

## PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO HEREDITARIO U OSTEODISTROFIA HEREDITARIA DE ALBRIGHT. A PROPOSITO DE DOS CASOS

Nerea Sarrion Sos (1), Laura Martínez Sebastián (1), José Juan Alcón Saez (2),  
Guiomar Pérez de Nanclares (3), Nelson Orta Sibú (4)

Recibido: 28/3/2017  
Aceptado: 15/8/2017

### RESUMEN

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) incluye un grupo heterogéneo de entidades poco frecuentes en la infancia relacionadas con alteraciones genéticas y epigenéticas en el locus de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (GNAS). Fue uno de los primeros síndromes de resistencia hormonal descritos y está caracterizado por una resistencia a la acción de la paratohormona (PTH), y en ocasiones a otras hormonas. Esto condiciona una serie de trastornos metabólicos y analíticos entre los que destaca la alteración en el metabolismo fosfo cálcico. Además, puede ir asociado a un fenotipo característico consistente en talla baja, obesidad central, cuello corto, cara redondeada y braquidactilia, que se conoce como osteodistrofia hereditaria de Albright, junto con calcificaciones subcutáneas y retraso mental.

En el presente trabajo se presentan dos casos de PHP con sus características clínicas, bioquímicas, metabólicas y genéticas. Se realiza actualización sobre la entidad.

**Palabras clave:** pseudohipoparatiroidismo, resistencia a hormona paratiroidea, osteodistrofia de Albright

### PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM OR ALBRIGHT HEREDITARY OSTEODISTROPHY DISEASE. REPORT OF TWO CASES

### SUMMARY

Pseudohypoparathyroidism (PHP) includes a heterogeneous group of rare diseases in infants, related to genetic and epigenetic alterations at the locus of the stimulatory G protein alpha subunit (GNAS). It was one of the first described syndromes of hormonal resistance, characterized by resistance to parathyroid hormone (PTH) action, and eventually to other hormones, which induces a chain of metabolic events such as the alterations of phospho-calcium metabolism. Moreover, it can be associated to a characteristic phenotype of short stature, central obesity, short neck, round face and brachydactylia, known as hereditary osteodystrophy disease or Albright disease, which is frequently associated with subcutaneous calcifications and mental retardation.

We present two cases of PHP with its clinical, biochemical, metabolic and genetic characteristics. An update on the entity is described.

Key words: pseudohypoparathyroidism, parathyroid hormone resistance, Albright osteodystrophy disease

## INTRODUCCIÓN

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) se define como un grupo heterogéneo de enfermedades raras, con una prevalencia estimada de 0.79 por 100.000 habitantes, que presentan un amplio espectro de expresión fenotípica, relacionadas con alteraciones genéticas o epigenéticas en el locus GNAS, situado en el cromosoma 20q13. Se trata de una región sometida al fenómeno de impronta; por ello, en función del tipo de alteración o el origen de la misma, la manifestación clínica será

diferente. Así, podemos encontrar mutaciones en el alelo paterno, mutaciones en el alelo materno e incluso alteraciones en el patrón de metilación del locus GNAS. (1,2). La resistencia periférica a la paratohormona (PTH) constituye la alteración más típica y evidente de esta entidad, y nos permite orientar el diagnóstico, presentando de forma característica hipocalcemia, hiperfosforemia y elevación de la PTH. Las acciones de la PTH se ejercen sobre diferentes órganos: en el hueso estimula la resorción ósea aumentando el calcio plasmático, sobre el riñón estimula la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal e inhibe la del fósforo en el proximal, estimulando, además, la síntesis del metabolito más activo de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, y sobre el intestino incrementa la absorción de calcio y fosfato.

En el PHP la resistencia a la PTH afecta principalmente al hueso y al riñón, aunque también puede asociarse con resistencia a la hormona estimulante de la tiroides (TSH), factor liberador de la hormona del crecimiento (GHRH), calcitonina (CT) u otras hormonas que median sus acciones a través de receptores acoplados a G $\alpha$  (3,4). Así, ante un paciente con una alteración en el metabolismo fosfo-cálcico en el que se demuestre hipocalcemia con hiperfosforemia y elevación de la PTH, y sobre todo si además asocia un fenotipo característico

- (1) Residente de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Valencia. España.
- (2) Pediatra. Profesor Asociado. Universidad de Valencia. Sección Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Valencia. España.
- (3) Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, OSI Araba-Hospital Universitario, Vitoria-Gasteiz, Álava, España.
- (4) Pediatra. Nefrólogo. Profesor Titular. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela. Profesor Visitante. Hospital General Universitario. Valencia. España

Autor de correspondencia:  
Nelson Orta Sibú: nelsonortal1@yahoo.com

con obesidad central, facies redondeada, talla baja y calcificaciones subcutáneas o que presente alteraciones en alguno de los ejes hormonales, se debe pensar en esta entidad (4). Se presentan a continuación 2 casos que cumplen criterios clínicos-analíticos de PHP junto con un fenotipo compatible con osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), en los que además se ha confirmado el diagnóstico mediante estudio genético.

### CASO CLÍNICO 1

Paciente varón de 13 meses remitido a la consulta de endocrinología pediátrica, por su pediatra de atención primaria, por hipotiroidismo subclínico (TSH de 13,8  $\mu$ UI/ml con T4 libre normal). Antecedentes perinatales: se trató de un embarazo controlado sin patología, con un parto a término, con un peso al nacimiento de 3360 g y talla de 50 cm. Alimentado con lactancia artificial desde el nacimiento, con introducción de la alimentación complementaria a los 5 meses. Curva de peso en p90-97 desde el nacimiento con talla en p15-50, aunque con claro aumento de la curva de peso desde los 6 meses. Destaca en sus antecedentes familiares varios miembros de la rama paterna con antecedentes de hipotiroidismo no inmune, entre ellos el padre, diagnosticado a los 29 años y en tratamiento sustitutivo, afecto también de obesidad. No antecedentes de interés en rama familiar materna. A la exploración física presentaba un peso de 14,67 kg (+3,3 DE), talla de 75 cm (0 DE). Fenotipo caracterizado por macrosomía, cara redondeada y cuello corto. Tras la visita inicial se solicita nueva analítica sanguínea (TSH 19,4  $\mu$ UI/ml) con normalidad en el resto de los parámetros bioquímicos, incluido Ca/P y ecografía tiroidea y se dan recomendaciones dietéticas. Dado los valores elevados mantenidos de TSH, y aún en ausencia de marcadores autoinmunes, se decide iniciar tratamiento con levotiroxina. En la tabla 1 se muestran los resultados analíticos obtenidos durante su seguimiento.

El paciente presenta un fenotipo característico (obesidad central, facies abotagada y cuello corto) así como la aparición durante su seguimiento de lesiones cálcicas subcutáneas en diferentes localizaciones y retraso psicomotor asociado. A los 22 meses de edad, ya con el diagnóstico de sospecha, se solicita analítica sanguínea que muestra hipocalcemia leve (previamente normal) con fósforo normal y con el resto de iones normales. Se solicita nuevo control 2 meses después, donde presenta hipocalcemia (Ca 8,1 mg/dl (VN:8,8-10,8 mg/dl) con hiperfosforemia (P: 7,2 mg/dl (VN: 4-7), PTH: 584 pg/ml (VN 12-88), 25 OH Vitamina D 32,3 ng/ml (normal >30), proteínas séricas, magnesio sérico y función renal normales, incluyendo el calcio urinario. Con estos hallazgos y ante sospecha de pseudohipoparatiroidismo se inicia tratamiento con Calcitriol (1,25 OH Vitamina D) iniciando dosis diaria de 0.05 mcg/Kg peso, con el objetivo de mantener los niveles de calcio dentro de rango normal-bajo y evitar la hipercalciuria y la resorción ósea

debido a los niveles elevados de PTH. Se solicita serie ósea, incluyendo radiografía de mano izquierda sin encontrar alteraciones significativas (ni siquiera braquidactilia) y Resonancia Magnética (RM) cerebral descartándose calcificaciones intracraneales u otras alteraciones. Se realiza estudio genético en el paciente, presentando la alteración más frecuente conocida, en heterocigosis, consistente en la delección de 4pb en el exón 7 (c.568\_571delGACT). Se amplía estudio a los familiares con resultado negativo de la mutación, lo que sugiere que la alteración del paciente sea de novo. La evolución posterior es favorable con normalización de los parámetros analíticos (manteniendo leve elevación de la PTH).

### CASO CLÍNICO 2

Paciente varón de 11 meses, diagnosticado de hipotiroidismo congénito, remitido a la consulta de endocrinología pediátrica para continuar seguimiento clínico. Antecedentes familiares sin interés. Diagnosticado, mediante despistaje metabólico neonatal, con TSH máxima a los 20 días de vida de 19,9  $\mu$ UI/ml. Se inició tratamiento con levotiroxina a los 21 días de vida, siendo la última analítica de control a los 9

TABLA 1. CASO 1: DETERMINACIONES ANALÍTICAS Y TRATAMIENTO

Edad	TSH (uUI/mL)	T4L (ng/dl)	Calcio (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	25OH VitD (ng/ml)	PTH (pg/ml)	Tratamiento
13 meses	19,40	0,59	10	6			Levotiroxina
18 meses	1,8	0,9					Levotiroxina
22 meses	6,19	0,79	9,7		22,6		Levotiroxina
2 años	4,3		8,6	6,6	32,3		Levotiroxina
2 años y 2 meses			8,1	7,2		584	Levotiroxina + 1,25 OH Vitamina D
2a y 10 m	0,7		9,2	6,8	19,3	323	Levotiroxina + 1,25 OH Vitamina D
3ª y 2m	4,57		9,6	5,6	27,6	155	Levotiroxina + 1,25 OH Vitamina D + Calcio
3ª y 6m	2,89		9,7		32,8	32,8	Levotiroxina + 1,25 OH Vitamina D + Calcio

Valores normales: Tirotropina (TSH) [0.34 - 5.6  $\mu$ UI/mL], T4libre (0.54 - 1.24 ng/dl), Calcio (8.8 - 10.8 mg/dl), Fósforo (4.0 - 7.0 mg/dl), 25 hidroxil vitamina D (>30 ng/ml), PTH (12-88 pg/ml)

TABLA 2. CASO 2: DETERMINACIONES ANALÍTICAS Y TRATAMIENTO

Edad	TSH (uUI/mL)	T4L (ng/dl)	Calcio (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	25OH VitD (ng/ml)	PTH (pg/ml)	Tratamiento
48hdv	17,7						
15ddv	18,5						Levotiroxina 25 mcg/día
20 ddv	19,9	0,84					Levotiroxina 25 mcg/día
8meses	6,66	1,03					Levotiroxina 25 mcg/día
12meses	4,22						Levotiroxina 25 mcg/día
15meses	4,87		8,1	7,7		703	Levotiroxina 37 mcg/día
23 meses	4,15		6,7	7,7	23,7	601	No acude a ver resultados
27 meses	4,04		9,4	6,6		457	Levotiroxina 37 mcg/día + 1,25 OH Vitamina D

Valores normales: Tirotropina (TSH)  $\mu$ UI/mL [0.34 - 5.6], T4libre (0.54 - 1.24 ng/dl), Calcio (8.8 - 10.8 mg/dl), Fósforo (4.0 - 7.0 mg/dl), 25 hidroxil vitamina D (>30 ng/ml), PTH (12-88 pg/ml)

meses de edad con resultado de TSH de 4,94  $\mu$ UI/ml y T4L 1,43 ng/dl con una ecografía de tiroides normal. En la exploración física presenta percentil de peso >99, aspecto macrosómico sin hipertrofia ni macroglosia. Refiere curva de peso > p99 con talla en p50 a pesar de una aparente adecuada alimentación. Presentaba adecuado desarrollo psicomotor, con sedestación independiente y bipedestación con ayuda sin marcha. Se solicita analítica tras la primera visita (Tabla 2) con una TSH 6.69  $\mu$ UI/ml, T4L 1,03 ng/dl y anticuerpos microsomales negativos (1.5 UI/mL), ajustándose la dosis de levotiroxina. A los 16 meses se objetiva retraso en el desarrollo psicomotor, no habiendo alcanzado todavía una deambulación independiente.

Ante cuadro clínico de obesidad con fenotipo característico, junto a hipertirotrópinemia se solicita nueva analítica con metabolismo Ca/P. La analítica es extraída pero no acude a la cita prevista, por lo que los resultados son revisados 8 meses después (a los 2,3 años de edad cronológica). Presenta hipocalcemia de 8,1 mg/dl (VN: 8,8-10,8) junto a hiperfosforemia de 7,7 mg/dl (VN: 4-7) y PTH de 703 pg/ml (VN: 12-88), con un estudio de lípidos normal y TSH en valores dentro de la normalidad, cifras que se confirman previo al inicio del tratamiento, con calcemia de 6.7 mg/dl (calcio corregido por albúmina de 6.1 mg/dl), fósforo de 7.7 mg/dl con PTH de 601 pg/ml y 25 OH Vitamina D de 23.7 ng/ml. Rx de mano izquierda sin alteraciones relevantes y no es posible definir braquidactilia. La madre refiere aparición de lesión cutánea en brazo derecho, compatible con osteoma cutis, sin detectarse alteraciones clínicas en las manos ni en los pies. Ante la sospecha de PHP se solicita estudio genético y se inicia tratamiento con Calcitriol 0,05 mcg/Kg/día y carbonato cálcico por vía oral. Se realiza estudio genético en el paciente, presentando una alteración en el exón 13 consistente en una duplicación del nucleótido timina en la posición 111 del transcrito (c.111dupT), cuyo transcrito mutado generaría una proteína con un codón de parada prematuro en el aminoácido 371 (pE371\*), mutación no descrita previamente. Se amplía estudio a familiares, confirmando dicha alteración en heterocigosis en el estudio materno. Tras el inicio del tratamiento, se realiza RM cerebral, sin calcificaciones intracraneales. Por otra parte se objetiva normalización de las cifras de Ca y P persistiendo cifras de PTH discretamente elevadas.

## DISCUSIÓN

El pseudohipoparatiroidismo es un trastorno hereditario y poco frecuente, cuya manifestación principal es la presencia de niveles elevados de PTH junto a hipocalcemia-hiperfosforemia, en ausencia de insuficiencia renal, a causa de una resistencia periférica a la PTH. Puede estar asociado a un fenotipo característico y a otras resistencias hormonales, siendo las más frecuente la TSH (5). La transmisión de la enfermedad es autosómica dominante,

pero su expresividad es variable. El PHP está causado por alteraciones en el locus GNAS. Los genes que codifican la proteína G $\alpha$  se sitúan en el locus GNAS del brazo largo del cromosoma 20 (20q13.2-13.3). Esta proteína G estimuladora (Gs) tiene como función transmitir señales desde los receptores de la superficie celular hasta los efectores intracelulares que generan segundos mensajeros (AMPc). Son muchas las hormonas que usan receptores acoplados a la proteína G $\alpha$  y adenilato ciclasa para generar AMPc, entre ellas la PTH, las hormonas tiroideas y las gonadotropinas; de ahí que puedan afectarse diferentes ejes hormonales (6,7).

El gen GNAS es un gen improntado, esto quiere decir que se puede expresar de forma diferente según se herede del padre o de la madre. Las mutaciones de GNAS presentan un fenómeno de impronta paterno tejido-específico (solo es funcional el alelo materno). La resistencia a la hormona se desarrolla sólo cuando la mutación en G $\alpha$  se hereda de la madre; mientras que el fenotipo OHA se manifiesta cuando la mutación G $\alpha$  se hereda de cualquiera de los dos progenitores (Figura 1). Por tanto, en función del origen de la mutación, las manifestaciones clínicas pueden ser diferentes: Si el origen es materno será en forma de PHP con resistencia a la PTH asociado o no a otras resistencias hormonales, con o sin OHA. Si la mutación proviene del padre, será en forma de pseudopseudohipoparatiroidismo, (PPHP), en el que se presenta únicamente el fenotipo de OHA sin resistencia hormonal. La madre del segundo paciente presenta este último fenotipo, con normalidad en el estudio hormonal, pero portadora de la misma mutación. El fenotipo característico se conoce como OHA, que se manifiesta clínicamente con talla baja, obesidad central, cara redonda (cara de luna llena), cuello corto y braquidactilia (siendo característicos el 4º y 5º meta-

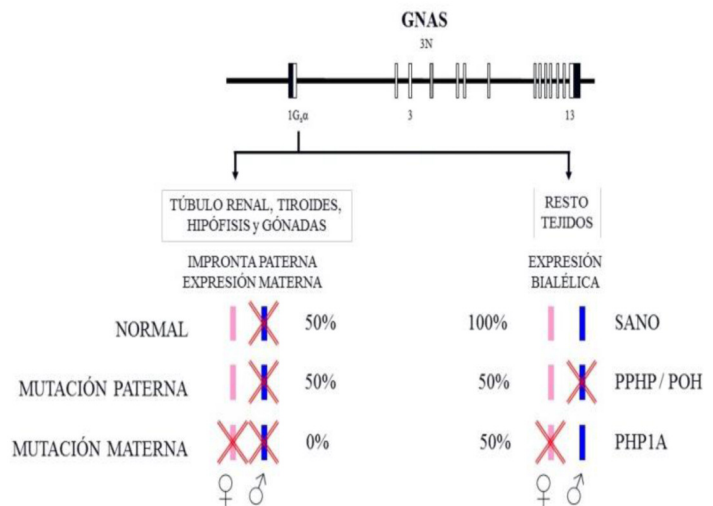


Figura 1 Pseudohipoparatiroidismo hereditario u Osteodistrofia Hereditaria de Albright.

La resistencia a la PTH se desarrolla cuando la mutación en G $\alpha$  se hereda de la madre; mientras que el fenotipo OHA se manifiesta cuando la mutación G $\alpha$  (GNAS) se hereda de cualquiera de los dos progenitores.

carpianos cortos, cuadro clínico muy florido descrito por Albright y publicado como artículo pionero hace más de siete décadas (8).

Los dos casos descritos presentan el cortejo de manifestaciones clínicas descrito, excepto braquidactilia evidente, lo cual puede deberse a la edad de los pacientes, por lo cual es pertinente seguimiento longitudinal a medida que avanzan en edad y crecimiento y desarrollo. La mayoría de los pacientes con OHA también presentan calcificaciones y osificaciones subcutáneas e intracraneales y retraso mental (7,9-12) tal y como se demuestra, desde la primera infancia, en los 2 pacientes descritos. La braquidactilia consiste en el acortamiento de los 3, 4° y 5° metacarpos y la falange distal del 1 dedo es, junto con las calcificaciones subcutáneas, la característica más específica del fenotipo OHA. Sin embargo, en un porcentaje importante de pacientes puede no ser demasiado evidente, debiendo tenerse en cuenta además que este acortamiento en ocasiones no es visible hasta los 6 años de edad, tal y como ocurre en los dos casos de este reporte.

La densidad mineral ósea habitualmente es normal. La talla baja es habitualmente descrita en pacientes adultos, dado que la mayoría de los niños con PHP presentan una talla normal hasta que sufren un cierre rápido y prematuro de las epífisis óseas entre los 10 y los 15 años, debido tanto a la haploinsuficiencia de  $GS\alpha$  que afecta a la señalización de la PTH/PTHrP en los condrocitos, como a la resistencia a la GHRH. Es por esto que la talla debe ser monitorizada de forma cercana, especialmente en épocas de gran crecimiento como es al inicio de la pubertad, realizando las pruebas necesarias si se considera que pueda haber un defecto hormonal en el eje GHRH/GH/IGF1. El retraso mental suele estar presente en grado variable en los pacientes con OHA y PHP1A. Aunque la frecuencia no está establecida parece tener una prevalencia de 27% en adultos y hasta 64% en población pediátrica. Su posible correlación con la existencia de calcificaciones intracraneales, grado y momento de aparición de la hipocalcemia y la coexistencia de otros déficits hormonales en el PHP1A, está todavía por dilucidar. La obesidad parece estar más relacionada con PHP1A que con OHA. Estudios experimentales sugieren que puede ser consecuencia de los efectos directos de las alteraciones en  $GS\alpha$  a nivel de los centros del hambre/saciedad hipotalámicos. Se ha demostrado que  $GS\alpha$  está sometido a fenómeno de "imprinting" en el núcleo paraventricular del hipotálamo, siendo capaces las mutaciones maternas de alterar la estimulación del gasto energético mediada por melanocortinas, aumentando así la ingesta y desarrollo de obesidad. (5,8,13)

La clasificación del pseudohipoparatiroidismo se basa en el fenotipo y en la respuesta de AMP cíclico a la administración de PTH exógena pudiendo distinguir 2 grandes tipos, el PHP-I en el que encontramos una respuesta disminuida del AMPc y PHP-II en el que esta respuesta está conservada, sin embargo la fosfatasa es también deficiente, lo cual indica un defecto distal a la generación del AMPc. (13). Dentro del tipo

I, podemos distinguir 3 subtipos en función de la resistencia a la PTH, la asociación o no de fenotipo OHA y de otros déficits enzimáticos. El diagnóstico de PHP-Ia asocia a la resistencia a la PTH otras resistencias hormonales y fenotipo OHA. Además presenta una deficiencia parcial (alrededor del 50%) en la actividad de  $Gs\alpha$  en la membrana de varios tipos celulares (eritrocitos, fibroblastos, plaquetas). El tipo PHP-Ic es clínicamente idéntico al anterior, pero sin deficiencia en la actividad de  $Gs\alpha$  en experimentos in vitro. El PHP-Ib supone una resistencia a PTH aislada, sin OHA, en presencia de una actividad normal de  $Gs\alpha$ . En PPHP está presente el fenotipo conocido como OHA, sin resistencia a la PTH (con una respuesta normal del AMPc urinario tras la administración de PTH exógena) ni alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico en los análisis de laboratorio (Tabla 3), coexistiendo habitualmente con pacientes con PHP1A en la misma familia

Recientemente la Red Europea de PHP ha propuesto una nueva clasificación que engloba todos los defectos relacionados con las alteraciones inactivantes de la señalización de la paratohormona (inactivating PTH/PTHrP signalling disorder, con acrónimo en inglés, iPPSD) categorizándolos según el defecto genético o epigenético responsable (14) (Tabla 4). El tratamiento para el PHP a largo plazo pretende controlar el metabolismo fosfo-cálcico que se altera debido a la resistencia a la PTH, por lo que se basa en la administración de calcio y vitamina D para mantener una calcemia adecuada, evitar la hipercalcemia y evitar la resorción ósea por aumento de la PTH. En niños el tratamiento consiste en la administración de la 1 $\alpha$ -hidroxi Vitamina D (Calcitriol o alfacalcidol) ajustándose la dosis a la velocidad de crecimiento más que al peso, con dosis más elevadas durante los periodos de gran crecimiento como la primera infancia y la pubertad. Es importante tener en cuenta que no hay prácticamente riesgo de aumento en la excreción urinaria de calcio, por lo que el tratamiento con calcitriol puede ser más intensivo que en el hipoparatiroidismo. Se recomiendan suplementos de calcio (250-1000 mg en función de la edad durante el primer año de tratamiento). No existen recomendaciones en cuanto al tratamiento con 25-OH vitamina D, sugiriendo que el mantenimiento de ésta en valores normales puede ayudar al control de la enfermedad. La resistencia a la TSH en pacientes con PHP se trata con levotiroxina al igual que el resto de los hipotiroidismos. Dada la posible alteración de otras hormonas hay que llevar un control del desarrollo sexual y de la talla, así como establecer medidas dietéticas y cambios en el estilo de vida.

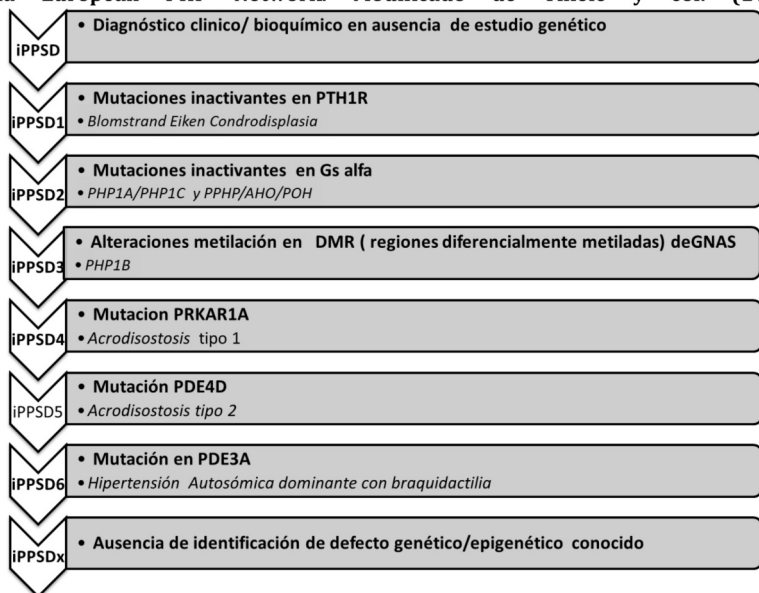
La talla baja es el resultado probablemente de la combinación de diferentes factores que incluyen sobretodo la fusión prematura de los cartilagos de crecimiento y la ausencia de estirón puberal. El hecho de que los pacientes con PPHP puedan presentar talla baja, aunque no desarrollan alteraciones endocrinológicas parece cuestionar el papel de la deficiencia de GH como responsable de la talla final en PHP1A (15). Sin embargo un estudio en niños prepuberales con PHP1A, demostró un aumento significativo de la velocidad de creci-

**TABLA 3. CLASIFICACIÓN CLÁSICA DE PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO.**

Tipo PHP	Fenotipo OHA	Ca/P séricos	PTH sérica	Resistencia hormonal	Gsa mutada (origen), función GsA	Administración exógena de PTH AMPc orina / Fosfaturia
PHP-Ia	Si	↓/ ↑	↑	PTH, TSH, FSH/LH	Si (origen materno), Función ↓	↓/↓
PPHP	Si	N/N	N	No	Si (origen paterno), Función ↓	N/N
PHP-Ib	No	↓/ ↑	↑	PTH,TSH	No Función normal	↓/↓
PHP-Ic	Si	↓/ ↑	↑	PTH, TSH, FSH/LH	Si (origen materno), (Función N)	↓/↓
PHP2	No	↓/ ↑	↑	PTH	No (Función N)	N/↓

PHP: Pseudohipoparatiroidismo; PPHP: Pseudopseudohipoparatiroidismo; OHA: Osteodistrofia hereditaria de Albright; N: Normal; PTH: Paratohormona; TSH: Hormona estimulante del tiroides; FSH: Hormona foliculoestimulante; LH: Hormona luteinizante

**Tabla 4. Representación esquemática de la nueva clasificación propuesta por la European PHP Network. Modificado de Thiele y col. (14)**



miento en estos pacientes, por lo que debe considerarse el inicio del tratamiento con GH antes de la pubertad. No obstante, se precisan estudios más amplios que puedan orientar al endocrinólogo pediátrico para el diagnóstico del déficit de GH y momento del inicio del tratamiento para alcanzar la mayor talla posible, considerando que actualmente esta indicación esta fuera de ficha técnica.

El diagnóstico diferencial de esta entidad es amplio dado que las características clínicas aparecen también en otros síndromes, por lo que el diagnóstico definitivo requiere en muchos casos de un estudio genético detallado. En ocasiones el hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D puede dar datos analíticos similares (sobre todo cuando se ha iniciado recientemente el tratamiento sustitutivo, dado que los niveles de vitamina D suelen normalizarse antes de que

los de la PTH) pudiendo dar lugar a interpretaciones erróneas. En la mayoría de los casos esto se soluciona repitiendo el estudio bioquímico pasados unos meses, confirmando la normalización de la PTH. Igualmente, en estos casos los valores de PTH no suelen estar tan elevados en los casos secundarios a déficit de vitamina D, comparados con los PHP. Así mismo existen entidades que comparten muchos de los rasgos físicos de la OHA y que deben tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial, como pueden ser, el síndrome OHA-like, causado por pequeñas deleciones en el cromosoma 2, la acrodisostosis, la braquidactilia o diferentes cuadros sindrómicos como el trico-rino-falángico (OMIM #190353) o el síndrome de Gorlin (OMIM #109400)

En conclusión, el PHP es un trastorno poco frecuente en la infancia y de herencia variable, cuya manifestación principal es la resistencia a la PTH en presencia de hipocalcemia-hiperfosforemia y en ausencia de insuficiencia renal. Puede estar asociado además a un fenotipo característico y a otras resistencias hormonales, siendo las más frecuente a la TSH. Es importante una alta sospecha por parte del pediatra ante estas manifestaciones fenotípicas con el fin de investigar a estos pacientes desde el punto de vista del metabolismo calcio/fosforo, hormonal, y otros complementarios. Así se logrará instaurar un tratamiento precoz, con el objetivo de disminuir las complicaciones a corto, medio y largo plazo que pueden desencadenar las alteraciones iónicas persistentes, que incluso pueden poner en riesgo la vida de estos pacientes. Se debe tener en cuenta que las alteraciones analíticas son en ocasiones tardías y variables en cuanto a la gravedad, por lo que ante la

sospecha clínica precisará realizar controles analíticos periódicos con el fin de detectar a tiempo la evolución de la enfermedad.

El motivo inicial de consulta en niños con PHP1 suele ser la obesidad asociada o no a un leve retraso psicomotor. En el contexto de este estudio por obesidad, la detección de un hipotiroidismo subclínico leve puede preceder a la aparición de las alteraciones fosfocálcicas y al diagnóstico definitivo. Igualmente algunos autores recomiendan monitorizar los niveles séricos de calcio, fósforo y PTH en aquellos pacientes con hipotiroidismo subclínico no filiado, sobre todo si además presentan alguna de las características clínicas descritas anteriormente. Resulta fundamental además, establecer un diagnóstico genético ya que permite dar un diagnóstico certero y un consejo genético adecuado.

## REFERENCIAS

1. Lecumberri B, Garín I, Pérez de Naclares G. Pseudohipoparatiroidismo. En: Pérez de Naclares G. y Lecumberri Editores. Enfermedades de impronta, guía de buena práctica clínica. Barcelona. AEGH Ed 2015. pp:181-222.
2. Bastepe M, Jüppner H. GNAS locus and pseudohipoparathyroidism. *Horm Res.* 2005;63(2):65-74
3. Navarro-Moreno MA, Alía-Ramos P. Metabolismo óseo. Vitamina D y PTH. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(3):199-208
4. Molinaro A, Tiosano D, Takatani R, Chrysis D, Russell W, Koscielniak N et al. TSH Elevations as the First Laboratory Evidence for Pseudohipoparathyroidism Type Ib (PHPIb). *J Bone Miner Res* 2015; 30(5):906-912
5. Mantovani G, Elli FM, Corbetta S. Hypothyroidism associated with parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31:161-173.
6. Pérez de Naclares G, Fernández-Rebollo E, Gaztambide S y Castaño L. Pseudohipoparatiroidismo: diagnóstico genético. *An Pediatr (Barc).* 2009; 70: 6-14.
7. Bosch Muñoz J, Nadal Rey G, Minguell Domingo L, Castaño González L, Soria Gili X, Solé Mir E. Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A. Presentación de un caso. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4:117-121.
8. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohipoparathyroidism: an example of Seabright-Bantam syndrome. *Endocrinology* 1942;30:922.
9. Bujana MM, Cervinia AB, Fanob V, Pierinia AM. Osteodistrofia hereditaria de Albright: presentación de tres casos clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2010;108: e24-e27
10. Salemi P, Skalamera Olson JM, Dickson LE, Germain-Lee EL. Ossifications in Albright Hereditary Osteodystrophy: Role of Genotype, Inheritance, Sex, Age, Hormonal Status, and BMI. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):158-168
11. Bastepe M. GNAS mutations and heterotopic ossification. *Bone.* 2017; 109:80-85. doi: 10.1016/j.bone.2017.09.002
12. Giménez Llort J, Villanueva Lamas, Salvia Roigés M, Rodríguez Hierro F. Pseudohipoparatiroidismo en un paciente pediátrico. *An Esp Pediatr* 1999;50:635-636.
13. Sanz-Fernández M, Muñoz-Calvo M.T, Pozo-Román J, Martos-Moreno G.A, Argente J. Aspectos clínico-radiológicos en un caso de Pseudohipoparatiroidismo Tipo 1a. Osteodistrofia hereditaria de Albright. *An Pediatr* 2015;82:439-41.
14. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordogna P, De Sanctis L et al. From pseudohipoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol* 2016;175:1
15. Mantovani G. Pseudohipoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3020-3030