

## Cartas al Director

### Seudohipoparatiroidismo: un ejemplo de resistencia plurihormonal

#### Sr. Director:

El seudohipoparatiroidismo (PHP) es una entidad que se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia y aumento de paratirina (PTH) debido a una resistencia periférica a dicha hormona. La rareza de la afección y su asociación con otras alteraciones hormonales nos ha llevado a presentar este caso.

Varón de 27 años, sin antecedentes de interés, remitido a la consulta por hipocalcemia. Refería desde hacía 2 años episodios de astenia, debilidad muscular y calambres en las extremidades inferiores, que aumentaron de intensidad en los últimos 10 días. Presentaba además aumento de peso desde hacía 2 meses, intolerancia al frío y dificultades para la erección. La exploración clínica era normal, con estatura de 168 cm y peso de 79 kg (índice de masa corporal, 28). En la analítica destacaban: calcio corregido, 6,3 mg/dl (normal, 8,8-10,5 mg/dl); fósforo, 4,6 mg/dl (normal, 2,5-4,5 mg/dl); PTH intacta, 649 pg/ml (normal, 12-72 pg/ml); tirotropina (TSH), 10,97 mU/l (normal, 0,35-5,5 mU/l), y tiroxina no unida a proteínas (T4L), 0,84 ng/dl (normal, 0,89-1,8 ng/dl), compatible con hipotiroidismo primario. Los demás parámetros (función renal, magnesio, calcitriol y anticuerpos antitiroideos) fueron normales. La calciuria fue de 34 mg/24 h (normal, 100-300 mg/24 h). Se completó estudio hormonal, que mostró concentraciones bajas de testosterona – 4,59 ng/ml (normal, > 7 ng/ml)–, con gonadotropinas normales –folitropina, 2,3 U/l; lutropina, 2,9 U/l–. La radiografía de manos, la tomografía computarizada cerebral y la ecografía de tiroides fueron normales. Con estos hallazgos, se elaboró el diagnóstico de PHP. Se realizó estudio bioquímico de Ca, P y PTH a padres y hermanos, que fue normal. Se inició tratamiento con Ca, calcitriol y levotiroxina, con desaparición de los síntomas y normalización de las cifras de Ca y P a los 8 meses de tratamiento. Dada la disfunción sexual, se pautó además tratamiento con testosterona transdérmica y tadalafilo.

El PHP, descrito por Albright<sup>1</sup> en 1942, es una entidad heterogénea poco frecuente y caracterizada por

hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario, debido a una resistencia variable a la acción de la PTH en sus órganos diana. Suele diagnosticarse a edades pediátricas, ya sea por hipocalcemia o por un fenotipo característico conocido como osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO), caracterizado por obesidad, cara redondeada, braquidactilia, talla corta y calcificaciones ectópicas<sup>2</sup>. Hay casos descritos a edades más tardías<sup>3,4</sup> como ocurrió con nuestro paciente, cuyo diagnóstico se realizó por una hipocalcemia sintomática sin fenotipo de AHO.

La resistencia a la acción de la PTH se debe a alteraciones dentro del complejo formado por receptor celular-proteína Gs activadora-sistema adenilatociclasa<sup>5</sup>. Así pues, una mutación o alteración del funcionamiento de dicho complejo origina una disminución en la actividad de la PTH. En los últimos años, la realización de estudios moleculares ha permitido conocer la base genética de los diferentes subtipos (tabla 1)<sup>6</sup>. Según el lugar donde se produzcan las mutaciones y el origen parenteral del alelo mutado (también llamado *imprinting*), existen diferentes expresiones fenotípicas y bioquímicas del PHP<sup>7-9</sup>. El PHP-Ia se debe a mutaciones transmitidas por la madre en el cromosoma 20q13.2-13.3 que inactivan el gen *GNAS*, que codifica la subunidad alfa de la proteína Gs. Ello conlleva una reducción aproximada del 50% de la actividad de dicha proteína. Se caracteriza por un fenotipo de AHO y una disminución variable de la actividad hormonal dependiente del sistema proteína Gs-adenilatociclasa (PTH, TSH, gonadotropinas, glucagón y somatotropina). Los PHP-Ib y II, a diferencia del anterior, se caracterizan por la ausencia de fenotipo de AHO y no suelen presentar resistencia plurihormonal, aunque recientemente se han descrito elevaciones leves de TSH y somatotropina concordantes con resistencia a dichas hormonas en el PHP-Ib<sup>5</sup>. A escala molecular, en el PHP-Ib se han descrito mutaciones en el cromosoma 20q13.3, con patrón de transmisión paterna, que originan una disminución de la metilación del exón A/B del gen *GNAS* que conduce a una disminución de la expresión de la proteína GS $\alpha$  en tejidos específicos (riñón, tiroides). Finalmente el tipo 2 no tiene carácter familiar y, según algunos autores, se cree que es la expresión de un déficit de vitamina D.

**TABLA 1. Diagnóstico diferencial de los distintos tipos de seudohipoparatiroidismo**

Tipo PHP	AHO	Ca/P	PTH	Resistencia hormonal	Gs mutada	AMPc (u) <sup>a</sup>	P(u) <sup>a</sup>
Ia	Sí	↑/↓	↑	Sí	Sí	No ↓	No ↓
Ib	No	↑/↓	↑	No <sup>b</sup>	No	No ↓	No ↓
Ic	Sí	↑/↓	↑	Sí	No	No ↓	No ↓
II	No	↑/↓	↑	No	No	Sí (N)	No ↓
PPHP	Sí	N/N	N	No	Sí	Sí (N)	Sí ↑

AHO: osteodistrofia hereditaria de Albright; AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; Ca/P: calcio/fósforo; N: normal; PHP: seudohipoparatiroidismo; PTH: paratirina; P(u): fosfatúria.

<sup>a</sup>Las determinaciones de AMPc y P en orina se hacen tras administración de PTH sintética.

<sup>b</sup>En los últimos años se han descrito casos que asocian déficit variable de hormona tiroidea, gonadotropinas y somatotropina.

En nuestro paciente con PHP encontramos, además de un hipotiroidismo de primer grado, concentraciones bajas de testosterona con gonadotropinas normales, lo que indica un hipogonadismo parcial. Creemos que hipotiroidismo e hipogonadismo son la expresión de una resistencia hormonal variable en los tejidos periféricos, frecuente en el PHP-Ia pero rara en el tipo Ib<sup>10</sup>.

En nuestro caso, la ausencia de fenotipo de AHO nos permite descartar un PHP-Ia o Ic. Sin embargo, no podemos determinar con claridad si corresponde a PHP-Ib o II. Para diferenciarlos sería útil la realización del test de Ellsworth-Howard mediante la infusión de acetato de teriparatida, determinando las concentraciones de adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) urinario basal y tras la infusión<sup>4</sup>. En el PHP-Ib habría ausencia de respuesta y en el PHP-II el AMPC aumenta. No disponemos en nuestro centro de la posibilidad de realizar esta prueba. Sin embargo, creemos que la ausencia de alteraciones óseas compatibles con AHO, las cifras de calcitriol normales y la resistencia plurihormonal (PTH, TSH y gonadotropinas) nos hacen pensar que nuestro paciente tiene un PHP-Ib.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

SONIA MOLINOS CASTRO, PAULA M. PESQUEIRA FONTÁN, M. CARMEN GAYOL FERNÁNDEZ Y JOSÉ ANTONIO DÍAZ PEROMINGO  
*Servicio de Medicina Interna. Hospital da Barbanza. Ribeira-A Coruña. A Coruña. España.*

### BIBLIOGRAFÍA

1. Albright F, Burnett CH, Smith PH. Pseudohypoparathyroidism an example of Seabright Bantam Syndrome. *Endocrinology*. 1942;30:922.
2. Levine MA, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism. En: DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF Jr, et al, editores. *Endocrinology*. 2.ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1989. p. 1065-79.
3. Pérez Castrillón JL, Abad Ortega M, Escudero Sereno V, Benítez Domínguez JA, Cruz Vicente JM. Pseudohypoparathyroidismo tipo Ib: A propósito de un caso. *An Med Interna*. 1990;7:490.
4. Rius F, Salinas I, Reverter JL, Pizarro E, Lucas A. Utilidad del test de infusión con acetato de teriparatida (Parathar<sup>®</sup>) en el diagnóstico de pseudohypoparathyroidismo. *Med Clin (Barc)*. 1993;101:303-5.
5. Liu J, Erlichman B, Weinstein LS. The stimulatory G protein subunit Gs is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types IA and IB. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4336-41.
6. Cole D, Hendy GN. Diseases of bone and calcium metabolism. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. June 2005 [citado 20 Oct 2008]. Disponible en: <http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroid9.htm>
7. Liu J, Litman D, Rosenberg MJ, Yu S, Biesecker LG, Weinstein LS. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type IB. *J Clin Invest*. 2000;106:1167-74.
8. Mariot V, Maupetit-Méaoas S, Sinding C, Kottler ML, Linglart A. A maternal epimutation of GNAS eads to Albright osteodystrophy and parathyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:661-5.

9. De Nanclares GP, Fernández-Rebollo E, Santin I, García-Cuartero B, Gaztambide S, Menéndez 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.

10. 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.

### Hipoglucemia grave en una paciente no diabética

#### Sr. Director:

Paciente de 47 años que fue remitida a nuestro hospital por una hipoglucemia grave. Entre sus antecedentes personales podían señalarse una intervención por insuficiencia venosa en extremidad inferior izquierda y una talla baja que se había atribuido a raquitismo en la infancia. No tenía hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia u otros antecedentes médicos ni quirúrgicos. No había tenido gestaciones y tenía un ciclo menstrual normal. No presentaba hábitos tóxicos ni tomaba tratamiento de forma habitual. Nunca había tenido ingresos hospitalarios. En ese momento no trabajaba, vivía con su hermano y mantenía una vida social y afectiva normal. Entre sus antecedentes familiares destacaban cáncer de mama y diabetes mellitus tipo 2 en su madre, fallecida hacía 8 meses.

Su hermano la había encontrado en su domicilio inconsciente y emitiendo "espuma por la boca". Se avisó a los servicios de emergencias, que objetivaron una glucemia capilar de 22 mg/dl y administraron glucosa por vía intravenosa, con lo que la paciente recuperó la conciencia. Posteriormente, en el servicio de urgencias del hospital presentó dos nuevos episodios de pérdida de conocimiento con movimientos tonicoclónicos generalizados, coincidiendo con cifras de glucemia capilar de 30 y 27 mg/dl, el primero de ellos confirmado con glucemia en plasma venoso de 36 mg/dl. Ambos episodios se revirteron al administrar glucosa intravenosa. La paciente precisó perfusión de glucosa intravenosa a dosis > 5 g/kg/día para mantener la normoglucemia durante 48 h.

A las 48 h del episodio hipoglucémico inicial, se contactó con el servicio de endocrinología. En ese momento, la paciente se encontraba afebril, normotensa, consciente y orientada, colaboradora, bien hidratada y perfundida. Su peso era de 39,3 kg; su talla, 143 cm (índice de masa corporal, 19). No presentaba bocio, la auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal eran normales, y en las extremidades inferiores presentaba deformidad en varo de ambas tibias. El desarrollo de caracteres sexuales secundarios era normal. La paciente refería haber perdido 5 kg de peso en los últimos 3 meses previos al ingreso, lo que ella achacaba a un aumento de actividad física. No refería clínica compatible con hipoglucemia previa al episodio que motivó el ingreso.