

# Osteodistrofia hereditaria de Albright. Identificación de una mutación original en una familia

M. Bastida Eizaguirre<sup>a</sup>, R. Iturbe Ortiz de Urbina<sup>a</sup>, M.J. Arto Urzainqui<sup>a</sup>,  
R. Ezquerria Larreina<sup>b</sup> y J. Escalada San Martín<sup>b</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría y <sup>b</sup>Endocrinología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 598-600)

Se estudian las mutaciones en el gen *GNAS1*, en un paciente con alteraciones somáticas propias de osteodistrofia hereditaria de Albright y resistencia en los efectores hísticos a la hormona paratiroidea (seudohipoparatiroidismo Ia), y en su madre solamente con alteraciones somáticas y braquimetacarpia (seudoseudohipoparatiroidismo). Se identifica una mutación designada 794G > A en el exón 10 del gen *GNAS1*, en el ADN del paciente y de su madre. Esta mutación original en el exón 10 del gen *GNAS1*, es patogénica y confirma el diagnóstico de osteodistrofia hereditaria de Albright.

## Palabras clave:

*Seudohipoparatiroidismo. Seudoseudohipoparatiroidismo.*

## ALBRIGHT HEREDITARY OSTEODYSTROPHY: IDENTIFICATION OF A NOVEL MUTATION IN A FAMILY

Studies to detect mutations in the *GNAS1* gene were performed in a male patient with features of Albright hereditary osteodystrophy and resistance of target tissues to parathyroid hormone (Pseudohypoparathyroidism Ia). The same investigations were carried out in the patient's mother who showed somatic features of Albright's hereditary osteodystrophy and brachymetacarpia without resistance to parathyroid hormone (Pseudopseudohypoparathyroidism). A point mutation designated c.794G > A (R265H) in exon 10 of *GNAS1* was identified in DNA from the patient and his mother. This novel mutation in exon 10 of *GNAS1* c.794G > A, is pathogenic and confirms a diagnosis of Albright hereditary osteodystrophy.

## Key words:

*Pseudohypoparathyroidism. Pseudopseudohypoparathyroidism.*

## INTRODUCCIÓN

La osteodistrofia hereditaria de Albright es una enfermedad de origen genético, transmitida con carácter autosómico dominante, que se manifiesta principalmente por braquimetacarpia y o braquimetatarsia más manifiesta en cuarto y quinto dedo, añadiéndose variablemente facies lunar, obesidad, estatura corta, osificaciones subcutáneas y retraso mental.

La presentación de la enfermedad puede tener lugar en dos formas: únicamente con alteraciones dismorfogénicas, sin alteraciones hormonales, en cuyo caso se designa como seudoseudohipoparatiroidismo (PPHP), o bien alteraciones dismorfogénicas asociadas a resistencia hormonal a varias hormonas (principalmente paratormona, tiroxina y gonadotropinas) que se designa como seudohipoparatiroidismo Ia.

La mayor parte de los pacientes tienen una reducción del 50% en la actividad Gs de sus eritrocitos, las proteínas G que median la activación de la adenilciclasa, en respuesta a hormonas tales como paratormona, tirotrona y gonadotropinas. Algunas mutaciones inactivadoras en el gen *GNSAI*, que codifica la subunidad alfa de las proteínas Gs (Gs-alfa), localizado en el cromosoma 20q13, interrumpen la síntesis de tales proteínas o de su mensajero ARN, y son responsables de la enfermedad<sup>1-3</sup>.

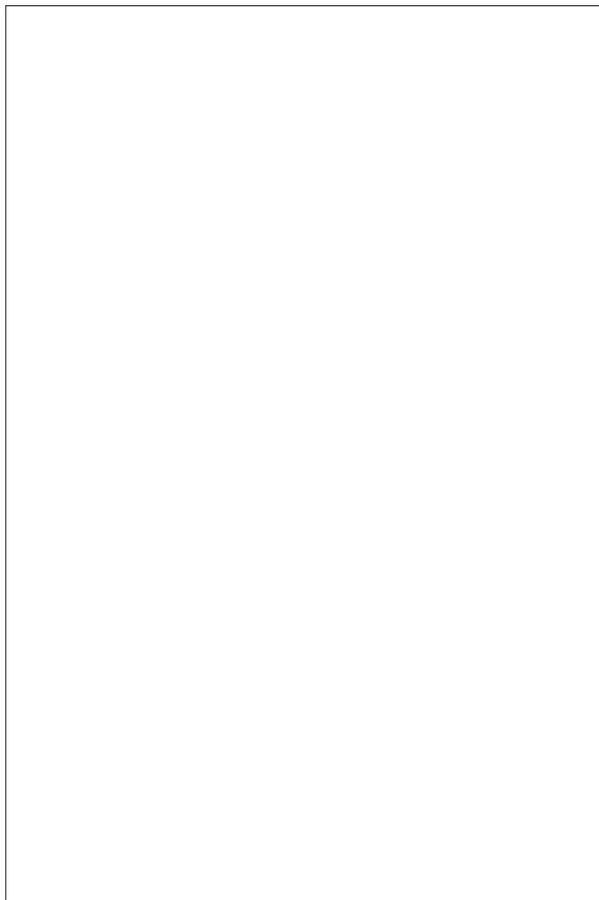
En una única familia, algunos pacientes con la misma mutación en el gen *GNSAI* tienen resistencia a la hormona paratiroidea, mientras que otros únicamente comparten rasgos dismorfogénicos de la osteodistrofia hereditaria de Albright sin signos de resistencia hormonal<sup>4,5</sup>. Evidencias recientes sugieren que *GNAS1* es un gen improntado con expresividad variable: el gen paterno *GNAS1*, nor-

**Correspondencia:** Dr. M. Bastida Eizaguirre.

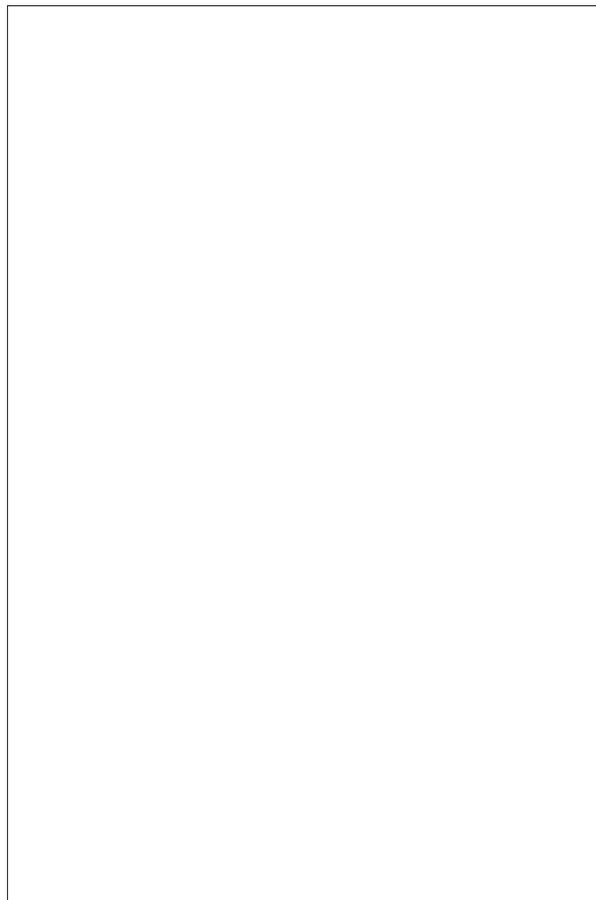
Servicio de Pediatría. Hospital Santiago Apóstol.  
Olaguibel, 29. 01004 Vitoria-Gasteiz.  
Correo electrónico: mbastida@hsan.osakidetza.net

Recibido en noviembre de 2000.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2000.



**Figura 1.** Aspecto general del paciente: braquicefalia, facies lunar, cuello corto, obesidad, manos y pies cortos, retraso mental y criptorquidia.



**Figura 2.** Radiografía de mano del paciente: braquimetacarpia, edad ósea acelerada y osteoporosis.

malmente no se expresa, por lo que los pacientes que lo heredan del padre padecen pseudopseudohipoparatiroidismo, mientras que si el defecto es heredado de un gen materno se padece pseudohipoparatiroidismo Ia<sup>6-9</sup>.

Se describe una mutación original en el *GNAS1*, presente en un paciente afectado de pseudohipoparatiroidismo Ia, y en su madre afectada de pseudopseudohipoparatiroidismo.

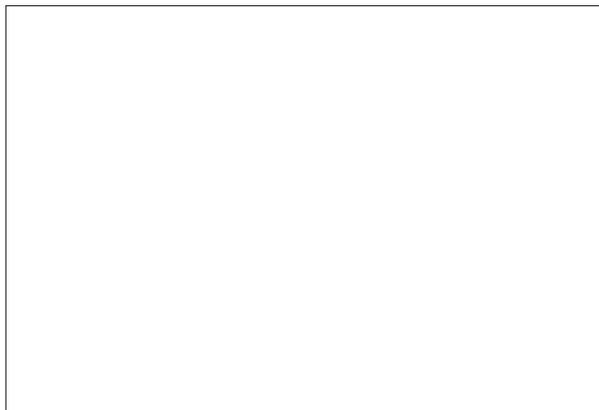
### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Un paciente de 4 años con cadera dolorosa diagnosticado de enfermedad de Perthes presentaba un fenotipo característico indicativo de osteodistrofia hereditaria de Albright: facies redondeada amplia (facies lunar), braquicefalia, cuello corto, obesidad, manos y pies muy cortos con uñas cortas y anchas en el primer dedo, retraso mental, dientes cónicos con alteración del esmalte y criptorquidia (fig. 1). La radiología de manos y pies demostraba braquimetacarpia y braquimetatarsia, edad ósea acelerada (6 años) y osteoporosis (fig. 2).

El estudio bioquímico y metabólico confirmó la sospecha de resistencia hormonal a paratormona y tirotrópina,

con valores elevados de paratormona (93,3 pg/ml; valores normales [VN], 10-65 pg/ml) con calcio sérico de 9,4 mg/dl y fósforo 5,6 mg/dl; y valores elevados de tirotrópina en tres determinaciones sucesivas (5,12-6,06-7,69 U/ml; VN, 0,17-4,10 U/ml) sin elevación en las concentraciones de tiroxina (T<sub>4</sub>) (1,18-1,09-1,05 ng/ml; VN, 0,80-2,15 ng/ml). El adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) basal resultó normal (3,120 μmol/24 h; VN, 2.000-6.000 μmol/24 h). El 25-hidroxicolecalciferol fue normal (17 μg/ml; VN, 12-54 μg/ml). El 1,25-dihidroxicolecalciferol se encontraba disminuido (9 pg/ml; VN, 16-56 pg/ml).

Se procedió a estudio de los padres que no presentaba alteraciones hormonales, pero la madre mostraba algunos rasgos dismorfogénicos, principalmente en las manos, que eran muy cortas, con braquimetacarpia, en particular en cuarto y quinto dedos (fig. 3). Se tomaron muestras de sangre en madre e hijo, para estudio de ADN, dirigiéndose según el directorio europeo de laboratorios ADN, al laboratorio correspondiente para estudio de *GNAS1* (Leicester Royal Infirmary, Departamento de Genética molecular, Leicester, Gran Bretaña), donde se estudiaron utilizando la técnica marcadores fluorescentes microsát-



**Figura 3.** Radiografía de las manos de la madre del paciente: braquimetacarpia que destaca principalmente en cuarto y quinto dedos.

lite, hallando un punto de mutación en el ADN del paciente y de su madre, en el exón 10 de *GNAS1*, designado como c.794G > A (R265H).

## DISCUSIÓN

*GNAS1* es el gen codificador de las proteínas Gs-alfa, localizado en el cromosoma 20q13. Tiene 13 exones y se han descrito en él varias mutaciones en familias afectadas de osteodistrofia hereditaria de Albright.

Cinco de las mutaciones halladas en familias afectadas de osteodistrofia hereditaria de Albright se localizan en el exón 10 y se describen c.750C > G, c.772C > T, c.776A > G, c.798-799insC, c.814delC<sup>10-14</sup>.

La mutación original hallada en la presente familia en el exón 10 de *GNAS1* c.794G > A se demuestra patogénica para la osteodistrofia hereditaria de Albright, y su efecto predictor es la sustitución del aminoácido R265H dentro de un dominio alfa helicoidal de la proteína. La heterogeneidad de los síntomas de la enfermedad, en función del momento en que ésta se diagnostica, y la posibilidad de que los valores iniciales de laboratorio puedan ser normales, se ha señalado en otros casos<sup>15,16</sup>. Por otra parte, como sucede en la presente familia, pueden verse diferentes síntomas en pacientes con la misma mutación, causando en unos pseudohipoparatiroidismo Ia, como padece el paciente y pseudopseudohipoparatiroidismo en la madre, que en su caso sugiere un posible origen transmisor paterno.

La osteodistrofia hereditaria de Albright puede ocasionar osteosclerosis focales, que si afectan a la cabeza femoral pueden ser interpretadas como enfermedad de Perthes, fuera de este hecho y de una supuesta predisposición genética en esta última<sup>17,18</sup>, la coincidencia de ambas enfermedades nunca se ha descrito en un mismo paciente, y debe considerarse por lo tanto poco probable y casual.

## BIBLIOGRAFÍA

- Farfel Z, Bourne HR, Liri T. The expanding spectrum of G proteins diseases. *N Engl J Med* 1999; 340: 1012-1020.
- Lefkowitz RJ. G proteins in medicine. *N Engl J Med* 1995; 332: 186-187.
- Ringel MD, Schwindiger WF, Levine MA. Clinical implications of genetic defects in G proteins. *Medicine* 1996; 75: 171-184.
- Schuster V, Eschenhagen T, Kruse K, Gierschik P, Kreth HW. Endocrine and molecular biological studies in a German family with Albright Hereditary osteodystrophy. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 182-189.
- Yu D, Yu S, Schuster V, Kruse K, Clericuzio CL, Weinstein LS. Identification of two novel deletion mutations within the Gs alpha gene (*GNAS1*) in Albright hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3254-3259.
- Hayward BE, Bonthron DT. An imprinted antisense transcript at the human *GNAS1* locus. *Hum Mol Genet* 2000; 835-841.
- Nakamoto JM, Sandstrom AT, Brickman AS, Christeton RA, Van Dop C. Pseudohypoparathyroidism type Ia from maternal but not paternal transmission of Gs alpha gene mutation. *Am J Med Genet* 1998; 77: 261-267.
- Simon A, Koppeschaar HP, Roijers JF, Hoppener JW, Lips CJ. Pseudohypoparathyroidism type Ia. Albright hereditary osteodystrophy: a model for research on G protein-coupled receptors and genomic imprinting. *Neth J Med* 2000; 56: 1100-1009.
- Weiss U, Ischia R, Eder S, Lovisetti-Scamihorn P, Bauer R, Fischer-Colbrie R. Neuroendocrine secretory protein 55(NESP55): alternative splicing onto transcripts of the *GNAS* gene and posttranslational processing of a maternally expressed protein. *Neuroendocrinology* 2000; 71: 177-186.
- Warner DR, Gejman PV, Collins RM, Weinstein LS. A novel mutation adjacent to the switch III domain of Gs (alpha) in a patient with pseudohypoparathyroidism. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1718-1727.
- Warner DR, Romanowski R, Yu S, Weinstein LS. Mutagenesis of the conserved residue Glu259 of Gs alpha demonstrates the importance of interactions between switches 2 and 3 for activation. *J Biol Chem* 1999; 274: 4977-4984.
- Ahmed SF, Dixon PH, Bonthron DT, Stirling HF, Barr DG, Kelnar CJ et al. *GNAS1* mutational analysis in pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 525-531.
- Shapira H, Mouallan M, Shapiro MS, Weisman Y, Farfel Z. Pseudohypoparathyroidism type Ia: two new heterozygous frameshift mutations in exons 5 and 10 of the Gs alpha gene. *Hum Genet* 1996; 97: 73-75.
- Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E, Kadowaki T, Collins RM, Gershon ES et al. Mutation of the Gs alpha-subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8287-8290.
- Coutant R, Carel JC, Mathivon L, Boisson Lesage C, Renier D, Garabedian M et al. Primary hypothyroidism revealing pseudohypoparathyroidism without hypocalcemia and hyperphosphoremia. *Arch Pediatr* 1997; 433-437.
- Walden U, Weissortel R, Corria Z, Yu D, Weinstein L, Kruse K et al. Stimulatory guanine nucleotide binding protein subunit 1 mutation in two siblings with pseudohypoparathyroidism type Ia and mother with pseudopseudohypoparathyroidism. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 200-203.
- Arruda VR, Belangero WD, Ozelo MC, Oliveira GB, Pagnano RG, Volpon JB et al. Inherited risk factors for thrombophilia among children with Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 1999; 19: 84-87.
- Livesey JP, Hay SM, Bell MJ. Perthes disease affecting three female first-degree relatives. *J Pediatr Orthop* 1998; 7: 230-231.