

ORIGINAL BREVE

## Diferente expresividad de la mutación *Asn264LysfsX35* del gen *GNAS* en una familia afecta de pseudohipoparatiroidismo

A. de Arriba Muñoz<sup>a</sup>, J.I. Labarta Aizpún<sup>a,\*</sup>, E. Mayayo Dehesa<sup>a</sup>,  
M.T. Calvo<sup>b</sup>, G. Pérez de Nanclares<sup>c</sup> y A. Ferrández-Longás<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Unidad de Genética Molecular, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Unidad de Investigación, Hospital de Txagorritxu, Vitoria, España

Recibido el 14 de septiembre de 2010; aceptado el 22 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 18 de diciembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Pseudohipoparatiroidismo;  
Proteína  $G_{s\alpha}$ ;  
*GNAS*;  
Imprinting genético

### KEYWORDS

Pseudohypoparathyroidism;  
 $G_{s\alpha}$ -protein;  
*GNAS* gene;  
Genetic Imprinting

**Resumen** El pseudohipoparatiroidismo (PHP) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinológicas que se caracterizan por la existencia de hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia tisular a la hormona paratiroidea. Se distinguen diferentes formas de PHP. El PHP-Ia es la forma más frecuente y asocia resistencia hormonal múltiple, signos clínicos de osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) y mutaciones en el gen *GNAS* codificador de la proteína  $G_{s\alpha}$ . El pseudoPHP (PPHP) asocia igualmente mutaciones en el gen *GNAS* pero cursa con OHA aislada sin anomalías endocrinas. Se presenta una familia con madre afecta de PPHP y dos hijas con PHP-Ia que comparten la misma mutación inactivadora en heterocigosis en el gen *GNAS* (*Asn264LysfsX35*). Se discute la diferente expresividad clínica así como el modelo de herencia dominante con impronta genética en el que el fenotipo de la descendencia está determinado por el sexo del progenitor afecto.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Different expression of the *Asn264LysfsX35* mutation of the *GNAS* gene in a family with pseudohypoparathyroidism

**Abstract** Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a heterogeneous group of endocrine diseases characterised by hypocalcaemia, hyperphosphataemia and resistance to PTH. There are different forms of PHP. PHP-Ia is the most frequent form and shows multi-hormonal resistance, *GNAS* ( $G_{s\alpha}$ ) mutations and signs of Albright's hereditary osteodystrophy (AHO). PseudoPHP (PPHP) have isolated AHO without hormonal resistance and it is also caused by *GNAS* mutations. We present a family that share the same inactivating *GNAS* mutation (*Asn264LysfsX35*);

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jilabarta@salud.aragon.es (J.I. Labarta Aizpún).

the mother being affected with PPHP and the two daughters with PHP-Ia. We discuss the different clinical phenotypes and the dominant mode of inheritance with genetic imprinting where the phenotype of the offspring depends on the sex of the parent affected.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinológicas que se caracterizan por hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia a la hormona paratiroidea (PTH). La resistencia parece estar limitada al túbulo renal proximal mientras que las acciones de la PTH se mantienen intactas en otros tejidos<sup>1</sup>. El mecanismo de acción de la PTH se basa en su unión a un receptor de membrana acoplado a la proteína  $Gs_{\alpha}$  (codificada por el gen *GNAS*), encargada de transmitir la señal biológica a nivel intracelular. Se distinguen dos formas clínicas de PHP en función de la respuesta del AMPc urinario y de la fosfatemia a la administración exógena de PTH: el tipo I sin respuesta y el tipo II con niveles de AMPc urinario que aumentan pero no la fosfatemia. El PHP-I se clasifica en tres subtipos en función de la presencia de anomalías endocrinas, mutaciones en el gen *GNAS* ( $Gs_{\alpha}$  y presencia o no de Osteodistrofia Hereditaria de Albright (OHA). El PHP-Ia es el más frecuente y asocia mutaciones en el gen *GNAS* codificador de  $Gs_{\alpha}$ , resistencia multihormonal y OHA<sup>2,3</sup>. El PPHP presenta OHA sin resistencia hormonal. La impronta genética se refiere a la expresión exclusiva o preferencial de un solo alelo según sea el progenitor de origen; se habla de *imprinting* materno o paterno

cuando solamente se expresa el alelo paterno o materno, respectivamente. La impronta se asocia a modificaciones epigenéticas del ADN que ocurren durante la gametogénesis y desarrollo embrionario. Esta expresión genética diferencial puede durar toda la vida o un estadio del desarrollo y ser generalizada o limitada a un tejido. Clínicamente, los posibles efectos de la impronta son que mutaciones con transmisión vertical puedan no manifestarse en generaciones siguientes con aparente falta de penetrancia; la existencia de cuadros clínicos diferentes en caso de deleciones cromosómicas idénticas; la aparición de un fenotipo patológico en caso de disomías uniparentales y el efecto diferencial de las mutaciones somáticas, como ocurre en las neoplasias<sup>4</sup>.

El locus *GNAS* (20q13.2-13.3) y los diferentes transcritos para los que codifica (proteínas  $Gs_{\alpha}$ ,  $XL_{\alpha 5}$ , NESP55 y transcrito A/B) están sometidos a *imprinting*. El transcrito  $Gs_{\alpha}$  tiene *imprinting* paterno (sólo es funcional el alelo materno) en hipófisis, tiroides, gónadas y túbulo renal, siendo de expresión bialélica en el resto de tejidos. Se han encontrado mutaciones en el gen *GNAS* tanto en pacientes con PHP-Ia como en el PPHP<sup>5</sup>. Se presenta una familia con PHP y una misma mutación en el gen *GNAS* con fenotipos diferentes reflejando la variabilidad y heterogeneidad genética de esta entidad.

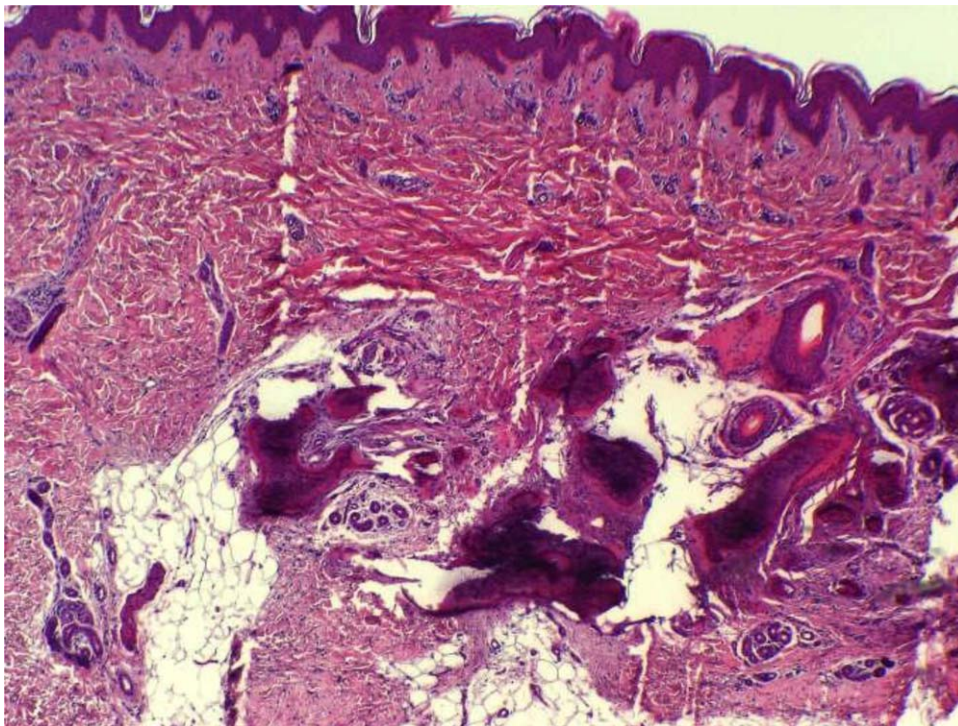


Figura 1 Osteoma cutis (caso 1).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4142369>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4142369>

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