

Resolución del caso presentado en el número anterior

Tetania hipocalcémica por osteodistrofia hereditaria de Albright

Hypocalcemic tetany due to Albright's hereditary osteodystrophy

Camila Ampuero Acuña^a, Gianfranco Tomarelli Rubio^a, Alejandro Donoso Fuentes^a

Resumen y evolución del caso clínico

Niño de 7 años, obeso, con talla baja y retraso del desarrollo psicomotor, que consultó por crisis de tetania por hipocalcemia sintomática, la cual se corroboró con un calcio iónico en 2,5 mg/dL (valor normal [VN]: 4,4-4,9 mg/dL), asociado a la presencia de hiperfosfemia. Dentro de sus antecedentes familiares, se encontró que la madre presentaba obesidad y talla baja, y la hermana de 14 años con talla baja e hipotiroidismo.

Al examen físico se palpó nódulo subcutáneo en cara anterior de muslo derecho por lo que se efectuó ecografía (Figura 1 A). En el pie izquierdo presentaba acortamiento del cuarto y quinto dedo

con posición anómala de este último (Figura 1B).

El electrocardiograma mostró un intervalo QT prolongado (Figura 2). Se efectuó ecografía de partes blandas en muslo, que informó calcificación lineal en el tejido celular subcutáneo. La radiografía de extremidades informó hipoplasia tanto de metatarsianos como de metacarpianos, con mayor acortamiento del cuarto y quinto metatarsiano del pie izquierdo. Se realizó una tomografía computarizada (TC) cerebral que evidenció calcificaciones intracraneales (Figura 3).

En el estudio complementario destacaron los siguientes exámenes: paratormona (PTH) en 1287 pg/mL (VN: 18-88 pg/mL),

FIGURA 1. A. Ecografía de partes blandas que muestra imagen hiperecogénica lineal de 3,2 cm de longitud a nivel del tejido celular subcutáneo del muslo derecho. B. Pie izquierdo: acortamiento del cuarto y del quinto dedo con posición anómala del quinto



a. Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I, La Florida, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Alejandro Donoso Fuentes: adonosofuentes@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-9-2021

Aceptado: 18-11-2021

Cómo citar: Ampuero Acuña C, Tomarelli Rubio G, Donoso Fuentes A. Tetania hipocalcémica por osteodistrofia hereditaria de Albright. Arch Argent Pediatr 2022;120(3):e151-e153.

25-hidroxi-vitamina D deficiente, hormonas tiroideas normales, función renal conservada, índice calciuria/creatininuria normal y estudio de síndrome malabsortivo negativo. El electroencefalograma resultó normal y la resonancia nuclear magnética encefálica con hallazgos similares a TC cerebral. La evaluación oftalmológica fue normal.

El paciente recibió terapia con calcio y calcitriol con buena respuesta, logrando el cambio a tratamiento oral en forma satisfactoria. Se configuró así un pseudohipoparatoridismo, se sospechó un fenotipo Ia o Ic de la osteodistrofia

hereditaria de Albright (OHA) (MIM: #103580 y MIM: #612462, respectivamente). El estudio del gen *GNAS* (MIM: #139320) (análisis de la secuencia y prueba de delección/duplicación, Laboratorio Invitae) evidenció una variante patogénica heterocigota c.139+1G>A (*splice donor*) lo cual confirmó el diagnóstico.

Se evaluó a la madre en quien se sospechó OHA al evidenciar la presencia de braquidactilia, sumada a sus antecedentes mórbidos. Sin embargo, el estudio del metabolismo calcio-

fósforo fue normal. De igual forma, se solicitó estudio a la hermana del paciente. Se citó a toda la familia nuclear para estudio y asesoramiento con genetista, sin embargo, no asisten.

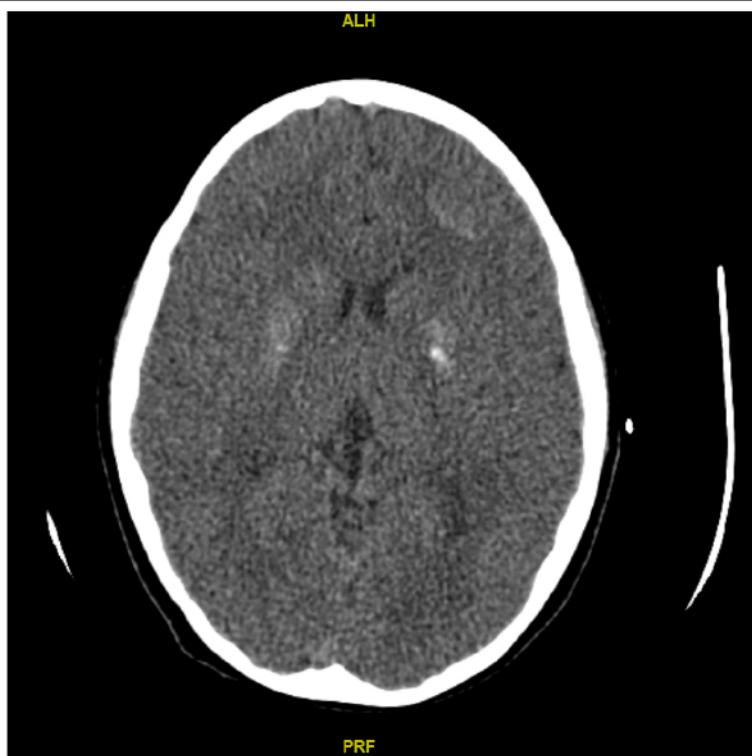
OSTEODISTROFIA HEREDITARIA DE ALBRIGHT

La osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA)¹ corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades entre las cuales se incluye el pseudohipoparatiroidismo tipo Ia y Ic (subtipos

FIGURA 2. Electrocardiograma que muestra un intervalo QT 0,44 seg, intervalo QT corregido 0,48 seg con frecuencia cardíaca de 72 latidos por minuto



FIGURA 3. Tomografía computarizada cerebral que muestra calcificaciones parenquimatosas bilaterales y simétricas de sustancia blanca subcortical y cuerpos estriados



principales y clínicamente idénticos) y el pseudo-pseudohipoparatiroidismo (MIM #612463). Se caracteriza por presentar un fenotipo típico con talla baja, obesidad central, cara redonda, cuello corto, braquidactilia, existencia de osificaciones heterotópicas y retraso mental. Los subtipos Ia y Ic presentan hipocalcemia, hiperfosfemia, incremento de los niveles de PTH, como también resistencia a distintas hormonas como las tiroideas y gonadotropinas. En el caso del pseudo-pseudohipoparatiroidismo no existe resistencia a la PTH ni a otras hormonas.

La OHA corresponde a una patología autosómica dominante, de variable expresión, debido a una mutación en el locus *GNAS* (20q13), que codifica para la subunidad alfa de la proteína G (Gs- α), responsable de traducir las señales entre el receptor hormonal y la adenilciclasa, activando la secuencia de señalización intracelular en las células diana. Mutaciones del *GNAS* generan disminución de la expresión y/o función de la Gs- α lo que se manifiesta clínicamente como OHA con o sin resistencia hormonal.²

Referente a la variante genética que reportamos, c139+1G>A, esta afectaría un sitio donante de empalme en el intrón 1 del gen *GNAS*, que interrumpiría el empalme del ARN, resultando en un producto proteico alterado o ausente. Esta variante no ha sido descrita previamente en las bases de datos de población, por lo que no se puede estimar la frecuencia de presentación ni asociaciones patogénicas.³ Sin embargo, se han observado alteraciones en este sitio de empalme en individuos con afecciones relacionadas a *GNAS*, clasificándose esta variante como patogénica.^{4,5}

Respecto a los diagnósticos diferenciales, se puede señalar que la enfermedad de Farber es una lipidosis caracterizada por la tríada clínica de nódulos subcutáneos, artritis con deformación gradual de las articulaciones y compromiso laríngeo con disfonía progresiva. Puede existir retraso del desarrollo psicomotor,

pero es infrecuente la presentación con episodios de movimientos corporales de tipo mioclónico o convulsiones. Tampoco se asocia con obesidad o talla baja.

Respecto a la neurocisticercosis, si bien su forma habitual de presentación en zonas endémicas son las crisis convulsivas, es infrecuente la localización del cisticerco en el tejido subcutáneo. Además, los restantes síntomas y signos en nuestro paciente no corresponden a esta infección parasitaria.

Las características principales del complejo de esclerosis tuberosa son la existencia de hamartomas en piel y cerebro con desarrollo de epilepsia refractaria y retraso del desarrollo psicomotor. Sin embargo, los restantes hallazgos en el paciente no eran compatibles.

Finalmente, la poliarteritis nodosa corresponde a una vasculitis de muy variable presentación, en la forma cutánea se destaca la presencia de nódulos dolorosos en extremidades, mialgias, artralgiás. Sin embargo, la afectación neurológica es menos frecuente.

El diagnóstico en nuestro paciente fue tardío, situación ocasionada por la escasa adherencia a la atención sanitaria presentada por la familia del niño, como también por el insuficiente seguimiento desde la asistencia primaria de salud.

REFERENCIAS

1. Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(4):865-88.
2. Turan S, Bastepe M. *GNAS* spectrum of disorders. *Curr Osteoporos Rep.* 2015; 13(3):146-58.
3. Leiden Open Variation Database. [Internet]. Leiden University Medical Center. c2004-2021. [Acceso: 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: www.lovd.nl/GNAS
4. Lebrun M, Richard N, Abeguilé G, David A, et al. Progressive osseous heteroplasia: a model for the imprinting effects of *GNAS* inactivating mutations in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):3028-38.
5. Elli FM, deSanctis L, Ceoloni B, Barbieri AM, et al. Pseudohypoparathyroidism type Ia and pseudo-pseudohypoparathyroidism: the growing spectrum of *GNAS* inactivating mutations. *Hum Mutat.* 2013; 34(3):411-6.