



MESA REDONDA. METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Pseudohipoparatiroidismo: diagnóstico genético

G. Pérez de Nanclares^{a,b,*}, E. Fernández-Rebollo^a, S. Gaztambide^{a,b} y L. Castaño^{a,b}

^aGrupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Barakaldo, Bizkaia, España

Resumen

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) está caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia debidas a resistencia a la hormona paratiroidea (PTH). Pacientes con PHP-Ia, generalmente, presentan otras resistencias hormonales y muestran un fenotipo característico que se conoce como osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO). Este mismo fenotipo también está presente en pacientes diagnosticados de pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP), que no tienen resistencia hormonal. Por otra parte, los pacientes con PHP-Ib, presentan, preferentemente, resistencia a la PTH y no tienen fenotipo de Albright.

Desde el punto de vista genético, el PHP-I está causado por alteraciones en el gen *GNAS* o en la región 5' de este complejo *locus*, así, los pacientes con PHP-Ia presentan mutaciones en heterozigosis en cualquiera de los 13 exones codificantes de la proteína $G_{s\alpha}$, mientras que el PHP-Ib se debe a alteraciones en el patrón de metilación del *locus* *GNAS*. En algunos casos, esas pérdidas de metilación se asocian con microdeleciones en regiones situadas 5' al gen *GNAS* y que son transmitidas por la madre. El *locus* *GNAS* está sometido al fenómeno de *imprinting* y este hecho tiene consecuencias importantes a la hora de establecer un patrón de herencia y un adecuado consejo genético.

Introducción

La PTH es la principal hormona reguladora del calcio sérico, actuando en los riñones y los huesos como órganos diana a

través de su receptor PTHR1 acoplado a $G_{s\alpha}$ ¹. La secreción de PTH de la glándula paratiroidea está estrictamente regulada y aumenta en respuesta a niveles bajos de calcio en suero².

Con el fin de entender los diferentes tipos de pseudohipoparatiroidismo conviene recordar que el mecanismo de acción de la PTH se basa en su unión a un receptor de membrana que está acoplado a una proteína G (fig. 1). La proteína G estimuladora (Gs) es miembro de la familia de proteínas G, y está constituida por la subunidad α específica, que se une al nucleótido guanina del grupo GTP/GDP e interacciona con los receptores y efectores específicos, y las subunidades β y γ , que forman el complejo necesario para la activación de $G_{s\alpha}$ por los receptores^{3,4}. La función de la proteína Gs es transmitir señales desde los receptores de la superficie celular hasta los efectores intracelulares (la adenilato ciclasa en el caso de la PTH) que generan segundos mensajeros (AMPc). La causa genética de varios de los diferentes tipos de PHP, definidos con criterios clínicos, es un trastorno en la proteína $G_{s\alpha}$.

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinológicas que se caracterizan por la existencia de hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia tisular a la PTH⁵. En este desorden endocrino, según parece, la resistencia a la PTH ocurre sólo en el túbulo renal proximal, mientras que las acciones de la PTH se mantienen intactas en otros tejidos diana, como el hueso^{6,7} y el túbulo grueso ascendente⁸. Por lo tanto, los pacientes con PHP presentan reducción de las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D3^{9,10} e hipocalcemia. El nivel de fosfato sérico suele ser elevado debido a la incapacidad

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gnanclares@osakidetza.net (G. Pérez de Nanclares).

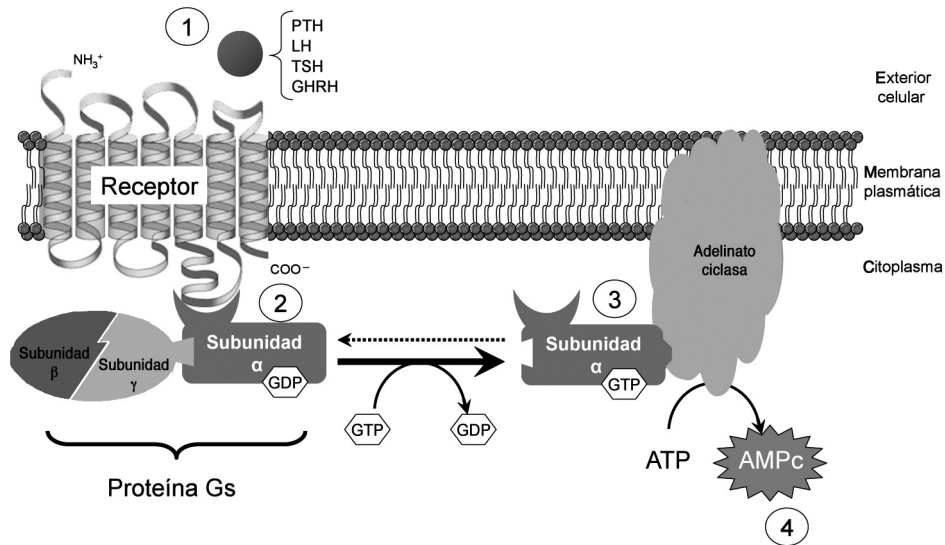


Figura 1 Esquema del mecanismo de acción de hormonas mediado por receptores acoplados a proteína Gs. La unión de la hormona a su receptor (1) provoca la activación de la subunidad α de la proteína Gs (2), que interaccionará con la adenilato ciclasa (3), produciendo la síntesis de AMPc (4), que funcionará como segundo mensajero transmitiendo la información procedente del estímulo hormonal. Tras la activación de la adenilato ciclasa, la subunidad α de la proteína Gs vuelve a su estado basal.

Tabla I

	Fenotipo	Resistencia hormonal	AMPc orina	Ca suero	P suero	Test PTH exógena		Actividad Gs α
						AMPc	P U	
PHP-Ia	AHO	PTH, TSH, FSH/LH	↓	↓	↑	↓	↓	↓
PHP-Ib	N	PTH, TSH	↓	↓	↑	↓	↓	N
PHP-Ic	AHO/N	PTH, TSH, FSH/LH	↓	↓	↑	↓	↓	N
PHP-II	N	PTH	↓	↓	↑	↑	↓	N
PPHP	AHO	N	N	N	N			N/↓

cidad de la PTH para inhibir la reabsorción de fosfatos en el túbulo renal proximal y debido a la acción intacta de resorción de la PTH en el hueso, la cual conduce a la movilización de fosfato y calcio¹¹. En pacientes con PHP, la concentración de PTH en suero es elevada, indicando que el defecto es la resistencia del órgano diana en lugar de deficiencia de PTH (hipoparatiroidismo). Debido a las funciones intactas de la PTH, en algunos pacientes con PHP, una elevada concentración de PTH puede mantener dentro de los rangos de normalidad el nivel de calcio sérico durante períodos prolongados de tiempo¹²⁻¹⁴. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes presenta, en algún momento de sus vidas, hipocalcemia asociada con manifestaciones clínicas, como espasmos musculares o convulsiones, y requieren el tratamiento con suplementos de calcio oral y de 1,25 dihidroxivitamina D¹⁵.

Desde la primera descripción de Albright et al en 1942¹⁶, el PHP se ha dividido en 2 tipos clínicos, basándose en la excreción urinaria de AMPc y fosfato tras una administración exógena de PTH. En el PHP tipo I (PHP-I) los niveles de AMPc y fosfatos son bajos, mientras que en el PHP tipo II (PHP-II) los niveles de fosfato son bajos pero el AMPc responde de forma normal¹⁷.

Hasta la actualidad sólo se han descrito unos pocos casos de PHP-II^{18,19} y la naturaleza del defecto molecular responsable de esta variante de PHP se desconoce, pero se piensa que se encuentra aguas abajo de la enzima adenilato ciclasa ya que los niveles de producción de AMPc son normales tras la administración exógena de PTH¹⁷. Por otra parte, en el PHP-I se han identificados varios subtipos (tabla I).

Estructura del gen GNAS

El gen que codifica para la proteína Gs α es el gen GNAS, situado en el locus GNAS, en el brazo largo del cromosoma 20 (20q13.2-13.3)²⁰. Estructuralmente el locus GNAS está formado por 12 exones comunes (exón 2 a exón 13 de la proteína Gs α) que se unen a uno de los 4 primeros exones alternativos. En función de qué primer exón alternativo se una a los restantes exones (2-13) y se transcriba, se producirán 4 tipos diferentes de proteínas o de transcritos (fig. 2):

- Así, el primer exón más cercano al resto del gen es el llamado exón 1 de Gs α que, al unirse a los exones restantes comunes (2-13), forma la propia proteína Gs α .

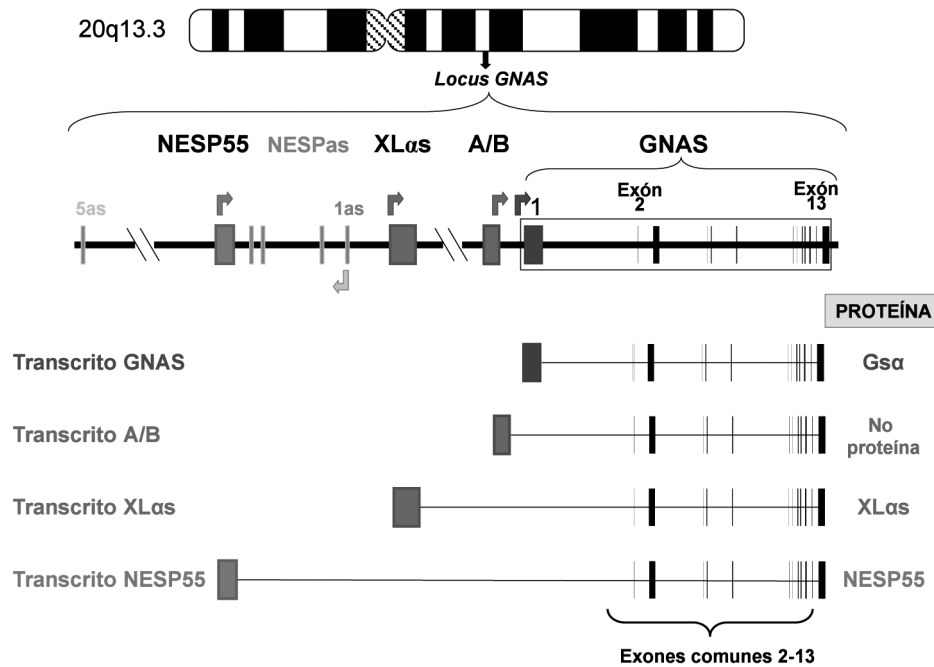


Figura 2 Organización del *locus* GNAS. Las cajas y las líneas verticales representan los exones. Entre los exones (línea horizontal) están los intrones. Las flechas indican el punto de comienzo de lectura de los 4 principales transcritos. Como puede observarse, los 4 transcritos sólo difieren en el primer exón 1 alternativo, mientras que los exones 2-13 son comunes (el dibujo es orientativo, no hemos de olvidar que en el procesamiento del ARNm se eliminan los intrones). En azul, el Exón 1 que al unirse a los exones comunes 2-13, codifica para la propia proteína Gs α ; en rojo, el exón A/B que al unirse al resto de exones comunes genera un transcrito que no codifica para ninguna proteína; en verde, el exón XL α s que al unirse a los exones 2-13 codificará para la forma larga de la proteína Gsa (XL α s); y en fucsia el exón codificante de NESP55.

- Una segunda posibilidad es que otro exón 1 alternativo, también llamado exón A/B o exón 1A, situado 2,5 kb antes del exón 1 de Gs α , se empalme con el resto de los exones comunes 2-13. En ese caso, debido a que no hay un comienzo consenso de traducción AUG en el exón A/B, se piensa que el transcrito resultante no es traducido^{21,22}.
- Una tercera posibilidad es que otro exón 1 alternativo, situado a unas 35 kb del exón 1 de Gs α , se una a los exones 2-13 dando un transcrito que codifica la proteína XL α s, una isoforma de Gs α con similares funciones pero ligeramente más larga^{23,24}.
- Por último, está el exón alternativo más alejado (a 49 kb del exón 1) que, unido al resto de los exones comunes 2-13, produce el transcrito codificante para la proteína NESP55, proteína similar a la cromogranina que se expresa en los tejidos neuroendocrinos²³.

Imprinting del locus GNAS

El *locus* GNAS y los diferentes transcritos para los que codifican (proteínas Gs α , XL α s, NESP55 y transcrito A/B) están sometidos a *imprinting* o impronta genética, por lo que el patrón de herencia del pseudohipoparatiroidismo cuando es debido a trastornos de la proteína Gs α , como veremos a continuación, estará regido por este fenómeno de *imprinting*.

Generalmente, la mayoría de los genes funcionan a través de la expresión de sus dos alelos (materno y paterno). Sin

embargo, algunos genes tienen uno de sus dos alelos inactivado o improntado o con fenómeno de *imprinting* (o sea el individuo hereda los 2 alelos, pero uno de ellos no se expresa o está inactivo). Si se trata del alelo heredado de la madre, hablamos de que ese gen sufre *imprinting* materno (en este caso, el individuo es normal solamente con la expresión genética del alelo paterno, ya que el alelo materno está inactivo) y viceversa; si el inactivo es el heredado del padre, hablaríamos de *imprinting* paterno (en este caso, el individuo es normal solamente con la expresión genética del alelo materno).

Esta expresión genética diferencial puede durar toda la vida o estar limitada a un estadio del desarrollo, y puede ser generalizado para todos los tejidos donde se expresa el gen o puede ser tejido dependiente (o sea, un gen puede mostrar su carácter improntado sólo en determinadas células, o en un tiempo concreto del desarrollo)^{25,26}. En la mayoría de los casos, el efecto *imprinting* (o inactivación de un alelo) se debe a que ese alelo está metilado (adición de grupos metilo en citosinas); en otras ocasiones, el mecanismo de *imprinting* es desconocido.

Como indicábamos anteriormente, en el caso del *locus* GNAS (y del propio gen GNAS), cada uno de los posibles transcritos (en función de que exón 1 alternativo se transcriba) presentan fenómeno de *imprinting* y esta inactivación de uno de sus 2 alelos varía según el transcrito (fig. 3). Así:

- El transcrito que procede de la unión del Exón 1 con el resto de los exones comunes (2-13), que codifica para la propia proteína Gs α , tiene *imprinting* paterno (sólo se expresa

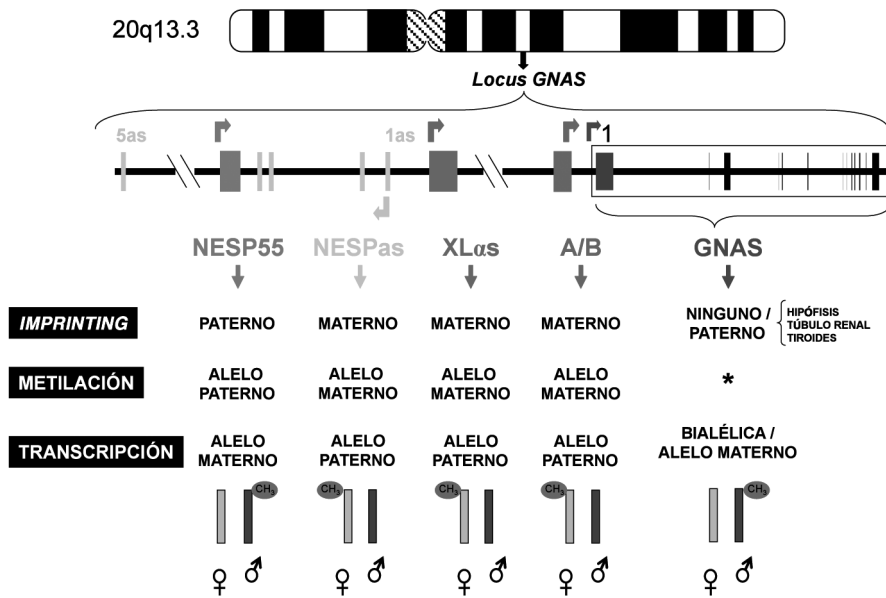


Figura 3 Patrones de imprinting del *locus GNAS*. El transcrito NESP55 tiene imprinting paterno, mientras que los exones XLαs, A/B y NESPas presentan imprinting materno en todos los tejidos. Los transcritos de Gsα se expresan bialélicamente excepto en algunos tejidos como el túbulo renal proximal, tiroideas, gónadas e hipófisis. *Se desconoce el mecanismo de imprinting del exón 1 de GNAS.

el alelo materno) en algunos tejidos (hipófisis, tiroides, gónadas y túbulo renal)^{4,27}, pero es de expresión bialélica en el resto de los tejidos. También, el transcrito NESP55 está metilado únicamente en el alelo paterno (en este caso siempre en todos los tejidos), por lo que NESP55 sólo se transcribe a partir del alelo materno²³.

- Por el contrario, el transcrito A/B tiene *imprinting* materno (está metilado el alelo heredado de la madre) en todos los tejidos y sólo se transcriben los RNAm del exón A/B del alelo paterno²². De forma similar, la proteína XLαs tiene *imprinting* materno por lo que sólo se transcribe el alelo paterno^{23,24} (fig. 3).

Según esto, si consideráramos hipotéticamente como la expresión genética de 2 alelos la equivalente al 100% (para cualquier gen), en el caso de la expresión normal de un individuo de los genes A/B, NESP55, XLαs, y en algunos tejidos también GNAS, sería del 50% (un solo alelo).

Los mecanismos que controlan los distintos patrones fisiológicos de *imprinting* en esta región del genoma no son totalmente conocidos. A partir de datos de estudios de pacientes con pseudohipoparatiroidismo (que veremos más adelante), se observa que en un área situada antes del gen GNAS (gen *STX16*) puede existir un mecanismo capaz de controlar la metilación del exón A/B, ya que deleciones de 3 kb o 4,4 kb en esa región se asocian a veces a trastornos de la metilación A/B y, consecuentemente, a pseudohipoparatiroidismo (véase más adelante). Por otra parte, y dado que los exones NESP55 y XLαs tienen *imprinting* opuesto en todos los tejidos, es posible que esta situación esté regulada de forma coordinada. En este sentido, algunos autores señalan que NESPas, un transcrito antisentido que atraviesa el exón NESP55 en dirección opuesta (fig. 3), pudiera regular silenciamiento o *imprinting* del exón de NESP55 en el alelo paterno, como ha sido recientemente

evidenciado²⁸. De hecho, como aval de esta propuesta es importante mencionar que se han descrito transcritos antisentido asociados a varios genes imprintados como posibles reguladores de dicha metilación²⁹.

Mutaciones inactivantes en Gsα y resistencia multihormonal: PHP-la y PPHP

Los pacientes con PHP tipo la (PHP-la) se definen por una resistencia multihormonal acompañada del fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO) caracterizado por cara redondeada, cuello corto, obesidad, calcificaciones subcutáneas, braquidactilia bilateral en manos y pies, y/o retraso mental.

La resistencia hormonal en los pacientes con PHP-la es debida a mutaciones inactivantes en heterocigosis que afectan a los exones codificantes del gen GNAS^{30,31}, como describieron por primera vez Pattern et al en 1990³¹. Estos resultados se correlacionan perfectamente con la observación de que todas las hormonas, cuyas acciones se ven afectadas en PHP-la, median sus acciones principalmente a través de receptores acoplados a proteína Gsα³²⁻³⁴. En los pacientes con PHP-la se han descrito mutaciones inactivantes en todos los exones codificantes, incluyendo mutaciones de cambio de sentido (*missense*), sin sentido (*nonsense*), inserciones y deleciones que modifican el lugar de empalme del pre-ARN o introducen nuevos codones de parada, e inversiones³⁵.

Dentro de las mutaciones identificadas también se incluyen deleciones constitucionales³⁶ del brazo largo del cromosoma 20, región cromosómica en la que está localizado el locus GNAS.

El pseudohipoparatiroidismo es un término acuñado por Albright et al en 1952³⁷ con el fin de describir los pacientes

que presentan los rasgos típicos de AHO, pero carecen de resistencia a la PTH. Los pacientes con P-PHP también portan mutaciones inactivantes en heterocigosis en los exones codificantes de *GNAS* y, de hecho, el P-PHP y PHP-la ocurren dentro de una misma familia^{4,38,39}. Un análisis más detallado de varias de estas familias ha puesto de manifiesto que la herencia de cada trastorno sigue un modelo de impronta, es decir, el fenotipo de la descendencia es determinado por el sexo del progenitor que transmite el defecto molecular, en lugar de por su fenotipo⁴⁰. De acuerdo con este modelo de herencia bajo el fenómeno de impronta, si el defecto genético se hereda del padre lleva a un fenotipo AHO sin resistencia a la hormona, es decir P-PHP, ya sea su padre PHP-la o P-PHP, mientras que si el defecto genético se hereda de la madre genera un fenotipo AHO y una resistencia a la hormona paratiroidea, es decir PHP-la, ya sea su madre PHP-la o P-PHP^{38,39}. En otras palabras, la resistencia a la hormona se desarrolla sólo cuando la mutación en $G_s\alpha$ se hereda de la madre, mientras que el fenotipo de AHO se desarrolla cuando la mutación en $G_s\alpha$ se hereda de cualquiera de los progenitores. Este modelo de herencia con fenómeno de impronta para la resistencia a la hormona es coherente con el modelo de impronta del locus *GNAS* y la evidencia de que $G_s\alpha$ muestra una expresión predominantemente materna en determinados tejidos como túbulo renal proximal, hipófisis y tiroides, mencionado previamente (fig. 4).

Los pacientes con PHP-la, además de los signos clínicos de resistencia a la PTH, pueden presentar un leve hipotiroidis-

mo, debido a la resistencia a la hormona estimulante del tiroides (TSH)^{3,41}, y también pueden presentar hipogonadismo y deficiencia de la hormona de crecimiento, lo que refleja la resistencia a las acciones de las gonadotropinas (Gn) y la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH)^{3,42,43}. Sin embargo, la respuesta a muchas otras hormonas que funcionan a través de receptores acoplados a proteínas G permanece intacta, como la vasopresina y aquellas que se encuentran en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal^{32,43,44}. Por lo tanto, a pesar de la importancia en la señalización de $G_s\alpha$ en la acción de diferentes hormonas, los pacientes con PHP-la sólo muestran resistencia a un número limitado de las hormonas que actúan a través de los receptores acoplados a $G_s\alpha$. Además, la resistencia hormonal se manifiesta sólo después de la herencia materna de la mutación en $G_s\alpha$. Estos hallazgos han sugerido un mecanismo para la enfermedad que involucra una expresión monoalélica de la proteína $G_s\alpha$ derivada del alelo materno en algunos pero no en todos los tejidos. En tejidos donde $G_s\alpha$ se expresa sólo o predominantemente a partir del alelo materno de *GNAS*, como el túbulo renal proximal⁴⁵, una mutación en $G_s\alpha$ provoca la pérdida casi completa de la expresión de $G_s\alpha$ cuando ésta es heredada de la madre, por lo tanto esto conduce a la resistencia a la hormona. La misma mutación en $G_s\alpha$ no afecta a su expresión en estos tejidos cuando es heredada por vía paterna y, por lo tanto, la respuesta a la hormona permanece intacta. Por otra parte, en los tejidos donde la expresión de $G_s\alpha$ es bialélica, una mutación resulta

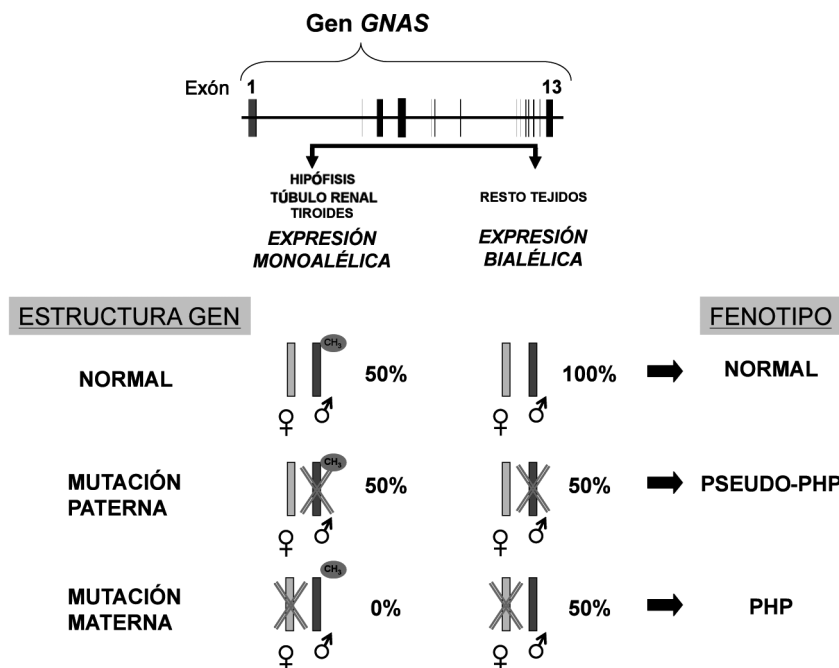


Figura 4 El gen de la proteína $G_s\alpha$ procedente del padre está sometido al fenómeno de *imprinting* en el túbulo renal proximal, tiroideas, gónadas e hipófisis y no se expresa. En el resto de tejidos la expresión es bialélica. Cuando el alelo de la madre presenta una mutación, en túbulo renal, tiroides, gónadas e hipófisis, no se expresa ningún alelo (0%), ya que el alelo paterno está inactivado por el efecto del *imprinting*, y en el resto de los tejidos como no está inactivado el alelo paterno (es expresión bialélica) se produce el 50% de la actividad. Desde un punto de vista clínico conllevará la aparición de pseudohipoparatiroidismo en la descendencia. Si es el alelo paterno el mutado, no habrá resistencia hormonal, ya que en hipófisis, tiroides, túbulo renal, etc. es el alelo mutado el que está inactivo (se mantiene el 50% de la actividad correspondiente al alelo materno) y en el resto de los tejidos, en los que debiera haber expresión bialélica un alelo está alterado por la mutación (expresión del 50%) dando un fenotipo AHO característica de pseudopseudohipoparatiroidismo.

en una reducción de la expresión de aproximadamente un 50%, con independencia del origen parental de la mutación. En la mayoría de los tejidos, esta reducción del 50% parece ser suficiente para mantener la actividad normal de transducción de la señal, como en médula renal, donde la acción de la vasopresina permanece intacta^{43,46}. Sin embargo en otros tejidos los niveles de $G_s\alpha$ son más críticos y una reducción en los niveles del 50% resulta en una haploinsuficiencia⁴⁷; por lo tanto, las características del fenotipo AHO se desarrollan independientemente del sexo del progenitor que transmite el defecto en $G_s\alpha$.

Investigaciones recientes en tejidos humanos de adultos han demostrado expresión predominantemente materna en la glándula tiroides⁴⁸⁻⁵⁰, ovarios⁴⁸ y glándula pituitaria⁵¹. La expresión bialélica de $G_s\alpha$ se ha documentado en otros tejidos, incluyendo glándula adrenal, hueso y tejido adiposo^{48,52}.

Pseudohipoparatiroidismo tipo Ic (PHP-Ic)

Pacientes que presentan resistencia multihormonal y AHO, pero no evidencias de deficiencia de $G_s\alpha$, en experimentos *in vitro* se clasifican como PHP-Ic⁵³. Estos pacientes pueden portar mutaciones en $G_s\alpha$, como las descritas en una mujer con PHP-Ic (Y391X)⁵⁴. Existe una cierta controversia en la comunidad científica respecto a la existencia real de este cuadro; dado que la única manera de diferenciar PHP-Ia y PHP-Ic se basa en el estudio *in vitro* de la actividad de $G_s\alpha$, algunos autores postulan que dicho experimento no plasma la situación real del individuo, y que no se trata más que de pacientes con PHP-Ia cuya actividad no puede ser determinada debido a problemas con la técnica dado que algunas alteraciones no pueden detectarse debido a la estructura de la proteína.

En resumen, diremos que los pacientes con PHP-Ia y PHP-Ic presentan, por lo general, mutaciones en heterocigosis en cualquiera de los 13 exones codificantes de la proteína $G_s\alpha$. Estas alteraciones incluyen mutaciones de cambios de nucleótidos, inversiones, deleciones e inserciones que afectan a los exones, intrones, o lugares de corte y empalme. Incluso se han descrito deleciones del gen completo.

De cara al consejo genético hemos de tener en cuenta que estas mutaciones pueden ser transmitidas en el 50% de los casos. Si la mutación es transmitida por un varón a su descendencia, los hijos no presentarán alteraciones hormonales, es decir, presentarán un cuadro de pseudopseudohipoparatiroidismo. Sin embargo, si es una mujer la que transmite la mutación, la descendencia presentará pseudohipoparatiroidismo (es decir, fenotipo de Albright en presencia de alteraciones hormonales, como PTH, TSH y gonadotropinas).

Mutaciones que afectan a regiones controladoras de la impronta de GNAS y resistencia a PTH: PHP-Ib

Los pacientes con PHP tipo Ib (PHP-Ib) se definen por la resistencia renal a la PTH en ausencia de fenotipo AHO y de resistencia a otras hormonas. Al igual que los pacientes PHP-Ia, la gravedad de la resistencia a la PTH en PHP-Ib también varía considerablemente de un paciente a otro^{55,56}.

Por otra parte, se han descrito pacientes con PHP-Ib que presentan una leve resistencia a la TSH^{50,56-58}, pero en ningún caso presentan resistencia a GH^{59,60}. Aunque la mayoría de los casos de PHP-Ib son esporádicos, es decir, no hay otros miembros de la familia afectados con el mismo trastorno, una parte importante de los casos de PHP-Ib son familiares. En estos últimos casos, la enfermedad parece mostrar un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta (AD-PHP-Ib), pero en realidad, presenta un modelo de herencia dependiente del origen parental^{39,61}. Al igual que los pacientes con PHP-Ia, la respuesta a la producción de AMPc tras una administración exógena de PTH, es muy baja en pacientes con PHP-Ib⁶², sugiriendo que el defecto se localiza en el receptor de la parathormona (PTH1R), en $G_s\alpha$ o en la adenilato ciclasa^{64,64}. Aunque el receptor parecía ser el candidato idóneo, estudios en ratones knockout⁶⁵ y búsqueda de mutaciones en este locus por varios investigadores independientes en una amplia serie de pacientes^{63,64,66-68} descartaron al *PTH1R* como posible gen causante del PHP-Ib. Finalmente, una búsqueda de genoma completo mediante análisis de ligamiento en 4 familias con AD-PHP-Ib mapearon el gen causante de la enfermedad en la región del cromosoma 20q13, donde se encuentra el locus GNAS⁵⁵. Esta localización ha sido confirmada por estudios posteriores^{27,56}, que excluyen de la región crítica las regiones codificantes del locus GNAS⁵⁶; por lo tanto, los pacientes con PHP-Ib, normalmente, carecen de mutaciones en los exones codificantes para $G_s\alpha$ ^{69,70} (sólo se ha descrito un caso de PHP-Ib con mutación estructural $\Delta 1382$ ⁷⁰ y resistencia selectiva a la PTH) y presentan actividad normal de $G_s\alpha$ en células de sangre y fibroblastos y, por ello, originalmente se pensó que el PHP-Ib estaba causado por mutaciones en un locus completamente diferente al locus GNAS.

Por otra parte, el análisis en familias con PHP-Ib ha puesto de manifiesto que la resistencia a la PTH sólo se desarrolla tras la herencia materna del defecto genético⁵⁵, es decir, el modelo de herencia de la resistencia a la hormona en PHP-Ib es idéntico al visto en familias con PHP-Ia/PPHP. De hecho, la mayoría de los casos de PHP-Ib esporádicos y los pacientes con AD-PHP-Ib presentan alteraciones en la impronta del locus GNAS. Aunque estas anomalías pueden encontrarse en diversas DMRs del locus GNAS en diferentes casos, el defecto en la impronta más común en PHP-Ib es la pérdida de metilación en la DMR del exón A/B en el alelo heredado de la madre, lo que conlleva una expresión bialélica del transcrito A/B²². La pérdida de la impronta del exón A/B se encuentra con frecuencia como un defecto aislado en familias con AD-PHP-Ib⁵⁶.

En base a que la resistencia hormonal es el resultado de alteraciones en la impronta, se ha encontrado una isodisomía paterna del brazo largo del cromosoma 20 (20qUPD) en un caso esporádico de PHP-Ib, en el que se demostró una actividad normal de $G_s\alpha$ en fibroblastos de la piel. Pero, por el contrario, a diferencia de los pacientes PHP-Ib, este paciente presentaba retraso en el desarrollo y craneosinostosis, quizá debido a la menor expresión de otros genes también situados en este brazo⁵⁷.

Buscando el elemento regulador de la impronta del exón A/B en individuos afectados y portadores no afectados pertenecientes a varias familias no relacionadas de AD-PHP-Ib, el análisis de ligamiento genético y secuencias nucleotídicas de las regiones relacionadas han puesto de manifiesto una mi-

crodelección en heterocigosis de 3kb^{69,71-73} localizada a unas 220 kb aguas arriba del exón A/B, que elimina los exones 4-6 del gen *STX16*, que codifica para la proteína sintaxina-16, un miembro de la familia de proteínas SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*) involucrados en el tráfico intracelular y en la fusión de vesículas (fig. 4)^{74,75}. Esta microdelección es, al parecer, una causa frecuente de este trastorno. De hecho, la herencia materna de esta microdelección se correlaciona con la resistencia a PTH en los AD-PHP-Ib^{69,72}. Se han identificado 2 repeticiones de 391 pb flanqueando a la microdelección de 3 kb, lo que sugiere que la mutación está mediada por recombinación homóloga entre estas 2 repeticiones⁷¹. Este mecanismo, responsable con mayor frecuencia de deleciones que de otro tipo de mutaciones, está en consonancia con la conclusión de que la misma mutación se encuentra en múltiples familias de diferente origen racial y étnico⁴⁰.

Recientemente, se ha descubierto una nueva microdelección de 4,4 kb en otra familia de AD-PHP-Ib, donde la resistencia a la PTH sólo aparecía tras la herencia materna⁷⁶. Esta nueva microdelección, se superpone con la microdelección de 3 kb en aproximadamente 1,3 kb, alterando el funcionamiento del locus *STX16* mediante la eliminación de los exones 2-4. De este modo, se espera que ambas microdeleciones interrumpen el transcrito de *STX16* derivado del cromosoma materno.

Existe una perfecta correlación entre las microdeleciones identificadas en *STX16*, la herencia materna y la naturaleza de los defectos epigenéticos de *GNAS*, es decir, una pérdida aislada sólo de la impronta del exón A/B sin cambios en otros DMR de *GNAS*^{71,73-76}. Por lo tanto, parece probable que el locus *STX16* albergue un elemento regulador en *cis* necesario para el establecimiento y/o mantenimiento de la metilación en el exón A/B; sin embargo, sigue siendo concebible que la proteína *STX16* juegue un papel decisivo en el establecimiento de la metilación del exón A/B en células germinales femeninas⁷¹. El locus *STX16* está bien conservado con respecto a la arquitectura intrón-exón y existe una región altamente conservada dentro de la región, común a ambas microdeleciones, que se corresponde con el exón 4, que se encuentra inmerso en una pequeña isla CpG. Esta región, probablemente, puede corresponder al elemento en *cis* que actúa como control de la impronta del exón A/B de *GNAS*, aunque carezca de metilación diferencial⁷¹.

Por otra parte, la mayoría de los PHP-Ib esporádicos y algunos casos de AD-PHP-Ib presentan anomalías en la impronta que afectan a todo el locus *GNAS*^{22,28,56,73} y estos casos no portan microdeleciones en *STX16*^{71,73}. En 2 familias de AD-PHP-Ib con pérdida de metilación completa, se han encontrado microdeleciones que incluyen al exón *NESP55*; estas microdeleciones también incluyen a los exones 3 y 4 del transcrito *NESPas*²⁸. Parece que estas microdeleciones, de 4 y 4,7 kb, que afectan a *NESP55* y *NESPas*, son la causa más probable de las anomalías en la impronta del locus *GNAS* en estas familias. De acuerdo con la herencia específica, dependiendo del origen parental de la resistencia a la PTH en AD-PHP-Ib, las microdeleciones identificadas en *NESP55* y *NESPas* se heredan de la madre en los individuos afectados²⁸. La herencia materna de la microdelección afecta a todas las DMR de *GNAS* y causa la expresión bialélica del transcrito antisentido *NESPas*, de *XL α s* y del transcrito A/B.

Los cambios epigenéticos asociados con la microdelección en el alelo materno de *NESP55* sugieren que esta región contiene otro elemento regulador en *cis* necesario para la correcta impronta de *GNAS* en el alelo materno. Estudios en modelo de ratón han demostrado que la DMR *NESP55* se establece a mediados de la gestación y, por lo tanto, no representa una impronta en línea germinal^{77,78}. Por lo tanto, en el supuesto de que se requiera la unión en *trans* de un factor activador sensible a metilación para el correcto funcionamiento de la DMR *NESP55*, se esperaría que este elemento tuviera un papel en el mantenimiento de la impronta en lugar de en el establecimiento de la misma en el locus *GNAS* del alelo materno²⁸. Actualmente, los mecanismos moleculares que regulan la función de este elemento no están definidos.

Casi todos los casos de PHP-Ib esporádicos muestran un defecto epigenético completo en *GNAS*, incluyendo una pérdida de la impronta del exón A/B^{22,73}. Se han descartado, en una amplia serie de casos de PHP-Ib esporádicos, deleciones que conllevan la pérdida completa de toda la DMR *NESP55* mediante el análisis de polimorfismos en esta región⁴⁰. Por lo tanto, es posible que estos casos representen una forma genéticamente distinta de PHP-Ib causada por mutaciones que interrumpen otro elemento regulador de *GNAS*. Por otra parte, algunos de estos casos podrían representar una forma recesiva de PHP-Ib, que pudiera derivarse de la inactivación de mutaciones homocigóticas en un gen que codifique para un factor regulador de la metilación en *trans*.

De cara al consejo genético, la enfermedad se presenta sólo cuando la microdelección (bien en *STX16*, bien en *NESP55*) es heredada por línea materna. Al heredarse la microdelección, la descendencia presenta pérdida de la metilación, que es la causa de la aparición de la enfermedad. El cuadro clínico es más leve, no presentándose fenotipo de Albright (o si existe es muy leve), y sólo se han encontrado alteraciones hormonales a nivel de PTH y TSH.

Si la microdelección es heredada del padre, no tendrá consecuencias en esa generación, y sólo aparecerá pérdida de la metilación (y, por tanto, cuadro de pseudohipoparatiroidismo) cuando sea transmitida por una mujer en cualquiera de las generaciones posteriores.

En algunos casos, en los que hay pérdida de metilación del exón A/B o de la forma combinada exón A/B más *XL α s*, no se detectan microdeleciones asociadas. En este caso no podemos precisar el riesgo de transmisión de la enfermedad, por lo cual sólo podemos decir que la enfermedad, en el individuo estudiado, es causada por la pérdida de metilación, pero el riesgo en las generaciones siguientes es incierto.

Bibliografía

1. Karaplis AC, Deckelbaum RA. Role of PTHrP and PTH-1 receptor in endochondral bone development. *Front Biosci.* 1998;3:d795-d803.
2. Langman CB. Calcitriol metabolism during chronic metabolic acidosis. *Semin Nephrol.* 1989;9:65-71.
3. Levine MA, Downs RW Jr, Moses AM, Breslau NA, Marx SJ, Lasker RD et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. *Am J Med.* 1983;74:545-56.

4. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev*. 2001;22:675-705.
5. Kinard RE, Walton JE, Buckwalter JA. Pseudohipoparathyroidism: report on a family with four affected sisters. *Arch Intern Med*. 1979;139:204-7.
6. Ish-Shalom S, Rao LG, Levine MA, Fraser D, Kooh SW, Josse RG, et al. Normal parathyroid hormone responsiveness of bone-derived cells from a patient with pseudohipoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1996;11:8-14.
7. Murray TM, Rao LG, Wong MM, Waddell JP, McBroom R, Tam CS et al. Pseudohipoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica: direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone. *J Bone Miner Res*. 1993;8:83-91.
8. Stone MD, Hosking DJ, García-Himmelstine C, White DA, Rosenblum D, Worth HG. The renal response to exogenous parathyroid hormone in treated pseudohipoparathyroidism. *Bone*. 1993;14:727-35.
9. Breslau NA, Weinstock RS. Regulation of 1,25 (OH)₂D synthesis in hypoparathyroidism and pseudohipoparathyroidism. *Am J Physiol*. 1988;255:E730-E736.
10. Drezner MK, Neelon FA, Haussler M, McPherson HT, Lebovitz HE. 1,25-Dihydroxycholecalciferol deficiency: the probable cause of hypocalcemia and metabolic bone disease in pseudohipoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42:621-8.
11. Kerr D, Hosking DJ. Pseudohipoparathyroidism: clinical expression of PTH resistance. *Q J Med*. 1987;65:889-94.
12. Goji K. Normocalcemic patient with pseudohipoparathyroidism: effect of parathyroid hormone and dibutyl cyclic adenosine 3',5'-monophosphate on 1,25-dihydroxycholecalciferol formation. *Am J Dis Child*. 1988;142:815-7.
13. Thiele S, Werner R, Ahrens W, Hoppe U, Marschke C, Staedt P, et al. A disruptive mutation in exon 3 of the GNAS gene with albright hereditary osteodystrophy, normocalcemic pseudohipoparathyroidism, and selective long transcript variant Gsalpha-L deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1764-8.
14. Tamada Y, Kanda S, Suzuki H, Tajima T, Nishiyama T. A pseudohipoparathyroidism type Ia patient with normocalcemia. *Endocr J* 2008;55:169-73.
15. Hosking DJ, Kerr D. Mechanisms of parathyroid hormone resistance in pseudohipoparathyroidism. *Clin Sci (Lond)*. 1988;74:561-6.
16. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohipoparathyroidism — an example of “Seabright syndrome”. *Endocrinology*. 1942; 30:922-32.
17. Thode J. Ionized calcium and cyclic AMP in plasma and urine. Biochemical evaluation in calcium metabolic disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1990;197:1-45.
18. Beaudoin A, Jalbert P, Jaillard M, Bost M, Nigri MM. Albright's hereditary osteodystrophy. 3 cases of type II. *Ann Pediatr (Paris)*. 1970;17:245-59.
19. Drezner M, Neelon FA, Lebovitz HE. Pseudohipoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N Engl J Med*. 1973;289:1056-60.
20. Gejman PV, Weinstein LS, Martinez M, Spiegel AM, Cao Q, Hsieh WT, et al. Genetic mapping of the Gs-alpha subunit gene (GNAS1) to the distal long arm of chromosome 20 using a polymorphism detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Genomics*. 1991;9:782-3.
21. Ishikawa Y, Bianchi C, Nadal-Ginard B, Homcy CJ. Alternative promoter and 5' exon generate a novel Gs alpha mRNA. *J Biol Chem*. 1990;265:8458-62.
22. Liu J, Litman D, Rosenberg MJ, Yu S, Biesecker LG, Weinstein LS. A GNAS1 imprinting defect in pseudohipoparathyroidism type IB. *J Clin Invest*. 2000;106:1167-74.
23. Hayward BE, Moran V, Strain L, Bonthron DT. Bidirectional imprinting of a single gene: GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:15475-80.
24. Kehlenbach RH, Matthey J, Huttner WB. XL alpha s is a new type of G protein. *Nature*. 1994;372:804-9.
25. Latham KE. Stage-specific and cell type-specific aspects of genomic imprinting effects in mammals. *Differentiation*. 1995;59:269-82.
26. Solter D. Imprinting. *Int J Dev Biol*. 1998;42:951-4.
27. Jan de Beur SM, O'Connell JR, Peila R, Cho J, Deng Z, Kam S, et al. The pseudohipoparathyroidism type Ib locus is linked to a region including GNAS1 at 20q13.3. *J Bone Miner Res*. 2003;18:424-33.
28. Bastepe M, Frohlich LF, Linglart A, Abu-Zahra HS, Tojo K, Ward LM, et al. Deletion of the NESP55 differentially methylated region causes loss of maternal GNAS imprints and pseudohipoparathyroidism type Ib. *Nat Genet*. 2005;37:25-7.
29. Hayward BE, Bonthron DT. An imprinted antisense transcript at the human GNAS1 locus. *Hum Mol Genet*. 2000;9:835-41.
30. Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E, Kadowaki T, Collins RM, Gershon ES, et al. Mutations of the Gs alpha-subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:8287-90.
31. Patten JL, Johns DR, Valle D, Eil C, Gruppuso PA, Steele G, et al. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med*. 1990;322:1412-9.
32. Mantovani G, Maghnie M, Weber G, De Menis E, Brunelli V, Capa M, et al. Growth hormone-releasing hormone resistance in pseudohipoparathyroidism type Ia: new evidence for imprinting of the Gs alpha gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4070-4.
33. Germain-Lee EL, Groman J, Crane JL, Jan de Beur SM, Levine MA. Growth hormone deficiency in pseudohipoparathyroidism type Ia: another manifestation of multihormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4059-69.
34. Wemeau JL, Balavoine AS, Ladsous M, Velayoudom-Cephise FL, Vlaeminck-Guillem V. Multihormonal resistance to parathyroid hormone, thyroid stimulating hormone, and other hormonal and neurosensory stimuli in patients with pseudohipoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19 Suppl 2:653-61.
35. Fernández-Rebollo E, Barrio R, Pérez-Nanclares G, Carcavilla A, Garin I, Castaño L, et al. New mutation type in pseudohipoparathyroidism type Ia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:705-12.
36. Aldred MA, Aftimos S, Hall C, Waters KS, Thakker RV, Trembath RC, et al. Constitutional deletion of chromosome 20q in two patients affected with albright hereditary osteodystrophy. *Am J Med Genet*. 2002;113:167-72.
37. Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudo-pseudohipoparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians*. 1952;65:337-50.
38. Davies SJ, Hughes HE. Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet*. 1993;30:101-3.
39. Wilson LC, Oude Luttikhuis ME, Clayton PT, Fraser WD, Trembath RC. Parental origin of Gs alpha gene mutations in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet*. 1994;31:835-9.
40. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohipoparathyroidism. *Adv Exp Med Biol*. 2008;626:27-40.
41. Mallet E, Carayon P, Amr S, Brunelle P, Ducastelle T, Basuyau JP, et al. Coupling defect of thyrotropin receptor and adenylate cyclase in a pseudohipoparathyroid patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:1028-32.
42. Wolfsdorf JL, Rosenfield RL, Fang VS, Kobayashi R, Razdan AK, Kim MH. Partial gonadotrophin-resistance in pseudohipoparathyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1978;88:321-8.
43. Faull CM, Welbury RR, Paul B, Kendall-Taylor P. Pseudohipoparathyroidism: its phenotypic variability and associated disorders in a large family. *Q J Med*. 1991;78:251-64.
44. Tsai KS, Chang CC, Wu DJ, Huang TS, Tsai IH, Chen FW. Deficient erythrocyte membrane Gs alpha activity and resistance to tro-

- phic hormones of multiple endocrine organs in two cases of pseudohypoparathyroidism. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi*. 1989;88:450-5.
45. Yu S, Yu D, Lee E, Eckhaus M, Lee R, Corria Z, et al. Variable and tissue-specific hormone resistance in heterotrimeric Gs protein alpha-subunit (G α) knockout mice is due to tissue-specific imprinting of the g α gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:8715-20.
 46. Moses AM, Weinstock RS, Levine MA, Breslau NA. Evidence for normal antidiuretic responses to endogenous and exogenous arginine vasopressin in patients with guanine nucleotide-binding stimulatory protein-deficient pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:221-4.
 47. Plagge A, Kelsey G. Imprinting the Gnas locus. *Cytogenet Genome Res*. 2006;113:178-87.
 48. Mantovani G, Ballare E, Giammona E, Beck-Peccoz P, Spada A. The g α gene: predominant maternal origin of transcription in human thyroid gland and gonads. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4736-40.
 49. Germain-Lee EL, Ding CL, Deng Z, Crane JL, Saji M, Ringel MD, et al. Paternal imprinting of G α (s) in the human thyroid as the basis of TSH resistance in pseudohypoparathyroidism type 1a. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;296:67-72.
 50. Liu J, Erlichman B, Weinstein LS. The stimulatory G protein alpha-subunit Gs alpha is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types 1A and 1B. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4336-41.
 51. Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, Grossman AB, Jacquet P, Enjalbert A, et al. Imprinting of the G(s)alpha gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. *J Clin Invest*. 2001;107:R31-R36.
 52. Mantovani G, Bondioni S, Locatelli M, Pedroni C, Lania AG, Ferrante E, et al. Biallelic expression of the G α gene in human bone and adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6316-9.
 53. Farfel Z, Brothers VM, Brickman AS, Conte F, Neer R, Bourne HR. Pseudohypoparathyroidism: inheritance of deficient receptor-cyclase coupling activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78:3098-102.
 54. Linglart A, Carel JC, Garabedian M, Le T, Mallet E, Kottler ML. GNAS1 lesions in pseudohypoparathyroidism 1a and 1c: genotype phenotype relationship and evidence of the maternal transmission of the hormonal resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:189-97.
 55. Juppner H, Schipani E, Bastepe M, Cole DE, Lawson ML, Mannstadt M, et al. The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type 1b is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:11798-803.
 56. Bastepe M, Pincus JE, Sugimoto T, Tojo K, Kanatani M, Azuma Y, et al. Positional dissociation between the genetic mutation responsible for pseudohypoparathyroidism type 1b and the associated methylation defect at exon A/B: evidence for a long-range regulatory element within the imprinted GNAS1 locus. *Hum Mol Genet*. 2001;10:1231-41.
 57. Bastepe M, Lane AH, Juppner H. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 20q and the resulting changes in GNAS1 methylation-as a plausible cause of pseudohypoparathyroidism. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1283-9.
 58. de Nanclares GP, Fernandez-Rebollo E, Santin I, Garcia-Cuartero B, Gaztambide S, Menendez E, et al. Epigenetic defects of GNAS in patients with pseudohypoparathyroidism and mild features of Albright's hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2370-3.
 59. Mantovani G, Spada A. Resistance to growth hormone releasing hormone and gonadotropins in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19 Suppl 2:663-70.
 60. Spiegel AM. G protein defects in signal transduction. *Horm Res*. 2000;53 Suppl 3:17-22.
 61. Koo BB, Schwindinger WF, Levine MA. Characterization of Albright hereditary osteodystrophy and related disorders. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1995;36:3-13.
 62. Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3',5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J Clin Invest*. 1969;48:1832-44.
 63. Schipani E, Weinstein LS, Bergwitz C, Iida-Klein A, Kong XF, Stuhmann M, et al. Pseudohypoparathyroidism type 1b is not caused by mutations in the coding exons of the human parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1611-21.
 64. Fukumoto S, Suzawa M, Kikuchi T, Matsumoto T, Kato S, Fujita T. Cloning and characterization of kidney-specific promoter of human PTH/PTHrP receptor gene: absence of mutation in patients with pseudohypoparathyroidism type 1b. *Mol Cell Endocrinol*. 1998;141:41-7.
 65. Lanske B, Karaplis AC, Lee K, Luz A, Vortkamp A, Pirro A, et al. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. *Science*. 1996;273:663-6.
 66. Fukumoto S, Suzawa M, Takeuchi Y, Kodama Y, Nakayama K, Ogata E, et al. Absence of mutations in parathyroid hormone (PTH)/PTH-related protein receptor complementary deoxyribonucleic acid in patients with pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2554-8.
 67. Jan de Beur SM, Ding CL, LaBuda MC, Usdin TB, Levine MA. Pseudohypoparathyroidism 1b: exclusion of parathyroid hormone and its receptors as candidate disease genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2239-46.
 68. Bettoun JD, Minagawa M, Kwan MY, Lee HS, Yasuda T, Hendy GN, et al. Cloning and characterization of the promoter regions of the human parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene: analysis of deoxyribonucleic acid from normal subjects and patients with pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1031-40.
 69. Mahmud FH, Linglart A, Bastepe M, Juppner H, Lteif AN. Molecular diagnosis of pseudohypoparathyroidism type 1b in a family with presumed paroxysmal dyskinesia. *Pediatrics*. 2005;115:e242-e244.
 70. Silve C, Santora A, Breslau N, Moses A, Spiegel A. Selective resistance to parathyroid hormone in cultured skin fibroblasts from patients with pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:640-4.
 71. Bastepe M, Frohlich LF, Hendy GN, Indridason OS, Josse RG, Koshiyama H, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. *J Clin Invest*. 2003;112:1255-63.
 72. Laspa E, Bastepe M, Juppner H, Tsatsoulis A. Phenotypic and molecular genetic aspects of pseudohypoparathyroidism type 1b in a Greek kindred: evidence for enhanced uric acid excretion due to parathyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5942-7.
 73. Liu J, Nealon JG, Weinstein LS. Distinct patterns of abnormal GNAS imprinting in familial and sporadic pseudohypoparathyroidism type 1B. *Hum Mol Genet*. 2005;14:95-102.
 74. Simonsen A, Bremnes B, Ronning E, Aasland R, Stenmark H. Syntaxin-16, a putative Golgi t-SNARE. *Eur J Cell Biol*. 1998;75:223-31.
 75. Tang BL, Low DY, Lee SS, Tan AE, Hong W. Molecular cloning and localization of human syntaxin 16, a member of the syntaxin family of SNARE proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;242:673-9.
 76. Linglart A, Gensure RC, Olney RC, Juppner H, Bastepe M. A novel STX16 deletion in autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b redefines the boundaries of a cis-acting imprinting control element of GNAS. *Am J Hum Genet*. 2005;76:804-14.
 77. Liu J, Yu S, Litman D, Chen W, Weinstein LS. Identification of a methylation imprint mark within the mouse Gnas locus. *Mol Cell Biol*. 2000;20:5808-17.
 78. Coombes C, Arnaud P, Gordon E, Dean W, Coar EA, Williamson CM, et al. Epigenetic properties and identification of an imprint locus. *Mol Cell Biol*. 2003;23:5475-88.



MESA REDONDA. METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Osteogénesis imperfecta: tratamiento médico

M.P. Gutiérrez Díez

Unidad de Osteogénesis I, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades producidas por un desorden hereditario que afecta a la producción de colágeno, principalmente del tipo I, que es el responsable de la resistencia ósea, y la elasticidad de la piel y tendones. Clínicamente se caracterizan por: *fragilidad ósea* (lo que motivó que se la denominara “*enfermedad de los huesos de cristal*”), *disminución de la masa ósea* y una *amplia expresividad clínica* (desde formas leves a letales)¹. Junto a éstos, la OI presenta otros síntomas extraóseos, tales como escleras azules o grisáceas, dentinogénesis imperfecta, hiperlaxitud cutánea, hipermovilidad articular, sordera en la edad adulta, etc., asociados también a las anomalías del colágeno tipo I. La mayoría de los casos de OI se deben a mutaciones (se han descrito más de 800) en los genes COL1A1 y COL1A2 (localizados en los cromosomas 17 y 7, respectivamente), responsables de la formación del tropocolágeno tipo 1, que va a formar colágeno tipo 1, el cual está formado por 3 cadenas polipeptídicas ($2\alpha 1$ y $1\alpha 2$) que forman una estructura triple helicoidal². Para que estas cadenas se entrelacen correctamente, uno de cada 3 residuos tiene que ser glicina. Las anomalías más frecuentes encontradas en la OI son mutaciones puntuales que afectan al residuo de glicina en alguno de los genes anteriormente mencionados. Las células que presentan estas mutaciones van a producir una mezcla de colágeno normal y anómalo³. El fenotipo resultante de estas mutaciones puede variar de letal a leve, dependiendo de qué cadena se vea afectada, en qué posición de la triple hélice aparece la sustitución y del aminoácido que sustituye a la glicina. Las mutaciones que crean un codón de parada

prematureo en el COL1A1, en la mayoría de los casos, se corresponden fenotípicamente con la OI Tipo I⁴. Los productos de transcripción de los genes que albergan dicha mutación suelen ser inestables y son destruidos por un proceso llamado *non-sense-mediated decay*; en estos casos sólo se producen las cadenas normales de colágeno tipo I, lo que se traduce en un defecto cuantitativo en la producción de colágeno^{3,5}. Los osteoblastos que albergan un gen de colágeno tipo I mutado también pueden tener un patrón de expresión anómalo de otras proteínas de la matriz (proteoglicanos, hialuronato, etc.)^{6,7}. Menos del 10% de las OI están causadas por mutaciones recesivas en otros genes que intervienen en la síntesis del colágeno: gen que codifica la prolina-3-hidroxilasa, LEPRE 1 (localizado en el cromosoma 1), y el gen de la proteína asociada al cartilago: CRTAP (localizado en el cromosoma 3)⁸⁻¹³. La herencia recesiva se ha encontrado en formas letales, graves y moderadas de OI. En los afectados por los tipos V y VI, no hay evidencias de que presenten mutaciones en los genes que codifican el colágeno tipo I, si bien se han propuesto algunos genes candidatos relacionados con el desarrollo y organización del hueso. Por otro lado, existen algunas formas raras de OI en las que se desconocen las causas genéticas. Sea cual fuere la causa genética que la produce, en la OI tanto el grosor cortical como la cantidad de hueso trabecular son bajos¹⁴.

Prevalencia

Se estima en 1 de cada 12.000-15.000 recién nacidos, afectando por igual a ambos sexos, razas y grupos étnicos. Se estima que en EE.UU., entre 25.000-50.000 personas pade-

cen OI. En España se calcula que están afectadas unas 2.700 personas.

Clasificación

Por su amplio espectro clínico y biomolecular, cualquier clasificación es incompleta, por lo que se han propuesto varias, siendo la de uso más común desde 1979, la de Sillence et al¹⁵. En ella se divide a los pacientes en 4 grupos en base a la gravedad y evolución de la enfermedad, siendo el grupo IV el que presenta más diversidad clínica. Sin embargo, los pacientes no siempre encajan en un grupo determinado; por otra parte, la histología ósea ha puesto de manifiesto que pacientes con presentación clínica similar pueden presentar cambios muy diferentes en la organización del tejido óseo. Esto ha llevado a la definición de 7 tipos (tabla I). Los tipos V, VI y VII, que previamente se incluían en el grupo IV de Sillence, fueron identificados por Glorieux et al en virtud de sus distintas características clínicas e histológicas¹⁶⁻¹⁸. El tipo V tiene 3 características distintivas: desarrollo frecuente de *callos hipertróficos en las fracturas*, *calcificación de las membranas interóseas* entre los huesos del antebrazo (que a menudo limita la prono-supinación de la mano, pudiendo llevar a una dislocación secundaria de la cabeza radial) y *bandas radiopacas metafisarias* inmediatamente contiguas a los cartilagos de crecimiento (observadas en las radiografías)¹⁷. Los callos hipertróficos tras las fracturas o intervenciones quirúrgicas (a veces surgen espontáneamente) pueden imitar al osteosarcoma; en esos casos, la RMN y la TAC pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial^{19,20}. Su prevalencia oscila entre el 4-5% del grupo total de las OI.

En el tipo VII la característica clínica distintiva es un acortamiento rizomélico del húmero y del fémur.¹⁶ Se ha descrito en una comunidad de nativos americanos en el norte de Quebec. Algunos pacientes tienen semejanzas clínicas con el tipo IV y otros con el tipo II. Tienen cabeza pequeña, cara redonda y escleras blancas. La ausencia total de proteína asociada al cartilago se ha asociado a formas letales en todos los casos identificados. Recientemente se ha descrito el tipo VIII, similar a los tipos II y III en apariencia y síntomas, pero las escleras son blancas, tienen un grave retraso del crecimiento y extremada desmineralización del esqueleto^{9,11}. Se produce por la ausencia o deficiencia grave de la actividad de la prolina 3-hidroxilasa, secundaria a mutaciones en el gen LEPRE1. Una de las mutaciones en el LEPRE1 es especialmente frecuente en afroamericanos y en el oeste de África.

Tratamiento médico

La fisioterapia, rehabilitación y cirugía ortopédica son los pilares del tratamiento de estos pacientes, cuyo objetivo fundamental es maximizar su movilidad y capacidad funcional^{21,22}. Ninguna de estas medidas modifica la fragilidad ósea, lo que ha motivado una larga búsqueda para encontrar un fármaco que fortalezca sus huesos. Basándose en que en la OI está incrementado el turnover óseo, Devogelaer et al trataron por primera vez a un niño con OI con pamidronato disódico (potente antiresortivo óseo) por vía oral^{23,24}. Años más tarde, los estudios histomorfométricos realizados por Glorieux et al demostraron que en la OI se asocia al aumento de la actividad osteoclástica, una reducción en la formación de hueso, hecho

Tabla I Clasificación de la osteogénesis imperfecta

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	Tipo V	Tipo VI	Tipo VII
Herencia	AD	AD	AD	AD	AD	Incierta	AR
Mutaciones asociadas	Codón de parada prematuro en COL1A1	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2	Se desconocen	Se desconocen	Expresión hipomórfica del CRTAP
Gravedad	Leve	Letal	Grave	Media	Moderada	Media	Media
Fracturas	Pocas a múltiples	Múltiples	Graves incluso costales	Múltiples	Múltiples	Múltiples	Múltiples
Deformidades óseas	Raras	Graves	Variable Escoliosis grave	Moderada Escoliosis moderada-leve	Moderada Callos hipertróficos	Moderadas a graves Escoliosis	Húmeros y femorales pequeños (rizomelia)
Estatura	Normal o ligeramente baja	Baja	Muy baja Facies triangular	Ligeramente baja	Baja de leve a moderada	Ligeramente baja	Ligeramente baja
Dentinogénesis	Rara	Sí	Sí	0,5	No	No	No
Escleróticas	Azules	Azul oscuro	Blancas a grisácea	Grisas o blancas	Normales	Normales	Normales
Sordera	0,5	—	< 50%	1	No	No	No

posteriormente confirmado por otros autores²⁵. De estos hallazgos se deducirían 2 opciones terapéuticas: *reducir la actividad osteoclástica y favorecer la formación de hueso*.

Reducción de la actividad osteoclástica: bifosfonatos (potentes antirresortivos óseos)

Desde 1987, en que se publica el primer tratamiento a un niño con OI, hasta la aparición de la publicación por Glorieux et al, en 1998, que sienta la recomendación de la terapia con bifosfonatos, este tratamiento estaba muy limitado a pequeños grupos de pacientes^{24,26}. A partir de esta publicación, varios autores han comunicado sus experiencias en el tratamiento con pamidronato IV de pacientes con OI, y más recientemente el tratamiento con bifosfonatos por vía oral²⁷.

Bifosfonatos²⁸

Son análogos sintéticos derivados de la estructura básica del pirofosfato inorgánico que se obtienen sustituyendo en el puente ($\text{PO}_3\text{-O-PO}_3$) el O por un átomo de carbono que posee 2 valencias libres ($\text{PO}_3\text{-C-PO}_3$). Las distintas generaciones de bifosfonatos han surgido en virtud del tipo de cadenas que se unan a dichas valencias (fig. 1). Estos fármacos inhiben la resorción ósea por su fijación selectiva a superficies minerales e internalización posterior por los osteoclastos, donde interfieren en varios procesos bioquímicos. Su mecanismo de acción depende de la presencia de nitrógeno en su molécula. *Sin nitrógeno*: menos potentes, se metabolizan en la célula en compuestos que sustituyen el grupo pirofosfato de la molécula de ATP, formando una molécula no funcional que compete con el ATP normal en el metabolismo energético de la célula, lo que conduce al inicio de la apoptosis del osteoclasto. *Con nitrógeno*: los más potentes, no son me-

tabolizados, actúan uniéndose y bloqueando la enzima farnesil-difosfato sintetasa, que interviene en la vía del mevalonato para la prenilación proteica.

Dosis y pautas de administración de pamidronato IV

Hasta la publicación de Glorieux, en 1998, se administraba a dosis de 1,5-3 mg/kg de peso/día, durante 3 días en ciclos cada 6 meses. Posteriormente se acortó a 4 meses al observar que los pacientes volvían a presentar sintomatología. La dosis que se utilizó se basó en la que se administraba a los adultos con enfermedad de Paget. Para los niños menores de 3 años la dosis era de 0,5 mg/kg de peso/día y los ciclos se realizaban cada 4 meses, acortándose a 8 semanas por el mismo motivo anterior.

En nuestra unidad iniciamos el tratamiento en enero de 2000, siguiendo el protocolo de Glorieux. En menores de 2 años, ciclos cada 2 meses a dosis de 0,5 mg/kg/día durante 3 días. En mayores de 2 años, ciclos cada 4 meses a dosis de 1 mg/kg/día. El fármaco lo diluimos en SSF y se perfundía durante 5 h, permaneciendo el paciente en reposo y en ayunas. El primer día del primer ciclo administrábamos la mitad de la dosis. Además, se le administraba vitamina D y un suplemento de calcio en cada ciclo. A partir de 2005 modificamos el protocolo y el que utilizamos desde entonces hasta la actualidad se muestra en la tabla II. En cada ciclo se administra vitamina D y calcio, así como una dieta rica en lácteos y derivados. Durante la administración el paciente no permanece en ayunas ni en reposo. Con este nuevo protocolo hemos obtenido los mismos resultados que con el anterior. Por otra parte, hemos disminuido la dosis de fármaco administrado, cuyos efectos a largo plazo se desconocen, y mejorado la calidad de vida de los pacientes y de sus padres, al permanecer menos tiempo hospitalizados.

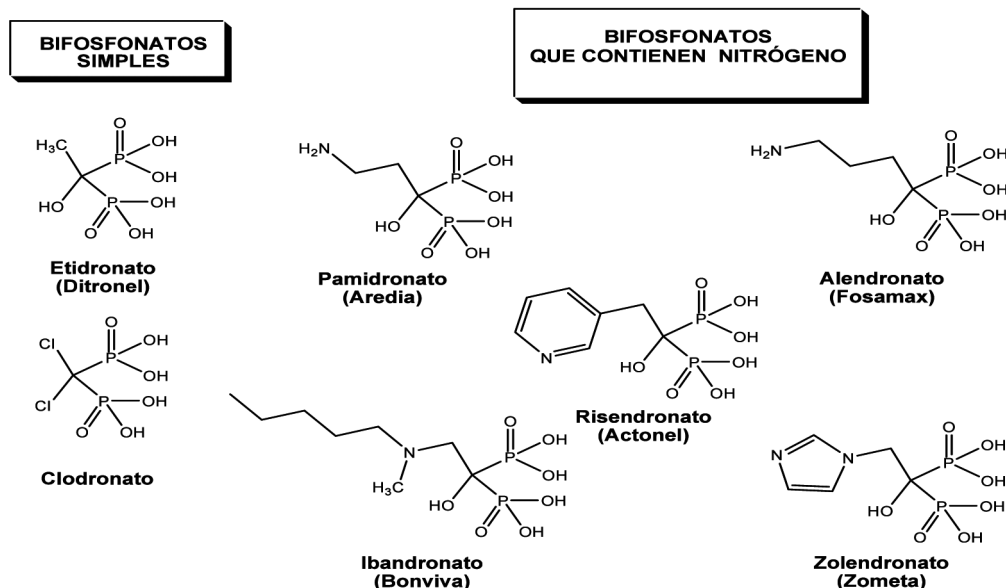


Figura 1 Estructura de los bifosfonatos empleados en los estudios clínicos clasificados de acuerdo con su modo de acción.

Tabla II Protocolo de tratamiento. H. Plotkin y K. Rossiter (protocolo de Montreal modificado)

Edad	Dosis	Intervalos	Duración del ciclo
< 2 años	0,37 mg/kg/día	2 meses	2 días
2-3 años	0,56 mg/kg/día	3 meses	2 días
> 3 años	0,75 mg/kg/día	4 meses	2 días

El primer día del primer ciclo la mitad de la dosis.
Dosis máxima: 45 mg/día

Pamidronato (mg)	Suero salino	cc/hora
0-5	50	15
5,1-10	100	30
10,1-15	150	45
15,1-25	250	75
25,1-45	500	150

Efectos secundarios del tratamiento con pamidronato

En general son leves y pasajeros. El más frecuente en el primer ciclo es la fiebre alta, junto a mialgias, cefalea y artralgias, semejante a un cuadro gripal. En los bebés se puede añadir un componente de broncoespasmo. La hipocalcemia asintomática es también frecuente en cualquiera de los ciclos. Otros efectos menos frecuentes son: dolor en la zona de la administración por flebitis, y gastroenteritis, sobre todo en el primer ciclo. Conocido el efecto inhibitor del crecimiento en animales a los que se administraron altas dosis de bifosfonatos, se planteó la posibilidad de que ocurriera lo mismo en estos niños, pero no se ha observado ningún efecto negativo en este sentido^{29,30}. Hasta la actualidad no se ha observado tampoco ningún caso de osteonecrosis de la mandíbula en los niños tratados.

¿Quién debería recibir tratamiento con bifosfonatos?

A medida que se ha adquirido más experiencia, el tratamiento con pamidronato ha evolucionado desde su uso compasivo en los casos muy graves a su utilización en casos moderados. En la mayoría de las publicaciones los criterios para su administración fueron de gravedad clínica (deformidades óseas, fracturas vertebrales compresivas o fracturas frecuentes), sin tener en cuenta el tipo de OI, su densidad mineral ósea (DMO) o el tipo de mutación del colágeno que tuviesen. Los tipos más graves de OI (III al VII), es muy posible que cumplan estos criterios para poder ser tratados con pamidronato IV. Los resultados obtenidos en los casos graves o moderados no se pueden extrapolar a las formas leves (≤ 2 fracturas/año, sin fracturas vertebrales, ni deformidades de huesos largos). Estos pacientes obtienen menos beneficios porque su situación funcional es mejor, incluso sin tratamiento. Según Glorieux et al, en los casos leves no debería administrarse pamidronato IV hasta que los ensayos con placebo, en curso, hayan establecido la eficacia y seguridad del tratamiento en este grupo de pacientes. La DMO,

no está claro que sea un parámetro a valorar para la indicación o no del tratamiento. No está demostrado que pacientes asintomáticos con sólo una DMO baja se beneficien del mismo.

Otros bifosfonatos utilizados en el tratamiento de estos pacientes son zolendronato, alendronato y neridronato.

¿A qué edad se debe iniciar el tratamiento?

Dado que se trata de una enfermedad congénita, lo más pronto posible. Hay una comunicación de pacientes tratados en los 2 primeros años de vida, con buenos resultados³¹. Los efectos sobre el esqueleto dependen del crecimiento, por lo que pasada la pubertad y en los adultos los beneficios son inferiores³².

¿Durante cuánto tiempo se debe administrar?

No hay estudios que hayan valorado el beneficio a largo plazo. Un estudio de la DMO en 56 niños con OI puso de manifiesto que tras 3-4 años de tratamiento la ganancia de masa ósea se reduce³³. Asimismo, varios estudios histomorfométricos han demostrado que el grosor de la cortical del iliaco casi se duplica en los 2-4 primeros años de tratamiento, pero apenas cambia si se continua el tratamiento otros 3 años³⁴. Un inconveniente de los fármacos antiresortivos es que disminuyen la actividad de la modelación y remodelación ósea. Un descenso sostenido durante el crecimiento de la remodelación ósea puede resultar perjudicial, al poderse acumular residuos de cartilago de crecimiento en el tejido óseo trabecular. Este cartilago calcificado tiene una alta densidad mineral (aumenta el valor de la densitometría) pero es menos resistente y se puede fracturar^{32,33,35}. Por otra parte, la baja actividad remodeladora puede retrasar la regeneración ósea tras la realización de osteotomías en los enclavamientos intramedulares; esto hace que se recomiende retrasar el ciclo de tratamiento en 4-6 meses tras estas intervenciones, pero no tras una fractura. Un hecho a tener en cuenta, ante posibles embarazos, es que los bifosfonatos permanecen en el hueso durante años.

Efectos de la suspensión del tratamiento

Al no conocerse los efectos secundarios a largo plazo, parece conveniente limitar el tiempo de tratamiento. En la mayoría de los niños y adolescentes, la DMO de la columna permaneció estable o siguió aumentando tras 1 a 3 años después de suspenderlo; un pequeño grupo solicitó reiniciarlo por aparecer de nuevo el dolor óseo, tras varios meses sin tratamiento³⁶. Cuando se suspende el tratamiento en período de crecimiento, el hueso que se forma posteriormente no ha estado expuesto al fármaco y parece que tiene una densidad baja, lo que posiblemente cree zonas de fragilidad ósea en la terminación de los huesos largos y aumente el riesgo de fracturas, por lo que parece conveniente continuar el tratamiento hasta que finalice el crecimiento. Devogelaer sugiere que se suspenda cuando se observe un efecto meseta en la DMO.

Otros tratamientos médicos

La hormona del crecimiento (GH) se ha propuesto durante mucho tiempo como posible tratamiento. Existen estudios con pequeños grupos de pacientes donde se ha observado, junto a su efecto positivo sobre el crecimiento, un aumento del recambio óseo (ya incrementado en estos pacientes), por lo que su estimulación no parece ser el objetivo deseado³⁷. La PTH y la calcitonina no deben ser utilizadas en niños.

Potenciales tratamientos futuros

El trasplante de médula ósea está en fase experimental. Horwitz et al trasplantaron células estromales de la médula ósea de individuos sanos a 3 niños con OI tipo III, sin que se haya demostrado de forma convincente que estos pacientes se beneficiasen del trasplante³⁸. La única esperanza de curar la enfermedad es eliminar el gen mutado o el colágeno anómalo. En estos pacientes, primero hay que desactivar el alelo mutante, con lo que se formará un colágeno normal pero en menor cantidad³⁹.

Dado que estos tratamientos curativos de la OI están todavía en fase experimental, la utilización de pamidronato por vía IV en los casos moderados y graves sería el tratamiento médico de elección.

Bibliografía

- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet*. 2004; 363:1377-85.
- Kadler KE, Holmes DF, Trotter JA, Chapman JA. Collagen fibril formation. *Biochem J*. 1996;316:1-11.
- Byers PH. Osteogenesis imperfecta: perspectives and opportunities. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:603-9.
- Willing MC, Deschenes SP, Slayton RL, Roberts EJ. Premature chain termination is a unifying mechanism for COL1A1 null alleles in osteogenesis imperfecta type I cell strains. *Am J Human Genet*. 1996;59:799-809.
- Byers PH. Killing the messenger: new insights into nonsense-mediated mRNA decay. *J Clin Invest*. 2002;109:3-6.
- Fedarko NS, Robey PG, Vetter UK. Extracellular matrix stoichiometry in osteoblasts from patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 1995;10:1222-9.
- Grzesik WJ, Frazier CR, Shapiro JR, Sponseller PD, Robey PG, Fedarko NS. Age-related changes in human bone proteoglycan structure. Impact of osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem*. 2002;277:6.
- Morello R, Bertin TK, Chen Y, Hicks J, Tonachini L, Monticone M, et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell*. 2006;127:291-304.
- Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, et al. Prolyl 3-hydroxylase I deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Gen*. 2007;39: 359-65.
- Capellini TD, Dunn MP, Passamaneck YJ, Selleri L, Di Gregorio A. Conservation of notochord gene expression across chordates: insights from the Leprecan gene family. *Genesis*. 2008;46: 683-96.
- Baldrige D, Schwarze U, Morello R, Lenington J, Bertin TK, Pace JM, et al CRTAP and LEPRE I mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat*. 2008;29:1435-42.
- Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Dyre DR, et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 2006;355:2757-64.
- Labuda M, Morissette J, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, et al. Osteogenesis imperfecta type VII maps to the short arm of chromosome 3. *Bone*. 2002;31:19-25.
- Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2000 26:581-9.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16:101-16.
- Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone*. 2002;31:12-8.
- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1650-8.
- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res*. 2002;17:30-8.
- Rieker O, Keitner KF, Karbowski A. Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta. CT and MRI findings. *European Radiol*. 1998;8:1137-9.
- Dobrocky I, Seidl G, Grill F. MRI and CT features of hyperplastic callus in osteogenesis imperfecta tarda. *European Radiol*. 1999; 9:665-8.
- Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Physical Med Rehab*. 1998;79:1590-4.
- Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatric Orthop Part B*. 2003; 12:77-87.
- Baron R, Gertner JM, Lang R, Vignery A. Increased bone turnover with decreased bone formation by osteoblasts in children with osteogenesis imperfecta tarda. *Pediatr Res*. 1983;17: 204-7.
- Devogelaer JP, Malghem J, Maldegue B, Nagant de Dexschaines C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol*. 1987;16:360-3.
- Glorieux FH, Travers R, Chabot G, Lanoue G. Bone histomorphometric analysis in osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 1994;9(Suppl 1):S226.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998;339:947-52.
- Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Ann Med*. 2005;37:295-302.
- Graham R, Russell G. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*. 2007;119:S150-S162.
- Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. 2002;86:356-64.
- Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during long-term therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III and IV. *Pediatrics*. 2003;111:1030-6.
- Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1235-43.
- Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002;110: 1293-9.
- Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size and density in children and adolescents with osteogenesis imper-

- fecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2003;18:610-4.
34. Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta; histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:511-6.
 35. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:986-92.
 36. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1268-74.
 37. Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, Chrousos GP, Reynolds JC, Gundberg CM, et al. Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxy-terminal propeptide of type I procollagen. *J Bone Miner Res.* 2003;18:237-43.
 38. Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, Koo WW, Fitzpatrick LA, Neel MD, et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood.* 2001;97:1227-31.
 39. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: prospects for molecular therapeutics. *Mol Genet Metab* 2000;71:225-32.



MESA REDONDA. METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Tratamiento ortopédico de la osteogénesis imperfecta

J.I. Parra García*, A. Bueno Sánchez, P. Gutiérrez Díez, B. Gil Fournier, S. Sánchez Gutiérrez y P. Aragonés Maza

Unidad de Osteogénesis I, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

Resumen

Se presentan los resultados del tratamiento quirúrgico en pacientes con osteogénesis imperfecta (OI), sobre una base de datos de 161 pacientes. Desde 1991 hasta octubre de 2008 se han realizado 128 cirugías en un total de 40 pacientes, de las cuales 114 han sido de huesos largos, 6 operaciones para pies planos, 1 fractura de olécranon, 1 fractura de antebrazo, una compresión subacromial y 3 extracciones de material de osteosíntesis. Hasta los 12 años se efectuaron 78 cirugías en un total de 25 pacientes: 15 varones y 10 mujeres.

Los pacientes han sido clasificados de acuerdo a la escala funcional de Bleck, pre y postoperatoriamente, pasando de una valoración promedio de 10,4 (17p), a 14,6 (25p) en el postoperatorio. En esta escala están incluidos todos los tipos, incluso los que caminaban previamente y tenían una fractura única sin deformidad importante. Seleccionando los casos más graves, con deformidades múltiples graves o usuarios de sillas de ruedas, con una valoración promedio preoperatoria de 9, en 9 pacientes, pasa a valoración promedio 15 postoperatorio.

Como complicaciones, se han producido 2 fracturas agudas con incurvación del clavo, extrusión del clavo en 2 pacientes y una osteomielitis, que necesitaron recambio del clavo. En un caso con fallo del telescopaje no ha sido necesario.

El 99% ha tenido un tratamiento previo con bifosfonatos, y ha sido excepcional la indicación quirúrgica antes de los 2 años. Posteriormente, la indicación se ha hecho por fractura aguda, fracturas repetidas o deformidad progresiva.

Los clavos han demostrado eficacia al permitir la marcha y el crecimiento óseo, tutorizando y manteniendo el hueso bien alineado e impidiendo la incurvación progresiva con mejora de la calidad de vida. Esta situación ha sido posible al combinarse con un adecuado tratamiento metabólico y fisioterápico.

Introducción

Desde la apertura del hospital en 1991, comenzamos a recibir algunos casos de OI, y preocupados por la mala situación de algunos pacientes, comenzamos a recopilar información en la zona y posteriormente a nivel nacional¹. Como resultado de ello se formó la asociación AHUCE, que agrupa a los afectados por OI a nivel nacional, que nos consulta y envía pacientes.

Material y métodos

En nuestra base de datos tenemos un total de 161 pacientes con OI. Comenzamos las cirugías en 1991, pero más del 95% de las cirugías se han hecho entre octubre de 2001 y octubre de 2007. Se han realizado 128 cirugías en un total de 40 pacientes, de las cuales 114 han sido de huesos largos, 6 operaciones para pies planos, una fractura de olécranon, una fractura de antebrazo, una compresión subacromial y 3 extracciones de material de osteosíntesis. Hasta los 12 años se efectuaron 78 cirugías en un total de 25 pacientes: 15 varones y 10 mujeres. Los tipos de clavo colocados han sido

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.joseiparra@gmail.com (J.I. Parra García).



Figura 1 LRL con la deformidad ósea de fémures previa a la cirugía.



Figura 2 LRL con enclavado bilateral de Bailey Dubow, actividad física normal.

16 Bayley Dubow, 44 Fassier Duval y 3 de titanios cruzados, actuando todos ellos en forma telescópica, permitiendo el crecimiento del hueso en longitud. El resto han sido no telescópicos: 13 clavos de Rush y 2 de Kissner.

El tratamiento quirúrgico consiste clásicamente en el enclavado de los huesos largos afectados, fundamentalmente en miembros inferiores por parte de los cirujanos ortopédicos.

Inicialmente fueron Sofield y Millar, en 1959², los que describieron la técnica de *pincho moruno* para realinear huesos de niños con gran deformidad e incurvación, haciendo varios cortes (osteotomías múltiples) e introduciendo un clavo para mantener recto el hueso. Los clavos pueden ser simples, como una barra metálica que mantiene el hueso recto, fueron los primeros empleados y se siguen utilizando en pacientes muy inmaduros, por debajo de los 2 años^{3,4}. Desgraciadamente, al ser necesario mantenerlos en el hueso, con el crecimiento se quedan cortos y se producen fracturas o deformidad por debajo de los mismos.

Bailey y Dubow, en 1973^{5,6}, indicaron la posibilidad de uso de un clavo telescópico expandible, que permitía permanecer más tiempo en el paciente sin necesidad de una nueva cirugía para recambiarlo.

Desde 2002, el clavo telescópico de Fassier-Duval es más utilizado ya que evita algunos de los inconvenientes del clavo de Bailey-Dubow y es menos agresivo⁷.

La utilización de clavos en la OI tiene como objetivos mantener la alineación conseguida con las osteotomías realizadas en un hueso largo y aumentar la resistencia mecánica del hueso al sumarle la del clavo, evitando así la tendencia a la osteoporosis, a la deformidad progresiva y a las fracturas, permitiendo una marcha y utilización precoz del miembro operado⁸⁻¹⁶. El tipo de clavo depende del momento de la cirugía, de la fractura, de la experiencia del cirujano y de la deformidad ósea preexistente. Parece existir preferencia por los telescópicos, con una buena experiencia en los autores, aunque hay complicaciones^{17,18}, pero disminuyen el índice de reintervenciones, que pasan de 2 a 5 años de promedio, respecto a los clavos sólidos. El mejor resultado se obtiene en fémures de los 4 a 6 años. Otros, como Luchman, además, han probado el sistema de clavos sólidos cruzados para permitir el crecimiento, y lo recomienda en fémures, no en tibias¹⁹⁻²¹.

Debe tenerse en cuenta que es un hueso débil y se rompe con facilidad al introducir el clavo, y que a veces su forma al corte es ovoidea con un canal muy estrecho. En el postoperatorio se debe intentar una carga precoz utilizando férulas o escayolas funcionales y livianas.

Indistintamente del tipo de clavo utilizado, existe una mejoría de la actividad y son capaces de hacer posible la marcha de pacientes, que pasan del 44 al 80% de bipedestación. El uso del pamidronato ha mejorado la posible cirugía y en pacientes más jóvenes, al igual que la rehabilitación precoz y la bipedestación con férulas, evita la osteoporosis clásica en inmovilizaciones prolongadas tras la cirugía²².

Además, se ha disminuido el sangrado con técnicas quirúrgicas menos agresivas. Aún persiste la duda del mejor tipo de clavo, pero se desaconsejan las placas y tornillos en el manejo quirúrgico en niños²³⁻²⁸.

En las extremidades superiores hay menos fracturas, especialmente en aquellos que han usado de forma sistemática bastones, manteniendo unos miembros fuertes y sin osteo-

porosis. Si se producen, se deben emplear escayolas de poco peso o férulas, y en fracturas diafisarias clavos intramedulares de acero o titanio. En fracturas de olécranon se recomienda cerclaje a tensión y agujas en forma clásica²⁹⁻³².

La indicación quirúrgica

- Debe evaluarse según tipo de OI, nivel de actividad y situación metabólica previa del hueso, además de hacer una previsión de la mejora que va a tener el paciente.
- Cualquier hueso largo que esté incurvado en más de 35-40° y no mejore es una posible indicación.
- Cualquier hueso largo con incurvación y una fractura reciente.
- Huesos largos que tienen fracturas de repetición.
- Cuando un clavo termina su posibilidad de elongación y el paciente sigue en crecimiento.
- Fallos o roturas del implante en cualquier edad para reemplazar por otro que permita continuar una actividad funcional óptima para cada paciente.

Debemos tener en cuenta que la mejora de la actividad física al obtener un hueso de mejor calidad con la rehabilitación y los bifosfonatos está haciendo variar estas pautas.

El momento de la cirugía

1. Niño recién nacido y con pocas fracturas, o en proceso de curación. Posiblemente, la indicación más clara de tratamiento conservador mediante escayolas o férulas que permitan un período corto, inmovilizador combinado con analgesia, iniciándose entonces el tratamiento metabólico con bifosfonatos IV.
2. Niño en período perinatal con fracturas múltiples o muy repetitivas. Puede tener una indicación quirúrgica para poder manipular al paciente de forma similar a pacientes politraumatizados. La síntesis debe ser muy sencilla, con agujas de Kirsner o Rush poco agresivas quirúrgicamente y sin previsión de crecimiento con el hueso. Una vez estabilizado el proceso y con tratamiento metabólico puede pasar a una fase de tratamiento estándar. Es poco probable que un niño necesite un tratamiento quirúrgico en esta etapa y debe favorecerse un tratamiento fundamentalmente conservador.
3. Niño en el comienzo de la marcha con deformidades óseas no importantes. Vigilar la evolución. Puede ser la opción más aconsejable, operando sólo si hay fracturas de repetición o incurvación progresiva. Éste es un buen momento de uso de férulas sencillas, livianas y que no impidan la actividad.
4. Niño en el comienzo de la marcha con deformidades óseas importantes. Hay 2 opciones que deben evaluarse: esperar a una primera fractura y a partir de entonces hacer el tratamiento quirúrgico global, o bien planificar y realizar una cirugía programada para colocar al hueso o huesos afectados en la situación mecánica adecuada y con una mejora de capacidad de carga al tener el clavo intramedular. Posiblemente esta opción es la más correcta ya que evita momentos inadecuados de la cirugía y dolor y sufrimientos al paciente y la familia. Preferible-

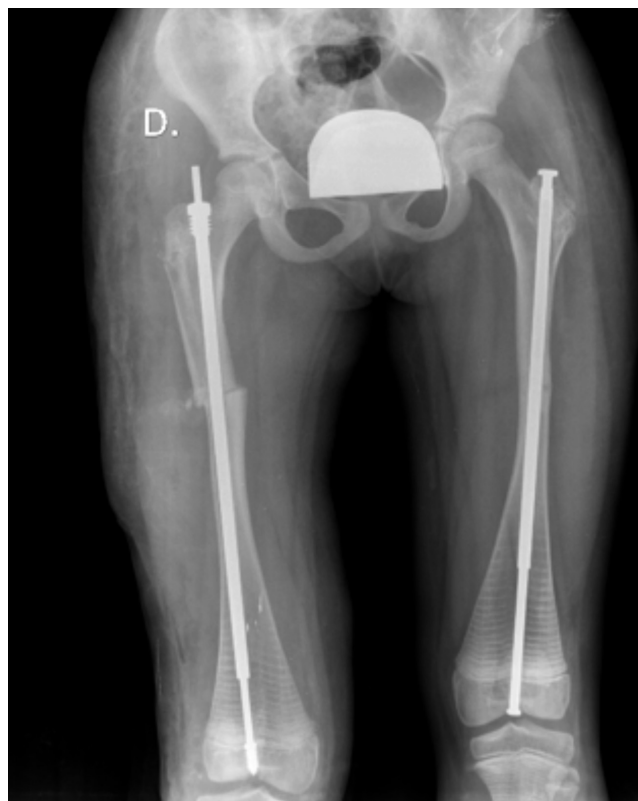


Figura 3 LRL imágenes recientes tras cambio de clavo D, por clavo de Fassier-Duval. Vida activa normal, impidiendo deportes de contacto.

- mente debe hacerse después de los 2 años, tras un tratamiento metabólico y fisioterápico adecuado.
- 5. Estos 2 últimos apartados pueden aplicarse a todo el período de crecimiento del niño.
- 6. Paciente con fracturas o deformidades tras finalizar el crecimiento. El tratamiento será el habitual de los pacientes sin OI, si el tamaño y la calidad del hueso lo permiten, teniendo en cuenta que la resistencia mecánica es menor, que es preferible una síntesis intramedular a una placa, y que se debe colocar en posición de estabilidad para un apoyo precoz tras la cirugía, aplicando además medicación para tratar la osteoporosis aumentada tras la cirugía. El hueso suele ser de tamaño pequeño o con alteraciones de la forma de la cavidad medular y corticales irregulares, por lo que puede ser difícil escoger un sistema de síntesis adecuado¹⁵.

Resultados

Los pacientes han sido clasificados de acuerdo a la escala funcional de Bleck, pre y postoperatoriamente, pasando de una valoración promedio de 10,4 (17p), a 14,6 (25p) en el postoperatorio. En esta escala están incluidos todos los tipos, incluso los que caminaban previamente y tenían una fractura única sin deformidad importante. Seleccionando los casos más graves, con deformidades múltiples graves o usuarios de sillas de ruedas, con una valoración promedio en de 9 en 9 pacientes, pasa a valoración promedio de 15.

Complicaciones

Se han producido 2 fracturas agudas que necesitaron recambio del clavo. En un caso existió fallo del telescopaje, atravesando el clavo la fisis, aunque sin impedir el crecimiento fisario. Una osteomielitis diafisaria que requirió la retirada del clavo y posterior recambio, sin alteración del crecimiento y extrusión del clavo en 2 pacientes con posterior recambio del mismo. No hemos tenido complicaciones anestésicas importantes^{33,34}.

Conclusiones

El crecimiento óseo con un correcto tratamiento hace aumentar la calidad del hueso de forma importante, haciendo en ocasiones escaso el valor del clavo porque se queda excesivamente fino y, si el hueso se incurva, el clavo no cumple con eficacia su misión, terminando igualmente por incurvarse, y también por no alargarse cuando es telescópico. El clavo debe ser entonces recambiado.

Como los clavos son de distinta dureza y elasticidad que el hueso y soportan las cargas de forma distinta, en ocasiones el clavo termina saliéndose del hueso por extrusión (*cutting-out*), cortándolo igual que un cuchillo caliente se desliza dentro de un bloque de mantequilla.

En relación con la polémica existente en distintas publicaciones de la consolidación de los cortes que damos en el hueso (osteotomía) en relación con los bifosfonatos, ya que dan imágenes de retardo de consolidación, nuestra opinión es que el hueso consolidada, pero puede mostrar durante mucho tiempo líneas aparentemente no consolidadas en la zona de osteotomía. Esto se debe a que existe un equilibrio entre hueso que se forma y hueso que se destruye y los bifosfonatos cambian esa pauta, de tal forma que el hueso, cuando hemos reoperado a estos pacientes, las zonas de osteotomías están sólidas, pero su hueso es algo más débil³⁵. El fémur tiende siempre a incurvarse en *antecurvatum* en etapas precoces, y en *varo* en los momentos finales del crecimiento óseo. Cuando el fémur esta corregido en la diáfisis, tiende de forma progresiva a la *coxa vara*, o bien de forma equivalente a una protusión acetabular³⁶. La tibia tiende más a la deformidad en *antecurvatum*, lo que contribuye a una limitación mecánica.

La deformidad de la columna existe en más de un 90%, pero con consecuencias quirúrgicas poco relevantes respecto al conjunto.

La deformidad a nivel de los pies con plano *valgo* intenso, o en *genu valgo*, se deben tratar, y hemos tenido un buen resultado mediante cirugías de implantes subastragalinos en los pies planos o efisiodesis percutánea en la rodilla para el *genu valgo*. La hiperlaxitud que afecta a algunos pacientes los hace distintos y con alteraciones funcionales específicas en miembros superiores.

Tenemos pocas escalas que nos permitan conocer el grado de incremento de la mejoría de los pacientes de OI, por lo que seguimos utilizando la escala de Bleck, donde grado I sería pacientes en situación de decúbito y grado V sería aquellos que prácticamente son capaces de hacer una vida con una ambulación casi normal. En los pacientes que hemos tratado desde el principio, prácticamente han mejorado por lo menos en una escala de un 90%³⁷.

Es cierto que en la etapa adolescente el hueso se endurece y metabólicamente se adquiere una calidad que no existía previamente, y muchas operaciones que son de resultados de clavos mal ajustados o incurvación de los mismos, pueden ser tratados colocando clavos no telescópicos puesto que ya no va a haber más crecimiento. En algunos casos el paciente ha logrado mejora de la marcha y, aun con una estatura baja, pasan de estar en silla de ruedas a vida activa normal.

Bibliografía

1. Parra García JI, Laplaza FJ, García-Navarrete F. Osteogenesis Imperfecta in Spain. Result of a National Survey. J Bone Joint Surg [Br]. 1997;79 Suppl II:187.
2. Sofield HA, Millar EA. Fragmentation, realignment and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children. J Bone Joint Surg Am. 1959;41:1371-91.
3. McHale KA, Tenuta JJ, Tosi LL, McKay DW. Percutaneous intramedullary fixation of long bone deformity in severe osteogenesis imperfecta. Clin Orthop. 1994;8:242-8.
4. Cole WG. Early surgical management of severe forms of osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet. 1993;45:270-4.
5. Bailey RW, Dubow HI. Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth: clinical considerations and implications. Clin Orthop. 1981.
6. Rodríguez RP, Bailey RW. Internal fixation of the femur in patients with osteogenesis imperfecta. Clin Orthop. 1981.
7. Fassier F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Elsevier SAS (Paris) Surgical Techniques in Orthopaedics and Traumatology. 55-050-D-30, 2003.
8. Engelbert RH, Helders PJ, Keessen W, Pruijs HE, Gooskens RH. Intramedullary rodding in type III osteogenesis imperfecta. Effects on neuromotor development in 10 children. Acta Orthop Scand. 1995;66:361-4.
9. Janus GJM, Vanpaemel LADM, Engelbert RHH, Pruijs HEH. Complications of the Bailey-Bubow Elongating Nail in Osteogenesis Imperfecta: 34 Children with 110 Nails. J Pediatr Orthop Part B. 1999;8:203-27.
10. Laidlaw AT, Loder RT, Hensinger RN. Telescoping intramedullary rodding with Bailey-Dubow nails for recurrent pathologic fractures in children without osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop. 1998;18: 4-8.
11. Lang-Stevenson AI, Sharrard WJ. Intramedullary rodding with Bailey-Dubow extensible rods in osteogenesis imperfecta. An interim report of results and complications. J Bone Joint Surg [Br]. 1984;66:227-32.
12. Luhmann SJ, Sheridan JJ, Capelli AM, Schoeneker PL. Management of lower-extremity deformities in osteogenesis imperfecta with extensible intramedullary rod technique: a 20-year experience. J Pediatr Orthop. 1998;18: 88-94.
13. Marafioti RL, et al. Twenty years experience with multiple osteotomies and intramedullary fixation in osteogenesis imperfecta (including the Bailey expandable rod). J Bone Joint Surg. 1975; 57-A:136.
14. Parra García JI. 26 Congreso Argentino de COT Infantil (SAOTI). Ponencias: "Uso de Clavos Telescopados de Última Generación para Osteogénesis Imperfecta o Pseudoartrosis".
15. Parra García JI, Gutiérrez Díez P. Actuaciones SECOT 6, Fundación SECOT: Actualización en el tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta. P 51-57 Marzo 2006. Barcelona; Masson.
16. Stockley I, Bell MJ, Sharrard WJ. The role of expanding intramedullary rods in osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg [Br]. 1989;71:422-7.

17. Zions LE, Ebramzadeh E, Scott S. Complications in the use of the Bailey-Dubow extensible nail. *Clin Orthop*. 1998;348:186-95.
18. Gamble JG, Strudwick WJ, Rinsky LA, Bleck EE. TI: Complications of intramedullary rods in osteogenesis imperfecta: Bailey-Dubow rods versus nonelongating rods. *J Pediatr Orthop*. 1988;8:645-9.
19. Boutaud B, Laville JM. Elastic sliding central medullary nailing with osteogenesis imperfecta. Fourteen cases at eight years follow-up. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2004;90:304-11.
20. Metaizeau JP. Sliding centro-medullary nailing. Application to the treatment of severe forms of osteogenesis imperfecta. *Chir Pediatr*. 1987;28:240-3.
21. Luhmann SJ, Sheridan JJ, Capelli AM, Schoeneker PL. Management of lower-extremity deformities in osteogenesis imperfecta with extensible intramedullary rod technique: a 20-year experience. *J Pediatr Orthop*. 1998;18: 88-94.
22. Gutiérrez Díez P, Parra García JI, et al. Results of combined treatment (bisphosphonates and intramedullary nailing in patients with Osteogenesis Imperfecta alter five year of follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18 Suppl I:1279.
23. Khoshhal KI, Ellis RD. Effect of Lower Limb Sofield Procedure on Ambulation in Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2001;21:233-5.
24. King JD, Bobechko WP. Osteogenesis imperfecta. An orthopaedic description and surgical review. *J Bone Joint Surg*. 1971; 72; 53-8.
25. Li W, Chow JC, Leong. The Sofield-Millar operation in osteogenesis imperfecta. A modified technique. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2000;82-B:11-6.
26. Middleton RW, Frost RB. Percutaneous intramedullary rod interchange in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1987;69:429-32.
27. Parra García JI, Nieva Navarro F. Monografía Curso de Actualización de la SECOT: "Estado actual del tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta. Octubre 2000.
28. Tiley F, Albright JA. Osteogenesis imperfecta: Treatment by multiple osteotomy and intramedullary rod insertion. Report of thirteen patients. *J Bone Joint Surg*. 1973;55-A:701.
29. Amako M, Fassier F, Hamdy RC, Aarabi M, Montpetit K, Glorieux FH. Functional analysis of upper limb deformities in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2004;24:689-94.
30. Gargan M, Wisbeach FA, Fixsen JA. Humeral rodding in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 1996;16:719-22.
31. Gwynne-Jones DP. Displaced olecranon apophyseal fractures in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2005;25:154-7.
32. Zions LE, Moon, CN. Olecranon apophysis fractures in children with osteogenesis imperfecta revisited. *J Pediatr Orthop*. 2002;22:745-50.
33. Angel JD, Blasier RD, Allison R. Postoperative fever in pediatric orthopaedic patients. *J Pediatr Orthop*. 1994;14:799-801.
34. Ghert M, Allen B, Davids J, Stasikelis P, Nicholas D. Increased postoperative febrile response in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2003;23:261-4.
35. Pizones J, Plotkin H, Parra-García JI, Álvarez P, Gutiérrez Díez P, Bueno Sánchez A, et al. Bone healing in children with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Pediatr Orthop*. 2005;25:332-5.
36. Violas P, Fassier F, Hamdy R, Duhaime M, Glorieux FH. Acetabular protrusion in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2002;2:622-5.
37. Parra García JI, Bueno Sánchez A, Emiliano Capará E. Bone growth in children with osteogenesis imperfecta treated with telescopic Fassier-Duval and Bailey-Dubow nails. 10th International Conference Ghent, October 2008. Abstract book p. 82.



MESA REDONDA. METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Raquitismos congénitos

J. Nieto Rey

Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, España

Introducción

El tejido óseo es una estructura que mantiene un alto dinamismo durante toda la vida. En los períodos fetal, infancia y adolescencia el metabolismo mineral óseo está dirigido a la formación y modelación del hueso, promoviendo el crecimiento esquelético, y durante el resto de la vida esta remodelación ósea se mantiene de manera continua, sustituyendo hueso viejo por nuevo, lo que le ayuda a mantener su resistencia a la vez que contribuye a la homeostasis del metabolismo calcio/fósforo y, por consecuencia, para el equilibrio electrolítico general.

La homeostasis mineral ósea es compleja y algunos de sus mecanismos todavía no han sido aclarados; si bien el eje PTH-calcitonina-vitamina D juega un papel fundamental en su equilibrio, no responde a todas las variables fisiológicas.

El reciente descubrimiento de otras sustancias implicadas en entidades perdedoras de fósforo (raquitismo hipofosfatémico) ha demostrado la hipótesis de un eje óseo-renal que contribuye a definir mejor esta homeostasis.

Raquitismo es una enfermedad metabólica ósea, caracterizadas por la deficiente mineralización de la matriz osteoide en las líneas de crecimiento.

Osteomalacia define una situación de deficiente mineralización de la matriz osteoide en áreas de remodelación ósea, lesionando el tejido corticoendosteal.

En edad pediátrica coexisten raquitismo y osteomalacia, pero al cierre de los cartílagos de crecimiento sólo ocurre la osteomalacia.

Los raquitismos se producen por: a) hipocalcemia secundaria a déficit o anomalías del metabolismo de la vitamina D y b) pérdida primaria de fosfatos a nivel tubular renal¹.

Raquitismos hipocalcémicos

La vitamina D, considerada como una hormona, es esencial para el mantenimiento del metabolismo fosfo-cálcico en el organismo; su forma activa 1,25-OH² D³ o calcitriol aumenta la capacidad de absorción de calcio y fósforo por el intestino, disminuye su pérdida urinaria y moviliza el calcio óseo para mantener un estrecho control de la calcemia.

La síntesis y degradación de la vitamina D se realizan por la vía enzimática del citocromo P (CYP). El término vitamina D incluye 2 componentes: el ergocalciferol o vitamina D², de origen vegetal, y el colecalciferol o vitamina D³, de origen animal, aunque su mayor fuente es la síntesis endógena que se produce en la piel por la acción de los rayos ultravioleta.

Esta síntesis endógena se inicia por acción de los rayos UVB sobre el 7-dihidrocolesterol cutáneo, que pasa a vitamina D³ y da paso a la siguiente activación metabólica de la vitamina hasta su compuesto activo, que se realizará por los enzimas CYP hepáticos y renales.

La primera etapa de activación en el hígado se realiza mediante hidroxilación en posición 25, que da lugar a la 25-OH² D³, que es la forma de reserva de la vitamina D³ y cuya vida media plasmática es de 2-3 semanas. La 25-OH² D³ se liga a un transportador plasmático específico de DBP (vitamina D binding protein) que la vehicula al riñón, en donde se produce su endocitosis en la célula del túbulo contorneado proximal; aquí se va a realizar la segunda hidroxilación en posición 1 para formar la 1,25-OH² D³ o calcitriol, que es la forma biológicamente activa y que tiene una vida media plasmática de 4 a 6 h. Además de esta producción renal, se ha identificado síntesis de calcitriol en distintos tejidos, como cerebro, placenta, próstata, keratinocitos, osteoblas-

tos y macrófagos, a la que se supone una regulación autocrina-paracrina pero que no contribuye al nivel de la $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$ plasmática.

El calcitriol, una vez sintetizado, se dirige a los órganos diana, fundamentalmente intestino, hueso, riñón y paratiroides. El catabolismo de la $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$ se realiza en las células de estos órganos diana a través de un sistema CYP que la transforma en $1,24\text{-OH}^3\text{D}^3$, que es su forma inactiva.

La regulación de la síntesis de calcitriol se mantiene en estrecho control con los niveles de calcemia, fosforemia y PTH.

El principal regulador de su activación o degradación es el receptor específico VDR, de la familia de los receptores nucleares de los esteroides, tiroideos y retinoides, que actúan como ligandos de la transcripción genética y con actividad relacionada con su nivel de saturación.

La $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$ es una hormona hipercalcemiante y sus funciones se realizan fundamentalmente a 3 niveles: 1) intestinal, promoviendo la absorción de calcio alimentación y secundariamente de fosfatos; 2) óseo, en respuesta a la hipocalcemia activa la resorción ósea, favoreciendo la diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos, y 3) renal, aumentando la reabsorción de calcio por acción directa sobre su canal específico. Su efecto sobre la reabsorción tubular de fosfatos se produce de forma indirecta por inhibición de la PTH.

Además de esta función reguladora del metabolismo fosfocálcico, la vitamina D^3 posee otras actividades de especial relevancia:

- a) Inmunomodulación sobre células dendríticas, linfocitos T y macrófagos.
- b) Antiproliferación sobre células tumorales, keratinocitos, inducción de apoptosis, etc.
- c) Neuroprotección, síntesis de factores neurotróficos y neurotransmisores².

Los raquitismos congénitos que van asociados a la alteración del metabolismo de la vitamina D presentan como denominador común la hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario que conlleva a la hipofosforemia³.

Existen 2 tipos de raquitismo relacionados con esta alteración metabólica:

- a) Raquitismo pseudocarencial tipo I, que se produce por un déficit de la 1 dihidroxilación a nivel tubular renal por alteración del gen que codifica el CYP 27B1 encargado de esta hidroxilación renal. En estos pacientes, el nivel de $25\text{OH}^2\text{D}^3$ es normal, pero no existe $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$. Clínicamente, se caracterizan por presentar lesiones óseas de raquitismo, dolorosas, con deformidad de extremidades, retraso de crecimiento y síndrome miasténico. La administración de $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$ logra su curación y es necesario mantener su tratamiento durante toda la vida.
- b) Raquitismo pseudocarencial tipo II, también llamado vitamino D-resistente, que se produce por una mutación del gen del receptor VDR, lo que se traduce en una resistencia de los órganos dianas a la $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$, que en este caso se encuentra elevada. La expresión clínica es un raquitismo grave de aparición precoz, y en el 80% de los casos asociado a alopecia; este cuadro clínico- raquí-

tico que se muestra con hipocalcemia, hiperparatiroidismo y niveles elevados de calcitriol, hace sospechar el diagnóstico.

La confirmación diagnóstica se realiza por la detección de la mutación del gen codificador del VDR, pero como es una técnica tardía, y no siempre disponible, se han establecidos modelos diagnósticos biológicos con los órganos diana.

1. Cultivo de fibroblastos. La $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$ tiene la capacidad de inducir su enzima de degradación CYP24 OHasa en estos cultivos celulares por lo que una falta de respuesta confirma el diagnóstico. Este método tarda varias semanas para obtener el cultivo celular.
2. Test de la fitohematoaglutinina. La $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$ tiene la capacidad de inhibición mitógena de los linfocitos estimulados por fitohematoaglutinina. Este test se obtiene en pocas horas.

Estos 2 tests nos sirven, además, para establecer un pronóstico terapéutico ya que una respuesta dosis altas nos indicaría la posibilidad de tratamiento con calcio y vitamínico oral, mientras que una ausencia de respuesta exige el tratamiento con calcio y calcitriol intravenoso.

La mayoría de los pacientes con raquitismo vitamino D-resistente, que presentan mutaciones prematuras del gen del receptor VDR, presentan alopecia, lesiones papulares con ausencia de folículo pilosos y formación de quistes dérmicos rellenos de material córneo.

Raquitismos hipofosfatémicos

Para abordar los raquitismos por pérdida primaria de fosfatos es precisa la revisión de los conceptos actuales de la homeostasis del fósforo.

El fósforo en el organismo tiene 2 áreas funcionales. La primera, intracelular, donde desarrolla un papel estructural en los ácidos nucleicos y fosfolípidos, en la composición de los grandes complejos energéticos (ATP y GTP) y en el sistema celular de señales a través de fosforilación de proteínas y lípidos. La segunda, a nivel extracelular, se encuentra fundamentalmente en los huesos en forma de cristales de fosfato cálcico, también llamado hidroxiapatita.

La homeostasis del fósforo implica un complejo proceso de regulación hormonal a nivel intestinal, renal y de esqueleto que logra mantener un estrecho control del fosfato sérico en los niños entre 4,5 y 5,5 mg/dl y en el adulto, 2,5 y 4,5 mg/dl.

El conocimiento clásico de la regulación del fósforo se centra en el efecto e interacción de la vitamina D y la PTH.

En sujetos normales, el $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$ regula desde su síntesis en el túbulo proximal renal el nivel de fósforo sérico, promoviendo un aumento de la absorción intestinal de calcio-fósforo y aumentando la movilización del fósforo en el hueso; el consiguiente aumento de la calcemia inhibe la secreción de PTH que aumenta la expresión del transportador específico del fósforo tubular NPT2a con el consiguiente aumento de la reabsorción tubular de fósforo. Este transportador específico NPT2a, localizado en el borde en cepillo del epitelio tubular renal proximal, es el mayor factor de reabsorción de fósforo y está regulado por la parathormona.

Fosfatoninas

Este término se acuñó en 1994 para describir un factor fosfático circulante en pacientes con osteomalacia tumoral. Actualmente se han identificado varias fosfatoninas, siendo las 3 más importantes la FGF23, sFP-4 y MEPE; la FGF23, sintetizada por osteocitos y osteoclastos, aparece como la más caracterizada y con un papel fisiológico sobre el metabolismo del fósforo más definido; se ha podido demostrar que disminuye la reabsorción tubular de fósforo por inhibición de su transportador específico NPT2a, y, al mismo tiempo, disminuye la síntesis de $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$, con la consiguiente disminución de absorción intestinal de calcio-fósforo.

PHEX es una proteína sintetizada en osteoblastos y osteocitos que también aparece involucrada en la regulación del fósforo ya que favorece la degradación FGF23, por lo que una mutación del gen PHEX que codifica esta proteína inactiva esta degradación produciendo niveles altos de FGF23 y consiguiente aumento de fosfatúria.

Existe un estrecho mecanismo de servo regulación entre FGF23 y $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$; así, en estados de alto aporte dietético de fosfatos o elevados niveles de fosforemia o de $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$ se produce un incremento de FGF23, que disminuye tanto la síntesis de $1,25\text{-OH}^2\text{D}^3$ como la reabsorción tubular de fósforo, restableciendo el equilibrio en la fosforemia.

El manejo tubular de fósforo se cuantifica por la determinación de su reabsorción tubular con la fórmula clásica: $\text{RTP}: 1 - (\text{fósforo orina} \times \text{creatinina sangre} / \text{fósforo sangre} \times \text{creatinina orina}) \times 100$ con valores normales por encima de 85%; también a partir de aquí podemos calcular el TmP / GFR que expresa la capacidad de máxima reabsorción de fosfatos con respecto a la carga filtrada, según nomograma adaptada para niños de Alon y Hellerstein.

Los raquitismos hipofosfatémicos los podemos clasificar clásicamente en congénitos-hereditarios y adquiridos y nosotros vamos a ocuparnos de los congénitos de mayor prevalencia en la edad pediátrica (tabla I).

Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X

Es el raquitismo hipofosfatémico hereditario más frecuente, con una herencia dominante ligada a X, si bien con diferentes cargas de penetrancia, con el gen anómalo localizado en el brazo corto del cromosoma X, en la porción Xp22.1, este gen llamado PHEX que regula la proteína catabolizadora del FGF23, por lo que cuando aparece mutado pierde su fun-

ción, lo cual condiciona un aumento de vida media de FGF23 y de su actividad, responsable de la hiperosfaturia e hipofosforemia.

Clínicamente se manifiesta por hipofosforemia desde el nacimiento, deformidad progresiva de las extremidades acentuada cuando se inicia la marcha y una disminución progresiva de la velocidad de crecimiento. Las manifestaciones radiológicas son de raquitismo, arqueamiento femoral. Presentan, además, una pobre mineralización de dentina que les provoca frecuentes abscesos dentarios. La entesopatía incluye calcificaciones de tendones, ligamentos y cápsulas articulares. También pueden presentar defectos valvulares cardíacos e hidrocefalia tipo Chiari II. Todos los pacientes desarrollan nefrocalcinosis que no se puede precisar si es atribuible a la enfermedad primaria o a tratamientos de fosfatos y vitamina D; en algunos pacientes también se ha reportado sordera, particularmente en adultos.

El tratamiento debe establecerse lo más precozmente posible y va dirigido a la corrección del raquitismo y mejora de la velocidad de crecimiento. Se realiza con fosfatos (2 a 3 g/día) y en niños con difícil deglución de tabletas es preciso administrar en forma de soluciones líquidas (solución de Jolulie) que contienen 50 mg/ml de fósforo elemento. La administración de fosfato puede estimular la producción de PTH vía descenso del calcio sérico, por lo que es conveniente añadir al tratamiento con calcitriol; esto es válido para todos los raquitismos hipofosfatémicos menos para la forma que va con hipercalcemia por riesgo de aumento de nefrocalcinosis.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante

Se presenta el mismo cuadro clínico y analítico común a todos los raquitismos hipofosfatémicos familiares aunque de presentación más tardía. Su patrón genético es autosómico dominante por la mutación del gen FGF23 que codifica este factor, haciéndolo más resistente a la proteólisis y con mayor actividad fosfática. Algunos pacientes de esta entidad han presentado remisión espontánea en la vida adulta.

Raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia

Descrito en grupos de familias de Oriente medio, se caracteriza por el cuadro de raquitismo hipofosfatémico pero con hipercalcemia como variante, se cree debido a la mutación del gen SLC34A3 que codifica el transportador específico NPT2a que provocaría estimulación de PTH y vitamina D con elevación relativa de calcemia y calciuria.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo

Es la forma de más rara presentación de estos raquitismos. Se produce por una mutación inactivadora del Gen DMP1 que codifica la proteína matriz de la dentina. Se presenta de una forma similar al ligado a X pero a edad más tardía.

Tabla I Congénitos hereditarios

Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante
Raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo
Osteomalacia oncogénica
Síndrome de Fanconi
Enfermedad de Dent
Hiperparatiroidismo primario

Osteomalacia oncogénica

Se debe a la hipersecreción de tumores mesenquimales FGF23 con lo que se produce la osteomalacia, con hipofosfatemia e hiperfosfatemia y niveles muy bajos de 1,25-OH co-lcalciferol. Resulta difícil detectar el tumor secretante y recientemente se ha conseguido un método de identificación mediante PET, junto con isótopo marcado con octeotride y galio. La exéresis del tumor produce la reversión en horas del cuadro clínico.

Síndrome de Fanconi

Se caracteriza por una disfunción generalizada del túbulo proximal que determina una excreción urinaria elevada de fosfato, bicarbonato, sodio, potasio, aminoácidos y glucosa, fundamentalmente. Puede ser hereditario, ya sea ligado a diversos errores innatos del metabolismo o de carácter primario; las formas adquiridas vienen determinadas por tóxicos o alteraciones tubulares de tipo inmunológico. La alteración tubular en el síndrome de Fanconi responde a un mecanismo de disfunción múltiple del transporte de carácter reversible o irreversible dependiendo del agente etiológico y no siempre restringido al túbulo proximal. El cuadro clínico básico incluye poliuria, acidosis hiperclorémica, deshidratación, hipopotasemia, glucosuria, hipofosfatemia, raquitismo resistente a la vitamina D y fallo de medro. En la actualidad, las formas de presentación más frecuentes son las de una acidosis tubular renal, de un raquitismo que no responde al tratamiento habitual y que cursa con acidosis metabólica e hipofosfatemia, o el hallazgo de un síndrome de Fanconi con motivo del estudio de un niño con un retraso de peso y talla, así como la coexistencia de un síndrome de Fanconi en el contexto de una anomalía generalizada del metabolismo energético con un curso evolutivo tremendamente complejo o la simple poliuria con glucosuria normoglicémica¹¹.

La etiología del síndrome de Fanconi aparece en la tabla II.

Los cuadros de mayor relevancia del síndrome de Fanconi en la edad pediátrica son:

Cistinosis

Es una enfermedad de depósito lisosomal que afecta a 1×100 a 200.000 de población, de carácter autosómico recesivo que se produce por un defecto del transporte de cistina en el lisosoma celular¹⁰.

La cistinosis es la proteína transportadora específica en la membrana lisosomal para la cistina, está codificada en el gen CTNS del cromosoma 17p13; este gen contiene 17 exones distribuidos en aproximadamente 23 Kb de DNA genómico.

Forma nefropática infantil

Manifestaciones renales

La cistinosis es la primera causa de síndrome de Fanconi en la edad pediátrica y se manifiesta por la pérdida excesiva tubular de proteínas de bajo peso molecular, glucosa, aminoácidos, fosfato, calcio, magnesio, sodio, potasio, bicarbo-

Tabla II Síndrome de Fanconi hereditario

A. Primario
Autosómico dominante
Autosómico recesivo
Recesivo ligado al cromosoma X
B. Secundario
Cistinosis
Galactosemia
Glucogenosis – GSD Ia
Síndrome de Fanconi-Bickel – GSD XI
Intolerancia hereditaria a la fructosa
Tirosinemia tipo I
Enfermedad de Wilson
Citopatías mitocondriales
Síndrome de Lowe
Raquitismo dependiente de vitamina D
Enfermedad de Dent

nato, carnitina y otras pequeñas moléculas y con todos ellos el agua; todo esto se traduce clínicamente en poliuria, hipostenuria tendencia a la deshidratación ante cualquier enfermedad, raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D con sus características de ensanchamiento metafisario, rosario costal, prominencia frontal, genu valgum, dificultad para caminar y elevación de fosfatasas alcalinas. La aminoaciduria que presentan estos pacientes es generalizada y alcanza concentraciones 10 veces superiores a las normales. Algunos pacientes presentan nefrocalcinosis medular en edad infanto-juvenil.

El filtrado glomerular que es normal en el lactante evoluciona a insuficiencia renal alrededor de los 9 años.

Manifestaciones sistémicas

Como toda enfermedad de depósito, la cistinosis presenta una afectación sistémica progresiva que hoy se hace más evidente ya que el trasplante renal permite observar la evolución de la enfermedad a más largo plazo y comprobar el efecto devastador de los depósitos de cistina sobre otros órganos¹¹.

Alteraciones oculares

Los depósitos corneales y conjuntivales de cistina son la expresión más característica de la enfermedad, aparecen en la periferia y en la parte anterior de la córnea en el primer año de vida con depósitos en la lamina epitelial y el estroma. La afectación retiniana en forma de retinopatía pigmentaria es más tardía y provoca una disminución de los campos visuales y bajos potenciales de respuesta en el retinograma.

Estos depósitos oculares pueden evolucionar a más largo plazo a queratopatía en banda, neovascularización periférica corneal, queratopatía punctata superficial y anomalías en iris, como sinequias, engarzamiento y transiluminación^{12,13}.

Diagnóstico

La confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación de cistina intraleucocitaria. La preparación de leucocitos polimorfonucleares se hace desde una muestra de sangre heparinizada con sedimentación de ácido dextrano,

seguido de la lisis hipotónica de hemáties. Los niveles de cistina se miden por la técnica de *Protein binding* en solución isotópica o mediante el uso de cromatografía de columna de intercambio iónico, que es menos sensible. Las personas normales contienen < 0,2 mmol de 0,5 cistina por mg de proteína, mientras que los pacientes con cistinosis exceden de 2 mmol 0,5 cistina mg de proteína.

La presencia de los típicos cristales de cistina en la cornea apoyan el diagnóstico pero pueden no ser patentes en los primeros meses de vida.

La determinación de cistina en heterocigotos puede resultar tediosa, así que si se conoce una familia con mutación del gen es preferible en estos casos realizar el estudio molecular.

El diagnóstico prenatal se puede realizar en amniocitos o vellosidad corial y en el período neonatal midiendo la cistina en la placenta o en leucocitos del recién nacido.

Tratamiento sustitutivo

Tiene como objetivo reponer las pérdidas originadas por la tubulopatía, agua, electrolitos, aminoácidos, glucosa, bicarbonato, calcio, fosfato y carnitina. Estos niños tienen una gran apetencia de agua y sal, pero a su vez los volúmenes ingeridos les restan apetito, por lo que es difícil lograr una buena nutrición. Se necesita una correcta y personalizada programación de ingesta oral de agua, bicarbonato, calcio, vitamina D y fosfatos. El aporte de carnitina mejora sus niveles sanguíneos aunque no se reconoce su efecto sobre la miopatía.

El tratamiento con indometacina estimulando la reabsorción proximal de sodio puede reducir las demandas de agua y de suplementos electrolíticos arriba descritos, sobre todo cuando el tratamiento se inicia de forma precoz; también se han conseguido efectos similares con la hidroclorotiazida.

El hipotiroidismo debe tratarse lo antes posible y la testosterona puede ser útil en algunos paciente hipogonadales.

Tratamiento específico con la cisteamina

La cisteamina es un aminotiol que produce un descenso de la cistina lisosomal. Su mecanismo de acción se inicia con su entrada en el lisosoma mediante un transportador específico, reacciona con la cistina para formar un complejo disulfuro-cisteamina-cisteína y este complejo consigue salir del lisosoma mediante el transportador de la lisina, que está intacto. La dosis inicial de cisteamina debe ser de 10 mg/kg/peso y día dividida en 4 tomas y se debe ir aumentando semanalmente hasta alcanzar dosis de 60-90 mg/kg/día, aunque algunos pacientes pueden requerir dosis más altas; el objetivo es obtener niveles de cistina intraleucocitaria por debajo de 1 mmol 0,5 cistina mg de proteína.

Enfermedad de Dent

La enfermedad de Dent es una tubulopatía proximal renal caracterizada por proteinuria de bajo peso molecular, hipercalcemia, nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis, raquitismo, osteomalacia e insuficiencia renal crónica¹⁴. En algunos pacientes también se observan otros defectos tubulares, como hiperaminoaciduria hiperfosfaturia, glucosuria, hiperuricosuria, incremento de la eliminación urinaria de potasio y defecto en la capacidad de acidificación urinaria. La enfermedad afecta de manera más severa a los varones que a las hembras y se presenta en la infancia o en la adolescencia.

Desde el punto de vista clínico, este trastorno se caracteriza por una tubulopatía proximal incompleta, al no existir acidosis metabólica. La disfunción proximal afecta de modo casi constante al manejo tubular de las proteínas de bajo peso molecular y al fosfato, aunque también pueden existir glucosuria e hipouricemia. Queda por definir, por otra parte, el origen exacto de la hipercalcemia.

Los pacientes tienen niveles de calcitriol elevados y los de PTH son normales o inhibidos. Esto la diferencia del síndrome de Fanconi clásico, en el que los niveles de calcitriol son reducidos y existe hiperparatiroidismo secundario. En el ámbito óseo, los pacientes pueden tener raquitismo en la edad infantil, o bien osteopenia en los estudios densitométricos. Con mucha frecuencia muestran litiasis o nefrocalcinosis, aunque no es constante.

En la edad adulta, los pacientes evolucionan, con frecuencia, hacia la insuficiencia renal crónica.

Proteinuria de bajo peso molecular

La proteinuria de bajo peso molecular es la característica más constante en pacientes con enfermedad de Dent al tiempo que se detecta, casi siempre, en las mujeres portadoras.

Bibliografía

1. De Meneses Filho H, G. de Castro LC, Durval D. Hypophosphatemic Rickets and Osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:802-13.
2. Tissandí E, Guéguen Y, Lobaccaro JM, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D: Métabolisme régulation et maladies associées. *Medicine/Sciences.* 2006;22:1095-100.
3. Koren R. Vitamin D Receptor defects: The Story of Hereditary Resistance to Vitamin D. *Pediatric Endocrinol Rev.* 2006;3:470-5.
4. Bouillon R, Verstuyf A, Mathieu C, Van Cromphaut S, Masuyama R, Dehaes P, et al. Vitamin D resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:627-45.
5. Editorial. NPT2a — The Key to Phosphate Homeostasis. *N Engl J Med.* 2002;347:1022-4.
6. Yu X, White KE. FGF23 and disorders of phosphate homeostasis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:221-32.
7. Ward LM. Renal Phosphate — Wasting Disorders in Childhood. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;2 Suppl 3:342-50.
8. Pettifor JM. What's new in hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr.* 2008;167:493-9.
9. Shaikh A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatemic and other novel mediators. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1203-10.
10. Nieto Rey J, Lara E, Vilalta Casas R, Madrid Aris A. Tubulopatías proximales asiladas. En: Gordillo, ed. *Nefrología Pediátrica.* Barcelona: Elsevier Science, 2009:371-92.
11. Bergeron M, Gougoux A, Noel J, Parent L. The renal Fanconi syndrome. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:5023-38.
12. Middleton R, Bradbury M, Webb N, O'Donoghue D, Van't Hoff W. Cystinosis. A clinicopathological conference. "From toddlers to twenties and beyond" *Adult-Paediatric Nephrology Interface Meeting Manchester 2001.* *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2492-95.
13. Alshahbani AH, Wagoner MD, Khan AO. Confocal microscopy of the cornea in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1530-1.
14. Dent CE, Friedman M. Hypercalcemic rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child.* 1964;39:240-9.