



ORIGINAL BREVE

Seudohipoparatiroidismo tipo Ia. Una mutación original

M. Reis Oliveira, A. Oliveira Bandeira*, P. Rendeiro, T. Silva Borges y H. Cardoso

Unidade Hospital Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Recibido el 17 de noviembre de 2009; aceptado el 14 de enero de 2010

Disponible en Internet el 20 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Seudohipoparatiroidismo;
Osteodistrofia hereditaria de Albright;
Gen GNAS1

KEYWORDS

Pseudohypoparathyroidism;
Albright's hereditary osteodystrophy;
GNAS1 gene

Resumen

El seudohipoparatiroidismo tipo Ia (PHP-Ia) resulta de un déficit específico de la proteína $G_{s\alpha}$, que se manifiesta por la resistencia a la parathormona y un fenotipo característico, denominado osteodistrofia hereditaria de Albright. Fueron identificadas varias mutaciones en el gen GNAS1 en los individuos con PHP-Ia y pseudoseudohipoparatiroidismo. Una sola mutación del gen GNAS1 puede ser responsable de ambas enfermedades. Cuando la anomalía es transmitida por el padre dará lugar a un fenotipo de pseudoseudohipoparatiroidismo y cuando lo es por la madre, se manifestará como un PHP-Ia.

Los autores presentan el caso de un varón adolescente con PHP-Ia. El estudio del gen GNAS1 reveló la mutación c.899A > .Lys300Ile en el exón 11. Hemos identificado la misma mutación en la madre, que solo presentaba alteraciones somáticas no asociadas a resistencia a la hormona pseudoseudohipoparatiroidismo. Esta es una mutación original, aún no descrita en la literatura.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pseudohypoparathyroidism type Ia – A novel mutation

Abstract

Pseudohypoparathyroidism Ia (PHP-Ia) results from a specific deficiency of the α subunit of stimulatory G protein, manifested by resistance to parathormone and a characteristic phenotype, referred to as Albright hereditary osteodystrophy (AHO). Several mutations were identified in the GNAS1 gene in individuals with PHP-Ia and pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP). A single GNAS1 mutation may be responsible for both PHP-Ia e PPHP in the same family, when inherited from the maternal and the paternal allele, respectively. The authors present the case of a teenage boy with PHP-Ia. The study revealed the GNAS1 mutation c.899A>T (p.Lys300Ile) in exon 11. After the genetic study of his parents, we have identified the same mutation in the mother, who had only somatic alterations (AHO),

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariajoao.ro@gmail.com (A. Oliveira Bandeira).

not associated with hormone resistance (PPHP). This is an original mutation, not yet described in the literature.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) incluye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la resistencia de los órganos diana (hueso y riñón) a la acción de la paratohormona (PTH), por lo que se encuentra, además de la hipocalcemia y la hiperfosfatemia, una tasa sérica de PTH elevada en la mayoría de los casos^{1,2}. El PHP se ha clasificado en varios tipos (Ia, Ib, Ic y II) según las manifestaciones clínicas, los parámetros bioquímicos y el mecanismo molecular subyacente a la resistencia hormonal¹⁻⁴.

El tipo más común es PHP-Ia, transmitido con carácter autosómico dominante, con expresión variable¹⁻⁴. La resistencia a la PTH resulta de un déficit específico de la subunidad α de la proteína G activadora ($Gs\alpha$)¹⁻⁸ y puede ser confirmado por la ausencia de elevación de la excreción de AMP-c urinario y fosfaturia que se produce en sujetos normales tras la infusión intravenosa de PTH exógena^{3,4}. La proteína $Gs\alpha$ activa la producción de AMP cíclico intracelular en varios tejidos del sistema endocrino, lo que explica por qué muchos pacientes con el PHP-Ia también muestran resistencia a otras hormonas, la mayoría de las veces a la hormona tiroestimulante (TSH) y gonadotrofinas^{1,4}. Estas personas todavía tienen un fenotipo característico, denominado osteodistrofia hereditaria de Albright, caracterizado por una cara de luna llena, obesidad, talla baja, calcificaciones s.c. (así como en los riñones y el cerebro), deformidades óseas (rodilla valga, coxa vara, cúbito valgo) y braquidactilia, más frecuentes en 4.º-5.º dedos^{1,3,4}. Entre el 50-75% de los pacientes con PHP-Ia tienen un retraso mental leve a moderado^{1,3}. El fenotipo se manifiesta en el primer año de vida, pero se hace evidente solo después de los 4 años de edad. Por mecanismos desconocidos, la mayoría de los sujetos con PHP-Ia rara vez presentan hipocalcemia antes de los 3 años de edad¹.

La presentación de la enfermedad puede tener lugar en 2 formas: únicamente con alteraciones dismorfogénicas, sin alteraciones hormonales, en cuyo caso se designa como pseudopseudohipoparatiroidismo, o bien alteraciones dismorfogénicas asociadas a resistencia hormonal (PTH, TSH, gonadotrofinas y glucagon) que se designa como PHP-Ia¹⁻⁸.

El tratamiento de PHP es similar a la de hipoparatiroidismo primario³. El tratamiento con calcitriol permite superar el bloqueo enzimático y cuando se asocia con los suplementos de calcio, permite lograr normocalcemia^{1,3}.

El gen *GNAS1*, localizado en el cromosoma 20q13, contiene 13 exones que codifican la proteína $Gs\alpha$ ^{2,4}. Se han descrito varias mutaciones en heterocigosis en el gen *GNAS1* en pacientes con PHP-Ia y pseudopseudohipoparatiroidismo, que interrumpen la síntesis de tales proteínas o de su ARNm⁵. Los autores describen una nueva mutación en heterocigosis en el exón 11 identificados en un varón adolescente y su madre.

Observación clínica

Paciente varón, de 14 años, primer hijo de una pareja joven, sana, no consanguínea, nació prematuramente a las 35 semanas, con un peso y una longitud adecuada para la edad gestacional. El cribado neonatal del hipotiroidismo congénito realizado en el 8.º día de vida fue normal. A los 7 meses de edad se constató retraso del desarrollo psicomotor y a los 12 meses obesidad, sin alteraciones dismorfogénicas asociadas. Para el estudio etiológico y para la eliminación de las causas genéticas, incluyendo el síndrome de Prader Willi, se realizó cariotipo y estudio de genética molecular que fueron normales y pruebas de función tiroidea que reveló valores elevados de TSH (10,7 uIU/ml), sin elevación en las concentraciones de tiroxina (T_4 L).

A los 20 meses de edad fue enviado a la consulta de endocrinología pediátrica por hipotiroidismo primario (TSH 8,79 μ U/ml y T_4 L 5,8 mg/dl). La ecografía de la glándula tiroidea reveló una glándula en posición eutópica, moderadamente aumentada, sin nódulos. Los Ac antitiroideos fueron negativos. Inició terapia de sustitución con levotiroxina.

Con los años se acentuaron las alteraciones somáticas y a los 6 años presentaba un fenotipo característico indicativo

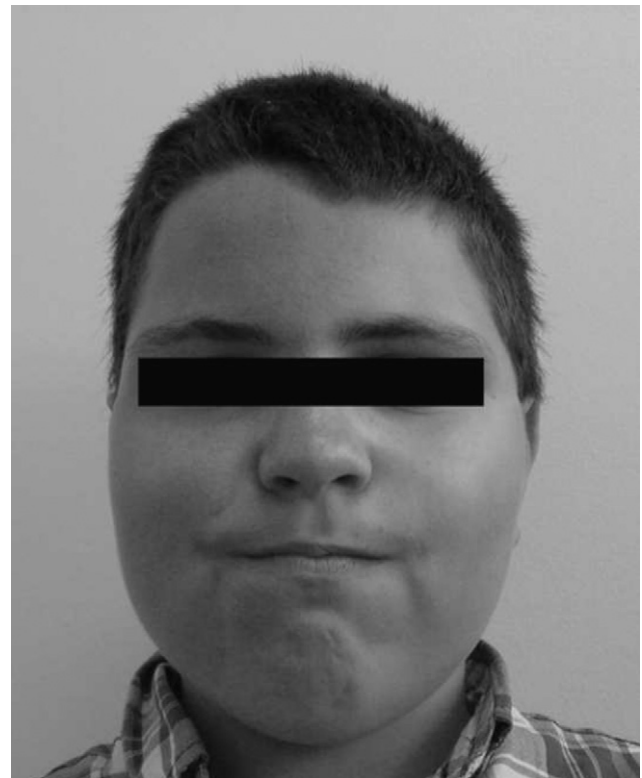


Figura 1 Aspecto de la cara de luna llena.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4143020>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4143020>

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