

5. Muñoz-Robles J, Allende LM, Clemente J, Calleja S, Varela P, González L, et al. A novel RMRP mutation in a Spanish patient with cartilage-hair hypoplasia. *Immunobiology*. 2006;211:753-7.
6. Taskinen M, Ranki A, Pukkala E, Jeskanen L, Kaitila I, Mäkitie O. Extended follow-up of the Finnish cartilage-hair hypoplasia cohort confirms high incidence of non-Hodgkin lymphoma and basal cell carcinoma. *Am J Hum Genet*. 2005;77:795-806.

M. Fenollar-Cortés<sup>a,b,\*</sup>, E. Lara-Orejas<sup>c</sup>,  
A. González-Meneses<sup>d</sup>, J.L. Ruibal-Francisco<sup>c</sup>  
y M.J. Trujillo-Tiebas<sup>b,e</sup>

<sup>a</sup> Sección de Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Genética, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Pediatría, Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid, España

<sup>d</sup> Unidad de Dismorfología, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>e</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:  
[mariadelmar.fenollar@salud.madrid.org](mailto:mariadelmar.fenollar@salud.madrid.org)

(M. Fenollar-Cortés).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.12.008>

## Aspectos clínico-radiológicos en un caso de pseudohipoparatiroidismo tipo 1a. Osteodistrofia hereditaria de Albright



### Clinical and radiological findings in a case of pseudohypoparathyroidism type 1a. Albright hereditary osteodystrophy

Sra. Editora:

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por

insensibilidad de los órganos diana a la acción de la paratohormona (PTH) como resultado de alteraciones en el receptor de PTH, en la subunidad  $\alpha$  de la proteína G activadora o en el sistema de los segundos mensajeros<sup>1</sup>. Los 2 subtipos principales del PHP (1a y 1b), son debidos a mutaciones inactivantes en el gen *GNAS* (20q13.2), que codifica la subunidad  $\alpha$  de la proteína G ( $G_{s\alpha}$ ).

Niña de 13 años de edad que presenta nódulos subcutáneos en abdomen y brazos, talla baja desde siempre y retraso mental.

Ambos padres (origen ecuatoriano) están sanos. Talla de la madre 151,5 cm y del padre de 160 cm. Sin antecedentes perinatales ni enfermedades de interés. Menarquia a los 11 años.

Exploración física: talla 143,7 cm (-2,2 DE), peso (55,2 kg) e IMC de 26,7 kg/m<sup>2</sup> (+2,5 DE). Presenta un



Figura 1 A) Características clínicas de la paciente. B) Detalle de las manos. C) Detalle de los pies.



**Figura 2** A) Anomalías óseas en la mano. B) Anomalías óseas de los pies. Nótese las alteraciones metacarpo-metatarsianas. C) TAC craneal. Nótese las calcificaciones en los ganglios de la base.

fenotipo peculiar (fig. 1) con facies redondeada, cuello corto y acortamiento del primer dedo de ambos pies, así como del cuarto metacarpiano y metatarsiano de ambas manos y pies, respectivamente. Se aprecian nódulos subcutáneos de consistencia pétrea en cara radial de antebrazo de 15 mm de diámetro, otro de 5 mm en zona hipogástrica y otro de 15 mm en la palma de la mano. En la zona parietal derecha, se palpa una placa pétrea de 10 mm de diámetro (*osteoma cutis*). Impresiona el retraso mental leve y muestra desarrollo puberal completo.

En la analítica se objetiva hipocalcemia e hiperfosforemia con PTH elevada. La función tiroidea, factor de crecimiento similar a la insulina número 1 (IGF-1), prolactina y gonadotropinas, son normales.

La serie ósea muestra alteraciones en miembros superiores con huesos toscos y acortamiento de antebrazos. Presenta anomalías en los huesos del carpo, con imágenes displásicas en 5.º metacarpiano derecho (fig. 2). En la TAC craneal se visualizan calcificaciones en los ganglios de la

base. El examen oftalmológico demuestra cataratas lenticulares periféricas. Cariotipo femenino normal.

El estudio genético confirmó el diagnóstico, al detectarse una mutación en heterocigosis en el exón 7 del gen *GNAS*, consistente en una delección de 4 nucleótidos (c.565\_568delGACT), lo que conlleva la alteración de la pauta de lectura a partir del aminoácido 189 y la generación de una proteína truncada (p.D189MfsX14). El estudio de la mutación en ambos padres descarta que sean portadores tratándose, por tanto, de una mutación *de novo*.

Se pauta tratamiento con 1,25-dihidrocolecalciferol (0,5 µg/día) y calcio (1g/día), que toma de forma irregular inicialmente. A los 13 años y 6 meses se detecta hipotiroidismo primario (TSH 8,86 mUI/ml [0,36-5,5] y T4L 0,6 ng/dl[(0,65-1,4)], que es tratado con L-tiroxina (50 µg/día). Actualmente, la paciente tiene 17 años y 10 meses (talla en -2,9 DE y un IMC en +4,9 DE).

El PHP-la se debe a mutaciones inactivantes en el alelo materno del gen *GNAS*, que codifica la proteína  $Gs\alpha^2$ .

Cuando la mutación es transmitida por el alelo paterno se produce un pseudohipoparatiroidismo. Dichos pacientes tienen las características fenotípicas de la OHA, pero sin alteraciones bioquímicas. Esto es debido a que el gen *GNAS* se expresa a partir del alelo materno en los tejidos donde actúan PTH, TSH, LH, FSH (túbulos proximales renales, tiroides y ovarios) por lo que, su funcionamiento es normal cuando la mutación se localiza en el alelo paterno, que no se expresa en esos tejidos<sup>3</sup>.

La OHA es una entidad que engloba hallazgos clínicos heterogéneos. La braquidactilia, descrita como acortamiento de los metacarpianos/metatarsianos III-V y de la falange distal del primer dedo, junto con las osificaciones heterotópicas, constituyen las características más específicas del fenotipo Albright<sup>4</sup>. Se pueden encontrar osificaciones heterotópicas intramembranas, normalmente limitadas a los tejidos subcutáneos, pero en algunos pacientes, pueden progresar a los tejidos profundos, ocasionando una heteroplasia ósea progresiva (HOP). Las cataratas lenticulares aparecen en pacientes de larga evolución que no han recibido tratamiento<sup>5</sup>.

El tratamiento de todos los tipos de PHP debe dirigirse a corregir la hipocalcemia administrando 1,25-dihidrocolecalciferol (0,01 y 0,1 µg/kg/día) y suplementos de calcio (0,5-1 g/día). El objetivo prioritario radica en mantener el calcio sérico en el rango bajo de la normalidad, la excreción urinaria de calcio < 4 mg/kg/día y la relación calcio/creatinina urinaria < 0,2. Aún existiendo normocalcemia, se recomienda la administración de calcitriol y calcio, para suprimir los niveles de PTH y prevenir las lesiones óseas derivadas de niveles elevados de PTH en sangre<sup>6</sup>.

## Bibliografía

1. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:443–51.
2. Elli FM, deSanctis L, Ceoloni B, Barbieri AM, Bordogna P, Beck-Peccoz P. Pseudohypoparathyroidism type Ia and pseudopseudohypoparathyroidism: The growing spectrum of *GNAS* inactivating mutations. *Hum Mutat.* 2013;34:411–6.
3. Brix B, Werner R, Staedt P, Struve D, Hiort O, Thiele S. Different pattern of epigenetic changes of the *GNAS* gene locus in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic confirm the heterogeneity of underlying pathomechanisms in this subgroup of pseudohypoparathyroidism and the demand for a new classification of *GNAS*-related disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1564–70.
4. Hacihamdioglu B, Arslan M, Sari E, Kurtcu K, Yesilkaya E. Brachydactyly mental retardation syndrome in differential diagnosis of pseudopseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:793–5.
5. Fernández-Rebollo E, Lecumberri B, Gaztambide S, Martínez-Indart L, Pérez de Nanclares G, Castaño L, Spanish PHP Group. Endocrine profile and phenotype-(epi)genotype correlation in Spanish patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E996–1006.
6. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3020–30.

M. Sanz-Fernández<sup>a</sup>, M.T. Muñoz-Calvo<sup>a,b,c,\*</sup>,  
J. Pozo-Román<sup>a,b,c</sup>, G.A. Martos-Moreno<sup>a,b,c</sup>  
y J. Argente<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma, Madrid, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [maitemunozcalvo@gmail.com](mailto:maitemunozcalvo@gmail.com)  
(M.T. Muñoz-Calvo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.01.005>