

¿Pseudohipoparatiroidismo o déficit de vitamina D?

José M López M, Carmen MA Carrasco M.

Pseudohypoparathyroidism or vitamin D deficiency? Report of one case

Pseudohypoparathyroidism is characterized by a resistance to parathormone, with variable phenotypical and biochemical manifestations. Its diagnosis is difficult. We report a 28 years old male presenting with a hypokalemic periodic paralysis. His serum PTH was elevated to 1,343 and 1,101 pg/ml with concomitant hypocalcemia of 7.9 and 6.7 mg/dl. Twenty four hour urinary calcium and serum 25 hydroxy vitamin D were normal. Bone mineral density was normal. The patient was managed with calcitriol in doses of 1 to 2 µg/d, associated to calcium 2 g/day. Serum calcium levels and PTH normalized after two months and six months of treatment respectively (Rev Méd Chile 2004; 132: 1527-31).

(Key Words: Hypocalcemia; Parathyroid hormone; Pseudohypoparathyroidism)

Recibido el 11 de junio, 2004. Aceptado en versión corregida el 22 de septiembre, 2004.
Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es una entidad heterogénea caracterizada por hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario, cuya etiología reside en la resistencia a la acción biológica de la parathormona (PTH) circulante. Su diagnóstico se efectúa generalmente a edades pediátricas, ya sea por el estudio de hipocalcemia sintomática o del fenotipo que caracteriza a un determinado subgrupo.

El motivo de la presente comunicación es presentar el caso de un adulto joven a quien la hipocalcemia vino a agravar una arritmia congénita, haciendo énfasis en el estudio y los diagnósticos diferenciales.

Correspondencia a: Dr. José M López M. Casilla 11 4-D. Santiago, Chile. Fax: 02-6385675. E-mail: jmlopez @med.puc.cl

CASO CLÍNICO

Varón de 28 años, con antecedente de enfermedad de Wolf-Parkinson diagnosticada en la infancia, sin tratamiento. Su cuadro se inició en diciembre de 2000 con tetraparesia de predominio proximal y kalemia de 2,0 meq/l, sin evidencias de tubulopatía renal ni malabsorción intestinal. La función tiroidea reveló un patrón compatible con hipotiroidismo primario [TSH: 12,8 uIU/ml, T3: 160 ng/dl, T4: 6,2 µg/dl, anticuerpos anti-tiroideos (-)], iniciándose L-T4 50 µg/día. En enero de 2001, reapareció la tetraparesia con kalemia de 1,9 meq/l y taquiarritmia supraventricular, por lo que se realiza electrofulguración. Con diagnóstico de parálisis periódica hipokalémica, inició propranolol 20 mg c/12 h y su cardiólogo solicitó, sin fundamento conocido, PTH, que resultó 718 pg/

ml (VN: 7 a 53 pg/ml). La ecografía cervical mostró las 4 paratiroides aumentadas de tamaño, la mayor de 7,8 x 3,8 mm, por lo que fue derivado a endocrinólogo. El interrogatorio dirigido no develó síntomas de hipocalcemia, alteraciones del tránsito intestinal, dolores óseos o fracturas.

Al examen físico presentaba hábito masculino, proporcionado. Talla 1,68 m. Peso: 81,3 kg. IMC: 28,8 kg/m. PA: 110/70 mmHg, FC 72 x min regular. La facies era normal. El tiroides se palpaba de forma, tamaño y consistencia normales. No se encontró braquidactilia y los signos de Chvostek y Trousseau eran negativos. Tanto el fondo de ojo como el rojo pupilar eran normales, al igual que el nivel intelectual.

En la Tabla 1, se consignan los exámenes iniciales del paciente, destacando hipocalcemia repetida de 7,9 y 6,7 mg/dl (ajustada según albuminemia) en concomitancia con PTH de 1.343 y 1.101 pg/ml, respectivamente. Tanto la función renal como la magnesemia eran normales. Para descartar hiperparatiroidismo secundario, se midió la calciuria de 24 h y 25 OH vitamina D, las que resultaron en rangos normales y levemente bajos, respectivamente. No fue posible medir 1,25 OHD, examen que no se realiza en Chile.

Ante la sospecha de un pseudohipoparatiroidismo y como una forma de evaluar la resistencia ósea a la PTH, se midió la fracción ósea de fosfatasas alcalinas y la densidad ósea (L2-L4: 1.179 g/cm², T score - 0,5, cuello femoral izquierdo: 1.024 g/cm², T score - 0,4), las cuales resultaron inapropiadamente normales en relación a los valores de PTH. Sin embargo, la elevación de los marcadores de recambio, hidroxiprolina urinaria y osteocalcina, denotaron algún grado de respuesta ósea a las concentraciones tan altas de PTH. La radiografía de mano no mostró alteraciones sugerentes de osteodistrofia de Albright (braquidactilia, microfalanges distales, acortamiento de 4° ó 5° metacarpiano).

Para poner en evidencia la resistencia tubular renal a PTH, se midió la reabsorción tubular de fosfatos, la cual, pese a los valores elevados de PTH, era de 92%. Normalmente es inferior a 80% en condiciones de hiperparatiroidismo.

La medición de otras hormonas cuya acción es mediada por proteína G, descartó resistencia a gonadotropinas, aunque llamó la atención el

Tabla 1. Evaluación bioquímica inicial del metabolismo fosfocálcico

Basal	Abril 2001	Junio 2001
*Calcemia/fosfemia (mg/dl) (VN: 8,5-10,5) (VN: 2,6-4,5)	7,9/3,9	6,7/4,2
PTH-i (pg/ml) (VN: 12-55)	1343	1101
Fosfatasas alcalinas (U/L) (VN: 30-110)	136	137
Fracción ósea (%) (VN: <52)		61
25 OHD (ng/ml) (VN*: 14-45) (VN†: 9-37,6)	18*	7,4†
Creatinina (mg/dL) (VN: 0,9-1,1)	1,0	0,95
Magnesemia (mg/dl) (VN: 1,5-2,5)	1,8	1,6
Osteocalcina (g/mL) (VN: 17-33)	85	-
Orina		
Calciuria (mg/24 horas) (VN: 25-300)	78	96
Fosfaturia (mg/24 horas) (VN: 300-1300)	900	600
OHprolina/creat (mg/g creat (VN <45)		53
RTF (VN: <80%)		92%

*Ajustada según albuminemia

antecedente de TSH elevada en ausencia de bocio o anticuerpos antitiroides.

El paciente fue tratado con calcitriol en dosis de 1 a 2 ug/d, asociado a 2 g/día de calcio, con lo cual normalizó la calcemia a los dos meses y PTH a los 6 meses (Tabla 2). El control mostró desaparición ecográfica de las paratiroides visualizadas al momento del diagnóstico.

Una vez normalizadas las concentraciones de TSH y de calcemia, el paciente no ha repetido episodios de parálisis hipokalémica.

El estudio bioquímico de calcemia, fosfemia y PTH de sus padres y hermana fue normal.

Tabla 2. Efecto del tratamiento con calcio y calcitriol

Tratamiento	06/01	06/01	06/01	06/01	10/01	08/02	02/04
1,25OHD μ g/d	0	1	1	2	2	1	1
Calcio g/día	0	1	2	2	2	2	1,5
Días de tratamiento	0	4	3	10	120	300	180
Sangre*							
°Ca/P (mg/dl)	6,7/4,2	7,5/4,5	8,0/3,6	8,8/4,0	10,4/4,5	9,2/3,5	8,5/4,0
PTH-I (pg/ml)	1101	939	947	-	28	45	
F alc./FO(U/I)	137/61	138/60	152/96	-	63/28	-	-
250HD	7,4	-	6,3	-	9,2	-	-
Orina							
Ca/P mg/día	96/600	158/400	111/1110	-	417/800	320/900	300/800
RTP %	92	95	98	-	86	-	91
OHP/Creat	-	-	-	53	25	-	-

*: Valores normales en Tabla 1

°: Ajustada según albuminemia

FO: fracción ósea de fosfatasas alcalinas

OHP: Hidroxiprolina urinaria

DISCUSIÓN

El PHP es una entidad heterogénea caracterizada por resistencia variable a la acción de PTH en sus órganos blancos. El patrón bioquímico común se caracteriza por hipocalcemia e hiperfosfemia en presencia de PTH elevada; el cuadro fue descrito por Fuller Albright en 1942¹. La PTH actúa uniéndose a un receptor de membrana, el PTH/PTHrP, el cual activa la proteína G α y la vía del AMP cíclico. Los efectos de PTH están orientados a mantener la calcemia normal, y consiste en aumentar la reabsorción de calcio a nivel del túbulo contorneado

distal del riñón, estimular la transcripción de la 1 α hidroxilasa renal y disminuir la reabsorción tubular de fosfato. Estas acciones pueden ser estudiadas midiendo calciuria de 24 h, calcitriol plasmático, reabsorción tubular de fosfatos y AMPc urinario, respectivamente; su adecuado equilibrio se traducirá en niveles normales de calcemia y fosfemia². Dado que existen diferentes expresiones fenotípicas y bioquímicas del PHP, y que no es posible encontrar siempre una etiología común, se clasifica esta entidad en subtipos (Tabla 3). El PHP tipo I-a se caracteriza por transmitirse en forma autosómica dominante y presentar el fenotipo Albright (AHO)

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de los tipos de PHP

Tipo PHP	AHO	Ca/P	PTH	Resistencia plurihormonal	G α mutada	AMPc u post PTH	↑Fosfaturia post PTH
I-a	SI	↓/ ↑	↑	SI	SI	NO	NO
I-b	NO	↓/ ↑	↑	NO	NO	NO	NO
I-c	SI	↓/ ↑	↑	SI	NO	NO	NO
II	NO	↓/ ↑	↑	NO	NO	SI	NO
PPHP	SI	N/N	N	NO	SI	SI	SI

N: Normal

consistente en braquidactilia, cara redonda, talla baja, obesidad, osificaciones subcutáneas y retardo mental. Su etiología se explica por mutaciones inactivantes del gen que codifica para la proteína $G\alpha$ (GNAS), encontrándose reducción de 50% del ARNm de dicha proteína en los fibroblastos de pacientes afectados^{3,4}. La presencia de mutaciones en el GNAS no es exclusiva de esta entidad, ya que ha sido descrita en pacientes que presentan el fenotipo AHO sin repercusión bioquímica, lo cual se denomina pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP)⁵. Es más, la misma mutación del gen GNAS puede ser responsable en miembros de una misma familia, de un PHP tipo I-a o PPHP, dependiendo si el gen mutado es transmitido por la madre o el padre, respectivamente. Este patrón en el cual el fenotipo de la enfermedad depende del origen parental del alelo mutado es lo que se denomina «*imprinting*»⁶.

Es posible encontrar resistencia a otras hormonas dependientes del sistema proteína $G\alpha$, como TSH, gonadotropinas y glucagón y, últimamente, a GH⁷.

Se establece el diagnóstico de resistencia a PTH al no lograr elevar el AMPc urinario ni obtener repuesta fosfatúrica tras la administración de PTH sintética (1-34).

El PHP tipo I-b se diferencia del tipo I-a en la ausencia del fenotipo AHO y en que no presenta resistencia plurihormonal, aunque recientemente se han descrito elevaciones leves de TSH concordantes con resistencia a dicha hormona⁸. El defecto se encuentra confinado a la acción renal de PTH, y se evidencia al no aumentar el AMPc urinario ni la fosfatúria al administrar PTH sintético. El defecto molecular ha sido mapeado en el cromosoma 20q13.3 donde se ubica el gen GNAS, se transmite con el *imprinting* característico del tipo I-a, pero sin afectar la región codificante de la proteína $G\alpha$ ⁹.

El PHP tipo I-c se caracteriza por presentar el fenotipo AHO, resistencia a la acción de PTH, pero una actividad de proteína $G\alpha$ normal.

Finalmente, el PHP tipo II no presenta fosfatúria ante la administración de PTH, a pesar de que asciende el AMPc urinario, carece del fenotipo AHO, de resistencia plurihormonal y no sería de carácter familiar. Algunos autores creen que sería la expresión de un déficit de vitamina D, más que una entidad diferente, siendo la propia hipocalcemia la responsable de la resistencia renal a PTH¹⁰.

El PHP tipo II parece ser, por lo tanto, una entidad heterogénea, asociada a defectos en la transmisión de la señal inducida por PTH, distales a la generación del AMPc, o que involucran otras vías de transmisión del estímulo¹¹.

Desde el punto de vista clínico, en nuestro paciente, la pesquisa diagnóstica se inició por el estudio de una arritmia, forma de presentación ya descrita en comunicaciones anteriores¹². Llama la atención la ausencia de hiperfosfemia, así como la excreción reducida de calcio, atendida la ingesta, y el bajo nivel de vitamina D. Sin embargo, la negatividad de anticuerpos antiendomisio, test de Sudán y carotinemias no permiten plantear un síndrome de malabsorción intestinal. No contamos con medición de calcitriol, pero la ausencia de fosfatasas alcalinas elevadas y de un fenotipo de raquitismo hacen improbable un déficit congénito, al menos importante, de 1 α hidroxilasa.

La ausencia del fenotipo AHO y de resistencia plurihormonal permite descartar un PHP tipo I-a o I-c. Sin embargo, no podemos determinar con claridad si nuestro paciente corresponde al PHP tipo I-b o II. Es más, la reversibilidad de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico post tratamiento, los valores bajos iniciales de 25 OH Vitamina D y la ausencia de hiperfosfemia basal podrían apoyar el diagnóstico de un déficit crónico de vitamina D cuya expresión bioquímica puede ser similar a la del PHP tipo II. En este caso, se ha postulado que la hipocalcemia per se podría alterar la respuesta fosfatúrica a PTH de manera similar a la observada en el PHP II, aunque el mecanismo fisiopatológico permanece sin dilucidar¹⁰.

La forma de aclarar el diagnóstico de nuestro paciente es medir la respuesta fosfatúrica y del AMPc urinario a la administración de PTH sintética (1-34) en las condiciones ya alcanzadas de normocalcemia y normovitaminosis D. Si ambas son normales, se configura el diagnóstico de déficit de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario y se descarta PHP. Si sólo se logra respuesta del AMPc correspondería a un PHP II y si ambas respuestas están alteradas, el diagnóstico final sería un PHP I-b¹³. Por último, el hecho que la recuperación a largo plazo de la hipocalcemia haya normalizado el hiperparatiroidismo secundario, habla a favor de un adecuado nivel de sensibilidad del sensor de calcio en las células paratiroides, productoras de PTH.

REFERENCIAS

1. ALBRIGHT F, BURNETT CH, SMITH PH. Pseudohypoparathyroidism an example of Seabright Bantam Syndrome. *Endocrinology* 1942; 30: 922.
2. LEVINE MA. Pseudohypoparathyroidism: from bedside to bench and back. *Journal of bone and mineral research* 1999; 14: 1255-60.
3. LEVINE MA, AHN TG, KLUPT SF, KAUFMAN KD, SMALLWOOD PM, BOURNE HR ET AL. Genetic deficiency of the α -subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs as the molecular basis for Albright hereditary osteodystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 617-21.
4. PATTEN JL, JOHNS DR, VALLE D, EIL C, GRUPPUSO PA, STEELE G ET AL. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1412-9.
5. LEVINE MA, JAP TS, MAUSETH RS, DOWNS RW, SPIEGEL AM. Activity of the stimulatory guanine nucleotide-binding protein is reduced in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism: biochemical, endocrine and genetic analysis of Albright's hereditary osteodystrophy in six kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 497-502.
6. DAVIES SJ, HUGHES HE. Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1993; 30: 101-3.
7. GERMAIN-LEE E, GROMAN J, CRANE J, JAN DE BEUR S, LEVINE M. Growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type I-a: another manifestation of multihormonal resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4059-69.
8. LIU JIE, ERLICHMAN B, WIENSTEIN L. The stimulatory G protein subunit Gs is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types I-a and I-b. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4336-41.
9. JÜPPNER H, SCHIPANI E, BASTEPE M, COLE DE, LAWSON ML, MANNSTADT M ET AL. The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type I-b is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11798-803.
10. RAO DS, PARFITT AM, KLEEREKOPER M, PUMO BS, FRAME B. Dissociation between the effects of endogenous parathyroid hormone on adenosine 3', 5'-monophosphate generation and phosphate reabsorption in hypocalcemia due to vitamin D depletion: an acquired disorder resembling pseudohypoparathyroidism type II. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 285-90.
11. SILVE C. Pseudohypoparathyroidism syndromes: the many faces of parathyroid hormone resistance. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 145-6.
12. HUANG TC, CECCHIN FC, MAHONEY P, PORTMAN MA. Corrected QT interval (QTc) prolongation and syncope associated with pseudohypoparathyroidism and hypocalcemia. *J Pediatr* 2000; 136: 404-7.
13. BASTEPE M, JÜPPNER H. Pseudohypoparathyroidism. New insights in an old disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 569-89.