la mano o por razones estéticas, pero generalmente no es necesaria.

#### 4.3.4. Síndrome trico-rino-falángico (OMIM#190350)

Dentro de los síndromes que pueden presentar dificultades en cuanto a su diferenciación fenotípica con el PHP/PPHP destaca, entre otros, el síndrome trico-rino-falángico tipo I (TRPS-I). Ambos son síndromes raros monogénicos que comparten algunas características físicas, como rasgos dismórficos, talla baja, braquidactilia y obesidad. Los rasgos típicos del TRPS-I pueden ser muy leves e incluyen pelo fino, escaso y de lento crecimiento en cuero cabelludo, cejas casi ausentes, punta bulbosa de la nariz y surco nasolabial largo y plano<sup>147-149</sup>. Existe una familia y un caso aislado reportados<sup>150</sup> que inicialmente fueron diagnosticados de PHP1A/PPHP, en base al fenotipo (braquidactilia, obesidad) y a la presencia de un hiperparatiroidismo normocalcémico con niveles normales de vitamina D en uno de los casos, pero en los que el estudio genético descartó alteraciones tanto genéticas como epigenéticas en *GNAS*. Posteriormente, una reevaluación física dirigida más específica, permitió establecer la sospecha de TRPS-I y el estudio genético identificó una mutación en el gen *TRPS1* (8q24.12). Una correcta y detallada exploración física, que evalúe la presencia de los rasgos típicos de TRPS-I, como pelo escaso y nariz bulbosa en forma de pera, puede ayudar a despejar la duda diagnóstica

en pacientes con este síndrome y seleccionar correctamente el locus genético a estudiar para confirmar el diagnóstico.

#### 4.3.5. Síndrome de Gorlin (OMIM#109400)

Durante los años 60 se reportaron varios casos de calcificaciones subcutáneas y respuesta fosfática defectuosa a la PTH exógena en pacientes con síndrome de Gorlin (SG) también llamado síndrome de carcinoma nevoide de células basales<sup>151,152</sup>. Sin embargo, estudios posteriores no han sido capaces de demostrar la existencia de una resistencia a la PTH en pacientes con SG<sup>153-155</sup>. El SG se caracteriza por la presencia de carcinomas múltiples de células basales (CCB), queratoquistes odontogénicos mandibulares, predisposición a meduloblastomas de aparición precoz, e hiperqueratosis palmoplantar, junto con ciertas características óseas (braquicefalia, talla baja) y calcificaciones intracerebrales que pueden remedar las típicas de AHO. Se trata de un síndrome raro, de herencia autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable, producido por mutaciones en el gen *PTCH1* (9q22).

La presencia de CCB suele ser útil para orientar la sospecha diagnóstica y solicitud del estudio genético específico correspondiente. No obstante, en pacientes con PHP/PPHP además de las calcificaciones subcutáneas también se han descrito afecciones dermatológicas de distinta naturaleza, como dermatitis

seborréica y atópica, nevus de splitz, melanomas, colagenomas e incluso hipoplasia dérmica aislada<sup>104,105,156,157</sup>, por lo que una correcta caracterización anatomopatológica de dichas lesiones es obligatoria en casos de duda diagnóstica, y la presencia de estas lesiones no descarta la coexistencia de un PHP.

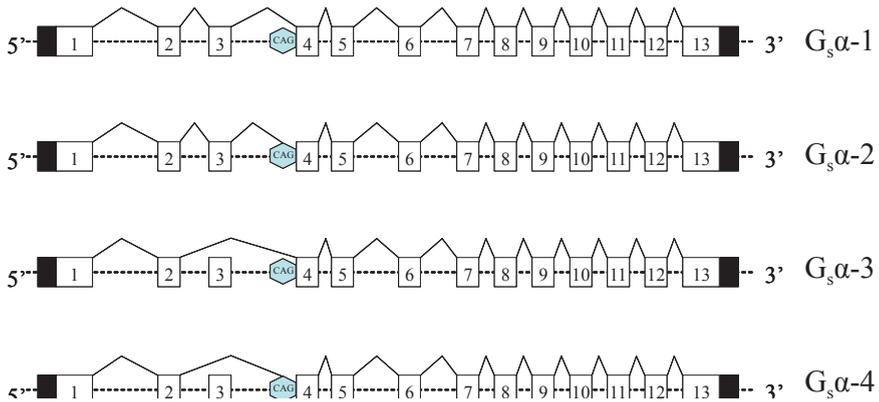
Aunque hasta el momento no se han descrito casos de meduloblastomas, sí existen dos pacientes reportados con PHP y astrocitomas cerebelosos<sup>158,159</sup>, uno de ellos en una niña de 3 años y medio con PHP1A.

#### 4.3.6. Distrofia miotónica

Por otra parte, las características bioquímicas del PHP2 se han descrito también en un subgrupo de pacientes con distrofia miotónica, en el que se encontraban con más frecuencia calcificaciones y osificaciones ectópicas, retraso mental y cataratas<sup>160</sup>. En estos pacientes el grado de resistencia a la PTH se correlacionaba con el grado de expansión de las repeticiones CTG típicas de la enfermedad en el gen de la proteína quinasa.

## 5. Alteraciones genéticas asociadas

El Pseudohipoparatiroidismo está asociado a alteraciones genéticas y epigenéticas en el locus *GNAS*, localizado en el brazo largo del cromosoma 20 (20q13).



**Figura 4:** Representación esquemática de las cuatro isoformas que resultan del empalme alternativo de los exones del gen *GNAS*. Los cuadrados blancos representan los exones, los cuadrados negros las regiones no traducidas del primer y último exón (UTR), la línea punteada los intrones y las líneas continuas el empalme de los distintos exones. Dibujo no a escala.

## 5.1. Estructura de la región 20q13

### 5.1.1. El gen *GNAS*

La subunidad alfa de la proteína G estimuladora ( $G_s\alpha$ ) se encuentra codificada por el gen *GNAS* (*Guanine Nucleotide binding protein, Alpha Stimulating*), descrito por primera vez en 1988 por Kozasa y colaboradores<sup>161</sup>, y originalmente definido por los 13 exones que codifican para la proteína  $G_s\alpha$ <sup>161</sup>.

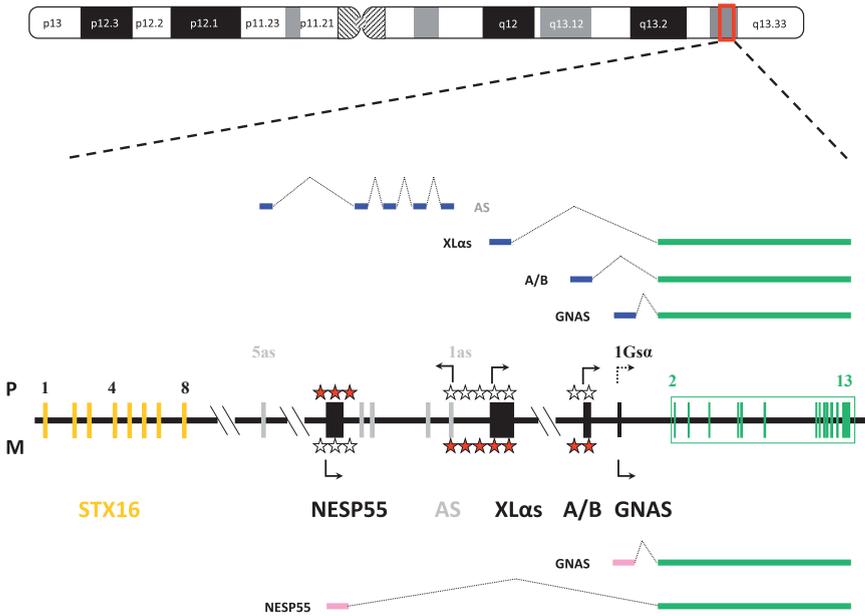
El gen presenta cuatro dominios funcionales: el dominio con actividad GTPasa codificado por los exones 1 y 2; el dominio de unión a la Adenilatociclasa codificado por los exones 4 y 5; el dominio de cambio conformacional dependiente de GTP (exón 9) y finalmente el dominio de unión al receptor codificado por los exones 12 y 13<sup>162,163</sup>. Además, existen dos formas largas ( $G_s\alpha$ -1 y  $G_s\alpha$ -2) y dos formas cortas ( $G_s\alpha$ -3 y  $G_s\alpha$ -4)

que resultan del empalme alternativo con la inclusión o no del exón 3, un exón que codifica para 15 aminoácidos localizado en el dominio hélice de  $G_s\alpha$ , el cual no está presente en otras subunidades  $G\alpha$ <sup>161,164</sup>. El uso de un aceptor de empalme alternativo en el exón 4 permite la unión de un residuo extra de serina en  $G_s\alpha$ -2 y  $G_s\alpha$ -4 (Figura 4.).

### 5.1.2. El locus *GNAS*

El locus *GNAS* es uno de los más complejos del genoma humano, debido a que genera diferentes transcritos expresados a partir del alelo paterno, materno o ambos que comparten los exones comunes 2-13<sup>12</sup>. Estos transcritos utilizan cuatro primeros exones alternativos que empalman con el exón común 2 del gen *GNAS* (Figura 5).

El primer exón alternativo aguas abajo es el exón 1  $G_s\alpha$ , que codifica para la proteína  $G_s\alpha$ , de 395 aminoácidos,



**Figura 5:** Organización e imprinting en el locus GNAS. Se muestra la organización general y patrones de imprinting paterno (arriba) y materno (abajo) del locus GNAS. Los exones que generan transcritos en la hebra 5'-3' (NESP55, XL, A/B, and Gas) aparecen como cajas negras; los exones comunes del 2 al 13 como cajas verdes; los cinco exones del transcrito antisentido (AS) como cajas grises y los ocho exones de STX16 como cajas naranjas. Los promotores de los transcritos sentidos y antisentido (flechas), así como los distintos patrones de splicing de los transcritos paternos (azul) y materno (rosa) aparecen encima o debajo de los exones paterno y materno, respectivamente. La flecha punteada en la transcripción de Gas desde el alelo paterno representa que este promotor está completamente activo en la mayoría de los tejidos, pero en algunos, como el túbulo renal proximal, estaría silenciado. Las regiones diferencialmente metiladas (DMR) se muestran como estrellas (roja, metilada; blanca, no metilada).

mientras que el exón alternativo que se encuentra más aguas arriba (a 49kb del exón 1) produce el transcrito codificante para la proteína similar a la cromogranina NESP55<sup>165-167</sup>. Es una cromogranina ácida localizada en tejido neuroendocrino, como la médula adrenal, hipófisis e hipotálamo<sup>168</sup>. Esta distribución en el cerebro coincide con el patrón del sistema de transmisión de la norepinefrina, epinefrina y serotonina<sup>169</sup>. Toda la secuencia codificante para NESP55 se encuentra incluida en este primer exón y por lo tanto los exones del 2 al 13

se encuentran incluidos en la región 3'UTR (*UnTranslated Region*) del transcrito NESP55<sup>166,167,170</sup>.

Otro primer exón alternativo está localizado unas 11kb aguas abajo de NESP55 y a unas 35kb aguas arriba del exón 1  $G_s\alpha$ , este transcrito codifica para XLas, una isoforma de  $G_s\alpha$  con una larga extensión amino terminal<sup>171,172</sup>, produciendo una proteína ácida de 78-kDa<sup>67,68</sup>. La región aminoterminal alternativa de XLas, está codificada por su exón, mientras que la región carboxilo-terminal, idéntica a la de  $G_s\alpha$ , está codificada por los exones 2

al 13 y es requerida para la unión del nucleótido Guanina y la asociación del complejo  $G\beta$ - $G\gamma$ , mientras que el exón XLas es crítico para su unión a la membrana<sup>173</sup>.

Estudios bioquímicos indican que XLas tiene varias propiedades en común con  $G_s\alpha$ , incluyendo la estimulación de la adenilato ciclasa<sup>174</sup>. Pero, al contrario que  $G_s\alpha$ , no hay evidencias de que XLas esté activada por los receptores transmembrana que activan a  $G_s\alpha$ <sup>174</sup>. Por tanto, XLas puede ser un estimulador de la adenilato ciclasa activado por una vía alternativa.

La región comprendida entre NESP55 y XLas está muy bien conservada tanto en el humano como en el ratón<sup>175</sup>. En particular, hay una región altamente conservada, aproximadamente a 3kb aguas arriba del exón XLas, que es un exón para el transcrito antisentido que atraviesa el exón NESP55 en dirección opuesta, llamado NESPas o GNAS-AS<sup>175,176</sup>. En humanos presenta 5 exones, el 5as localizado aguas arriba, y los cuatro restantes aguas debajo de NESP55.

El cuarto exón alternativo está localizado 2,5kb aguas arriba del exón 1  $G_s\alpha$  y genera transcritos en la hebra sentido. El exón 1 alternativo, llamado A/B<sup>177</sup> o 1A<sup>178,179</sup>, empalma con el exón común 2 mediante el uso de dos donadores de empalme alternativo. No hay un comienzo consenso de traducción AUG en el exón A/B, y se asume que el transcrito resultante del exón A/B no es traducido<sup>178,180</sup>.

## 5.2. Impronta del locus GNAS

También a nivel de impronta el locus GNAS es un locus complejo, con una elevada complejidad transcripcional y un complicado patrón de impronta, permitiendo la expresión de varios productos génicos del alelo materno y otros del alelo paterno<sup>12</sup> (Figura 5). La pérdida de expresión de las proteínas codificadas por el gen GNAS, localizado en esta región, puede explicar en gran parte los distintos fenotipos<sup>181</sup>.

El locus GNAS presenta 3 DMRs en las que están incluidos los exones NESP55, XLas, A/B y AS (Figura 5). La DMR en la que se encuentra inmerso el exón NESP55 se establece en la postfertilización y está metilada en el alelo paterno, por lo que NESP55 y sus transcritos asociados sólo se expresan a partir del alelo materno<sup>165,166,176</sup>. Mientras que la DMR donde está localizado el exón A/B y la DMR en la que están incluidos los exones AS y XLas se establecen durante la gametogénesis y están metiladas en el alelo materno por lo que sus transcritos sólo se expresan a partir del alelo paterno<sup>166,171,175,176</sup>. La excepción es el exón 1  $G_s\alpha$ , que aunque se encuentra inmerso en una isla CpG cercana pero diferente a la del exón A/B, no presenta metilación diferencial en los alelos parentales<sup>165,171,182</sup>. Curiosamente estudios clínico-genéticos de pacientes con Osteodistrofia Hereditaria de Albright<sup>10,183</sup> sugieren que  $G_s\alpha$  presenta impronta tejido específico, estando expresado bialélicamente en la mayoría de tejidos, y sólo a partir del alelo

materno en algunos tejidos, como en el túbulo renal proximal, tiroides, gónadas e hipófisis<sup>182,184,185</sup>. Sin embargo, en los tejidos donde  $G_s\alpha$  está improntado, la impronta no es absoluta y hay cierta expresión del alelo paterno<sup>185,186</sup>. Por otra parte, estudios recientes de Klenke y colaboradores sugieren que, incluso en los tejidos de expresión bialélica, existe una modesta expresión preferencial del alelo materno<sup>187</sup>.

### 5.3. Mutaciones en el gen *GNAS*

En el gen *GNAS* se han descrito tanto mutaciones germinales como somáticas, activantes e inactivantes, cada una asociada con distintas entidades clínicas.

#### 5.3.1. Mutaciones activantes

Las mutaciones en los residuos Arg201 o Gln227 inhiben la actividad GTPasa, generando la activación constitutiva de  $G_s\alpha$ . Estas mutaciones son dominantes, y las proteínas que las portan se denominan oncogén *gsp*<sup>188</sup>.

Las mutaciones activantes en el gen *GNAS* se han descrito en tumores endocrinos y no endocrinos debido a que el AMPc estimula tanto la proliferación como la secreción hormonal<sup>189,190</sup>. En concreto se han descrito mutaciones somáticas en Arg201 o Gln227 en adenomas hipofisarios secretores de GH<sup>188,191</sup>, adenomas hipofisarios secretores de ACTH<sup>192,193</sup>, tumores hipofisarios no funcionantes<sup>194</sup>, tumores tiroideos<sup>195</sup>, tumor de células de Leydig<sup>196</sup>, tumores de célula de la granulosa ovárica<sup>197</sup>, carcinoma de células renales<sup>198</sup>,

carcinoma hepatocelular<sup>199</sup> y síndromes mielodisplásicos<sup>200</sup>. Las mutaciones en el codón 201 (Arg a Cys o His) son más frecuentes que las del 227 (Gln a Arg, His, Lys o Leu).

Por otro lado el síndrome de McCune Albright (MAS) presenta mutaciones somáticas activantes en la Arg201, pudiendo cambiar a cisteína o histidina (o incluso serina o glicina). Estas mutaciones se producen en el desarrollo temprano, produciendo un mosaicismo con una amplia distribución de células mutadas<sup>201</sup>. Este síndrome fue descrito en colaboración por McCune<sup>202</sup> y Albright<sup>203</sup> y se define como un desorden esporádico caracterizado por una tríada de pubertad precoz periférica, manchas cutáneas café con leche de bordes irregulares y displasia fibrosa ósea poliostótica, que puede asociarse a otras endocrinopatías. La mayoría de los pacientes con MAS presentan una o dos de las características de la tríada, o una de estas características junto a otras anomalías endocrinas o no endocrinas.

Finalmente la displasia fibrosa ósea es una lesión osteofibrosa intramedular benigna con dos patrones morfológicos en función del número de huesos implicados: monostótica (85%) o poliostótica (15%). Esta última se ha integrado al síndrome de McCune-Albright cuando se asocia a hiperpigmentación cutánea y trastornos endocrinológicos como pubertad precoz. En algunos casos se han encontrado mutaciones somáticas *de novo* en *GNAS*, principalmente R201C y R201H<sup>204</sup>, aunque también se han descrito la R201S<sup>205</sup> y Q227L<sup>206</sup>.

### 5.3.2. Mutaciones inactivantes

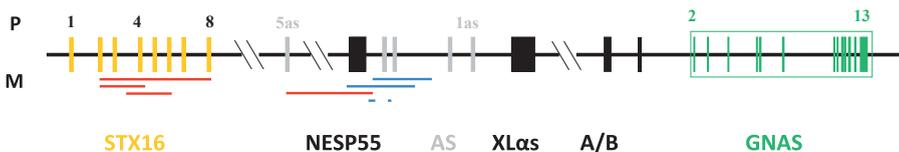
Los primeros trabajos de mutaciones germinales inactivantes en *GNAS* son de 1990<sup>207,208</sup>. Desde entonces se han descrito más de 200 mutaciones a lo largo de todo el gen, por lo general específicas de cada familia, si bien existe un *hot-spot* en el exón 7 consistente en la deleción de cuatro nucleótidos (c.565\_568delGACT) y, proporcionalmente, un mayor número de mutaciones en el exón 1 (www.lovd.nl/*GNAS*)<sup>209</sup>.

Los tipos de mutaciones incluyen mutaciones de cambio de sentido (*missense*), sin sentido (*nonsense*), inserciones y deleciones que modifican el lugar de corte y empalme del pre-ARN o introducen nuevos codones de parada, inversiones<sup>210</sup> y deleciones intragénicas<sup>211,212</sup> o deleciones constitucionales de parte<sup>212</sup> o todo<sup>213</sup> el brazo largo del cromosoma 20, región cromosómica en la que está localizado el locus *GNAS* (para revisión de las mutaciones, consultar Elli et al<sup>214</sup> o Lemos y Thakker<sup>209</sup>).

Las mutaciones pueden ser tanto *de novo* como heredadas. En función del alelo portador de la mutación, y debido al fenómeno de imprinting mencionado

previamente, las manifestaciones clínicas asociadas serán diferentes. Así, las mutaciones en el alelo materno se asocian con PHP1A/PHP1C, mientras que las paternas se observan en pacientes con PPHP/POH<sup>10,182,215-218</sup> (ver apartado 7).

La mayoría de las mutaciones en *Gsα* no se expresan debido a la inestabilidad del ARN mutado o a la localización subcelular alterada. Por lo tanto, los tejidos accesibles de los pacientes con PHP1A, tales como los fibroblastos de la piel y eritrocitos, parecen revelar una reducción de la actividad del ARNm o de la proteína cercana al 50%<sup>219,220</sup>. Además, los ensayos bioquímicos de reconstitución de membranas celulares derivadas de los pacientes con membranas celulares que carecen de proteína *Gsα* funcional, como la de eritrocitos de pavo, muestran una reducción aproximada del 50% en la generación de AMPc inducido por hormona<sup>24,221</sup>. Sin embargo, dado que en estos experimentos se utilizan análogos de GTP no hidrolizables como estímulos en los ensayos de actividad de *Gsα*, sólo son válidos para aquellos mutantes cuyo problema está en la estimulación de la adenilatociclasa y no para aquellos



**Figura 6:** Localización de las microdeleciones que afectan a la metilación de diferentes DMRs de *GNAS*. Las deleciones maternas en *STX16* y *NESP55* provocan una pérdida de metilación aislada en *A/B* (señaladas con una línea roja). Las deleciones maternas en los exones 3 y 4 de *GNAS-AS* causan una alteración de la metilación en todos los DMRs de *GNAS* (líneas azules), así como las microdeleciones de 40 y 33pb identificadas en los intrones 4 y 3 de *GNAS-AS*.

relacionados con la unión de G<sub>s</sub>α al receptor, mostrando los ensayos una funcionalidad del 100%<sup>223,222</sup>.

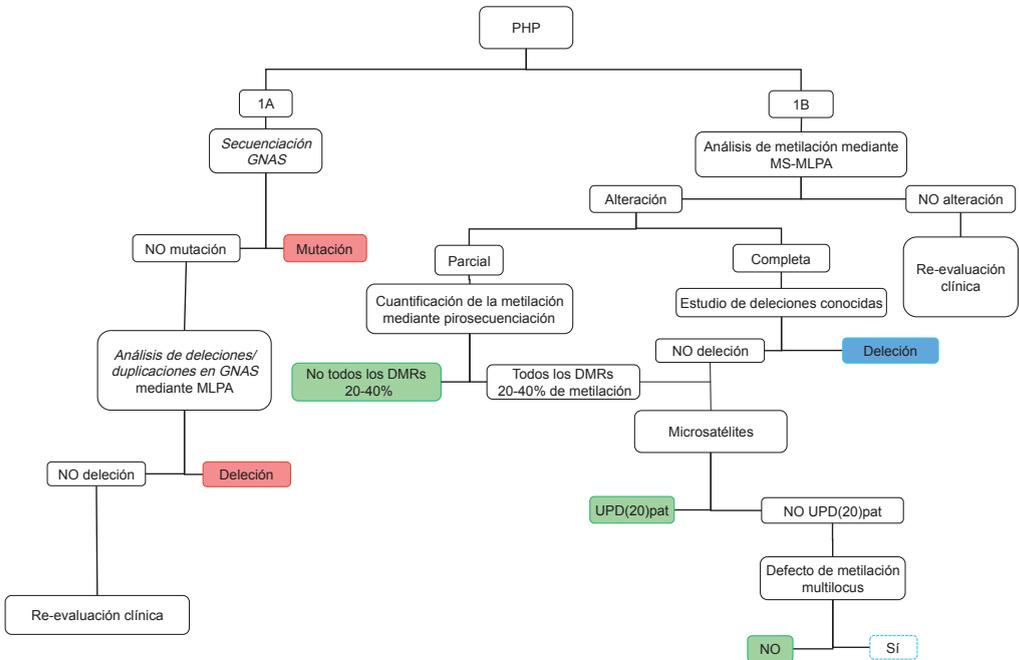
### 5.4. Alteración de la impronta en el locus GNAS

La pérdida de metilación en el exón A/B, en ocasiones combinada con defectos epigenéticos en alguno de los otros DMR del locus GNAS, se ha asociado con PHP1B<sup>179</sup>.

La forma familiar de la enfermedad (AD-PHP1B) está causada, principalmente, por pérdida de la

metilación exclusivamente en el exón A/B, asociada a deleciones en heterozigosis de origen materno en el gen *STX16*, siendo las más frecuentes las de 3kb o 4,4kb<sup>223,224</sup>, aunque se ha descrito alguna de mayor tamaño<sup>225</sup>. En seis familias con AD-PHP1B se han descrito deleciones en *NESP55* y *AS*, en el caso de la última, asociada a alteración de la impronta en todo el locus *GNAS* (Figura 6)<sup>226-229</sup>.

La forma esporádica de PHP1B (spor-PHP1B) presenta alteración del patrón de metilación a lo largo de todo el locus *GNAS*, sin que se hayan identificado, hasta la fecha, elementos



**Figura 7:** Algoritmo para el diagnóstico genético en función de la sospecha clínica. La presencia de una alteración estructural en *GNAS* (rojo), se asocia con PHP1A y un riesgo de recurrencia del 50% (PHP1A si el progenitor es mujer y PPHP si es varón). Las deleciones en *STX16*/*NESP*/*AS* (azul) son responsables de AD-PHP1B, con un riesgo de recurrencia del 50% (PHP1B si el progenitor es mujer). Las alteraciones en la metilación sin causa genética conocida (verde) se asocian con la forma esporádica de PHP1B.

responsables de esta alteración, por lo que la mayoría de ellos serán debidos a errores estocásticos del mantenimiento de la metilación en los primeros estadios del desarrollo embrionario<sup>230</sup>. En algunos casos, se ha descrito disomía paterna de parte o todo el brazo largo del cromosoma 20 [UPD(20)pat]<sup>19,231-235</sup>. La descripción de dos familias independientes que incluían miembros tanto con PHP1A por mutaciones codificantes en *GNAS*, como con spor-PHP1B, por defectos de metilación en *GNAS* (uno de ellos con una [UPD(20)pat]), reveló por primera vez la coexistencia de alteraciones de diferente naturaleza (genéticas y epigenéticas) en el mismo gen como causantes de enfermedad dentro de una misma familia<sup>19</sup>. En base a los hallazgos encontrados en estas dos familias y posteriormente en otras tres más, se ha propuesto la posibilidad de una forma autosómica recesiva como causa de esta alteración completa de la metilación<sup>236</sup>.

En un pequeño porcentaje de pacientes con spor-PHP1B se han descrito alteraciones en otros loci diferentes a *GNAS*, sin que por el momento se haya podido identificar la(s) causa(s) genética subyacente, si es que existe<sup>234,237,238</sup>.

Estudios genéticos recientes de nuestro grupo han identificado que pacientes con diagnóstico clínico de PHP1A presentan alteraciones epigenéticas similares a los pacientes con AD-PHP1B<sup>20</sup>. Estos hallazgos han sido corroborados por grupos independientes<sup>128,239,240</sup>, pudiendo hablarse de un solapamiento entre

ambos diagnósticos y sugiriendo que el fenotipo de AHO puede ser el resultado de alteraciones tanto genéticas como epigenéticas.

## 6. Estudios Moleculares

La elección del método de estudio molecular por el que empezar viene determinada por la sospecha clínica (Figura 7).

El **estudio mediante secuenciación del gen *GNAS*** se realizará inicialmente en pacientes con sospecha de PHP1A<sup>241</sup>. En caso de no identificarse una mutación que permita el diagnóstico del PHP1A y ante una clínica muy consistente, debe plantearse complementar el estudio cuantitativo del gen mediante MLPA<sup>®</sup> para identificar posibles deleciones totales o parciales de *GNAS* como causa genética<sup>212</sup>. Si continúa siendo negativo, valorar y revisar los diagnósticos diferenciales (apartado 4).

Para el estudio de pacientes con sospecha de PHP1B, se recomienda empezar mediante **MS-MLPA** (kit ME031, MRC Holland, Amsterdam) que permite la caracterización de los defectos en la impronta, así como las deleciones en *STX16* y la región común a las deleciones en *AS* descritas hasta la fecha<sup>241</sup>. Una vez detectada la alteración en la impronta, es recomendable validarlo mediante técnicas independientes<sup>241,242</sup>.

En los pacientes con alteración en el patrón de metilación en todos los DMR, debe procederse a descartar la UPD(20) paterno mediante el uso de microsatélites<sup>241</sup>. Dado que

hasta la fecha sólo se han descrito isodisomías<sup>231-235</sup>, también es posible emplear el SNP array.

Si el paciente no presenta disomía, podría valorarse analizar el estado de metilación en otros loci improntados. Aunque por el momento no se conozca la causa de este defecto multilocus, es importante tener en cuenta que quizá se identifique en un futuro próximo.

## 7. Correlaciones Genotipo-Fenotipo

### 7.1. Mutaciones en el gen GNAS

Como hemos visto, las mutaciones inactivantes son las responsables del PHP1A y del PPHP. De hecho, el PPHP y PHP1A ocurren dentro de una misma familia<sup>10-12</sup>. Un análisis más detallado de varias de estas familias puso de manifiesto que la herencia de cada trastorno sigue un modelo de impronta, es decir, el fenotipo de la descendencia es determinado por el sexo del progenitor que transmite el defecto molecular, en lugar de por su fenotipo<sup>181</sup>. De acuerdo con este modelo de herencia bajo el fenómeno de impronta, si el defecto genético se hereda del padre lleva a un fenotipo AHO sin resistencia a la hormona, es decir PPHP, ya sea su padre PHP1A o PPHP; mientras que si el defecto genético se hereda de la madre, genera un fenotipo AHO y una resistencia a la hormona paratiroidea, es decir PHP1A, ya sea su madre PHP1A o PPHP<sup>10,11</sup>. En otras palabras, la resistencia a la

hormona se desarrolla sólo cuando la mutación en  $G\alpha$  se hereda de la madre, mientras que el fenotipo de AHO se desarrolla cuando la mutación en  $G\alpha$  se hereda de cualquiera de los progenitores. Este modelo de herencia con fenómeno de impronta para la resistencia a la hormona es coherente con el modelo de impronta del locus GNAS y la evidencia de que  $G\alpha$  muestra una expresión predominantemente materna en determinados tejidos como túbulo renal proximal, hipófisis y tiroides<sup>182,184,185</sup>, mencionado previamente.

Si bien las mutaciones inactivantes en GNAS pueden encontrarse en cualquiera de los exones (con mayor frecuencia en el exón 1 y mutación *hot-spot* en el 7)<sup>209,214</sup>, hasta la fecha sólo hay una mutación identificada en el exón 3<sup>243</sup>. Esta ausencia de mutaciones en el exón 3 puede deberse a que el procesamiento del RNA que conlleva la ausencia de este exón, genera una proteína  $G\alpha$  funcional (formas  $G\alpha$ -3 y 4, figura 4). De hecho, en la familia descrita por Thiele y colaboradores, los portadores de la mutación en el exón 3 presentaban una actividad  $G\alpha$  del 70-75% de los normales (en lugar de la reducción del 50%) y el fenotipo era más leve que en el resto de los pacientes con PHP1A<sup>243</sup>.

Recientemente, Turan y colaboradores han descrito el caso de una paciente de 13,5 años con talla baja, resistencia a GHRH y a PTH, no asociada a déficit de vitamina D. Clínicamente, presentaba fenotipo de AHO con la mencionada talla baja, acortamiento bilateral del III y IV metacarpiano, cara redondeada

y osificaciones subcutáneas. Si bien todo indicaba que podía tratarse de un PHP1A, la mutación, *de novo*, estaba presente en el alelo paterno, siendo, por tanto el primer caso con mutación en el alelo paterno (PPHP) con resistencia hormonal<sup>81</sup>. Existen casos previos con alteración en el alelo paterno y resistencia a GHRH<sup>244</sup> o a PTH<sup>157,213,245-247</sup>, aunque en alguno de estos últimos faltaban datos relevantes como los niveles de vitamina D. Son necesarios más estudios para valorar las implicaciones de estos hallazgos.

Curiosamente, existe una mutación *missense* (A366S) que se ha asociado en dos varones a PHP1A y testotoxicosis<sup>248,249</sup>. Al parecer esta sustitución conlleva la activación constitutiva de la adenilato ciclasa al generar una liberación acelerada del GDP y, manteniendo unido, por tanto, el GTP a Gs $\alpha$  durante más tiempo. Sin embargo, mientras que esta proteína mutada es estable a la reducida temperatura de los testículos, es termolábil a 37°C, lo que conlleva una menor actividad de Gs $\alpha$  en el resto de los tejidos, explicando así el fenotipo de estos pacientes.

Respecto al PHP1C, que se utiliza para describir los pacientes que tienen las características clínicas de PHP1A pero una bioactividad de Gs $\alpha$  normal<sup>7</sup> (Tabla 1), algunos investigadores sugerimos que los pacientes subtipados como PHP1C representan un subgrupo de pacientes PHP1A que portan mutaciones en los exones 12 y 13, que corresponden con el dominio de unión al receptor de Gs $\alpha$ , (de ahí su actividad Gs $\alpha$  normal en ensayos de los

bioactividad)<sup>250</sup>.

Las mutaciones en el alelo paterno también se asocian a POH<sup>217,218</sup>, una rara enfermedad autosómica dominante caracterizada por osificaciones dérmicas de comienzo en la infancia, seguidas de un aumento en la formación de hueso en músculo y fascia<sup>62</sup>. Aunque una reciente revisión de todas las mutaciones descritas en GNAS muestra que las mutaciones deletéreas (mutaciones *nonsense* y *frameshift*) son más frecuentes en pacientes con POH que con PPHP/PHP1A<sup>209</sup>, ante un paciente con alteración en su alelo paterno, no es posible saber cuál de las dos entidades presentará dado que las mismas mutaciones pueden encontrarse en PPHP y POH<sup>209,217,218</sup>. De hecho, dado que el fenotipo de AHO es muy variable e incluye las osificaciones subcutáneas y que la base genética es la misma, y que en algunos pacientes con POH ha sido posible identificar algunas características similares al AHO e incluso resistencias hormonales<sup>218</sup>, hay quienes han postulado que el POH representa el final del espectro de las características asociadas a AHO<sup>218</sup>. Otro dato apoyando este espectro común es que los pacientes con mutaciones en el alelo paterno, tanto asociadas a PPHP como POH, presentan retraso del crecimiento intrauterino<sup>130</sup>, particularmente cuando afectan a los exones 2-13<sup>251</sup>.

Se han descrito tres series importantes de pacientes (italiana, española y alemana) intentando establecer correlaciones entre el tipo de mutación y/o su localización y distintas características clínicas<sup>18,61,214</sup>. Las

principales conclusiones de estos trabajos son que si bien no existe una correlación entre la edad al diagnóstico, la gravedad de la resistencia hormonal o las características del fenotipo AHO y el tipo de mutación o su localización<sup>18,61,214</sup>, los pacientes con alteraciones en el exón 1 presentan una mayor prevalencia de osificaciones ectópicas<sup>214</sup>, siendo esta diferencia más acusada cuando son portadores de mutaciones deletéreas, independientemente del exón afectado<sup>61</sup>. Además, en la serie alemana también se observa una mayor frecuencia de braquimetacarpia en pacientes portadores de mutaciones deletéreas<sup>61</sup>, lo que atribuyen a que, dado que la presencia de braquimetacarpia en pacientes con PHP es dependiente de la edad<sup>43</sup>, puede que ésta se manifieste más tardíamente en pacientes con mutaciones *missense*.

## 7.2. Alteración de la impronta en el locus GNAS

Los pacientes con alteraciones en el patrón de metilación del locus GNAS presentan, como hemos mencionado, PHP1B. En este caso los pacientes cursan, por lo general, con resistencia a la PTH (y algunos casos a la TSH) en ausencia de otras resistencias hormonales.

Existe un único trabajo en el que se comparan las características clínicas y analíticas de los pacientes con la forma esporádica y la forma autosómica dominante de PHP1B<sup>40</sup>. Observaron que no todos los individuos portadores de la alteración en *STX16* (AD-PHP1B) presentaban manifestaciones clínicas en

el momento del diagnóstico genético, habiendo sido reclutados por ser familiares de un paciente con PHP1B, lo que permitió su identificación para un correcto seguimiento clínico. De hecho, los análisis realizados tras su estudio genético revelaban que todos los varones y la mayoría de las mujeres presentaban resistencia a la PTH, asociada o no a alteración en el calcio y fósforo.

La edad al diagnóstico de los pacientes con spor-PHP1B era similar a los pacientes con AD-PHP1B. En las mujeres, los valores de PTH al diagnóstico eran más altos en las que presentaban spor-PHP1B tanto respecto a las mujeres con AD-PHP1B como a los varones con spor-PHP1B. Si bien sería necesario confirmarlo en series más amplias, los autores proponen que la diferencia entre ambos sexos podría deberse a posibles efectos de los esteroides sexuales sobre la acción de PTH en riñón y hueso.

Por su parte, Bréhin y colaboradores estudiaron la relación entre la pérdida de metilación en el exón A/B y el aumento del crecimiento intrauterino y observaron que los pacientes con AD-PHP1B presentaban un mayor peso y talla que sus hermanos, y mucho mayor que la media poblacional. Estas diferencias eran aún más importantes en el caso de hijos de portadoras asintomáticas. En el caso del spor-PHP1B, su peso y talla estaba también ligeramente por encima de la media, pero no tan marcado como en el caso de los AD-PHP1B<sup>252</sup>.

Algunos pacientes con PHP1B debido a disomía son más grandes al nacimiento, presentando macrosomía, macrocefalia

y talla alta<sup>233,235</sup>.

### 7.3. Mutación versus metilación

Apenas existen trabajos donde se comparen ambas alteraciones moleculares en la misma serie. Dentro de los datos publicados podemos observar que los pacientes con alteraciones en la secuencia se diagnostican a una edad más temprana que los que presentan alteración en la metilación<sup>18</sup>, probablemente causado por la diferencia en la actividad  $Gs\alpha$  que ambos presentan<sup>30</sup>.

Asimismo, los pacientes con mutaciones presentan mayor sintomatología asociada a la hipocalcemia, como tetania, temblores, cataratas y anomalía dental<sup>18</sup>. Todo ello podría ser consecuencia de la menor tolerancia a la hipocalcemia en estos pacientes<sup>253</sup>.

En cuanto a las características clínicas asociadas al fenotipo AHO, las osificaciones subcutáneas no están presentes en los pacientes con alteración en la metilación<sup>18</sup> y la obesidad y la braquidactilia es menos marcada en este grupo en comparación con los pacientes con alteración en la secuencia<sup>18,20</sup>.

## 8. Asesoramiento Genético

### 8.1. PHP1A

Las mutaciones identificadas en el caso índice pueden ser transmitidas en el 50% de los casos. Si la mutación es transmitida por una

mujer a su descendencia, ésta presentará riesgo a desarrollar pseudohipoparatiroidismo 1A (es decir, fenotipo de Albright en presencia de alteraciones hormonales como PTH, TSH y gonadotropinas). Sin embargo, si es un varón el que transmite la alteración, los hijos e hijas, en general, no presentarán alteraciones hormonales, pudiendo cursar tanto con PPHP como con POH.

Por tanto, la identificación de una alteración en el caso índice confirma tanto el diagnóstico clínico y ofrecen la posibilidad de estudios predictivos y prenatales. El estudio preimplantacional es posible<sup>254</sup>, pero ha de tenerse en cuenta la gravedad de la resistencia a gonadotropinas y la normativa legal del país

Los familiares no portadores de la alteración genética familiar, pueden ser excluidos de seguimiento clínico<sup>241</sup>.

En caso de resultado negativo para el estudio de mutaciones puntuales en el caso índice, debiera continuarse el estudio descartando alteraciones en la metilación en el locus GNAS<sup>20,128,239,240</sup> o deleciones/duplicaciones en GNAS<sup>212</sup>.

En ausencia de resultados moleculares concluyentes, los familiares tendrán un seguimiento clínico regular.

### 8.2. PHP1B

Todos los estudios sugieren que la enfermedad aparece por pérdida de impronta en el exón A/B, sea ésta aislada o incluyendo el resto de DMRs del locus GNAS. Como hemos visto

esta alteración en la impronta puede estar causada por microdeleciones<sup>223-229</sup>. Estas microdeleciones pueden ser transmitidas en el 50% de los casos. La enfermedad se presenta sólo cuando la microdelección (bien en STX16, bien en NESP55/AS) es heredada por línea materna. Al heredarse la microdelección, la descendencia presenta pérdida en la metilación, que es la causa de la aparición de la enfermedad. El cuadro clínico es más leve, no presentándose fenotipo de Albright (o si existe es muy leve), y sólo se han encontrado alteraciones hormonales a nivel de PTH y TSH. Si la microdelección es heredada del padre, no tendrá consecuencias en esa generación, y sólo aparecerá pérdida en la metilación (y por tanto cuadro de pseudohipoparatiroidismo) cuando sea transmitida por una mujer en cualquiera de las generaciones posteriores.

En los casos asociados a disomía paterna, la probabilidad de transmitir la enfermedad es la misma que en la población general, salvo que sea debida a reordenamiento por algún

tipo de alteración cromosómica en los progenitores (cuyo riesgo de recurrencia dependería de dicho defecto genético).

En algunos casos, en los que hay alteración del patrón de metilación pero no se detectan microdeleciones asociadas ni se identifica ninguna otra causa genética subyacente, no podemos precisar el riesgo de transmisión de la enfermedad. Por lo cual sólo podemos decir que la enfermedad, en el individuo estudiado, es causada por la alteración en el patrón de metilación, pero el riesgo en las generaciones siguientes es incierto.

## AGRADECIMIENTOS

Guiomar Pérez de Nanclares está parcialmente financiada por el programa I3SNS del Ministerio de Sanidad Español (CP03/0064; SIVI 1395/09). Las tres autoras son miembros de la *European COST action – European Network for Human Congenital Imprinting Disorders* (BM1208)

1. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson

# RESUMEN

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es una rara enfermedad endocrina caracterizada por resistencia a la PTH en presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia. Pacientes con PHP1A generalmente presentan otras resistencias hormonales y muestran un fenotipo característico que se conoce como osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO). Este mismo fenotipo también está presente en pacientes diagnosticados de pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP), que no tienen resistencia hormonal. Por otra parte, los pacientes con PHP1B, presentan, preferentemente, resistencia a la PTH y no tienen fenotipo de Albright.

Desde el punto de vista genético, el PHP1 está causado por alteraciones en el locus GNAS. Este locus está sometido al fenómeno de imprinting, lo que tiene consecuencias importantes a la hora de establecer un patrón de herencia y un adecuado consejo genético.

Así, los pacientes con PHP1A y PPHP presentan mutaciones inactivantes en heterocigosis en el alelo materno o paterno, respectivamente, afectando a cualquiera de los trece exones codificantes de la proteína Gs $\alpha$ . Por su parte, el PHP1B se debe a alteraciones en el patrón de metilación del locus GNAS. En algunos casos, esas pérdidas de metilación se asocian con microdeleciones en STX16/NESP55 o GNAS-AS que son transmitidas por la madre (o se encuentran en el alelo materno) y hablamos de la forma autosómica dominante de la enfermedad. En la mayoría de los casos, se desconoce la causa de esa alteración en la metilación.

## REFERENCIAS

1. W. Pseudohypoparathyroidism- an example of "Seabright syndrome". *Endocrinology* 1942;30:922-32.
2. Tashjian AH, Jr., Frantz AG, Lee JB. Pseudohypoparathyroidism: assays of parathyroid hormone and thyrocalcitonin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1966;56:1138-42.
3. Mann JB, Alterman S, Hills AG. Albright's hereditary osteodystrophy comprising pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. With a report of two cases representing the complete syndrome occurring in successive generations. *Ann Intern Med* 1962;56:315-42.
4. Eyre WG, Reed WB. Albright's hereditary osteodystrophy with cutaneous bone formation. *ArchDermatol* 1971;104:634-42.
5. Farfel Z, Friedman E. Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-protein deficiency. *AnnInternMed* 1986;105:197-9.
6. Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudopseudohypoparathyroidism. *TransAssoc Am Physicians* 1952;65:337-50.
7. Farfel Z, Brothers VM, Brickman AS, Conte F, Neer R, Bourne HR. Pseudohypoparathyroidism: inheritance of deficient receptor-cyclase coupling activity. *ProcNatlAcadSciUSA* 1981;78:3098-102.
8. Fitch N. Albright's hereditary osteodystrophy: a review. *AmJMedGenet* 1982;11:11-29.
9. Weinberg AG, Stone RT. Autosomal dominant inheritance in Albright's hereditary osteodystrophy. *JPediatr* 1971;79:996-9.
10. Davies SJ, Hughes HE. Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1993;30:101-3.
11. Wilson LC, Oude Luttikhuis ME, Clayton PT, Fraser WD, Trembath RC. Parental origin of Gs alpha gene mutations in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1994;31:835-9.
12. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *EndocrRev* 2001;22:675-705.
13. Drezner M, Neelon FA, Lebovitz HE. Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N Engl J Med* 1973;289:1056-60.
14. Beaudoin A, Jalbert P, Jaillard M, Bost M, Nigri MM. Albright's hereditary osteodystrophy. 3 cases of type II. *AnnPediatri(Paris)* 1970;17:245-59.
15. Akin L, Kurtoglu S, Yildiz A, Akin MA, Kendirici M. Vitamin D deficiency rickets mimicking pseudohypoparathyroidism. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2010;2:173-5.
16. Linglart A, Menguy C, Couvineau A, et al. Recurrent PRKARIA mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *NEnglJMed* 2011;364:2218-26.
17. Silve C, Clauser E, Linglart A. Acrodysostosis. *Horm Metab Res* 2012;44:749-58.
18. Fernandez-Rebollo E, Lecumberri B, Gaztambide S, Martinez-Indart L, Perez de NG, Castano L. Endocrine profile and phenotype-(epi) genotype correlation in Spanish patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E996-1006.
19. Lecumberri B, Fernandez-Rebollo E. Coexistence of two different pseudohypoparathyroidism subtypes (Ia and Ib) in the same kindred with independent Gs{alpha} coding mutations and GNAS imprinting defects. *J Med Genet* 2010;47:276-80.
20. Perez de Nanclares G, Fernandez-Rebollo E, Santin I, et al. Epigenetic defects of GNAS in patients with pseudohypoparathyroidism and mild features of Albright's hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2370-3.
21. Brix B, Werner R, Staedt P, Struve D, Hiort O, Thiele S. Different pattern of epigenetic changes of the GNAS gene locus in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic confirm the heterogeneity of underlying pathomechanisms in this subgroup of pseudohypoparathyroidism and the demand for a new classification of GNAS-related disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1564-70.
22. Mantovani G, Elli FM, Spada A. GNAS Epigenetic Defects and Pseudohypoparathyroidism: Time for a New Classification? *HormMetab Res* 2012.
23. Linglart A, Carel JC, Garabedian M, Le T, Mallet E, Kottler ML. GNAS1 lesions in pseudohypoparathyroidism Ia and Ic: genotype phenotype relationship and evidence of the maternal transmission of the hormonal resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:189-97.
24. Farfel Z, Brickman AS, Kaslow HR, Brothers VM,

- Bourne HR. Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism. *N Engl J Med* 1980;303:237-42.
25. Levine MA, Downs RW, Jr., Moses AM, et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. *Am J Med* 1983;74:545-56.
  26. Radeke HH, Auf'mkolk B, Juppner H, Krohn HP, Keck E, Hesch RD. Multiple pre- and postreceptor defects in pseudohypoparathyroidism (a multicenter study with twenty four patients). *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:393-402.
  27. Levine MA, Jap TS, Mauseth RS, Downs RW, Spiegel AM. Activity of the stimulatory guanine nucleotide-binding protein is reduced in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism: biochemical, endocrine, and genetic analysis of Albright's hereditary osteodystrophy in six kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:497-502.
  28. Thiele S, de SL, Werner R, et al. Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively Gs $\alpha$ -receptor interaction. *HumMutat* 2011;32:653-60.
  29. Fischer JA, Bourne HR, Dambacher MA, et al. Pseudohypoparathyroidism: inheritance and expression of deficient receptor-cyclase coupling protein activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:747-54.
  30. Zazo C, Thiele S, Martin C, et al. Gs $\alpha$  activity is reduced in erythrocyte membranes of patients with pseudohypoparathyroidism due to epigenetic alterations at the GNAS locus. *J Bone Miner Res* 2011;26:1864-70.
  31. Liu J, Erlichman B, Weinstein LS. The stimulatory G protein alpha-subunit Gs $\alpha$  is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types 1A and 1B. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4336-41.
  32. Mantovani G, Bondioni S, Linglart A, et al. Genetic analysis and evaluation of resistance to thyrotropin and growth hormone-releasing hormone in pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3738-42.
  33. Sano S, Iwata H, Matsubara K, Fukami M, Kagami M, Ogata T. Growth hormone deficiency in monozygotic twins with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b. *Endocrine journal* 2015.
  34. Eubanks PJ, Stabile BE. Osteitis fibrosa cystica with renal parathyroid hormone resistance: a review of pseudohypoparathyroidism with insight into calcium homeostasis. *Arch Surg* 1998;133:673-6.
  35. Murray TM, Rao LG, Wong MM, et al. Pseudohypoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica: direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone. *J Bone Miner Res* 1993;8:83-91.
  36. Burnstein MI, Kottamasu SR, Pettifor JM, Sochett E, Ellis BI, Frame B. Metabolic bone disease in pseudohypoparathyroidism: radiologic features. *Radiology* 1985;155:351-6.
  37. Jacobson HG. Dense bone--too much bone: radiological considerations and differential diagnosis. Part II. *Skeletal radiology* 1985;13:97-113.
  38. Balkissoon AR, Hayes CW. Case 14: intramedullary osteosclerosis. *Radiology* 1999;212:708-10.
  39. Sbrocchi AM, Rauch F, Lawson ML, et al. Osteosclerosis in two brothers with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b: bone histomorphometric analysis. *Eur J Endocrinol* 2011;164:295-301.
  40. Linglart A, Bastepe M, Juppner H. Similar clinical and laboratory findings in patients with symptomatic autosomal dominant and sporadic pseudohypoparathyroidism type 1b despite different epigenetic changes at the GNAS locus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:822-31.
  41. Poznanski AK, Garn SM, Nagy JM, Gall JC, Jr. Metacarpophalangeal pattern profiles in the evaluation of skeletal malformations. *Radiology* 1972;104:1-11.
  42. De Sanctis L, Vai S, Andreo MR, Romagnolo D, Silvestro L, de SC. Brachydactyly in 14 genetically characterized pseudohypoparathyroidism type 1a patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1650-5.
  43. Viragh K, Toke J, Sallai A, Jakab Z, Racz K, Toth M. Gradual development of brachydactyly in pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1945-6.
  44. Long DN, Levine MA, Germain-Lee EL. Bone mineral density in pseudohypoparathyroidism type 1a. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4465-75.
  45. Linglart A. [Consequences of PTH resistance on adult bone]. *Arch Pediatr* 2007;14:546-8.
  46. Wilson LC. Albright's hereditary osteodystrophy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19 Suppl 2:671-3.
  47. Mouallem M, Shaharabany M, Weintrob N, et al. Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type 1a, but not in

- pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of G $\alpha$ 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:233-9.
48. Gnas imprinting differentially affects REM/NREM sleep and cognition in mice. *PLoS Genet* 2012;8:e1002706.
  49. Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism & related disorders* 2005;11:73-80.
  50. Steinbach HL, Young DA. The roentgen appearance of pseudohypoparathyroidism (PH) and pseudopseudohypoparathyroidism (PPH). Differentiation from other syndromes associated with short metacarpals, metatarsals, and phalanges. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine* 1966;97:49-66.
  51. Pearson DW, Durward WF, Fogelman I, Boyle IT, Beattall G. Pseudohypoparathyroidism presenting as severe Parkinsonism. *Postgraduate medical journal* 1981;57:445-7.
  52. Nyland H, Skre H. Cerebral calcinosis with late onset encephalopathy. Unusual type of pseudopseudohypoparathyroidism. *Acta neurologica Scandinavica* 1977;56:309-25.
  53. Delancour A. Ossification des capillaries du cerveau. *Annales medico-psychologiques* 1850;2:458-61.
  54. Eaton LC, J.D.; Love, J.G. Symmetrical cerebral calcification, particularly of the basal ganglia, demonstrable roentgenographically; calcification of the finer cerebral blood vessels. *Arch Neurol Psychiatry* 1939;4:921-42.
  55. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:200-6.
  56. Thomas KP, Muthugovindan D, Singer HS. Paroxysmal kinesigenic dyskinesias and pseudohypoparathyroidism type Ib. *Pediatric neurology* 2010;43:61-4.
  57. Evans BK, Donley DK. Pseudohypoparathyroidism, parkinsonism syndrome, with no basal ganglia calcification. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1988;51:709-13.
  58. Montenegro AC, Gelsenke T, Carvalho EH, Bandeira F, Sougey E. First description of pseudohypoparathyroidism with frontal lobe calcification and normal serum calcium at the initial manifestation in an otherwise healthy seven-year-old girl. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2011;55:349-52.
  59. Swami A, Kar G. Intracranial hemorrhage revealing pseudohypoparathyroidism as a cause of Fahr syndrome. *Case reports in neurological medicine* 2011;2011:407567.
  60. Riepe FG, Ahrens W, Krone N, et al. Early manifestation of calcinosis cutis in pseudohypoparathyroidism type Ia associated with a novel mutation in the GNAS gene. *Eur J Endocrinol* 2005;152:515-9.
  61. Thiele S, Werner R, Grotzinger J, et al. A positive genotype-phenotype correlation in a large cohort of patients with Pseudohypoparathyroidism Type Ia and Pseudo-pseudohypoparathyroidism and 33 newly identified mutations in the GNAS gene. *Molecular genetics & genomic medicine* 2015;3:111-20.
  62. Kaplan FS, Craver R, MacEwen GD, et al. Progressive osseous heteroplasia: a distinct developmental disorder of heterotopic ossification. Two new case reports and follow-up of three previously reported cases. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:425-36.
  63. Chen H, Tseng F, Su D, Tsai K. Multiple intracranial calcifications and spinal compressions: rare complications of type Ia pseudohypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005;28:646-50.
  64. Long DN, McGuire S, Levine MA, Weinstein LS, Germain-Lee EL. Body mass index differences in pseudohypoparathyroidism type Ia versus pseudopseudohypoparathyroidism may implicate paternal imprinting of G $\alpha$ 1(s) in the development of human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1073-9.
  65. Germain-Lee EL. Short stature, obesity, and growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type Ia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3 Suppl 2:318-27.
  66. Chen M, Wang J, Dickerson KE, et al. Central nervous system imprinting of the G protein G(s) alpha and its role in metabolic regulation. *Cell Metab* 2009;9:548-55.
  67. Shoemaker AH, Lomenick JP, Saville BR, Wang W, Buchowski MS, Cone RD. Energy expenditure in obese children with pseudohypoparathyroidism type Ia. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1147-53.
  68. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3020-30.
  69. Linglart A, Maupetit-Mehouas S, Silve C. GNAS-Related Loss-of-Function Disorders and the Role of Imprinting. *Horm Res Paediatr* 2013;79:119-29.
  70. Bastepe M, Weinstein LS, Ogata N, et al. Stimulatory G protein directly regulates hypertrophic

- differentiation of growth plate cartilage in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:14794-9.
71. Sakamoto A, Chen M, Kobayashi T, Kronenberg HM, Weinstein LS. Chondrocyte-specific knockout of the G protein G(s)alpha leads to epiphyseal and growth plate abnormalities and ectopic chondrocyte formation. *J Bone Miner Res* 2005;20:663-71.
  72. Mantovani G, Maghnie M, Weber G, et al. Growth hormone-releasing hormone resistance in pseudohypoparathyroidism type ia: new evidence for imprinting of the Gs alpha gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4070-4.
  73. Spiegel AM. Hormone resistance caused by mutations in G proteins and G protein-coupled receptors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12 Suppl 1:303-9.
  74. Olate J, Allende JE. Structure and function of G proteins. *PharmacolTher* 1991;51:403-19.
  75. Malbon CC, Berrios M, Guest SJ, et al. Signal transduction via G-protein-linked receptors: physiological regulation from the plasma membrane to the genome. *Chin J Physiol* 1991;34:105-20.
  76. Kidd GS, Schaaf M, Adler RA, Lassman MN, Wray HL. Skeletal responsiveness in pseudohypoparathyroidism. A spectrum of clinical disease. *Am J Med* 1980;68:772-81.
  77. Cohen RD, Vince FP. Pseudohypoparathyroidism with raised plasma alkaline phosphatase. *Arch Dis Child* 1969;44:96-101.
  78. Kolb FO, Steinbach HL. Pseudohypoparathyroidism with secondary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1962;22:59-70.
  79. Tollin SR, Perlmutter S, Aloia JF. Serial changes in bone mineral density and bone turnover after correction of secondary hyperparathyroidism in a patient with pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Bone Miner Res* 2000;15:1412-6.
  80. Wemeau JL, Balavoine AS, Ladsous M, Velayoudom-Cephise FL, Vlaeminck-Guillem V. Multihormonal resistance to parathyroid hormone, thyroid stimulating hormone, and other hormonal and neurosensory stimuli in patients with pseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19 Suppl 2:653-61.
  81. Turan S, Thiele S, Tafaj O, et al. Evidence of hormone resistance in a pseudo-pseudohypoparathyroidism patient with a novel paternal mutation in GNAS. *Bone* 2015;71:53-7.
  82. Molinaro A, Tiosano D, Takatani R, et al. TSH elevations as the first laboratory evidence for pseudohypoparathyroidism type Ib (PHP-Ib). *J Bone Miner Res* 2015;30:906-12.
  83. Balavoine AS, Ladsous M, Velayoudom FL, et al. Hypothyroidism in patients with pseudohypoparathyroidism type Ia: clinical evidence of resistance to TSH and TRH. *Eur J Endocrinol* 2008;159:431-7.
  84. Levine MA, Jap TS, Hung W. Infantile hypothyroidism in two sibs: an unusual presentation of pseudohypoparathyroidism type Ia. *J Pediatr* 1985;107:919-22.
  85. Pohlenz J, Ahrens W, Hiort O. A new heterozygous mutation (L338N) in the human Gsalpha (GNAS1) gene as a cause for congenital hypothyroidism in Albright's hereditary osteodystrophy. *Eur J Endocrinol* 2003;148:463-8.
  86. Pinsker JE, Rogers W, McLean S, Schaefer FV, Fenton C. Pseudohypoparathyroidism type Ia with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:1049-52.
  87. Mantovani G, Spada A. Resistance to growth hormone releasing hormone and gonadotropins in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19 Suppl 2:663-70.
  88. Wolfsdorf JI, Rosenfield RL, Fang VS, Kobayashi R, Razdan AK, Kim MH. Partial gonadotrophin-resistance in pseudohypoparathyroidism. *Acta Endocrinol* 1978;88:321-8.
  89. Chaubey SK, Sangla KS. A sporadic case of pseudohypoparathyroidism type I and idiopathic primary adrenal insufficiency associated with a novel mutation in the GNAS1 gene. *Endocr Pract* 2014;20:e202-6.
  90. Rossodivita A, Miceli Sopo S, D'Alessio E, Valentini P. Gonadotropin-dependent sexual precocity in a boy affected by pseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:845-7.
  91. Germain-Lee EL, Groman J, Crane JL, Jan de Beur SM, Levine MA. Growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type Ia: another manifestation of multihormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4059-69.
  92. de Sanctis L, Bellone J, Salerno M, et al. GH secretion in a cohort of children with pseudohypoparathyroidism type Ia. *J Endocrinol Invest* 2007;30:97-103.
  93. Al-Salameh A, Despert F, Kottler ML, Linglart A, Carel JC, Lecomte P. Resistance to epinephrine and hypersensitivity (hyperresponsiveness) to CBI antagonists in a patient with pseudohypoparathyroidism type Ic. *Eur J Endocrinol* 2010;162:819-24.

94. Muniyappa R, Warren MA, Zhao X, et al. Reduced insulin sensitivity in adults with pseudohypoparathyroidism type 1a. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1796-801.
95. Moses AM, Weinstock RS, Levine MA, Breslau NA. Evidence for normal antidiuretic responses to endogenous and exogenous arginine vasopressin in patients with guanine nucleotide-binding stimulatory protein-deficient pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:221-4.
96. Faull CM, Welbury RR, Paul B, Kendall-Taylor P. Pseudohypoparathyroidism: its phenotypic variability and associated disorders in a large family. *The Quarterly journal of medicine* 1991;78:251-64.
97. Tsai KS, Chang CC, Wu DJ, Huang TS, Tsai IH, Chen FW. Deficient erythrocyte membrane Gs alpha activity and resistance to trophic hormones of multiple endocrine organs in two cases of pseudohypoparathyroidism. *Taiwan yi xue hui za zhi Journal of the Formosan Medical Association* 1989;88:450-5.
98. Vlaeminck-Guillem V, D'Herbomez M, Pigny P, et al. Pseudohypoparathyroidism Ia and hypercalcitoninemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3091-6.
99. Weinstock RS, Wright HN, Spiegel AM, Levine MA, Moses AM. Olfactory dysfunction in humans with deficient guanine nucleotide-binding protein. *Nature* 1986;322:635-6.
100. Pavone P, Pratico AD, Castellano-Chiodo D, Ruggieri M. Pseudohypoparathyroidism Ia with Evans syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:628-30.
101. Thanner F, Kuhner U, Pfeifer U. [Familial liver cirrhosis in pseudohypoparathyroidism in young children (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1978;103:519-23.
102. Freson K, Izzi B, Jaeken J, et al. Compound Heterozygous Mutations in the GNAS Gene of a Boy with Morbid Obesity, TSH resistance, Pseudohypoparathyroidism, and a Pro-Thrombotic State. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4844-9.
103. Paties CT, Borroni G, Rosso R, Vassallo G. Relapsing eruptive multiple Spitz nevi or metastatic spitzoid malignant melanoma? *Am J Dermatopathol* 1987;9:520-7.
104. Baldini MT, Leo E, Belli F, Testori A, Bartoli C, Rovati M. [Association of pseudohypoparathyroidism and skin melanoma: description of a case]. *Il Giornale di chirurgia* 1988;9:591-3.
105. Kakinuma Y, Endo H, Tsukahara T, Futoeda T, Saito Y, Shinkai H. Collagenoma with pseudohypoparathyroidism. *Br J Dermatol* 2000;143:1122-4.
106. Shields JA, Shields CL. CME review: sclerokeroidal calcification: the 2001 Harold Gifford Lecture. *Retina* 2002;22:251-61.
107. Rahmat N, Venables P. Sinus pauses and high-grade atrioventricular block in Albright's hereditary osteodystrophy with pseudopseudohypoparathyroidism. *BMJ case reports* 2013;2013.
108. Feyles F, Mussa A, Peiretti V, et al. Iatrogenic acute pancreatitis due to hypercalcemia in a child with pseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:149-52.
109. Saikia B, Arora S, Puliyeel JM. Pseudohypoparathyroidism with diabetes mellitus and hypothyroidism. *Indian pediatrics* 2012;49:989-91.
110. Zeng WH, Xu JJ, Jia MY, Ren YZ. Pseudohypoparathyroidism with Hashimoto's thyroiditis and Turner syndrome: a case report. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:694-6.
111. Battaia L, Pedrazzoli M, Pachor ML, Bambara LM, Corrocher R. [Pseudohypoparathyroidism associated with hyperaldosteronism and polyglobulia]. *Minerva medica* 1984;75:821-34.
112. Hara K, Suzuki T, Imai F, Tanaka M, Ohno S, Matuo H. [A case of pseudohypoparathyroidism type I with systemic lupus erythematosus]. *Ryumachi [Rheumatism]* 1989;29:200-6.
113. Shapiro S, Herzog P, Sarto G. Pseudo-pseudohypoparathyroidism, empty sella syndrome, and hypopituitarism in a young woman. *Obstetrics and gynecology* 1977;49:6-8.
114. Martinez-Lage JF, Guillen-Navarro E, Lopez-Guerrero AL, Almagro MJ, Cuartero-Perez B, de la Rosa P. Chiari type I anomaly in pseudohypoparathyroidism type Ia: pathogenetic hypothesis. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2011;27:2035-9.
115. Courvoisier B. [Clinical reports: pseudohypoparathyroidism, pituitary nanism, and adrenal carcinoma]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift Supplementum* 1982;13:31-47.
116. Heaney RP, Barger-Lux MJ, Dowell MS, Chen TC, Holick MF. Calcium absorptive effects of vitamin D and its major metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4111-6.
117. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*

- 2012;97:2543-65.
118. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2959-67.
  119. Mantovani G, Ferrante E, Giavoli C, et al. Recombinant Human GH Replacement Therapy in Children with Pseudohypoparathyroidism Type Ia: First Study on the Effect on Growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5011-7.
  120. Macfarlane RJ, Ng BH, Gamie Z, et al. Pharmacological treatment of heterotopic ossification following hip and acetabular surgery. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2008;9:767-86.
  121. Joseph AW, Shoemaker AH, Germain-Lee EL. Increased prevalence of carpal tunnel syndrome in albright hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2065-73.
  122. Wemeau JL. Monitoring of hypo- and pseudohypoparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76:185-6.
  123. Isikay S, Akdemir I, Yilmaz K. Pseudohypoparathyroidism presenting with ventricular arrhythmia: a case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:42-4.
  124. Cho MJ, Ban KH, Park JA, Lee HD. Congestive heart failure: an unusual presentation of pseudohypoparathyroidism. *Pediatric emergency care* 2013;29:826-8.
  125. Massing JL, Weber E, Baille N, Dusselier L, Zakari I. [Severe cardiac insufficiency and type Ib pseudohypoparathyroidism]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 2000;93:869-73.
  126. Ritter C, Gobel CH, Liebig T, Kaminsky E, Fink GR, Lehmann HC. An epigenetic cause of seizures and brain calcification: pseudohypoparathyroidism. *Lancet* 2015;385:1802.
  127. Guberman A, Jaworski ZF. Pseudohypoparathyroidism and epilepsy: diagnostic value of computerized cranial tomography. *Epilepsia* 1979;20:541-53.
  128. Unluturk U, Harmanci A, Babaoglu M, et al. Molecular diagnosis and clinical characterization of pseudohypoparathyroidism type-Ib in a patient with mild Albright's hereditary osteodystrophy-like features, epileptic seizures, and defective renal handling of uric acid. *Am J Med Sci* 2008;336:84-90.
  129. Hmami F, Chaouki S, Benmiloud S, et al. [Seizures revealing phosphocalcic metabolism abnormalities]. *Revue neurologique* 2014;170:440-4.
  130. Pereda A, Gonzalez Oliva E, Riano-Galan I, Perez de Nanclares G. [Pseudopseudohypoparathyroidism vs progressive osseous heteroplasia in absence of family history]. *Medicina clinica* 2015.
  131. Phelan MC, Rogers RC, Clarkson KB, et al. Albright hereditary osteodystrophy and del(2) (q37.3) in four unrelated individuals. *Am J Med Genet* 1995;58:1-7.
  132. Weinstein LS. Albright hereditary osteodystrophy, pseudohypoparathyroidism, and Gs deficiency. In: Spiegel AM, ed. *G proteins, receptors and disease*. New Jersey; 1998:23-56.
  133. Wilson LC, Leverton K, Oude Luttikhuis ME, et al. Brachydactyly and mental retardation: an Albright hereditary osteodystrophy-like syndrome localized to 2q37. *Am J Hum Genet* 1995;56:400-7.
  134. Casas KA, Mononen TK, Mikail CN, et al. Chromosome 2q terminal deletion: report of 6 new patients and review of phenotype-breakpoint correlations in 66 individuals. *Am J Med Genet A* 2004;130:331-9.
  135. Chassaing N, De Mas P, Tauber M, et al. Molecular characterization of a cryptic 2q37 deletion in a patient with Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype. *Am J Med Genet A* 2004;128:410-3.
  136. Reddy KS, Flannery D, Farrer RJ. Microdeletion of chromosome sub-band 2q37.3 in two patients with abnormal situs viscerum. *Am J Med Genet* 1999;84:460-8.
  137. Falk RE, Casas KA. Chromosome 2q37 deletion: clinical and molecular aspects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145:357-71.
  138. Viot-Szoboszlai G, Amiel J, Doz F, et al. Wilms' tumor and gonadal dysgenesis in a child with the 2q37.1 deletion syndrome. *Clin Genet* 1998;53:278-80.
  139. Robinow M, Pfeiffer RA, Gorlin RJ, et al. Acrodyostosis. A syndrome of peripheral dysostosis, nasal hypoplasia, and mental retardation. *Am J Dis Child* 1971;121:195-203.
  140. Maroteaux P, Malamut G. [Acrodyostosis]. *Presse Med* 1968;76:2189-92.
  141. Linglart A, Fryssira H, Hiort O, et al. PRKARIA and PDE4D Mutations Cause Acrodyostosis but Two Distinct Syndromes with or without GPCR-Signaling Hormone Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E2328-38.
  142. Muhn F, Klopfack E, Graul-Neumann L, et al. Novel mutations of the PRKARIA gene in patients with acrodyostosis. *Clin Genet* 2013;84:531-8.
  143. Nagasaki K, Iida T, Sato H, et al. PRKARIA Mutation Affecting cAMP-Mediated G Protein-Coupled Receptor Signaling in a Patient with Acrodyostosis and Hormone Resistance. *J Clin*

- Endocrinol Metab 2012;97:E1808-13.
144. Lynch DC, Dymant DA, Huang L, et al. Identification of novel mutations confirms PDE4D as a major gene causing acrodysostosis. *Human mutation* 2013;34:97-102.
  145. Michot C, Le GC, Goldenberg A, et al. Exome Sequencing Identifies PDE4D Mutations as Another Cause of Acrodysostosis. *Am J Hum Genet* 2012;90:740-5.
  146. Pereda A, Garin I, Garcia-Barcina M, et al. Brachydactyly E: isolated or as a feature of a syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 2013;8:141.
  147. Weaver DD, Cohen MM, Smith DW. The tricho-rhino-phalangeal syndrome. *J Med Genet* 1974;11:312-4.
  148. Seitz CS, Ludecke HJ, Wagner N, Brocker EB, Hamm H. Trichorhinophalangeal syndrome type I: clinical and molecular characterization of 3 members of a family and 1 sporadic case. *Archives of dermatology* 2001;137:1437-42.
  149. Ludecke HJ, Schaper J, Meinecke P, et al. Genotypic and phenotypic spectrum in tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III. *Am J Hum Genet* 2001;68:81-91.
  150. Pereda A, Azriel S, Bonet M, et al. Pseudohypoparathyroidism vs. tricho-rhino-phalangeal syndrome: patient reclassification. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:1089-94.
  151. Murphy KJ. Subcutaneous calcification in the naevoid basal-cell carcinoma syndrome: response to parathyroid hormone and relationship to pseudo-hypoparathyroidism. *Clinical radiology* 1969;20:287-93.
  152. Chopra IJ, Nugent CA. Concurrence of features of pseudohypoparathyroidism, pseudopseudohypoparathyroidism and basal-cell nevus syndrome. *Am J Med Sci* 1970;260:171-83.
  153. Kaufman RL, Chase LR. Basal cell nevus syndrome: normal responsiveness to parathyroid hormone. *Birth defects original article series* 1971;7:149-56.
  154. Murphy KJ. Subcutaneous bone formation in the naevoid basal-cell carcinoma syndrome: normal urinary cyclic AMP response to parathyroid hormone infusion. *Clinical radiology* 1975;26:37-9.
  155. Breytenbach HS, Gericke GS, Muller CJ, et al. [Clinical characteristics and genetic identity of the basal cell nevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome)]. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1975;49:544-50.
  156. Klaassens M, Blom EW, Schrandt JJ, et al. Unique skin changes in a case of Albright hereditary osteodystrophy caused by a rare GNAS1 mutation. *The British journal of dermatology* 2010;162:690-4.
  157. Lau K, Willig RP, Hiort O, Hoeger PH. Linear skin atrophy preceding calcinosis cutis in pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Clinical and experimental dermatology* 2012;37:646-8.
  158. Sobottka SB, Huebner A, Haase M, et al. Albright's hereditary osteodystrophy associated with cerebellar pilocytic astrocytoma: coincidence or genetic relationship? *Horm Res* 2001;55:196-200.
  159. Markov LL. Bilateral symmetrical striopallidodentate calcification associated with pseudohypoparathyroidism demonstrated in a patient with cerebellar astrocytoma. *Neurosurgery* 1991;28:609-12.
  160. Kinoshita M, Komori T, Ohtake T, Takahashi R, Nagasawa R, Hirose K. Abnormal calcium metabolism in myotonic dystrophy as shown by the Ellsworth-Howard test and its relation to CTG triplet repeat length. *Journal of neurology* 1997;244:613-22.
  161. Kozasa T, Itoh H, Tsukamoto T, Kaziro Y. Isolation and characterization of the human Gs alpha gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:2081-5.
  162. Lania A, Mantovani G, Spada A. G protein mutations in endocrine diseases. *Eur J Endocrinol* 2001;145:543-59.
  163. Ahmed SF, Dixon PH, Bonthron DT, et al. GNAS1 mutational analysis in pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:525-31.
  164. Bray P, Carter A, Simons C, et al. Human cDNA clones for four species of G alpha s signal transduction protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:8893-7.
  165. Hayward BE, Moran V, Strain L, Bonthron DT. Bidirectional imprinting of a single gene: GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:15475-80.
  166. Peters J, Wroe SF, Wells CA, et al. A cluster of oppositely imprinted transcripts at the Gnas locus in the distal imprinting region of mouse chromosome 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3830-5.
  167. Kelsey G, Bodle D, Miller HJ, et al. Identification of imprinted loci by methylation-sensitive representational difference analysis: application to mouse distal chromosome 2. *Genomics* 1999;62:129-38.
  168. Bauer R, Weiss C, Marksteiner J, Doblinger A, Fischer-Colbrie R, Laslop A. The new chromogranin-like protein NESP55 is preferentially localized in

- adrenaline-synthesizing cells of the bovine and rat adrenal medulla. *Neuroscience letters* 1999;263:13-6.
169. Bauer R, Ischia R, Marksteiner J, Kapeller I, Fischer-Colbrie R. Localization of neuroendocrine secretory protein 55 messenger RNA in the rat brain. *Neuroscience* 1999;91:685-94.
  170. Ischia R, Lovisetti-Scamihorn P, Hogue-Angeletti R, Wolkersdorfer M, Winkler H, Fischer-Colbrie R. Molecular cloning and characterization of NESP55, a novel chromogranin-like precursor of a peptide with 5-HT1B receptor antagonist activity. *J Biol Chem* 1997;272:11657-62.
  171. Hayward BE, Kamiya M, Strain L, et al. The human GNAS1 gene is imprinted and encodes distinct paternally and biallelically expressed G proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:10038-43.
  172. Kehlenbach RH, Matthey J, Huttner WB. XL alpha s is a new type of G protein. *Nature* 1994;372:804-9.
  173. Pasolli HA, Klemke M, Kehlenbach RH, Wang Y, Huttner WB. Characterization of the extra-large G protein alpha-subunit XLalphas. I. Tissue distribution and subcellular localization. *J Biol Chem* 2000;275:33622-32.
  174. Klemke M, Pasolli HA, Kehlenbach RH, Offermanns S, Schultz G, Huttner WB. Characterization of the extra-large G protein alpha-subunit XLalphas. II. Signal transduction properties. *J Biol Chem* 2000;275:33633-40.
  175. Hayward BE, Bonthron DT. An imprinted antisense transcript at the human GNAS1 locus. *Hum Mol Genet* 2000;9:835-41.
  176. Li T, Vu TH, Zeng ZL, et al. Tissue-specific expression of antisense and sense transcripts at the imprinted Gnas locus. *Genomics* 2000;69:295-304.
  177. Swaroop A, Agarwal N, Gruen JR, Bick D, Weissman SM. Differential expression of novel Gs alpha signal transduction protein cDNA species. *Nucleic Acids Res* 1991;19:4725-9.
  178. Liu J, Yu S, Litman D, Chen W, Weinstein LS. Identification of a methylation imprint mark within the mouse Gnas locus. *Mol Cell Biol* 2000;20:5808-17.
  179. Liu J, Litman D, Rosenberg MJ, Yu S, Biasecker LG, Weinstein LS. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type IB. *J Clin Invest* 2000;106:1167-74.
  180. Ishikawa Y, Bianchi C, Nadal-Ginard B, Homey CJ. Alternative promoter and 5' exon generate a novel Gs alpha mRNA. *J Biol Chem* 1990;265:8458-62.
  181. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Adv Exp Med Biol* 2008;626:27-40.
  182. Campbell R, Gosden CM, Bonthron DT. Parental origin of transcription from the human GNAS1 gene. *J Med Genet* 1994;31:607-14.
  183. Weinstein LS, Yu S. The Role of Genomic Imprinting of Galpha in the Pathogenesis of Albright Hereditary Osteodystrophy. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:81-5.
  184. Mantovani G, Ballare E, Giammona E, Beck-Peccoz P, Spada A. The gsalpha gene: predominant maternal origin of transcription in human thyroid gland and gonads. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4736-40.
  185. Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, et al. Imprinting of the G(s)alpha gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. *J Clin Invest* 2001;107:R31-R6.
  186. Yu S, Yu D, Lee E, et al. Variable and tissue-specific hormone resistance in heterotrimeric Gs protein alpha-subunit (Gsalpha) knockout mice is due to tissue-specific imprinting of the gsalpha gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8715-20.
  187. Klenke S, Siffert W, Frey UH. A novel aspect of GNAS imprinting: higher maternal expression of Galphas in human lymphoblasts, peripheral blood mononuclear cells, mammary adipose tissue, and heart. *Molecular and cellular endocrinology* 2011;341:63-70.
  188. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenyllyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989;340:692-6.
  189. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 1987;330:566-8.
  190. Lyons J, Landis CA, Harsh G, et al. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science* 1990;249:655-9.
  191. Landis CA, Harsh G, Lyons J, Davis RL, McCormick F, Bourne HR. Clinical characteristics of acromegalic patients whose pituitary tumors contain mutant Gs protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1416-20.
  192. Williamson EA, Ince PG, Harrison D, Kendall-Taylor P, Harris PE. G-protein mutations in human pituitary adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas. *Eur J Clin Invest* 1995;25:128-31.
  193. Riminucci M, Collins MT, Lala R, et al. An R201H activating mutation of the GNAS1 (Gsalpha) gene in a corticotroph pituitary adenoma. *Mol Pathol* 2002;55:58-60.
  194. Tordjman K, Stern N, Ouaknine G, et al. Activating

- mutations of the Gs alpha-gene in nonfunctioning pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:765-9.
195. Suarez HG, du Villard JA, Caillou B, Schlumberger M, Parmentier C, Monier R. gsp mutations in human thyroid tumours. *Oncogene* 1991;6:677-9.
  196. Libe R, Frattucci A, Lahlou N, et al. A rare cause of hypertestosteronemia in a 68-year-old patient: a Leydig cell tumor due to a somatic GNAS (guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1)-activating mutation. *J Androl* 2012;33:578-84.
  197. Kalfa N, Ecochard A, Patte C, et al. Activating mutations of the stimulatory g protein in juvenile ovarian granulosa cell tumors: a new prognostic factor? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1842-7.
  198. Kalfa N, Lumbroso S, Boulle N, et al. Activating mutations of Gsalpha in kidney cancer. *J Urol* 2006;176:891-5.
  199. Nault JC, Fabre M, Couchy G, et al. GNAS-activating mutations define a rare subgroup of inflammatory liver tumors characterized by STAT3 activation. *J Hepatol* 2012;56:184-91.
  200. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011;364:2496-506.
  201. Happel R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet* 1986;29:321-4.
  202. McCune DJ. Osteitis fibrosa cystica; the case of nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Dis Child* 1936; 52:743-4.
  203. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. Report of five cases. *N Engl J Med* 1937;216:727-46.
  204. Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, Spiegel AM, Bianco P, Gehron RP. Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation. *Am J Pathol* 1997;151:1587-600.
  205. Candelieri GA, Roughley PJ, Glorieux FH. Polymerase chain reaction-based technique for the selective enrichment and analysis of mosaic arg201 mutations in G alpha s from patients with fibrous dysplasia of bone. *Bone* 1997;21:201-6.
  206. Idowu BD, Al-Adnani M, O'Donnell P, et al. A sensitive mutation-specific screening technique for GNAS1 mutations in cases of fibrous dysplasia: the first report of a codon 227 mutation in bone. *Histopathology* 2007;50:691-704.
  207. Patten JL, Johns DR, Valle D, et al. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med* 1990;322:1412-9.
  208. Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E, et al. Mutations of the Gs alpha-subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:8287-90.
  209. Lemos MC, Thakker RV. GNAS mutations in Pseudohypoparathyroidism type Ia and related disorders. *Human mutation* 2015;36:11-9.
  210. Fernandez-Rebollo E, Barrio R, Perez-Nanclares G, et al. New mutation type in pseudohypoparathyroidism type Ia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008.
  211. Fernandez-Rebollo E, Garcia-Cuartero B, Garin I, et al. Intragenic GNAS deletion involving exon A/B in pseudohypoparathyroidism type 1A resulting in an apparent loss of exon A/B methylation: potential for misdiagnosis of pseudohypoparathyroidism type 1B. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:765-71.
  212. Garin I, Elli FM, Linglart A, et al. Novel Microdeletions Affecting the GNAS Locus in Pseudohypoparathyroidism: Characterization of the Underlying Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E681-7.
  213. Aldred MA, Aftimos S, Hall C, et al. Constitutional deletion of chromosome 20q in two patients affected with albright hereditary osteodystrophy. *Am J Med Genet* 2002;113:167-72.
  214. Elli FM, deSanctis L, Ceoloni B, et al. Pseudohypoparathyroidism type Ia and pseudo-pseudohypoparathyroidism: the growing spectrum of GNAS inactivating mutations. *Human mutation* 2013;34:411-6.
  215. Weinstein LS. The role of tissue-specific imprinting as a source of phenotypic heterogeneity in human disease. *Biol Psychiatry* 2001;50:927-31.
  216. Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Chen M. Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004;145:5459-64.
  217. Shore EM, Ahn J, Jan dB, et al. Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. *N Engl J Med* 2002;346:99-106.
  218. Adegbite NS, Xu M, Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ. Diagnostic and mutational spectrum of progressive osseous heteroplasia (POH) and other forms of GNAS-based heterotopic ossification. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1788-96.

219. Levine MA, Ahn TG, Klupt SF, et al. Genetic deficiency of the alpha subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs as the molecular basis for Albright hereditary osteodystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:617-21.
220. Carter A, Bardin C, Collins R, Simons C, Bray P, Spiegel A. Reduced expression of multiple forms of the alpha subunit of the stimulatory GTP-binding protein in pseudohypoparathyroidism type Ia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7266-9.
221. Levine MA, Downs RW, Jr., Singer M, Marx SJ, Aurbach GD, Spiegel AM. Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism. *Biochem Biophys Res Commun* 1980;94:1319-24.
222. Linglart A, Mahon MJ, Kerachian MA, et al. Coding GNAS mutations leading to hormone resistance impair in vitro agonist- and cholera toxin-induced adenosine cyclic 3',5'-monophosphate formation mediated by human XLalphas. *Endocrinology* 2006;147:2253-62.
223. Bastepe M, Frohlich LF, Hendy GN, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. *J Clin Invest* 2003;112:1255-63.
224. Linglart A, Gensure RC, Olney RC, Juppner H, Bastepe M. A novel STX16 deletion in autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib redefines the boundaries of a cis-acting imprinting control element of GNAS. *Am J Hum Genet* 2005;76:804-14.
225. Elli FM, de Sanctis L, Peverelli E, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib: a novel inherited deletion ablating STX16 causes loss of imprinting at the A/B DMR. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E724-8.
226. Bastepe M, Frohlich LF, Linglart A, et al. Deletion of the NESP55 differentially methylated region causes loss of maternal GNAS imprints and pseudohypoparathyroidism type Ib. *Nature genetics* 2005;37:25-7.
227. Chillambhi S, Turan S, Hwang DY, Chen HC, Juppner H, Bastepe M. Deletion of the noncoding GNAS antisense transcript causes pseudohypoparathyroidism type Ib and biparental defects of GNAS methylation in cis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3993-4002.
228. Richard N, Abeguile G, Coudray N, et al. A new deletion ablating NESP55 causes loss of maternal imprint of A/B GNAS and autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E863-7.
229. Rezwani FI, Poole RL, Prescott T, Walker JM, Karen Temple I, Mackay DJ. Very small deletions within the NESP55 gene in pseudohypoparathyroidism type Ib. *Eur J Hum Genet* 2015;23:494-9.
230. Liu J, Nealon JG, Weinstein LS. Distinct patterns of abnormal GNAS imprinting in familial and sporadic pseudohypoparathyroidism type Ib. *Hum Mol Genet* 2005;14:95-102.
231. Bastepe M, Lane AH, Juppner H. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 20q--and the resulting changes in GNAS1 methylation--as a plausible cause of pseudohypoparathyroidism. *Am J Hum Genet* 2001;68:1283-9.
232. Bastepe M, Altug-Teber O, Agarwal C, Oberfield SE, Bonin M, Juppner H. Paternal uniparental isodisomy of the entire chromosome 20 as a molecular cause of pseudohypoparathyroidism type Ib (PHP-Ib). *Bone* 2011;48:659-62.
233. Fernandez-Rebollo E, Lecumberri B, Garin I, et al. New mechanisms involved in paternal 20q disomy associated with pseudohypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010;163:953-62.
234. Maupetit-Mehouas S, Azzi S, Steunou V, et al. Simultaneous hyper- and hypomethylation at imprinted loci in a subset of patients with GNAS epimutations underlies a complex and different mechanism of multilocus methylation defect in pseudohypoparathyroidism type Ib. *Human mutation* 2013;34:1172-80.
235. Dixit A, Chandler KE, Lever M, et al. Pseudohypoparathyroidism type Ib due to paternal uniparental disomy of chromosome 20q. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E103-8.
236. Fernandez-Rebollo E, Perez de Nanclares G, Lecumberri B, et al. Exclusion of the GNAS locus in PHP-Ib patients with broad GNAS methylation changes: evidence for an autosomal recessive form of PHP-Ib? *J Bone Miner Res* 2011;26:1854-63.
237. Perez-Nanclares G, Romanelli V, Mayo S, et al. Detection of Hypomethylation Syndrome among Patients with Epigenetic Alterations at the GNAS Locus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1060-7.
238. Court F, Martin-Trujillo A, Romanelli V, et al. Genome-wide allelic methylation analysis reveals disease-specific susceptibility to multiple methylation defects in imprinting syndromes. *Hum Mutat* 2013;34:595-602.
239. Mantovani G, de SL, Barbieri AM, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:651-8.

240. Mariot V, Maupetit-Mehouas S, Sinding C, Kottler ML, Linglart A. A maternal epimutation of GNAS leads to Albright osteodystrophy and PTH resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:661-5.
241. Mantovani G, Linglart A, Garin I, Silve C, Elli FM, de Nanclares GP. Clinical utility gene card for: pseudohypoparathyroidism. *Eur J Hum Genet* 2013;21.
242. Garin I, Mantovani G, Aguirre U, et al. European guidance for the molecular diagnosis of pseudohypoparathyroidism not caused by point genetic variants at GNAS: an EQA study. *Eur J Hum Genet* 2015;23:438-44.
243. Thiele S, Werner R, Ahrens W, et al. A disruptive mutation in exon 3 of the GNAS gene with albright hereditary osteodystrophy, normocalcemic pseudohypoparathyroidism, and selective long transcript variant G $\alpha$ -L deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1764-8.
244. Manfredi R, Zucchini A, Azzaroli L, Manfredi G. Pseudopseudohypoparathyroidism associated with idiopathic growth hormone deficiency. Role of treatment with biosynthetic growth hormone. *J Endocrinol Invest* 1993;16:709-13.
245. Lebrun M, Richard N, Abeguile G, et al. Progressive osseous heteroplasia: a model for the imprinting effects of GNAS inactivating mutations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3028-38.
246. Schuster V, Kress W, Kruse K. Paternal and maternal transmission of pseudohypoparathyroidism type Ia in a family with Albright hereditary osteodystrophy: no evidence of genomic imprinting. *J Med Genet* 1994;31:84.
247. Ward S, Sugo E, Verge CF, Wargon O. Three cases of osteoma cutis occurring in infancy. A brief overview of osteoma cutis and its association with pseudopseudohypoparathyroidism. *The Australasian journal of dermatology* 2011;52:127-31.
248. Iiri T, Herzmark P, Nakamoto JM, van DC, Bourne HR. Rapid GDP release from G $\alpha$  in patients with gain and loss of endocrine function. *Nature* 1994;371:164-8
249. Nakamoto JM, Zimmerman D, Jones EA, et al. Concurrent hormone resistance (pseudohypoparathyroidism type Ia) and hormone independence (testotoxicosis) caused by a unique mutation in the G $\alpha$ s gene. *Biochem Mol Med* 1996;58:18-24.
250. Thiele S, de Sanctis L, Werner R, et al. Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively G $\alpha$ -receptor interaction. *Human mutation* 2011;32:653-60.
251. Richard N, Molin A, Coudray N, Rault-Guillaume P, Juppner H, Kottler ML. Paternal GNAS mutations lead to severe intrauterine growth retardation (IUGR) and provide evidence for a role of XLalphas in fetal development. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1549-56.
252. Brehin AC, Colson C, Maupetit-Mehouas S, et al. Loss of Methylation at GNAS Exon A/B Is Associated With Increased Intrauterine Growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E623-31.
253. Marguet C, Mallet E, Basuyau JP, Martin D, Leroy M, Brunelle P. Clinical and biological heterogeneity in pseudohypoparathyroidism syndrome. Results of a multicenter study. *Horm Res* 1997;48:120-30.
254. Lietman SA, Goldfarb J, Desai N, Levine MA. Preimplantation genetic diagnosis for severe albright hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:901-4.

# Capítulo 10: LA VOZ DEL PACIENTE



**ASEBEWI**

Asociación Española del Síndrome de  
BECKWITH-WIEDEMANN



**asa**

asociación del síndrome de angelman



**AESPW**

Asociación Española  
para el Síndrome de Prader Willi





## Asociación Española de PHP

asociacionpacientesphp@gmail.com

La Asociación Española de Pseudohipoparatiroidismo, es una entidad no lucrativa constituida el 4 de julio de 2015. Estamos interesados en entrar en contacto con familias, personas afectadas por el síndrome y profesionales que trabajan en esta área en todas las comunidades autónomas del país. Si estáis interesados/as en contactar con nosotros podéis hacerlo a través de nuestro correo electrónico y podremos daros datos de nuestro grupo privado en Facebook o de nuestra página en Facebook.

Los fines de la Asociación son los siguientes:

1. Servir de punto de encuentro de pacientes y familiares de la enfermedad rara PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO (PHP) en todas sus variantes.
2. Ofrecer apoyo integral a pacientes con PHP y sus familiares
3. Difundir información médica adecuada y contrastada sobre PHP, y especialmente sobre su diagnóstico, tratamiento y pruebas de seguimiento adecuadas
4. Fomentar hábitos de vida y terapias adecuadas que mejoren la calidad de vida de los pacientes con PHP y sus familiares.
5. Buscar la ayudas necesarias, tanto públicas como privadas, para favorecer la investigación en PHP.

Y para su consecución se desarrollarán las siguientes actividades:

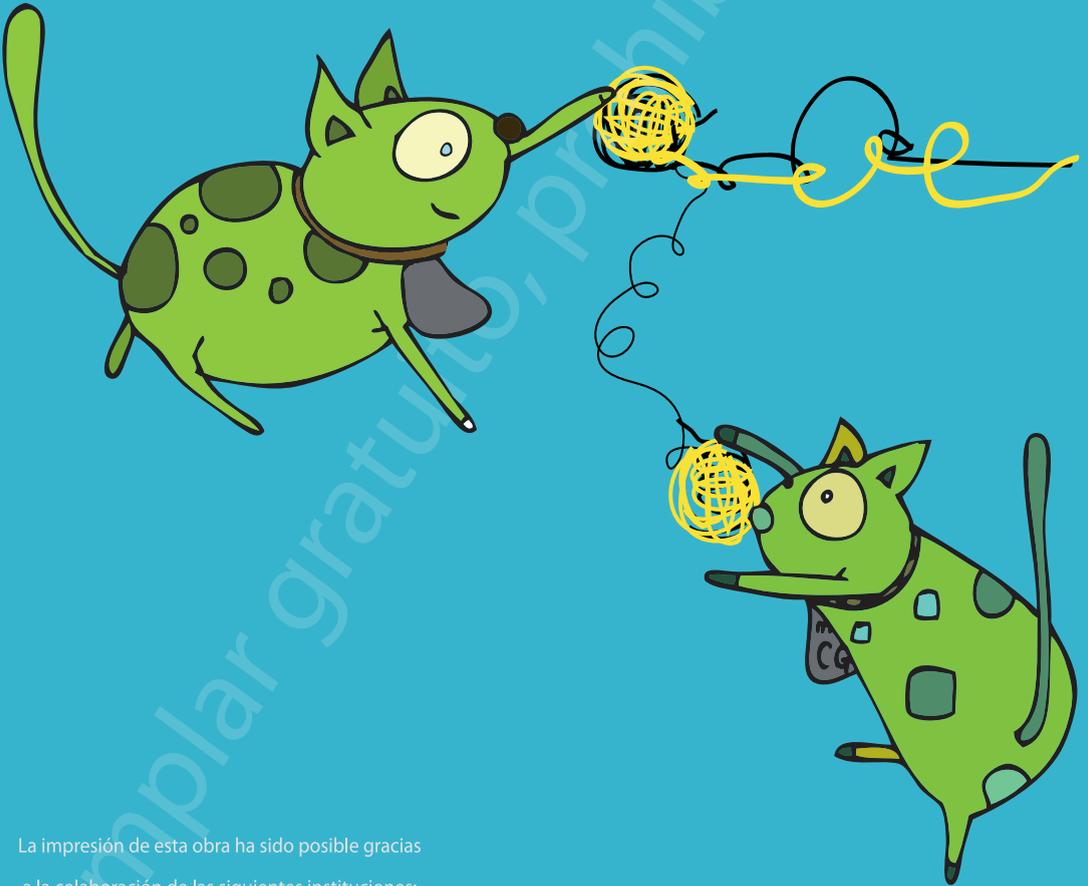
- Creación de un foro de comunicación en internet (blog, web, twitter y página de Facebook para dar a conocer la enfermedad., grupos cerrados donde pacientes y familiares puedan comentar sus intereses particulares, ...)
- Creación de un dossier con las principales características clínicas de la enfermedad para ser distribuido entre los distintos especialistas encargados del seguimiento médico de los asociados.
- Obtener asesoramiento médico y psicológico para los pacientes y sus familiares.
- Organización de charlas impartidas por expertos en esta enfermedad con periodicidad anual.
- Desarrollar distintas actividades para recaudar fondos para su investigación.
- Comunicación con otras asociaciones de los familiares y pacientes con PHP a nivel internacional.

¿Quién no ha oído alguna vez el dicho “eres más raro que un perro verde”?

Así se sienten o hacemos sentir a los pacientes con enfermedades raras.

Con la elaboración de este libro nuestro objetivo es ayudar a desentrañar el ovillo de los complejos mecanismos (epi)genéticos responsables de unas enfermedades especialmente infrecuentes, las enfermedades de impronta, en la que un “terrible grupo metilo” (mCG) juega un importante papel.

Confiamos resulte de utilidad para profesionales, pacientes y familias.



La impresión de esta obra ha sido posible gracias a la colaboración de las siguientes instituciones:

