

## PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO EN NIÑOS. Manifestaciones clínicas e implicancias del tratamiento

Dras. C. Tau, N. Geniuk, G. Viterbo, G. Guercio, A. Belgorosky\*

### RESUMEN

El pseudohipoparatiroidismo es una enfermedad hereditaria caracterizada por presentar resistencia a la hormona paratiroidea que se manifiesta por hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles elevados de PTH. Los pacientes pueden presentar características fenotípicas de osteodistrofia hereditaria de Albright y tener asociadas otras resistencias hormonales. En este trabajo se analizan las características clínicas y bioquímicas de 13 niños afectados de la enfermedad, como así también la implicancia del tratamiento. El diagnóstico temprano, la detección oportuna de resistencias hormonales asociadas y el control periódico de los pacientes, son de relevancia para promover el crecimiento y disminuir las secuelas de la hipocalcemia.

**Palabras clave:** pseudohipoparatiroidismo, osteodistrofia de Albright, hipocalcemia.

Medicina Infantil 2010; XVII: 135 - 142.

### ABSTRACT

*Pseudohypoparathyroidism is an hereditary disease characterized by hypocalcemia, hyperphosphatemia due to parathyroid hormone resistance. Patients may have the association of other endocrine resistances and physical characteristics termed Albright's hereditary osteodystrophy. We present here 13 patients with PHP, their clinic and biological signs, and the implication of the treatment. Early diagnosis, the study of other hormone resistances, and periodic control of the patients, are mandatory to promote a correct growth and decrease the consequences of hypocalcemia in these patients.*

**Key words:** Pseudohypoparathyroidism, Albright's osteodystrophy, hypocalcemia.

Medicina Infantil 2010; XVII: 135 - 142.

### INTRODUCCION

El pseudohipoparatiroidismo (PHP), descrito por primera vez en 1942 por Albright<sup>1</sup>, se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH). El cuadro es debido a la resistencia de los órganos

blanco, hueso y riñón a la acción biológica de la PTH.

La mayoría de los casos de PHP son causados por mutaciones inactivantes del gen GNAS (20q 13.3) que codifica la subunidad alfa estimuladora de la proteína G (Gs $\alpha$ ). La Gs $\alpha$ , ubicuamente expresada, acopla numerosas hormonas y otros receptores de siete dominios transmembrana a la adenilciclase y es requerida para la producción de AMPcíclico (AMPc) intracelular. Esta proteína participa en la acción biológica de la PTH como

Servicio de Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.  
\* Investigadora Principal CONICET. Jefa del Servicio de Endocrinología.  
Correspondencia: Dra. Cristina Tau, cristinatau1@yahoo.com.ar  
Combate de Los Pozos 1881-CP 1245 - CABA

así también de otras hormonas peptídicas como la tirotrófina (TSH), gonadotrofinas (FSH, LH), factor liberador de hormona de crecimiento (GHRH) entre otras. Por lo tanto, en esta entidad pueden presentarse otras resistencias hormonales. La presencia ó ausencia de resistencias hormonales y las diferentes respuestas a la estimulación de AMP-cíclico a la administración de PTH exógena, contribuyen a varios fenotipos de la enfermedad que dan origen a la clasificación en los tipos Ia, Ib, Ic, II y pseudopseudo-hipoparatiroidismo (PPHP).

El PHP tipo Ia se caracteriza por la asociación de signos físicos característicos denominados osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), resistencia a la PTH y a otras hormonas<sup>2</sup>. A menudo los pacientes debutan con convulsiones por hipocalcemia y se manifiestan clínicamente, por baja talla, obesidad, facies lunar, retardo mental, opacidad de cristalinos, braquidactilia y calcificaciones subcutáneas.

En un cierto número de casos aislados o familiares ha sido reportado la presencia de PHP sin presentar el morfotipo de Albright<sup>3</sup>.

Los pacientes con PHP tipo 1 b presentan resistencia única a la PTH en los túbulos renales sin signos de OHA.

El pseudopseudo-hipoparatiroidismo (PHPP) presenta sólo OHA, sin resistencia hormonal a la PTH ni a otras hormonas.

El PHP tipo Ic es similar al PHP tipo Ia, sin embargo no se han evidenciado anomalías en la actividad  $Gs\alpha$  en eritrocitos.

Las resistencias hormonales múltiples están presentes en el PHP tipo Ia y Ic, y faltan en el tipo Ib y en el PPHP.

La existencia de estos grupos (con y sin manifestaciones de OHA y resistencias hormonales múltiples) sugiere que el PHP es una afección heterogénea y mucho más que un simple síndrome de resistencia a la PTH.

El gen GNAS es un gen complejo. En condiciones normales, existe una expresión diferencial de alelos maternos o paternos en diferentes tejidos (glándulas y túbulo renal). El imprinting (silenciamiento) genómico del gen GNAS juega un rol importante en la expresión fenotípica de esta enfermedad. La transmisión materna de la mutación se manifiesta como PHP Ia, mientras que la transmisión paterna se asocia con PPHP<sup>4</sup>. La expresión de resistencia en los túbulos proximales renales ocurre principalmente a partir del alelo materno.

Numerosos casos de PHP han sido descritos en la literatura<sup>5-8</sup> después de la descripción original de Albright.

El objetivo de este trabajo fue analizar la presentación clínica, bioquímica y las implicancias del tratamiento en un grupo de pacientes con PHP tipo Ia.

## MATERIAL CLINICO

Se realizó un estudio retrospectivo en 13 pacientes (8 niñas y 5 niños) portadores de PHP seguidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Garrahan. Se evaluaron parámetros clínicos (edad de inicio de los síntomas, edad de la primera consulta, edad al diagnóstico, síntomas de presentación y presencia de signos clínicos de OHA como talla baja, obesidad, facies lunar, retardo mental, opacidad de cristalinos, braquidactilia y calcificaciones subcutáneas), auxológicos (peso, talla, estadíos de desarrollo puberal de Tanner), metabólicos (índice de masa corporal, IMC:  $kg/m^2$ ) y hormonales. En 11 pacientes se evaluaron signos radiológicos de enfermedad ósea.

## METODOS

El peso y talla fueron expresados en score de desvío estándar (SDS), teniendo en cuenta valores de referencia para niños de 2 a 18 años<sup>9</sup>. El índice de masa corporal fue expresado en  $kg/m^2$ , como referencia se usaron tablas de percentilos de la OMS<sup>10</sup>. Se consideró sobrepeso a valores entre percentilo 85 y 97 y obesidad por encima de percentilo 97.

Se analizaron los niveles en sangre de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, creatinina, 25-hidroxivitamina D y PTH. En 11 pacientes se determinó la excreción urinaria de calcio y en 5 pacientes el porcentaje de reabsorción tubular renal de fosfato (RTP) de acuerdo a la fórmula:

$$\left(1 - \frac{\text{Fosfatemia} \times \text{creatininemia}}{\text{Creatininuria} \times \text{fosfatemia}}\right) \times 100$$

La calcemia y la calciuria se midieron por espectrofotometría de absorción atómica. La fosfatemia y la fosfatemia se midieron por el método UV phosphomolybdate con autoanalyzer Hitachi 911. Las fosfatasas alcalinas se realizaron por el método Dietanolamina buffer, DEA, con autoanalyzer Hitachi 911.

Los niveles de IGF1 fueron determinados por RIA con extracción alcohol ácida.

Los niveles séricos de LH, FSH, TSH, T4I y T3 fueron determinados por MEIA (AxSYM Abbott). La T4 fue determinada por FPIA (AxSYM Abbott). La GH y PTH se realizaron por Quimioluminiscencia Immulite (Siemens Lab SA).

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Se analizó la presencia de resistencias hormonales asociadas, al diagnóstico y durante la evolución.

Para la valoración del eje somatotrófico ( $n=7$ ) se realizaron dos tests farmacológicos por cada paciente para evaluar la respuesta sérica de la hormona de crecimiento (GH): Test de clonidina:

determinación de GH basal y a los 60', 90' y 120' luego de la administración de una dosis de clonidina de 0.1mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y Test de arginina: determinación de GH basal y a los 30', 60', 90' y 120' luego de la administración iv de clorhidrato de arginina al 10% en infusión durante 30', a una dosis de 0.5 gr/Kg. de peso corporal, hasta un máximo de 30gr. Se consideró déficit de GH (resistencia al GHRH) cuando la respuesta de la GH sérica a los dos tests farmacológicos fue menor al límite de corte establecido de 6.1 ng/ml. junto con niveles de IGF1 séricos bajos<sup>11</sup>.

El eje tiroideo se evaluó mediante el dosaje de TSH, tiroxina (T4), tiroxina libre (T4I) y triiodotiroxina (T3) séricas basales en todos los pacientes. En aquellos pacientes que tenían valores de TSH por debajo del límite superior normal, se efectuó además una prueba de TRH (hormona liberadora de tirotrófina) y ecografía tiroidea, para completar la valoración. La prueba de TRH se realizó administrando una dosis iv de TRH de 7mcg por kilo de peso corporal. Se determinó TSH basal y a los 20' y 60' post estímulo<sup>12</sup>.

Todos los pacientes que llegaron a la pubertad, presentaron desarrollo puberal normal. Dos pacientes (7 y 10), luego de su menarca continuaron con ciclos oligomenorreicos. En estos pacientes se evaluó la función del eje hipotálamo-hipofisogonadal con la prueba de GNRH, administrando LHRH iv, 1 ampolla de 100mcg y determinándose los niveles séricos de LH y FSH basales, a los 20' y 60' de la administración de LHRH. La respuesta de LH y FSH al estímulo con GNRH, se evaluó teniendo en cuenta los valores descriptos en la literatura en función del sexo, edad y esta-

dío de desarrollo puberal<sup>13</sup>. Se observó hiperrespuesta de gonadotrofinas en ambas pacientes.

Los pacientes al diagnóstico fueron tratados con 0,25 a 1 mg de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D) y Calcio de 1 a 3 g /día. Se analizaron: el tiempo en normalizar la calcemia y fosfatemia, los episodios de hipercalcemia e hipercalciuria y PTH con el tratamiento.

## RESULTADOS

Los 13 pacientes con PHP, 8 niñas y 5 niños, al momento de la primera consulta tenían una edad media de 7.29 ± 3.71 años, rango 2.17 a 14 años. La edad de inicio de la enfermedad fue variable entre 0.1 a 10.42 años. El promedio del SDS de talla fue -0.20 ± 1.52 (rango -2.66 a +2.30) y de peso: 0.95 ± 2.0 (rango -1.51 a + 4.7). Dos pacientes presentaban baja talla (pacientes 1 y 11). Seis pacientes presentaron obesidad (pacientes 2, 4, 5, 9, 12 y 13), y 1 tenía sobrepeso (paciente 8). En la Tabla 1 se detallan los parámetros clínicos individuales. El motivo de consulta fue por convulsiones en 6 pacientes, espasmo carpopedal en 1 paciente, calcificación en muslo en 1 paciente, obesidad en 1 paciente y retraso madurativo en 2 pacientes. Dos pacientes fueron estudiados por tener un familiar afectado con la enfermedad (pacientes 1 y 6).

La facies lunar fue observada en todos los pacientes y 12 pacientes tuvieron calcificaciones extraesqueléticas en lugares variados: ganglios de la base del cráneo, subcutáneas como calcinosis cutis en abdomen, miembros, dorso, o en forma de grandes calcificaciones en muslo. Nueve pacientes tuvieron braquimetacarpiya y/o tarsia, más comúnmente presente en los 4<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup> me-

**TABLA 1: CARACTERISTICAS CLINICAS DE 13 PACIENTES CON PHP. EL TIEMPO DE EVOLUCION SE REFIERE AL TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL INICIO DE LA ENFERMEDAD Y MOMENTO DE LA CONSULTA.**

	Sexo	Edad de Consulta (años)	Tiempo de evolución (años)	Talla (SDS)	Peso (SDS)	IMC	IMC Percentilo	Tanner M	Tanner G
1	M	7.33	6	-2,66	-1,51	16.6	50-85		I
2	M	4.92	4.17	-0,55	1,4	20.45	>97		I
3	F	13	12.67	-0,70	-1,0	17.7	15-50	IV	
4	F	6	5.67	1,70	4,30	23.4	>97	I	
5	F	5.08	0	1,0	4,70	24.15	>97	I	
6	F	6.75	3.25	0,41	0.50	17	50-85	I	
7	F	10.66	0.24	-0,60	-1,0	16.1	15-50	III	
8	M	14	5.58	1,3	1,60	24.2	85-97		IV
9	M	7.17	7.17	-1,20	0,40	19.2	>97		I
10	F	10.33	0	0,1	-0,40	17.5	50-85	II	
11	F	2.58	0.41	-2,43	-0,64	16.9	50-85	I	
12	F	4.83	0.17	2,30	2,90	19.2	>97	I	
13	M	2.17	0	-1,30	1,10	22.3	>97		I

IMC: índice de masa corporal; M: estadio de tanner de mamas; G: estadio genital de tanner.

tacarpianos (Figura 1), y otros 9 pacientes retraso madurativo. De los 13 pacientes, 3 tuvieron antecedentes familiares de la enfermedad; dos de ellos un hermano afectado, y uno con la madre afectada (pacientes 1, 6 y 11).



**Figura 1:** Radiografía de mano de un paciente con PHP en la que se observa acortamiento del 4<sup>a</sup> metacarpiano.

El perfil de los estudios de laboratorio individuales se muestra en la Tabla 2. Todos los pacientes presentaron hipocalcemia ( $X \pm DS$ ;  $7.0 \pm 1.5$ , rango 4.2- 8.7 mg/dl), hiperfosfatemia ( $8.2 \pm 1.8$ , rango 6.2-11mg/dl) y PTH elevada  $483 \pm 543$  pg/ml, con un rango entre 88 y 2100 pg/ml, al momento de la primera consulta. Seis niños debuta-

ron con convulsiones por hipocalcemia (pacientes 2,3,7, 8, 9 y 10) y 1 con espasmo carpopedal (paciente 12). De los 5 pacientes en los que fue posible medir la fosfatúria, la RTP fue  $>95\%$  en 2 pacientes (pacientes 2 y 3). Nueve pacientes tuvieron hipocalciuria ( $< 0.5$  mg/kg/día) (pacientes 1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 11 y 13).

Durante el seguimiento se detectaron niveles elevados de TSH y/o respuesta anormal de la TSH al TRH en doce pacientes. La edad de detección fue  $6 \pm 3.9$  años, rango: 5 meses-13.8 años. Los niveles séricos de TSH al momento del diagnóstico fue de  $15.6 \pm 9.8$  uUI/ml.

Se observó una respuesta de la GH sérica a los test farmacológicos por debajo del límite de corte normal en 4 de 7 pacientes estudiados (pacientes 1, 4, 7 y 13).

En 2 de 6 pacientes (pacientes 7 y 10) se detectó una respuesta exagerada de las gonadotropinas hipofisarias, LH y FSH, al test de estímulo con LHRH.

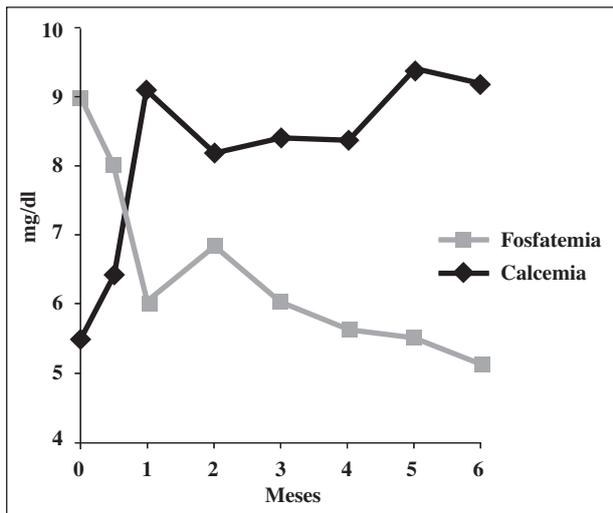
Las radiografías mostraron braquidactilia en 9 pacientes, osteopenia en 5, y signos de osteólisis en 2.

El promedio de calcitriol recibido en el momento del diagnóstico fue de  $26 \pm 12$  ng/kg/día. Bajo tratamiento, 5 pacientes (1, 2, 3, 4 y 13) que realizaron los controles periódicos adecuados, regularizaron el calcio y fósforo séricos en 1 mes, mostrando la típica imagen en espejo que se aprecia en la Figura 2. Sin embargo, el tiempo de normalización de la calcemia en los demás pacientes, fue variable, entre 15 a 30 días llegando a 9 meses en algunos casos en que el tratamiento fue discontinuado por el paciente. La normaliza-

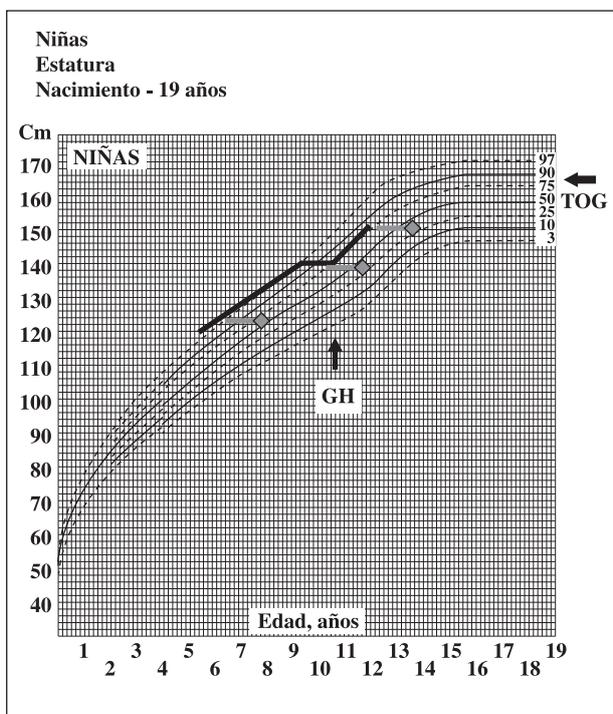
**TABLA 2: VALORES DE LABORATORIO A LA PRIMERA CONSULTA EN PACIENTES CON PHP.**

	Calcio mg/dl	Fósforo mg/dl	PTH pg/ml	FAL UI/L	RTP %	UCa mg/kg/d	TSH uUI/ml	Deficit GH	Pico LH/FSH mUI/ml
1	8,0	6,3	259	421	92	0,16	28	Si	
2	6,0	11	88	521	97	0,16	22		
3	5,0	8,4	400	322	99	0,30	6,3		
4	8,4	7,9	1050	918	91,5	1,2	33,4	Si*	
5	7,8	10,3	275	897			14,6		
6	7,9	7	285	404		0,32	11,1		
7	6,0	6,6	500	605		1,6	8,3	Si	66.3/9.93
8	4,2	6,2	128	643		0,31	4,6		
9	6,3	10,3	2100	427		0,02	19,5		
10	5,9	10,6	287	913		0,25	8,0		65/13.5
11	8,7	6,5	143	301		0,21	6,1		
12	8,6	8,3	430	670			6,4		
13	8,2	6,6	340	118	74	0,28	20	Si*	
v nl	8,8-10,6	4,5-5,5	12-72	<550	80-95	0,5-4	<5		

PTH: hormona paratiroidea; FAL: fosfatasa alcalina; RTP: reabsorción tubular de fosforo; UCa: calciuria; TSH: tirotrófina; GH: hormona de crecimiento; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante. \*Pacientes tratados con GH.



**Figura 2:** Evolución de calcemia y fosfatemia en un paciente con PHP luego de iniciado el tratamiento con calcitriol.



**Figura 3:** Curva de crecimiento de una paciente con PHP y resistencia al GHRH que a los 10 años inició tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (GH). El símbolo  $\blacklozenge$  representa la edad ósea. TOG: talla objetiva genética.

ción de la fosfatemia fue más lenta requiriendo en algunos casos más de 6 meses. La dosis de calcitriol fue monitoreada según la calciuria. El tiempo de tratamiento al momento del estudio fue de  $7.75 \pm 4.8$  años (rango: 1.59 a 14.93 años). Durante el tratamiento, en 11 pacientes analizados se constataron entre 1 y 10 episodios de hipercalcemia ( $> 4\text{mg/kg/día}$ ). Un paciente presentó 1 episodio de hipercalcemia de 10.8 mg/dl (valor nor-

mal: 8.8-10.6). La PTH se normalizó en 3 pacientes luego de 8.67 y 3.5 años de tratamiento. Aunque la PTH permaneció elevada en el resto de los pacientes, los valores disminuyeron con la terapia, sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa ( $483 \pm 543$  antes de tratamiento vs  $220 \pm 265$  pg/ml).

Si bien se detectó déficit de hormona de crecimiento en 4 de 7 pacientes estudiados, solo 2 (pacientes 4 y 13) iniciaron tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana a dosis fisiológicas ( $0,5 \text{ UI/kg/sem}$ ), a los 10,3 y 11,8 años de edad (Figura 3). Los 12 niños con resistencia a la TSH iniciaron tratamiento sustituto con levotiroxina.

### DISCUSION

Varios comentarios pueden deducirse a partir del análisis clínico, bioquímico y radiológico de los 13 pacientes estudiados. En primer lugar, los signos clínicos deben hacer pensar en pseudohipoparatiroidismo. La presencia de obesidad, facies de luna llena, baja talla, calcificaciones extra-esqueléticas y retardo mental son sugestivos de osteodistrofia hereditaria de Albright. Todos los pacientes presentados tuvieron por lo menos 2 estigmas de este fenotipo.

Las manifestaciones iniciales más frecuentes fueron convulsiones ó temblores debido a hipocalcemia en concordancia con otras series publicadas. Todos nuestros pacientes tuvieron hipocalcemia, 6 de ellos debutaron con convulsiones y 1 con espasmo carpopedal. Sin embargo, la hipocalcemia puede ser bien tolerada e inadvertida como se observó en 7 pacientes de este estudio. El retardo puberal también podría ser un signo de alerta para el pediatra cuando se asocia a obesidad o retraso madurativo.

Los antecedentes familiares se presentaron sólo en tres pacientes. En una familia se observó afectación en la madre y en otras dos en un hermano.

La PTH juega un rol esencial en la homeostasis del calcio y del fósforo. Es producida exclusivamente por la glándula paratiroidea. Su síntesis y secreción es regulada por las concentraciones de calcio extracelular monitoreadas por los receptores sensores de calcio de la glándula. Cuando las concentraciones de calcio extracelular son bajas, la glándula responde con secreción de PTH que actúa en el hueso y el riñón por unión a sus receptores específicos. En el riñón la PTH estimula la reabsorción tubular de calcio y la producción de 1,25 dihidroxivitamina  $D^{14}$  que promueve la absorción de calcio y fósforo intestinal. Los niveles séricos de PTH están elevados cuando existe resistencia a la acción biológica de esta hormona, y consecuentemente los niveles de 1,25 dihi-

droxi-vitamina D están disminuidos<sup>15</sup>, lo que da origen a la hipocalcemia que se manifiesta clínicamente por calambres, tetania y convulsiones.

La PTH regula el fósforo sanguíneo inhibiendo su reabsorción en los túbulos proximales y distales del riñón. Además de la PTH, el fósforo de la dieta y la fosfatasa son importantes reguladores de fósforo a nivel renal. Debido a que el mecanismo fisiopatológico de los pacientes con PHP es la resistencia a la acción biológica de la PTH, observamos la presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia con niveles elevados de PTH. El hallazgo de una calciuria normal o disminuida en los 11 pacientes estudiados refleja que el riñón conserva la sensibilidad a la PTH para la reabsorción tubular de calcio.

En relación a los medios diagnósticos de la enfermedad, el test de Ellsworth-Howard resulta ser una herramienta valiosa para el diagnóstico de PHP. En estos pacientes se observa que la administración exógena de PTH no es capaz de corregir la hipocalcemia ni aumentar la fosfatasa y la excreción de AMPc urinario<sup>16-18</sup>. Si bien no contamos con las herramientas para realizar este estudio en nuestros pacientes, los datos clínicos y bioquímicos (hipocalcemia, hiperfosfatemia y PTH elevada) son fuertemente sugestivos y apoyan el diagnóstico de PHP. Además, el hallazgo de una reabsorción tubular de fosfato aumentada en 4 de 5 pacientes refleja claramente una resistencia renal a la acción fosfática de la PTH y apoya aún más este diagnóstico.

La identificación de la mutación en el gen GNAS confirma el diagnóstico. Desafortunadamente este análisis no pudo ser realizado en nuestra población.

En el hueso, la PTH induce una rápida excreción de calcio de la matriz ósea actuando en forma directa en el osteoblasto el cual produce factores de diferenciación como el Rank-L y osteoprotegerina que actúan en los osteoclastos reabsorbiendo hueso y liberando minerales a la circulación. La resistencia a la PTH a nivel óseo es un tema que permanece aún controvertido. Se ha descrito que existe una sensibilidad ósea en la mayoría de los pacientes con PHP sea cual fuere el tipo de resistencia ó fenotipo<sup>19,20</sup>. En nuestros pacientes, el hallazgo de aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina en 6 pacientes, osteopenia radiológica en 5 y osteólisis en 2 avalarían esta hipótesis.

Como mencionamos en la introducción, el PHP 1a se manifiesta cuando la mutación con pérdida de función de la  $Gs\alpha$  ocurre cuando es heredado de la madre, mientras que el PPHP, sin evidencias de resistencias hormonales, ocurre cuando la misma mutación es heredada del padre<sup>21-23</sup>. Este patrón de herencia es consistente con el silencia-

miento parcial o total tejido-específico del alelo paterno de  $Gs\alpha$ . El imprinting o silenciamiento es un fenómeno epigenético que ocurre durante la gametogénesis y se mantiene a través del desarrollo. En el caso de la  $Gs\alpha$ , el silenciamiento tejido-específico del alelo paterno hace que el materno sea primariamente expresado en los tejidos que son target hormonales (túbulos renales proximales, tiroides, hipófisis y gonadas). Los diferentes fenotipos resultan entonces de una combinación tejido específico de haploinsuficiencia e imprinting paterno (expresión exclusiva del alelo materno). Los defectos funcionales (PHP 1a) sólo se encuentran en pacientes donde la actividad  $Gs\alpha$  está sujeta a silenciamiento del alelo paterno y son haploinsuficientes (un alelo normalmente es suficiente) mientras que el fenotipo AHO (PPHP) resulta en células que son haploinsuficientes pero no silenciadas (ambos alelos son normalmente expresados).

La  $Gs\alpha$  se expresa en casi todas las células y juega un rol esencial en múltiples procesos fisiológicos mediando la acción de muchas hormonas. El crecimiento y la liberación hormonal en muchas glándulas endocrinas es estimulado por la activación de las vías  $Gs\alpha$ -AMPc y han sido descritas otras resistencias hormonales en este síndrome además de la PTH.

En todos los pacientes se estudió el eje hipofiso-tiroideo, hallándose resistencia a la TSH en 12 niños. El test de TRH se realizó sólo en los pacientes que tenían valores de TSH por debajo del límite superior normal. Casi todos los pacientes con PHP tipo la presentan niveles séricos de TSH elevados, compatibles con la resistencia hormonal. Esto facilita el diagnóstico de PHP en los recién nacidos. Algunos autores han sugerido descartar la presencia de PHP en niños con hipotirodismo y calcinosis cutis. La mayoría de los pacientes descritos en la literatura con PHP presentan resistencia a la TSH. Esta resistencia es generalmente leve y está acompañada de niveles periféricos de hormonas tiroideas normales o ligeramente disminuidos y anticuerpos antitiroideos no reactivos. Debido a la falta de acción de la TSH sobre la glándula tiroidea, no suele observarse bocio. En muchos pacientes puede observarse la falta de aumento del AMPc en respuesta a la TSH<sup>24</sup>.

Si bien la baja talla forma parte del fenotipo OHA, la alteración del ritmo de crecimiento en estos pacientes sugiere un déficit de secreción de GH (25-27). Seis niños fueron evaluados hallándose deficiencia de GH en 4 de ellos. La vía GHRH- $Gs\alpha$ -AMPc-PKA estimula la liberación de GH en el somatotropo por la fosforilación de elemento de respuesta al AMPc y la inducción de factores de transcripción específicos. En el PHP 1a se han

reportado un amplio espectro de reserva de GH, desde la suficiencia a la insuficiencia por resistencia a la acción del factor liberador. La deficiencia de GH no sería la única causa de la baja talla en estos pacientes. Es posible un defecto en el mecanismo que involucra la señal mediada por  $G_{\alpha}$  en el cartilago de crecimiento. Se ha mostrado que el péptido relacionado con la PTH (PTHrP) y el receptor de PTH/PTHrP juegan un rol esencial en el desarrollo esquelético y en la formación ósea endocondral. La resistencia al PTHrP acelera la diferenciación terminal de los condrocitos llevando a la fusión prematura de los cartílagos y a la baja talla.

La resistencia gonadotrófica es difícil de evaluar en la etapa prepuberal, por lo que no se pudo definir en la mayoría de nuestros pacientes. Sin embargo en 2 pacientes púberes estudiados, se halló resistencia a las gonadotrofinas. La función gonadal es altamente influenciada por la actividad  $G_{\alpha}$ . La evidencia clínica de hipogonadismo es común en pacientes con PHP 1a, particularmente en mujeres y se manifiesta sobre todo por amenorrea primaria o secundaria, oligomenorrea o infertilidad. La base del hipogonadismo es la resistencia ovárica a la acción de FSH y LH. Esta resistencia suele ser parcial, permitiendo un desarrollo folicular relativamente normal que produce niveles de estrógenos adecuados para el feed-back, pero insuficiente para mantener una ovulación normal.

Se ha reportado que el alelo paterno también puede ser expresado en forma variable en la tiroides, en la hipófisis y en las gónadas lo que permitiría alguna producción de  $G_{\alpha}$  pudiendo explicar los cuadros de resistencias leves e incompletas.

La frecuencia de obesidad también fue elevada en nuestra serie. La causa de la obesidad en estos pacientes no se conoce. Entre los mecanismos involucrados se ha descrito resistencia a la acción lipolítica de las catecolaminas y aminas  $\beta$  adrenérgicas en los adipocitos y resistencia a la leptina. Este último mecanismo estaría relacionado al imprinting hipotalámico del receptor de melanocortina tipo 4, el cual, acoplado a la actividad de la proteína G, media los efectos centrales de la leptina sobre la saciedad. La obesidad es característica en el PHP tipo I a y en el PPHP. Sin embargo, en una serie de 53 pacientes se ha observado que la obesidad severa es un hallazgo más prominente en pacientes con PHP tipo 1a, sugiriendo un imprinting paterno en el desarrollo de la misma<sup>28</sup>. La deficiencia de GH también podría contribuir a la obesidad de estos pacientes.

La etiología del retraso mental no estaría completamente explicada por la hipocalcemia, el hi-

potiroidismo, o la resistencia central a la calcitonina. El intelecto podría también estar afectado por bajos niveles de AMPc en las células neurosensoriales.

El tratamiento del PHP se basa en la administración de derivados de la vitamina D, la hormona 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol) que restaura los valores de la calcemia, siendo a veces necesario un suplemento de calcio adicional. Este tratamiento beneficioso para los pacientes, requiere de un estricto y periódico monitoreo de los niveles de calcemia y calciuria a fin de evitar consecuentes calcificaciones extraesqueléticas y nefrocalcinosis. La dosis, que se disminuye transitoriamente en el caso de hipercalcemia, se suspende en caso de hipercalcemia. En nuestros pacientes que siguieron los controles periódicamente y no discontinuaron el tratamiento, la regularización del calcio y fósforo séricos se observó en 1 mes y los valores se mantuvieron estables durante el seguimiento. Sin embargo, uno presentó hipercalcemia leve y asintomática, y en 11 pacientes se observó aumento de calcio urinario constatándose episodios de hipercalcemia. Asimismo, tras la normalización de la calcemia, a menudo los niveles séricos de PTH se mantuvieron elevados, lo que es deletéreo por su acción en el hueso.

En el caso de detectarse otras resistencias hormonales, los pacientes deben recibir terapéutica hormonal sustitutiva cuando esté indicada.

Los controles por lo tanto deben ser periódicos y la medicación valorada según el laboratorio.

## CONCLUSION

El PHP es una entidad heterogénea en la cual los signos clínicos y bioquímicos orientan fuertemente al diagnóstico.

El tratamiento con derivados de la vitamina D es beneficioso para los pacientes, la tolerancia a la medicación es excelente, y deben ser controlados periódicamente calcemia y calciuria.

El diagnóstico temprano, la detección oportuna de resistencias hormonales asociadas y el control periódico de los pacientes, son de relevancia para promover el crecimiento y disminuir las secuelas de la hipocalcemia en los pacientes afectados.

## REFERENCIAS

1. Albright S, Burnett CH, Smith PH. Pseudohypoparathyroidism - an example of the Seabright-Bantam syndrome. *Endocrinology* 1942; 30:922-932.
2. Shima M, Nose O, Shimizu K, Seino K, Yabuuchi H, Saito T. Multiple associated endocrine abnormalities in a patient with pseudohypoparathyroidism type Ia. *Eur J Pediatr* 1988;147:536-538.
3. Kerr D, Hosking J. Pseudohypoparathyroidism: clinical expression of PTH resistance. *Q J Med* 1987; 65: 889-894.

4. Linglart A, Carel JC, Garabedian M, Lè 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;87:189-197.
5. Gelfand I, Eugster E, DiMeglio L. Presentation and clinical progression of pseudohypoparathyroidism with multi-hormone resistance and Albright hereditary osteodystrophy: a case series. *J Pediatr* 2006; 149:877-80.
6. Shalitin S, Davidovits M, Lazar L, Weintrob N. Clinical heterogeneity of pseudohypoparathyroidism: from hyper- to hypocalcemia. *Hormone Res* 2008;70:137-144.
7. Levine M, Downs R, Moses A, Breslau N, Marx S, Lasker R, Rizzoli R, Aurbach G, Spiegel A. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. *Am J Med* 1983; 74: 545-556.
8. Narang M, Salota R, Sachdev SS. Neonatal pseudohypoparathyroidism. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 97-98.
9. Sociedad Argentina de Pediatría. Criterios de diagnóstico y tratamiento. *Crecimiento y desarrollo*.1986.
10. [www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)
11. Chaler E., Belgorosky A, Maceiras M., Mendioroz M, Rivarola MA: Between-assay differences in serum GH measurements: importance in the diagnosis of GH deficiency in childhood. *Clin Chem* 2001. 47:1735-1738.
12. Gruneiro de Papendieck L, Iorscansky S, Rivarola MA, Henrich JJ, Bergada C. Patterns of TSH response to THR in children with hypopituitarism. *J Pediatr* 1982; 100:387-392.
13. Ranke M. Functional endocrinology diagnostics in children and adolescents. Germany, 1992.
14. Garabedian M, Holick HF, Deluca HF, Boyle IT. Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69:1673-6.
15. Breslau NA, Weinstock RS. Regulation of 1,25(OH)<sub>2</sub>D synthesis in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Amer J Physiol* 1988; 255: E730-736.
16. Ellsworth R, Howard JE. Studies on the physiology of the parathyroids glands. VII. Some responses of normal human kidneys and blood to intravenous parathyroid extract. *Bull Johns H opkins Hosp* 1934; 55:296-317.
17. Mallette LE, Kirkland JL, Gagel RF, Law WM. Synthetic human parathyroid hormone (1-34) for the study of pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:964-972.
18. Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3'5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1969; 48:1832-1844.
19. Breslau NA, Moses AM and Pak CYC. Evidence for bone remodeling but lack of calcium mobilization response to parathyroid hormone in pseudo-hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:638-44.
20. Wemeau JL, Duquesnoy B, Grimbert I et al. Sensibilité de l'os à la parathormone dans le pseudohypoparathyrodie de type 1. *Ann Med Interne* 1986; 137: 220-225.
21. Davies A J and Hughes HE. Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1993; 30: 101-103.
22. Wilson LC, Oude-Luttikhuis MEM, Clayton PT, et al. Parental origin of G $\alpha$  gene mutations in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1994; 31: 835-839.
23. Weinstein L, Yu S, Warner D and Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 2001; 22:675-705.
24. Mallet E, Carayon P, Amr S et al. Coupling defect of thyrotropin receptor and adenylate cyclase in a pseudohypoparathyroid patient. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:1028-1032.
25. Germain-Lee E. Short stature, obesity and growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type Ia. *Ped Endocrinol Rev* 2006; 3:318-326.
26. Kaji M, Umeda K, Ashida M, Tajima T. A case of pseudohypoparathyroidism type Ia complicated with growth hormone deficiency: recovery of growth hormone secretion after vitamin D therapy. *Eur J Pediatr* 2001; 160:679-681.
27. Stirling HF, Barr DGD, Kelmar CJH. Familial growth hormone releasing factor deficiency in pseudohypoparathyroidism. *Arch Dis Child* 1991; 66:533-535.
28. Long D, McGuire S, Levine M, Weinstein L, Germain-Lee E. Body mass index differences in pseudohypoparathyroidism type Ia versus pseudopseudohypoparathyroidism may implicate paternal imprinting of G $\alpha$ s in the development of human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1073-1079.