



Síndrome hipoparatiroidismo-deafness-renal dysplasia: descripción de un caso

The hypoparathyroidism-deafness-renal dysplasia syndrome: A case report

El síndrome hipoparatiroidismo-sordera-displasia renal (*hypoparathyroidism-deafness-renal dysplasia* [HDR]) (MIM#146255) es una enfermedad rara que se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia variable. Está causada por mutaciones del gen *GATA3* localizado en el cromosoma 10p14-15¹. La tríada clínica típica es la presencia de hipoparatiroidismo primario, hipoacusia neurosensorial y alteraciones renales.

Presentamos el caso de una mujer de 34 años, remitida a consulta de endocrinología por obesidad (IMC: 31 kg/m²). Como antecedentes patológicos destacaba artritis gotosa, deterioro de la función renal con creatinina entre 1,36-1,67 mg/dl, hipoacusia neurosensorial bilateral desde la infancia y episodio de pielonefritis. No presentaba rasgos dismórficos ni alteraciones cognitivo-conductuales. No recibía tratamiento médico habitual. En la familia no había antecedentes de hipoacusia, enfermedad renal ni hipocalcemia, solo obesidad por línea materna. En la analítica inicial se objetivó hipocalcemia de 7,06 mg/dl (corregida por albúmina), fosfato 4,8 mg/dl, PTH 19 pg/ml, calciuria no detectable y proteinuria negativa. No presentaba clínica de hipocalcemia y los signos de Trousseau y Chvostek eran negativos. Esta alteración se confirmó mediante una nueva analítica, con calcio 7,6 mg/dl (corregido por albúmina), fosfato 4,3 mg/dl, magnesio 1,74 mg/dl, PTH 17 pg/ml, 25-OH-vitamina-D 48 ng/ml; en orina de 24 h presentaba calciuria indetectable, fosfaturia 552 mg/día (300-400) y magnesuria 66 mg/día (73-122). Se inició tratamiento con calcio oral (1 g/día) y calcitriol (0,25 µg/día), y se remitió a la consulta de genética. El estudio mostró una mutación en heterocigosis en el gen *GATA3*, c.827G>A (p.Arg276Gln), compatible con el síndrome HDR. Actualmente la paciente sigue controles en urología por infecciones urinarias de repetición (TC abdominal sugestivo de pielonefritis crónica con riñones ligeramente pequeños con cicatrices corticales); nefrología (función renal estable); otorrinolaringología y endocrinología. La primera analítica de control mostró: calcio 8,4 mg/dl; albúmina 42,1 g/l; fosfato 4,4 mg/dl; magnesio 1,65 mg/dl; creatinina 1,21 mg/dl; urea 46 mg/dl; PTH 18 pg/ml; 25-OH-vitamina-D 31 ng/ml, y calciuria 77 mg/24 h. En el seguimiento posterior la paciente persiste con hipocalcemia por mala adherencia al tratamiento médico.

Las formas familiares de hipoparatiroidismo son entidades poco frecuentes que se pueden manifestar en cualquier momento de la vida². El síndrome HDR fue descrito por primera vez en 1977 en 2 hermanos que asociaban hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y anomalías renales. Si bien se considera una entidad rara, se desconoce su prevalencia.

El origen de esta enfermedad está relacionado con haploinsuficiencia del gen *GATA3*^{1,3}, que codifica una proteína (*GATA3*) perteneciente a la familia de factores de transcripción zinc finger transcription factors (ZF-TFs), relacionados

con el desarrollo embrionario de los vertebrados¹. *GATA3* es esencial para la embriogénesis de las paratiroides, los órganos auditivos y los riñones¹. La expresión de dicho gen se puede detectar en embriones humanos desde la cuarta semana de gestación⁴. También se expresa en el sistema nervioso central (SNC), timo⁵, hígado, sistema nervioso periférico, los ojos durante el desarrollo y los arcos branquiales⁴. Tiene un rol esencial en el desarrollo de las células T; de hecho *GATA1*, *GATA2* y *GATA3* son factores necesarios para la hematopoyesis⁴. Pese a esto, no se han encontrado alteraciones a nivel inmunológico en estudios familiares, lo que sugiere que una sola copia de *GATA3* es suficiente para mantener la función inmunitaria^{1,3,4,6} o que los procesos hematopoyéticos son menos susceptibles a la haploinsuficiencia *GATA3*¹.

Se sabe que la haploinsuficiencia de genes relacionados con el desarrollo provoca un amplio espectro de penetrancia y por lo tanto de expresividad clínica⁷. La hipoacusia y el hipoparatiroidismo están presentes en el 90% de los pacientes con síndrome HDR, y en el 80% de los casos se añade displasia renal⁸. El hallazgo más constante es la hipoacusia neurosensorial que generalmente aparece en la infancia; es bilateral y puede ser asimétrica⁶. Los niveles de PTH pueden estar en el límite inferior de la normalidad o ser indetectables^{4,6}. La clínica en relación con las concentraciones bajas de calcio es variable, desde irritabilidad muscular o convulsiones hasta hipocalcemia asintomática⁶, como en nuestro caso. El componente clínico más heterogéneo son las manifestaciones renales, que pueden ser funcionales o estructurales; entre ellas hipoplasia y displasia renal, quistes renales, síndrome nefrítico, hematuria, proteinuria, anomalías de pielocalicales, etc.^{6,8} Se han descrito otras manifestaciones clínicas no relacionadas con la tríada típica, como estenosis pilórica, ovarios poliquísticos, defectos congénitos cardíacos o infarto cerebral recurrente^{3,6}. Las alteraciones en el comportamiento no son comunes, pero aparecen en pacientes con calcificaciones extensas de ganglios basales, muy frecuente en el hipoparatiroidismo^{6,8}.

Nuestra paciente presenta una mutación con cambio de sentido en heterocigosis p.Arg276Gln (c.827G>A) ya descrita por Yesiltepe Mutlu et al.⁸.

El tratamiento depende de la gravedad de los síntomas. Los pacientes asintomáticos podrán ser tratados ambulatoriamente con calcio y calcitriol por vía oral, con control analítico estricto hasta titulación de dosis⁹. Los pacientes sintomáticos requerirán tratamiento con calcio intravenoso^{6,9}.

Durante el seguimiento, la dificultad subyace en el equilibrio terapéutico para evitar la hipocalcemia que pudfiese ser sintomática, y la hipercalcemia con sus posibles complicaciones renales y en SNC⁹. El objetivo es mantener una calcemia en el nivel inferior de la normalidad y una calciuria menor de 300 mg/día⁹. Se recomienda un producto fosfocálcico menor de 55⁶. El control sucesivo se realiza con análisis de sangre (función renal, calcio, fósforo, albúmina) y calciuria en orina de 24 h, primero mensualmente hasta titulación de dosis y luego semestralmente. Se pueden utilizar tiazidas para reducir la hipercalcemia⁹. En los casos en los que no se logra control de calcemia con el tratamiento convencional se podría valorar el uso de PTH recombinante¹⁰.

Es necesario el seguimiento por nefrología y otorrinolaringología. Se deben realizar controles oftalmológicos anuales para el diagnóstico precoz de cataratas⁹.

El pronóstico del síndrome HDR viene determinado por el grado de afectación renal, por lo que es importante diagnosticar de forma temprana las alteraciones en este nivel. El consejo genético es fundamental en estas familias, por lo que la valoración por un genetista es obligada⁶.

Aunque el síndrome HDR es una entidad rara y con un amplio espectro clínico, debe sospecharse en pacientes con hipoacusia que presentan hipocalcemia y/o alteraciones de la función o estructura renal.

Bibliografía

1. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G, et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature*. 2000;406:419–22.
2. Ali A, Christie PT, Grigorieva IV, Harding B, van Esch H, Ahmed SF, et al. Functional characterization of GATA3 mutations causing the hypoparathyroidism-deafness-renal (HDR) dysplasia syndrome: Insight into mechanisms of DNA binding by the GATA3 transcription factor. *Hum Mol Genet*. 2007;16:265–75.
3. Muroya K, Hasegawa T, Ito Y, Nagai T, Isotani H, Iwata Y, et al. GATA3 abnormalities and the phenotypic spectrum of HDR syndrome. *J Med Genet*. 2001;38:374–80.
4. Van Esch H, Devriendt K. Transcription factor GATA3 and the human HDR syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58:1296–300.
5. Debacker C, Catala M, Labastie MC. Embryonic expression of the human GATA-3 gene. *Mech Dev*. 1999;85:183–7.
6. Upadhyay J, Steenkamp DW, Milunsky JM. The syndrome of hypoparathyroidism, deafness and renal anomalies. *Endocr Pract*. 2013;19:1035–42.
7. Fisher E, Scambler P. Human haploinsufficiency-one for sorrow, two for joy. *Nat Genet*. 1994;7:5–7.
8. Yesiltepe Mutlu G, Kirmizibekmez H, Nakamura A, Fukami M, Hatun S. A Novel De Novo. GATA Binding Protein 3 Mutation in a Turkish Boy with Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:344–8.
9. Shoback D. Clinical practice hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359:391–403.
10. Food Drug Administration (FDA). FDA News Release. FDA approves Natpara to control low blood calcium levels in patients with hypoparathyroidism. 2015.

Maria Soledad Gogorza*, Elena Mena, Guillermo Serra, Ana Jiménez, Mercedes Noval y Vicente Pereg

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Son Espases, Palma, Illes Balears, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msgogorza@gmail.com (M.S. Gogorza).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.12.002>
2530-0164/

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.