

SEUDO HIPOPARATIROIDISMO

ESTUDIO DE DOS HERMANOS

Dr. Oscar Rodríguez*, Dr. Alvaro Iglesias**,
Dr. Guillermo Rodríguez* y Dr. Alfonso Montero***

INTRODUCCION

El pseudohipoparatiroidismo, descrito por Albright en 1942 (1), es un trastorno genético poco frecuente, que afecta los huesos y el metabolismo del calcio.

Se hereua como rasgo recesivo, unido al cromosoma X y de penetración variable. Algunas veces se le llama osteo distrofia hereditaria de Albright y se caracteriza por síntomas y signos de hipoparatiroidismo tales como falta de respuesta a la hormona paratiroidea y niveles elevados de esa hormona en sangre. Además puede acompañarse de hiperplasia de las paratiroides. No hay deficiencia de la hormona sino falta de respuesta de los túbulos renales a ella. También se reportan calcificaciones metastásicas, principalmente en los ganglios basales del cerebro y también en el tejido subcutáneo. Se le asocian diversos grados de retraso mental. El aspecto somático de estos pacientes es muy típico: pequeña estatura, cara redonda, extremidades y dedos cortos.

REPORTE DE LOS CASOS

Caso No. 1: E.A.P. (Fig. 1). Sexo femenino, 21 años de edad, casada. Es la mayor de siete hermanos. El padre es indígena, nacido en Guatuso, sin estigmas de pseudohipoparatiroidismo. La madre es de pequeña estatura. Un hermano menor presenta estigmas aparentes de pseudohipoparatiroidismo. Menarca a los 13 años, tipo 30 por 3. Contrajo matrimonio seis meses antes de que se iniciara el estudio. Ningún embarazo; ha tomado anticonceptivos. El desarrollo estatural fue lento y no alcanzó un tamaño normal.

A la edad de 19 años se inició el padecimiento caracterizado por convulsiones de tipo tónico y clónico y franca tetania, las cuales remitieron sin ningún tratamiento específico.

* Servicio de Nefrología y Cardiología, Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia.
** Director, Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia.
*** Laboratorio Clínico, Hospital San Rafael, Alajuela.



Figura 1

Caso No. 1: Sexo femenino. Edad: 21 años. Estatura: 1,35 m. Cara redonda.
Miembros cortos



Figura 2

Caso No. 1: Típico y marcado acortamiento de 4^o y 5^o metacarpianos

En 1973 le fue extirpada una tumoración del recto anterior del abdomen, que el Patólogo reportó como osteoma cutis. La exploración física reveló: talla 1,35 m; peso 97 libras; pulso 75 por minuto. Paciente con leve retraso mental. Cara redonda, cuello corto, no se palpa la tiroides. Sistema cardiovascular normal. Pulmones: sin patología. Abdomen: sin datos patológicos. Genitales externos: normales.

Durante su hospitalización en varias ocasiones se encontró en franco estado de tetania.

Los exámenes de Laboratorio revelaron: calcio sérico entre 7 y 7,8 mg dl; fósforo sérico entre 6 y 6,8 mg dl; calciuria de 24 horas: 29 mg; fosfaturia de 24 horas: 0,37 mg; fosfatasa alcalina 3 U; depuración de creatinina 94 ml/minuto; proteinuria de 24 horas: 1,20 g; densidad urinaria 1020; sedimento urinario: normal.

El estudio radiológico de las manos (Figura 2) mostró un típico acortamiento de los dos últimos metacarpianos.

Un E.T.R. fue normal. El E.K.G. reveló datos de hipocalcemia. Presentó los signos de Trousseau y de Chvostek en forma permanente.

Caso No. 2: (Figura 3). W.A.P. Paciente de sexo masculino de 8 años de edad, hermano de la anterior paciente.

Historia de evidente retraso estatural y dificultad para hablar. Salió de la Escuela Primaria sin haber terminado el primer grado, por incapacidad para el aprendizaje y problemas de conducta.

Desde los cuatro años de edad padece de frecuentes episodios de tetania, que desaparecen por algún tiempo sin tratamiento específico. El examen físico reveló: talla 109 cm; peso 47 libras. PA: 90/60. Paciente con evidente retraso en su crecimiento, cara redonda, cuello corto, lo mismo que los cuatro miembros, braquidactilia. Signos de Trousseau y Chvostek positivos en forma permanente. Evidente retraso mental.

Exámenes de Laboratorio: calcio sérico entre 5,5 mg dl y 6,3 mg dl; fosfato sérico entre 11,3 mg dl y 10,3 mg dl; fosfatasa alcalina 3 Uds; calciuria de 24 horas: 4,1 mg (normal: de 50 a 150 mg); fosfaturia de 24 horas: 0,2 g (normal: 0,53 a 0,84 mg); depuración de creatinina 80 ml/minuto; proteinuria de 24 horas: 0,14 g.

Estudio radiológico de manos (Figura 4): reveló notable acortamiento de los últimos metacarpianos. El resto del estudio radiológico, tendente a investigar calcificaciones metastásicas, el pielograma y la radiografía del tórax, fueron normales o negativos.

Otros exámenes normales o negativos: glicemia, hemograma completo, colesterol, proteínas séricas, electrolitos y CO₂, nitrógeno ureico y creatinina.

El E.K.G. reveló datos sugestivos de hipocalcemia.



Figura 3

**Caso No. 2: Sexo masculino. Edad: 8 años. Estatura: 1,09 m.
Cara redonda, miembros cortos**

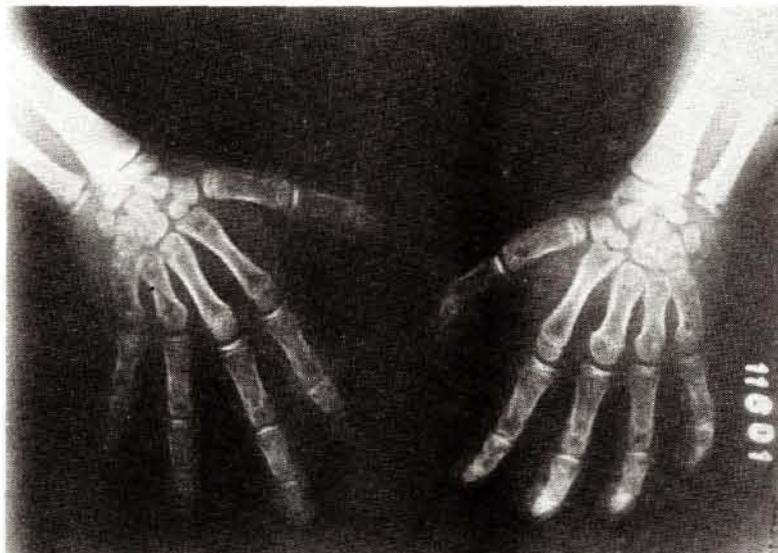


Figura 4

Caso No. 2: Típico y marcado acortamiento de 4^o y 5^o metacarpianos

COMENTARIO

En los casos que hemos descrito, el diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo es muy evidente debido a los antecedentes de crisis de tetania, al aspecto somático tan característico, los signos de Trousseau y Chvostek positivos en forma permanente, calcemias bajas y fosfatemias elevadas y finalmente los datos del estudio radiológico tan típicos en nuestros pacientes y que fueron descritos desde 1956 por Cusmano (5):

1. Cortedad del primero, cuarto y quinto metacarpianos y del primero y quinto metatarsianos.
2. Calcificaciones de los ganglios basales
3. Calcificaciones de los tejidos blandos.
4. Engrosamiento del cráneo y diploico con aspecto estriado.

Los hallazgos radiológicos de nuestros casos son muy típicos. La paciente del Caso 1 presentó formación cutánea de hueso, situación ésta que sólo encontramos en dos de los casos descritos en la literatura revisada (2,7).

En el pseudohipoparatiroidismo los niveles hemáticos de hormona paratiroidea se encuentran por lo general elevados, mientras que en el hipoparatiroidismo idiopático y post quirúrgico los niveles de la hormona están casi en cero al hacer las determinaciones por medio de radioinmunoensayo. La evidencia de la falla en la respuesta del túbulo renal a la hormona paratiroidea se ha obtenido por medio del test de Wellswoth-Howard y se basa en la falla de respuesta con diuresis de fosfato, después de administrar por vía intravenosa o intramuscular 200 Uds U. S.P. de extracto crudo de hormona paratiroidea. Estas dos pruebas de momento no se pueden realizar en el país.

No tenemos una explicación satisfactoria para la proteinuria de la paciente del Caso 1 y ella no aceptó que se le practicara una biopsia renal.

Este padecimiento es poco frecuente. Hasta 1969, Cohen & Donnell (4) encontraron en la literatura mundial 66 casos: 44 hombres y 22 mujeres. Nuestro estudio reviste especial interés por tratarse de dos hermanos y porque existe una sospecha bien fundada de que la madre y otro hermano también son portadores del padecimiento. Si esto se confirma, éste sería un caso único en la literatura, pues hasta donde hemos llegado en nuestra revisión sólo hemos encontrado dos reportes del padecimiento en la madre y dos hermanos (8).

En el Caso 1 el E. T. R. fue normal y debe investigarse la función tiroidea del otro caso, pues en la literatura se menciona la coexistencia de pseudohipoparatiroidismo e hipotiroidismo (4). No se sabe qué significa esa asociación, pero se reporta un caso (14) en que la deficiencia de tirotrópina fue un factor importante.

En el reporte de un caso (3) en el cual no se logró detectar fosforilasa en el músculo por medio de histoquímica, suponen los autores que eso se puede relacionar con la falla del calcio para la fosforilasa B quinasa y que ello explica los cuadros de tetania en el pseudohipoparatiroidismo.

Sigue vigente la idea sostenida por Albrigh de que en el pseudohipoparatiroidismo existe una falta de respuesta del túbulo renal a la hormona respectiva. Estudios más recientes establecen que el monofosfato cíclico de adenosina intracelular (AMP cíclico) media el efecto de muchas hormonas polipépticas (10). La unión de esas hormonas a receptores de membrana en los órganos blanco, causa activación de un sistema enzimático (adenilciclasa) el cual convierte el trifostato de adenosina a AMP cíclico (9). El AMP cíclico a su vez une los receptores proteicos específicos intracelulares, los cuales median el efecto de la hormona, dado que el AMP cíclico transporta la señal específica del receptor de membrana a la maquinaria metabólica en el interior de la célula. Sutherland cit. en Drezner et al. (6) llama al AMP cíclico "el segundo mensajero".

La hormona paratiroidea ejerce su acción a nivel renal por medio del AMP cíclico.

El hipoparatiroidismo y la diabetes insípida son enfermedades causadas por insuficiencia de parathormona y vasopresina respectivamente. De esta deficiencia del primer mensajero y la subsecuente pérdida de generación del AMP cíclico, resulta la falta de efecto de la hormona (11,12).

Hay otros padecimientos que se asemejan mucho a la deficiencia del primer mensajero, pese a que existan cantidades adecuadas de hormona circulante. En el pseudohipoparatiroidismo y la diabetes insípida nefrogénica la administración parenteral de parathormona y vasopresina no logra activar el sistema de la adenilciclase de las células tubulares renales; no hay aumento en la eliminación del AMP cíclico y en consecuencia tampoco efecto metabólico de la hormona. Estos padecimientos son considerados como ejemplos de enfermedad de la formación del segundo mensajero.

Drezner et al. (6) hacen una división del pseudohipoparatiroidismo en: Tipo I, que es el más frecuente y en el cual la hormona no tiene la capacidad de interactuar con su receptor celular para generar un aumento del AMP cíclico intracelular y el Tipo II, del cual reportan un caso, en el que la pérdida del efecto hormonal resulta de la incapacidad del AMP cíclico intracelular para iniciar la cadena de efectos metabólicos, que están asociados con la acción de la hormona. En 1967 Vanegas & Vinocour (13) reportaron el primer caso de pseudohipoparatiroidismo en Costa Rica.

RESUMEN

Se presentan 2 casos de pseudohipoparatiroidismo en una misma familia. El padecimiento es muy raro y más aún en varios miembros de una misma familia, situación que sólo hemos encontrado en dos reportes.

Como es posible que la madre y un hermano de nuestros casos sean portadores del mismo padecimiento, nos proponemos visitar esta familia en Upala para corroborarlo mediante estudio que será motivo de un nuevo reporte.

BIBLIOGRAFIA

1. Albright, F., C. Burnett, P. Smith & W. Parson
Pseudohypoparathyroidism. Example of "Seabright Syndrom"
report of 3 cases.
Endocrinology 30: 922, 1942.
2. Barranco, V.
Cutaneous osification in pseudohypoparathyroidism.
Arch. Dermat. 104: 643, 1971.
3. Cape, C.
Phosphorylase, a deficiency in pseudohypoparathyroidism.
Neurology 19: 167, 1969.
4. Cohen, M. & G. Donnell
Pseudohypoparathyroidism with hipothyroidism; case report and
review of literature.
J. Pediat. 56: 369, 1960.
5. Cuscamo, J., D. Barker & N. Finby
Pseudohypoparathyroidism.
Radiology 67: 845, 1956.
6. Drezner, M., F. Neelson & H. Lebovitz
Pseudohypoparathyroidism type II; a possible defect in the reception of
the cyclic AMP signal.
New Eng. J. Med. 289: 1056, 1973.
7. Eyre, W. & W. Reed
Albright's hereditary osteodystrophy with cutaneous bone formation
Arch. Dermat. 104: 634, 1971.
8. Lee, J. & A. Tashjian
Familial pseudohypoparathyroidism.
New Eng. J. Med. 279: 1179, 1968.

9. **Lefkowitz, R.**
Isolated hormonal receptors: physiologic and clinical implications.
New Eng. J. Med. 288: 1061, 1973.

10. **Lefkowitz, R., J. Roth & I. Pastan**
A. C. T. H. receptor interaction in the adrenal: a model for the initial step
in the action of hormones that stimulate adenylyl cyclase.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 185: 195, 1971.

11. **Miller, M. & A. Moses**
Urinary antidiuretic hormone in polyuric disorders and inappropriate
ADH syndrome.
Ann. Int. Med. 77: 715, 1972.

12. **Reiss, E. & J. Contebury**
Genesis of hipoparathyroidism.
Amer. J. Med. 50: 679, 1971.

13. **Vanegas, R. & F. Vinocour**
Pseudohipoparatiroidismo e hipoparatiroidismo idiopático.
Acta Médica Costarricense 10: 43, 1967.

14. **Winnacker, J., K. Becker & C. Moore**
Pseudohipoparathyroidism and selective deficiency of thyrotropin; inters-
ting association.
Metabolism 16: 644, 1950.