



ORIGINAL BREVE

Aspectos clínicos en dos casos de pseudohipoparatiroidismo (1a y 1b) y estudio molecular del locus *GNAS*

A. Domínguez García^{a,*}, L.A. Castaño González^{b,c}, G. Pérez-Nanclares^{b,c}, S. Quinteiro González^a y E. Caballero Fernández^a

^a Unidad de Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas, España

^b Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital Universitario Cruces, UPV-EHU, CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), Cruces-Baracaldo, Vizcaya, España

^c Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Cruces-Baracaldo, España

Recibido el 9 de diciembre de 2012; aceptado el 11 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 26 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Seudohipoparatiroidismo;
Osteodistrofia hereditaria de Albright;
Gen *GNAS*

KEYWORDS

Pseudohypoparathyroidism;
Albright's hereditary osteodystrophy;
GNAS gene

Resumen El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es una entidad rara, caracterizada por resistencia tisular a la hormona paratiroidea (PTH). Los 2 subtipos principales, PHP-1a y PHP-1b, son causados por alteraciones en el gen *GNAS* (20q13.3), que codifica para la proteína $Gs\alpha$, esencial para la acción de la PTH y otras hormonas.

El PHP-1a se asocia a diversas alteraciones hormonales, osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO) y actividad reducida de $Gs\alpha$. Está causado por mutaciones inactivantes del gen *GNAS*. El PHP-1b presenta resistencia aislada a la PTH, sin AHO y con actividad $Gs\alpha$ normal o levemente baja. Se asocia a defectos en la impronta de *GNAS*.

Se presentan 2 casos con PHP-1a y PHP-1b, ahondando en su clínica y en el diagnóstico diferencial frente a afecciones similares.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical features of two cases of pseudohypoparathyroidism (1a and 1b) and molecular analysis of *GNAS*

Abstract Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a rare disorder, characterized by a tissue resistance to parathyroid hormone (PTH). The two main subtypes of PHP, PHP1a and PHP1b, are caused by alterations in the *GNAS* locus (20q13.3), which encodes the $Gs\alpha$ protein, essential for the action of PTH and other hormones.

PHP-1a is associated with several hormone resistances, Albright hereditary osteodystrophy (AHO), and reduced $Gs\alpha$ activity. It is caused by inactivating mutations in the *GNAS* gene. PHP-1b presents with isolated resistance to PTH, without AHO and with normal to low $Gs\alpha$ activity. It is related to imprinting defects in *GNAS*.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: argdom@wanadoo.es (A. Domínguez García).

Two unrelated cases of PHP-Ia and PHP-Ib are presented here, focusing on their clinical aspects and in the differential diagnosis with similar pathologies.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Muchas hormonas peptídicas, como la hormona paratiroidea (PTH), la hormona estimuladora de tiroides (TSH), las gonadotropinas (LH y FSH), estimuladora de la hormona de crecimiento, etc., así como neurotransmisores y factores autocrinos y paracrinos, ejercen sus acciones a través de receptores acoplados a la proteína de membrana G_{α} ^{1,2} que, tras ser activada por el complejo hormona-receptor, desencadena procesos de señalización celular a través de un segundo mensajero, el AMP cíclico (fig. 1a). Esta cascada de señales incluye fosforilaciones mediadas por la proteína-quinasa A (PKA), mientras que las fosfodiesterasas actúan como reguladores negativos de la vía (fig. 1b)³. Así, alteraciones en los receptores específicos provocan resistencias selectivas a dichas hormonas, mientras que alteraciones de la vía AMPc/PKA afectan simultáneamente a diversos sistemas metabólicos.

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es un grupo de endocrinopatías raras, caracterizadas por hipocalcemia, hiperfosfatemia y aumento de la hormona paratiroidea (PTH), debido a una resistencia variable a dicha hormona en sus órganos diana, fundamentalmente el túbulo renal proximal^{2,4,5}. El diagnóstico de PHP se realiza, casi siempre, en la infancia, por hipocalcemia o por un peculiar fenotipo llamado osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO)⁴, caracterizado por talla baja, obesidad, cara redondeada, braquidactilia, calcificaciones ectópicas y/o retraso mental. En función del fenotipo y la bioquímica asociada, el PHP se divide en diversos subtipos, siendo los 2 más importantes el PHP-Ia (OMIM #103580) y el PHP-Ib (OMIM #603233).

Pacientes con PHP-Ia presentan múltiple resistencia hormonal (PTH, TSH, gonadotropinas), fenotipo AHO y reducción en la actividad de G_{α} del 50%. Los pacientes con PHP-Ib presentan resistencia a la PTH sin AHO, con actividad de G_{α} habitualmente normal. Estas formas de PHP están causadas por defectos en el locus *GNAS* (20q13.2-13.3), donde se encuentra el gen *GNAS*, codificante para la proteína G_{α} ^{6,7}.

En este trabajo se presenta el estudio clínico y molecular de 2 casos con PHP-Ia y PHP-Ib.

Pacientes y métodos

Caso 1

Varón de 9 años, hijo de padres sanos, no consanguíneos. Presentó hiperbilirrubinemia en el periodo neonatal. Estudiado por primera vez a los 2 años de edad por calcificaciones subcutáneas en antebrazos, abdomen, muslos y piernas. La exploración física reveló obesidad, cara redonda, cuello corto y manos pequeñas (fig. 2). Sin desarrollo puberal, peso 20 kg (DE 3,2), talla 90 cm (DE -1,1), índice de masa corporal (IMC) 24,7 (DE 6,9), lesiones máculo-papulosas induradas

en el tronco y las extremidades. Bioquímica en sangre: calcio (Ca) total 9,3 mg/dl (rango normal 8,8-10,8); Ca iónico 4,9 mg/dl (4,9-5,5); fósforo (P) 5,6 mg/dl (2,9-5,1); PTH intacta 830 pg/ml (0-68,2); tiroxina T4 libre (T4L) 0,9 ng/dl (0,7-2,0) y TSH 2,9 μ U/ml (0,49-4,67). Tomografía computarizada cerebral (TCC) normal. A los 8 años de edad presenta disminución de los niveles de Ca total (8,1 mg/dl) y Ca iónico (4,36 mg/dl) y aumento de niveles de P (6,7 mg/dl) y PTH (1.716 pg/ml); el calcitriol 56 pg/ml (normal 16-56) y la T4L (0,8 ng/dl) fueron normales, y la TSH fue elevada (9,7 μ U/ml). La TCC muestra pequeñas calcificaciones en plexos coroideos. No han aparecido nuevas calcificaciones subcutáneas. En la radiografía de mano izquierda se observa braquidactilia, osteoporosis y aceleración de la edad ósea (edad ósea, 12 años; edad cronológica, 9 años) (fig. 3). Se realiza diagnóstico clínico de PHP-Ia e hipotiroidismo e inicia tratamiento con L-tiroxina, calcio y calcitriol, con normalización de las cifras de Ca, P, T4L y TSH, mientras que la PTH persiste elevada.

Caso 2

Varón de 11 años, sin antecedentes familiares de interés, remitido a endocrinología por hipocalcemia severa detectada por cuadro de mioclonías y espasmos de miembros inferiores (MMII), empeorado en las 2 semanas previas. Refería desde los 3 años tratamiento rehabilitador por torpeza motora, hipertonia de MMII y dislalia. La exploración clínica muestra peso 53,2 kg (DE 1,18), talla 150 cm (DE 0,79) e IMC 23,6 (DE 1,65), leve hipertonia de MMII, retracción aquilea, marcha con rigidez, torpeza motora y pies en garra, sin desarrollo puberal y ausencia de fenotipo peculiar. En la analítica destacaban: Ca total 5,3 mg/dl; Ca iónico 2,34 mg/dl; P 10,6 mg/dl; PTH intacta 674 pg/ml; TSH 3,38 mU/l y T4L 1,0 ng/dl; calcitriol normal. La TCC muestra múltiples calcificaciones bilaterales y simétricas en ganglios basales, con calcificaciones corticosubcorticales en parénquima de lóbulos frontales, temporales y parietales. Con estos hallazgos, se realizó el diagnóstico de PHP-Ib. Se inició tratamiento con calcio y calcitriol, con desaparición de los síntomas y normalización de las cifras de Ca, P y PTH a los 12 meses de tratamiento.

No fue posible realizar en ninguno de los 2 casos el test de Ellsworth-Howard, ni la determinación de la actividad eritrocitaria de la proteína G_{α} .

Análisis molecular

El ADN fue extraído de sangre total usando el QIAamp DNABlood Minikit (Qiagen, Alemania). Los 13 exones codificantes del gen *GNAS* se estudiaron por reacción en cadena de la polimerasa, purificación con Exo-Sap (USB, EE. UU.) y secuenciación directa en un secuenciador ABI3130xl (Applied Biosystems, EE. UU.). Las secuencias fueron

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4141630>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4141630>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)