

Osteodistrofia hereditaria de Albright: presentación de tres casos clínicos

Albright's hereditary osteodystrophy: report of three cases

Dra. María M. Bujan^a, Dra. Andrea B. Cervini^a, Dra. Virginia Fano^b y Dr. Adrián M. Pierini^a

RESUMEN

La osteodistrofia hereditaria de Albright incluye un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas entre las cuales se encuentran el pseudohipoparatiroidismo de tipo Ia y el pseudo-pseudohipoparatiroidismo.

Las características de este síndrome son facies redonda, sobrepeso, calcificaciones subcutáneas y braquidactilia. En el pseudohipoparatiroidismo de tipo Ia existen alteraciones de laboratorio, como hipocalcemia e hiperfosfatemia por resistencia periférica a la parathormona. Es posible hallar también resistencia periférica a otras hormonas, como las gonadotrofinas y las tiroideas. El pseudo-pseudohipoparatiroidismo no presenta resistencia periférica a dichas hormonas. Presentamos tres pacientes evaluados en nuestro hospital con manifestaciones del síndrome de Albright. **Palabras clave:** osteodistrofia hereditaria, síndrome de Albright, niños.

SUMMARY

Albright's hereditary osteodystrophy includes an heterogeneous group of genetic diseases, including the pseudohypoparathyroidism type Ia and pseudo-pseudohypoparathyroidism. Features of this disease are: round faces, over-weight, subcutaneous calcifications and brachydactylia. Pseudohypoparathyroidism type Ia is associated with laboratory abnormalities such as hypocalcemia, and hyperphosphatemia due to parathormone resistance. Furthermore, these patients may present peripheral resistance to other hormones, such as gonadotrophins and thyroids. Pseudo-pseudohypoparathyroidism has no peripheral resistance to these hormones. We present three patients evaluated in our hospital with clinical manifestations of Albright's syndrome. **Key words:** hereditary osteodystrophy, Albright's syndrome, children.

INTRODUCCIÓN

Se denomina osteodistrofia hereditaria de Albright a un conjunto de alteraciones esqueléticas heterogéneas, entre las cuales se incluye al pseudohipoparatiroidismo de tipo Ia y al pseudo-pseudohipoparatiroidismo.

Se caracteriza por baja talla, obesidad, cara re-

donda y, a menudo, retraso madurativo. También se han descrito osificaciones subcutáneas, braquidactilia y calcificaciones en el sistema nervioso central.¹⁻⁶ Los pacientes con pseudohipoparatiroidismo de tipo Ia presentan resistencia periférica a una o a varias hormonas, como la parathormona (PTH, por su sigla en inglés), tiroideas y gonadotrofinas, entre otras.^{2,3,7,8} En el caso del pseudo-pseudohipoparatiroidismo, dicha resistencia no se observa.

Presentamos tres casos evaluados en nuestro hospital con características clínicas correspondientes a la osteodistrofia hereditaria de Albright.

CASOS CLÍNICOS

Paciente 1

Niña de 8 años de edad con hipotiroidismo diagnosticado a los 2 meses de vida y pseudohipoparatiroidismo a los 5 años (fósforo 8,8 mg/dl, calcio 6,5 mg/dl y PTH 293 pg/ml al momento del diagnóstico), por lo que se encuentra medicada con hormonas tiroideas, calcitriol y carbonato de calcio. Concurrió a la consulta por presentar múltiples nódulos subcutáneos, duros-pétreos, de diferentes tamaños, localizados en cuero cabelludo, muñeca izquierda, miembros inferiores (*Figura 1*) y tronco desde los primeros años de vida.

FIGURA 1. Paciente 1. Osificaciones subcutáneas en región inguinal derecha



a. Servicio de Dermatología.
b. Servicio de Crecimiento y Desarrollo.
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Correspondencia:
Dra. María M. Bujan:
mariambujan@yahoo.com

Recibido: 11-6-09
Aceptado: 17-11-09

Antecedentes familiares: hermana mayor (paciente n° 2) con similares alteraciones. Madre con facies redonda, 4^{to} metacarpiano corto, hipotiroidia y con metabolismo fosfocálcico normal. Tía y abuela materna hipotiroidias.

Examen físico: estatura: 133 cm, percentilo (Pc) 75, peso 46 kg, IMC: 26,5 (Pc mayor al 97). Presenta cara redonda, manos y pies cortos, braquidactilia del 4^{to} y 5^{to} metacarpianos y retraso mental leve. En palma y muñeca izquierda, cuero cabelludo, dorso, abdomen y extremidades inferiores se observan nódulos subcutáneos, duro-pétreos, de diferentes tamaños.

Se realiza exéresis de la lesión tumoral localizada en el dorso. En la anatomía patológica (06-38998) de dicha lesión se observa: tejido adiposo con numerosos focos de colágeno denso, con calcificación y osificación.

Exámenes complementarios: ecografía abdominal normal; Rx muñeca izquierda: tumoración de densidad cálcica ubicada en tejidos blandos (*Figura 2*); TAC cerebro: múltiples calcificaciones córtico-subcorticales frontales y en ganglios de la base. Función renal normal. Cariotipo no realizado.

Paciente 2

Paciente de 13 años, en tratamiento con calcitriol, calcio y hormonas tiroideas por pseudohipoparatiroidismo desde los 9 años (calcio 5,5 mg/dl, fósforo 10,3 mg/dl, PTH 670 pg/ml al momento del diagnóstico) e hipotiroidismo congénito. Concorre a la consulta por tumoraciones en cuero cabelludo de un año de evolución.

Antecedentes personales: RNTPAEG, hermana de la paciente 1.

Examen físico: estatura: 151 cm, peso 50,2 kg,

IMC 21,9 en percentilo 75, facies redonda, braquidactilia del 4^{to} metacarpiano y retraso madurativo. En el cuero cabelludo se palpan numerosos nódulos duros, de consistencia ósea, de diferentes tamaños, asintomáticos.

Exámenes complementarios: Rx mano izquierda: marcada osteopenia, 4^{to} metacarpiano corto y ancho, varias epífisis en cono (*Figura 3*). TAC de cerebro: ensanchamiento de los espacios subaracnoideos frontoparietales. Función renal normal. Cariotipo normal.

Paciente 3

Niño de 1 año de vida, obeso, en tratamiento por hipotiroidismo desde los 10 meses de vida, retraso madurativo leve, que concurre a la consulta por presentar múltiples tumoraciones pequeñas, asintomáticas, presentes algunas de ellas desde los dos meses de vida (*Figura 4*).

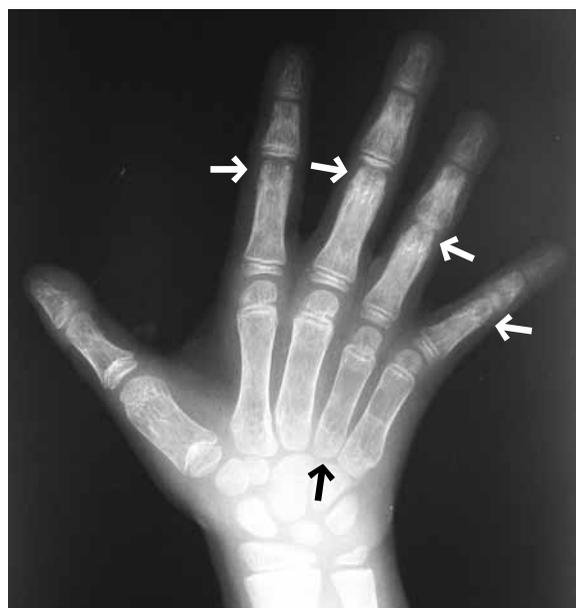
Antecedentes familiares: madre con baja talla (1,50 m Pc3), nódulos subcutáneos en rodillas y muñecas, algunos de las cuales fueron extirpados durante su adolescencia con diagnóstico de osificación cutánea. Eje tiroideo y metabolismo fosfocálcico materno normal. Abuela materna obesa e hipotiroidia.

Examen físico: baja estatura: 70,4 cm (Pc 3), sobrepeso (12,800 kg Pc > 97), retraso madurativo leve, facies de luna llena y braquidactilia de 4^{to} y 5^{to} dedos de mano. Se palpan numerosos nódulos duros, pequeños y móviles, de color piel o azulados, ubicados en abdomen, extremidades y dorso.

FIGURA 2. Paciente 1. Rx de muñeca izquierda. Calcificación de partes blandas en muñeca izquierda (flecha)



FIGURA 3. Paciente 2. Rx de muñeca izquierda: marcada osteopenia, 4^{to} metacarpiano corto y ancho (flecha negra), varias epífisis en cono (flechas blancas)



Se biopsian dos lesiones nodulares. En la histopatología (07-2677/1) se observan varios focos de tejido óseo constituido por osteocitos y cemento mineralizado. Diagnóstico: osificación cutánea.

Exámenes complementarios: Rx de mano izquierda: 4^{to} y 5^{to} metacarpianos cortos; RMI de cerebro: normal; metabolismo fosfocálcico normal (PTH 50 pg/ml, calcio 10,3 mg/dl y fósforo 5,8 mg/dl). Función renal normal. Cariotipo no realizado.

DISCUSIÓN

En 1942, Fuller Albright introdujo el término pseudohipoparatiroidismo para describir un grupo de pacientes que presentaban hipocalcemia e hiperfosfatemia resistentes a la parathormona (PTH).^{1,9,10}

El término pseudohipoparatiroidismo describe un grupo de trastornos caracterizados por niveles elevados de PTH, hipocalcemia e hiperfosfatemia, a causa de una resistencia periférica a la parathormona.^{4,7} Esta hormona es la encargada de mantener los niveles de calcio sérico, al promover la reabsorción ósea, estimular la reabsorción renal de calcio y la síntesis de la 1,25 hidroxivitamina D, con la consiguiente reabsorción intestinal del mineral.^{1,5} La resistencia periférica a la PTH, lleva a la hipocalcemia e hiperfosfate-

mia,¹ que no se corrigen con la administración exógena de PTH.⁹

Se han descrito varias entidades con el fenotipo de la osteodistrofia de Albright¹¹ y los subtipos Ia y Ic son los que presentan alteraciones de metabolismo fosfocálcico asociadas. Se utiliza el término pseudo-seudohipoparatiroidismo para aquellos pacientes con un fenotipo similar, pero sin resistencia a la PTH ni alteraciones del metabolismo fosfocálcico en los análisis de laboratorio (Tabla 1). De los tres casos presentados, por sus manifestaciones clínicas y de laboratorio, los pacientes 1 y 2 corresponderían a un fenotipo Albright con trastornos del metabolismo fosfocálcico, mientras que el paciente N° 3 se encontraría dentro del grupo con pseudo-seudohipoparatiroidismo.

La transmisión de la enfermedad es autosómica dominante,^{1,3} pero su expresividad es variable.⁴ Se ha descrito una mutación del gen GNAS1 en la región q13.11 del cromosoma 20, que produce una disminución de la subunidad alfa de la proteína Gs (Gs-alfa) localizada en las membranas celulares. Como dicha proteína es la encargada de traducir las señales entre el receptor hormonal y la adenilciclase, se ven comprometidos los mecanismos responsables de la activación de varios receptores hormonales, como el de parathormona, hormonas tiroideas y gonadotrofinas.^{1-8,10}

La mutación de este gen está presente tanto en el pseudohipoparatiroidismo Ia como en el pseudo-seudohipoparatiroidismo y ambos trastornos pueden coexistir en una misma familia. El pseudohipoparatiroidismo de tipo Ic se asemeja, clínica y bioquímicamente, al de tipo Ia, pero sin evidencias demostrables de defectos en la actividad de la subunidad alfa de la proteína Gs (Gs-alfa), sino en el receptor de adenilciclase.¹

La osteodistrofia hereditaria de Albright se manifiesta clínicamente con baja talla, sobrepeso, cara de luna llena, calcificaciones y osificaciones subcutáneas, y braquidactilia (siendo característicos el 4^{to} y 5^{to} metacarpianos cortos).^{1,3-8} Los pacientes suelen padecer retraso mental leve y es frecuente

FIGURA 4. Paciente 3. Pequeñas calcificaciones subcutáneas en pliegue de codo derecho



TABLA 1. Entidades con fenotipo de osteodistrofia de Albright

	Características
Seudohipoparatiroidismo Ia	Fenotipo típico, alteración laboratorio. Disminución expresión proteína (Gs-alfa) en las membranas celulares.
Pseudo-seudohipoparatiroidismo	Fenotipo típico. Metabolismo fosfocálcico normal. Disminución expresión proteína (Gs-alfa) en las membranas celulares.
Seudohipoparatiroidismo Ic	Similar a Ia. Fenotipo típico, alteración laboratorio. Defectos en el receptor de adenilciclase.

hallar calcificaciones en los ganglios de la base.^{1,4,5} Las alteraciones dentarias se pueden presentar como defectos en el esmalte, hipoplasia dental y caries.^{1,7} Otras anomalías descritas son el genu valgum,¹ las alteraciones del ciclo menstrual³ y las cataratas.^{1,3} La osificación cutánea, definida como formación de tejido óseo verdadero en sectores ectópicos, se manifiesta como tumoraciones o nódulos subcutáneos duros a la palpación. Estas formaciones pueden ser asintomáticas o causar dolor por compresión nerviosa según su localización.

Las alteraciones de laboratorio que suelen presentar los pacientes con osteodistrofia de Albright (subtipos Ia y Ic) son: hipocalcemia, hiperfosfate-mia y niveles elevados de PTH con función renal normal.^{3-5,7,8} La mutación genética anteriormente descrita ocasiona una resistencia a todas las hormonas que utilizan la vía del Gs-alfa, motivo por el cual no sólo se puede observar resistencia a la parathormona, sino también a la gonadotropina y a la hormona tiroidea entre otras,⁵ con las consiguientes alteraciones en dichos ejes hormonales en los análisis de laboratorio.

La hipocalcemia aguda se puede manifestar con alteraciones neuromusculares (parestias, debilidad, calambres, tetanias, etc.), cardíacas (arritmias, hipotensión, etc.), neuropsiquiátricas (irritabilidad, psicosis, alucinaciones, etc.).^{1,8} En cambio, las manifestaciones crónicas del déficit de calcio, en ocasiones, son más insidiosas; puede haber xerosis, alopecia, talla baja, alteraciones dentarias, cataratas, entre otras, y todas ellas pueden ser asintomáticas.^{1,8}

Los diagnósticos diferenciales que deben plantearse ante un cuadro de hipocalcemia e hiperparatiroidismo asociado son: déficit de vitamina D (nutricional, malabsorción, insuficiencia renal crónica), pancreatitis aguda, fármacos (anticonvulsivantes, ketoconazol, cisplatino, etc.), hiperfosfate-mia (insuficiencia renal, lisis tumoral), entre otras.⁸

Si el paciente presenta manifestaciones clínicas agudas de hipocalcemia, el tratamiento debe ser por vía intravenosa hasta suprimir los síntomas. La alcalosis, la hiperfosfate-mia y la hipomagnesemia en caso de existir, también deben ser corregidas.⁸

El tratamiento a largo plazo se basa en la administración de calcio y vitamina D para mantener una calcemia adecuada.¹

Se debe evaluar regularmente a estos pacientes, monitorear los niveles de calcio y fósforo,

tanto en sangre como en orina.^{1,3} Además, es necesario detectar cualquier anomalía en el desarrollo físico o mental de estos niños.¹

Con respecto a las calcificaciones y osificaciones subcutáneas, su extirpación quirúrgica sólo está indicada cuando producen síntomas.

CONCLUSIÓN

La osteodistrofia de Albright es una enfermedad poco frecuente, de herencia variable, en la mayoría de los casos autosómica dominante, cuyo fenotipo, que es característico, incluye facies de luna llena, obesidad, baja talla y braquidactilia. Estas manifestaciones típicas deben hacer sospechar al pediatra un trastorno del metabolismo fosfocálcico subyacente, el cual, si no es diagnosticado tempranamente, puede poner en riesgo la vida de estos niños. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Kapoor S, Gogia S, Paul R, Banerjee S. Albright's hereditary osteodystrophy. *Indian J Pediatr* 2006;73:153-6.
2. Bastida Eizaguirre M, Iturbe Ortiz de Urbina R, Arto Urzainqui MJ, et al. Osteodistrofia hereditaria de Albright. Identificación de una mutación original en una familia. *An Esp Pediatr* 2001;54(6):598-600.
3. Fernandes Gomes M, Albernaz Camargo AM, Tatiane Alves Sampaio, et al. Oral manifestations of Albright hereditary osteodystrophy: a case report. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 2002;57(4):161-166.
4. Garavelli L, Pedori S, Zanacca C, et al. Albright's hereditary osteodystrophy (pseudohypoparathyroidism type Ia): clinical case with a novel mutation of GNAS1. *Acta Biomed* 2005;76(1):45-8.
5. Pohlenz J, Ahrens W, Hiort O. A new heterozygous mutation (L338N) in the human Gsalpha (GNAS1) gene as a cause for congenital hypothyroidism in Albright's hereditary osteodystrophy. *Eur J Endocrinol* 2003;148(4):463-8.
6. Tamada Y, Kanda S, Suzuki H, et al. A pseudohypoparathyroidism type Ia patient with normocalcemia. *Endocr J* 2008;55(1):169-73.
7. Montenegro RM, Albuquerque de Paula FJ, Foss NT, Foss MC. Familial association of pseudohypoparathyroidism and psoriasis: case report. *Sao Paulo Med J* 2002;120(1):23-7.
8. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(4):664-73.
9. Narang M, Salota R, Sachdev SS. Neonatal pseudohypoparathyroidism. *Indian J Pediatr* 2006;73:97-8.
10. Wilson LC, Leverton K, Oude Luttikhuis ME, et al. Brachydactyly and mental retardation: an Albright hereditary osteodystrophy-like syndrome localized to 2q37. *Am J Hum Genet* 1995;56(2):400-7.
11. Spranger JW, Brill PW, Poznanski A. Bone Dysplasia. 2nd ed. Nueva York: Oxford, University Press, 2002;373-375.