

CLÍNICA QUIRÚRGICA UNIVERSITARIA. VALENCIA
Director : Prof. GOMAR

Osteodistrofia de Albright: Pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo (Presentación de 3 casos)

F. ARGÜELLES SANGINÉS y R. GABARDA LLORENS

RESUMEN

Se revisan tres casos de pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo, haciendo una revisión bibliográfica del mismo y el diagnóstico diferencial del síndrome de Albright.

Descriptores : Pseudo-pseudo hipoparatiroidismo. Síndrome de Albright.

SUMMARY

Three cases of pseudo-pseudo-hypoparathyroidism with skeletal lesions but without analytic and bioelectrical changes, are presented. The authors make a bibliographical revision and the differential diagnosis of the Albright's syndrome.

Key words: Albright's syndrome. Hypoparathyroidism-pseudo-pseudo.

Historia

En 1940 ERIC MARTIN, estudia una amplia gama de tetanias para su clasificación, siendo en 1942 cuando ALBRIGHT encuentra un síndrome, caracterizado por la asociación de una tetania crónica clínica y biológica asociada a una dismorfia generalizada, a veces de tipo familiar. Con ello, se introducía el término de pseudo-hipoparatiroidismo con unos rasgos clínicos, analíticos e incluso genotípicos que le diferenciarían de las formas puras del hipoparatiroidismo. Sin embargo, en el año 1952 ALBRIGHT y cols., dan a conocer por primera vez un cuadro definido por debilidad y un síndrome dismórfico llamado pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo, en el cual los datos fundamentalmente biológicos y eléctricos no se darían.

El pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo se distingue del verdadero hipoparatiroidismo en que no existe alteración hormonal (su ausencia o disminución), ocasionado por una falta de receptividad periférica de la misma.

Por otro lado MANN y cols. (1962) en estudios más recientes, aclaran las diversas terminologías de estos cuadros, mostrando que los sujetos presentan la dismorfia, a veces hereditaria, y descrita por ALBRIGHT (1942), pudiendo en ciertos momentos de la evolución presentar signos de hipoparatiroidismo o no.

Otros autores como PALUBINSKAS y DAVIES (1959), presentan varios casos como pseudo-hipoparatiroidismo que luego en la vida adulta no tuvieron anomalías bioquímicas, siendo diagnosticados entonces de pseudo-pseudo-hipoparati-

roidismo. Otros autores como PAPTOS y ALIVISATOS (1960) en un primer diagnóstico de pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo, pasan posteriormente a un diagnóstico de pseudo-hipoparatiroidismo con anomalías biológicas.

MANN y cols. (1962) y la mayor parte de los autores actuales, distinguen las dos afecciones (pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo y pseudo-hipoparatiroidismo) por una base común: La dismorfia hereditaria, y diremos que ella es del tipo I, cuando se asocian allí los signos biológicos del hipoparatiroidismo y del tipo II, cuando sea aislada. Es por ello, por lo que el nombre de osteodistrofia de ALBRIGHT es dado a este grupo de afecciones.

Según FERRÁNDEZ y cols. (1974), este síndrome es poco frecuente, de modo que NAGANT (1960) había descrito unos 20 casos de la literatura y en 1972 ascendía a unos 70 aproximadamente, observación también realizada por CAMUS en 1973, pero en la que la osteodistrofia hereditaria de ALBRIGHT es conocida en sus dos variedades a través de 300 casos de la literatura, tratándose de una afección que se detecta preferentemente en la infancia y adolescencia, siendo de mayor predominio en el sexo femenino. Sin embargo R. DE LA RÚA (1972) describe dos casos en hombres jóvenes.

Para FERRÁNDEZ y cols. (1974) el síndrome suele aparecer por igual en ambos sexos y es más raro en el adulto, señalando que a veces es familiar por lo que tiene un componente hereditario.

MANN y SCHWARZ señalan que los dos tipos podrían coexistir en la misma familia aunque los casos esporádicos son, sin embargo, más frecuentes.

La alteración genética, muy discutida en este síndrome, se transmite de un modo muy complejo. ROYER y cols. (1973) afirman que la hipótesis de una dominancia ligada al sexo es contradictoria, según ob-

servaciones personales de transmisión padres-hijos. Podría tratarse de una transmisión polimérica de genes dominantes complementarios, llevados en parte por el cromosoma X y en parte por los autosomas (BEAUDOING y cols., 1970).

NOVAILHAT (1963), GAUDIER y colaboradores (1966) y RYCKEWAERT (1971) los encuadran dentro de las malformaciones de los huesos genéticamente determinadas, y afirmando que probablemente sea la transmisión autosómica dominante, afirmación ya realizada en 1958 por RAY y GARDNER, en el sentido patogénico y dando la idea de que tanto el pseudo-hipoparatiroidismo como el pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo, sean la manifestación heterocigótica de un gen dominante. MANN y colaboradores (1962) consideran su aparición debida a un gen anormal sobre el cromosoma X.

Fisiología de la parathormona

En términos generales, el control de la homeostasis del calcio se realiza según GOMAR (1973) de la siguiente forma:

1.º Por las leyes generales de difusión iónica en los líquidos extracelulares (que garantiza una calcemia de 6-7 mg. por 100) y

2.º Por la acción de la parathormona, tanto en los líquidos extracelulares (garantizando una calcemia de 10-12 mg. por 100) como en el medio intracelular por su acción sobre la permeabilidad selectiva de la membrana.

La secreción de parathormona está en relación con la tasa de calcio iónico en sangre, no teniendo acción estimuladora la fosfatemia.

Acción de la parathormona sobre el hueso: (fig. 1).

A. Sobre los osteoclastos: Bajo el influjo de la parathormona, los osteoclastos

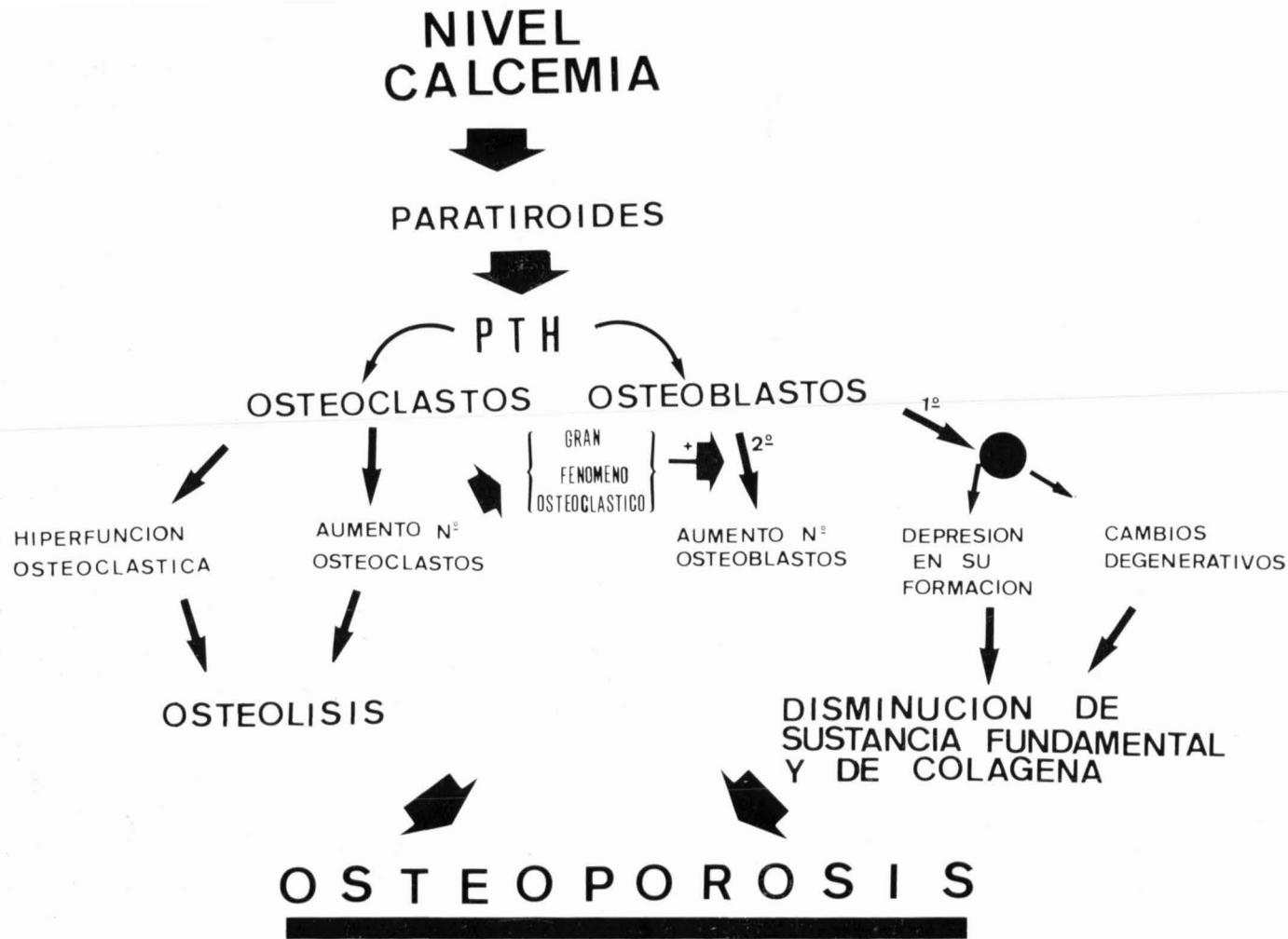


FIG. 1. — Representación esquemática de la fisiología de la parathormona.

responden con un aumento de su actividad (por incremento de la tasa de RNA intracelular) y una mayor neoformación de los mismos por transformación de los osteoblastos y células mesenquimales en preosteoclastos.

B. Sobre los osteoblastos: La acción de la hormona paratiroidea sobre los osteoblastos puede desdoblarse en dos fases. En la primera, se observa una depresión en la formación de los mismos, así como la presencia de cambios degenerativos en los osteoblastos en función. En la segunda, la parathormona ejerce una acción estimuladora de los osteoblastos para compensar el efecto osteoclástico dominante.

C. Sobre los osteocitos: Está todavía por comprobar, la acción osteolítica de los osteocitos bajo el influjo de la hormona paratiroidea.

D. Sobre el hueso en general: Aunque el efecto conseguido por la parathormona sea una osteoporosis por aumento de osteolisis de la matriz osteoide y del tejido mineralizado, no es raro encontrarlos con imágenes de osteomalacia y de osteoesclerosis.

Signos clínicos

Los signos clínicos de la enfermedad vienen determinados por el síndrome dismórfico caracterizado por una talla pequeña, osteodistrofias de las extremidades, alteraciones mentales y otra serie de anomalías viscerales:

1. Talla pequeña: Parece tratarse más de un retraso global del crecimiento que una detención del mismo en un momento de la adolescencia.

2. Osteodisplasia: De todos los signos, tanto clínicos como radiológicos de la enfermedad, quizá el más patognómico suele ser la deformidad de las manos y en menor proporción de los pies, dando

lugar a una braquimetacarpia y/o braquimetatarsia selectiva del cuarto metacarpiano y/o cuarto metatarsiano. Generalmente basta con obligar al enfermo a cerrar el puño, para observar una depresión a nivel de la cabeza del cuarto metacarpiano como consecuencia del acortamiento del mismo. No es raro que se asocie esta deformidad a otros metacarpianos, concretamente al tercero y quinto.

En los pies esta deformidad pasa más desapercibida que en la mano, aunque se aprecia una implantación del dedo afecto más proximalmente que sus vecinos.

Es evidente que la radiología confirma estos datos clínicos, si bien pueden manifestarse otras anomalías óseas, frecuentemente referidas en la literatura (CAMUS, 1973; FERRÁNDEZ y cols., 1974). Exóstosis múltiples, radio curvo, cúbito *valgo*, acortamiento de las falanges, incurvación de los dedos, *genu-varo* o *valgo*, deformidad en *varo* o *valgo* de los cuellos femorales, pies zambos o sus secuelas, espesamiento de la bóveda del cráneo, costillas cervicales, paladar ojival, etc... Algunas veces el aspecto radiológico del esqueleto es denso, semejante al hipoparatiroidismo (JESSENER, 1973), pudiendo aparecer calcificaciones ectópicas.

3. Trastornos del desarrollo mental: Al igual que la obesidad, no siempre son constantes, arrojando unas cifras de incidencia que oscilan entre el 50-70 por 100. Generalmente estos trastornos corresponden a cuadros de debilidad mental moderada, y en otros, a una debilidad mental progresiva, sobre la base de una inteligencia normal desarrollada hasta el final de la infancia. Junto a estos cuadros descritos se alternan otros de oligofrenia (siendo éste el más importante), trastornos del carácter que van desde la irritabilidad, agresividad o ansiedad permanente, hasta un estado de pasividad manifiesta. Es por ello, por lo que no es raro encontrar en

estos enfermos alteraciones electroencefalográficas, sobre todo si hay asociadas crisis convulsivas paroxísticas. No obstante, ha de señalarse que estas alteraciones electroencefalográficas no suelen presentarse en el pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo, pero sí, en el hipoparatiroidismo y pseudo-hipoparatiroidismo.

4. Cara redondeada: Con una nariz generalmente aplastada, así como una evidente ensilladura nasal. Este aspecto facial suele asociarse junto con la obesidad, a un cuello corto que caracteriza a esta enfermedad.

5. Obesidad: Es referida sobre todo en la infancia y no siempre es constante su frecuencia.

6. Las uñas: Pueden ser cortas y quebradizas o con cambios de la coloración.

7. Dentición: Generalmente de aparición tardía con evidente fragilidad y de aspecto anormal.

8. Calcificaciones heterotópicas: Forman, según algunos autores, parte de los signos radiológicos patognómicos de la enfermedad, haciendo constar que en nuestra casuística no han sido observadas. Estas calcificaciones, suelen localizarse en los dedos e incluso en los huesos del cráneo (síndrome de FAHR) o como voluminosas calcificaciones de las partes blandas.

Algunos autores como CAMUS (1973), describen las opacidades cristalinas, aunque como el autor refiere, pueden hallarse en muchos casos de tetania de diversa naturaleza. Estas opacidades corresponden a cataratas de tipo endocrino.

Diagnóstico diferencial del síndrome de Albright

La osteodistrofia hereditaria de ALBRIGHT engloba dos cuadros lesionales, con anomalías neurológicas y dismórficas que pueden ser clínica y biológicamente dife-

renciadas. Dichas afecciones constituyen los tipos I (pseudo-hipoparatiroidismo) y tipo II (pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo).

Ambos síndromes parecen ser variantes de una misma anomalía genética (SCHWARZ, 1964), existiendo transiciones con la disgenesia gonadal de TURNER.

En el pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo predomina la dismorfia pura con ausencia de anomalías biológicas, por ello la forma dismórfica es idéntica a la del tipo I: Talla pequeña, braquimetacarpiya, obesidad, cara redondeada, retraso intelectual más o menos acusado con o sin signos electroencefalográficos. Es frecuente su incidencia heredo-familiar en un 50 por 100 de los casos, manifestándose más claramente la enfermedad al final de la adolescencia. No existe tetania; sin embargo pueden estar presentes signos electromiográficos.

No obstante, CAMUS (1973), no descarta la posibilidad de que un tipo I se transforme en un tipo II a largo plazo o viceversa.

En el pseudo-hipoparatiroidismo por el contrario, las manifestaciones dismórficas (iguales que las del tipo II) van asociadas a unas alteraciones biológicas características, como son la hipocalcemia (entre 65 y 80 mg.), hiperfosforemia (por encima de 45 mg.), hipocalciuria (inferior a 80 mg.) y la hipofosfaturia (con un aclaramiento del fósforo inferior a 5).

La tetania suele aparecer antes de los 20 años (BEAUDOING, 1970) con contracturas en extensión, espasmos viscerales, evidentes signos electromiográficos, alteraciones dentarias, el signo de Chvostek y Trousseau, etc.

Actualmente exploraciones recientes, han podido demostrar la hipótesis de ALBRIGHT según la cual determinados órganos son insensibles a la parathormona. Por ello, el test de Hellsworth-Howard y el de

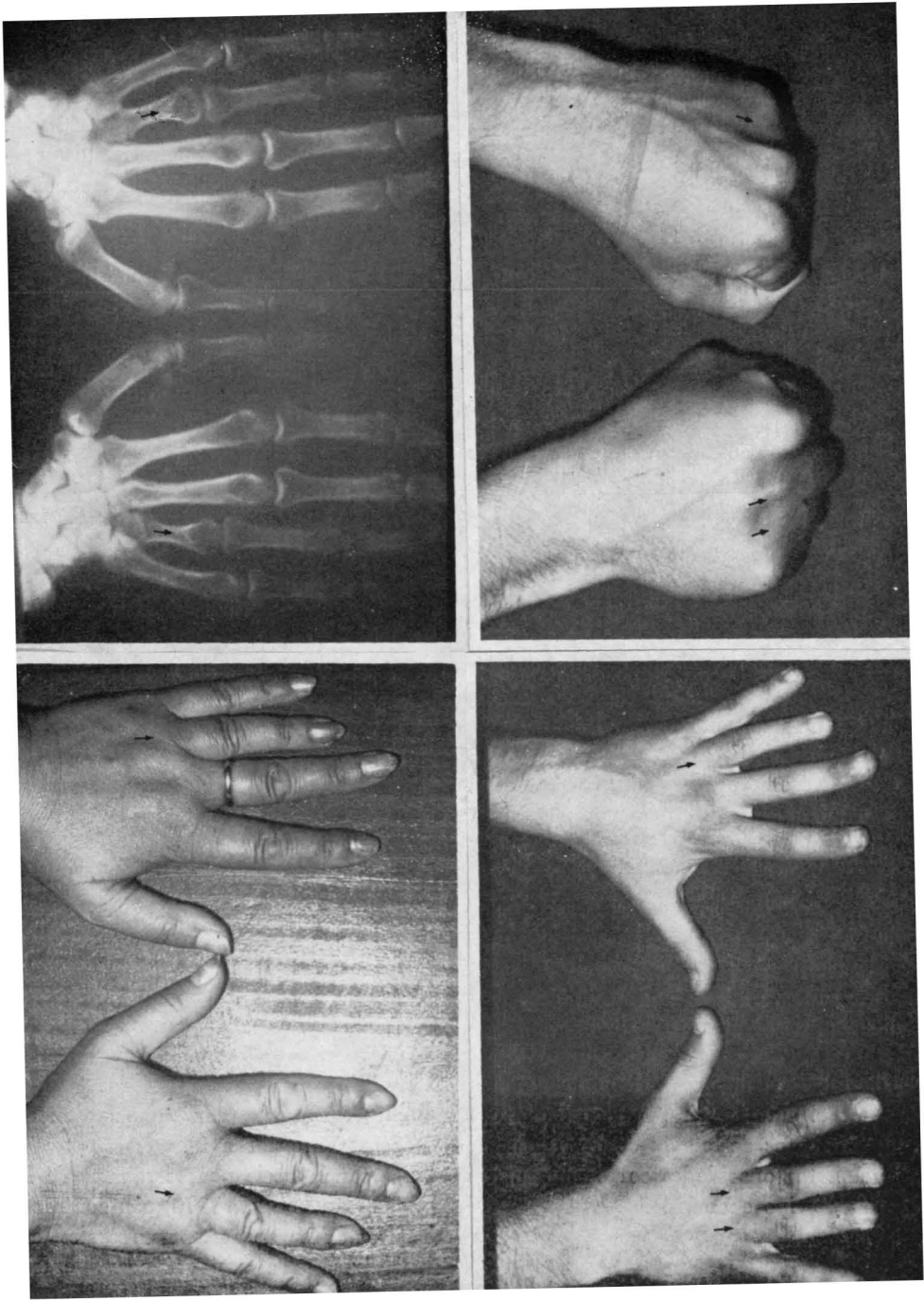


FIG. 2.— Caso núm. 1. Aspecto de ambas manos mostrando los acortamientos del cuarto radio (braquimetacarpiya). • FIG. 3.— Caso núm. 1. Rx. AP. de ambas manos apreciando la lesión osteodistrófica (braquimetacarpiya bilateral). • FIG. 4.— Caso núm. 2. Fotografías de ambas manos mostrando el acortamiento evidente del cuarto radio de la mano izquierda así como de los tercero y cuarto radios de la mano derecha. • FIG. 5.— Caso número 2. Fotografía de ambas manos con flexión de los dedos para mostrar las depresiones producidas en ambas manos por el acortamiento de los metacarpianos.

la perfusión cálcica de Howard no han dado unos resultados satisfactorios. Del mismo modo que otras pruebas endocrinas, entre ellas la disminución de secreción de 17 cetosteroides, han dado unos resultados anormales. Por otro lado, las dosis administradas de parathormona, han mostrado cantidades superiores a la normal, lo que prueba que no se trata en ningún caso de un hipoparatiroidismo verdadero. La tasa urinaria de A. M. P. cíclico (CHASE, 1968) permite observar que esta tasa no aumenta bajo la influencia de una inyección de parathormona. Finalmente las dosis de calcitonina no han mostrado anomalías significativas.

Existen unas *formas de transición* entre el tipo I y el tipo II que se caracterizan por la presencia de la dismorfia y de los trastornos intelectuales.

Casuística

Caso núm. 1. — T. V. A., hembra de 41 años, casada y sin antecedentes de interés. La consulta de la enferma es debida a la deformidad que presenta en ambas manos (fig. 2). Clínicamente se aprecia en ambas manos un acortamiento evidente del cuarto dedo, con una manifiesta depresión en articulaciones metacarpofalángicas del cuarto dedo. No obesidad, talla normal y cara discretamente redondeada. No alteraciones síquicas ni trastornos de conducta. No trastornos de dentición ni alteraciones en uñas.

Radiográficamente (fig. 3), sólo se comprueba un acortamiento del cuarto metacarpiano en ambas manos (braquimetacarpia), sin acortamientos de los metatarsianos de los pies. No se objetivan otras alteraciones en el esqueleto.

El EEG practicado no evidencia alteraciones bioeléctricas, siendo su coeficiente intelectual normal.

Las pruebas analíticas en sangre y orina son normales, sin alteración en el metabolismo calcio-fósforo.

Caso núm. 2. — R. P. T., varón de 17 años, estudiante y sin antecedentes clínicos de interés. Su consulta se debe a la deformidad

que presenta en las manos, sobre todo al cerrar los puños (figs. 4 y 5), así como el dolor referido en la cara plantar del pie derecho (metatarsalgia) y deformidad a ni-

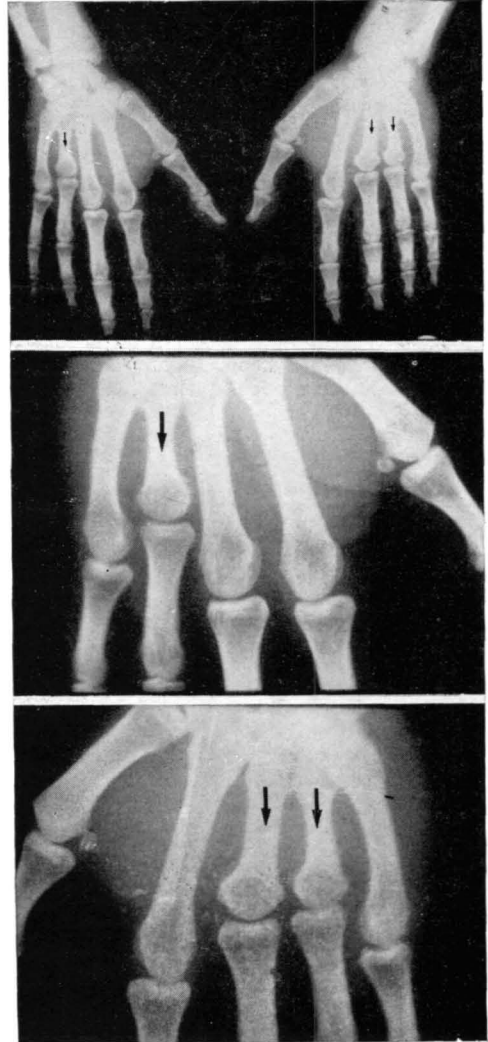


FIG. 6.—Caso núm. 2. Rx. AP. de ambas manos donde se aprecia el acortamiento manifiesto del cuarto metacarpiano izquierdo y del tercero y cuarto derechos. ● FIG. 7.—Caso núm. 2. Detalle radiográfico de la mano izquierda para objetivar el acortamiento del cuarto metacarpiano. ● FIG. 8.—Caso número 2. Detalle radiográfico de la mano derecha mostrando los acortamientos del tercer y cuarto metacarpianos.

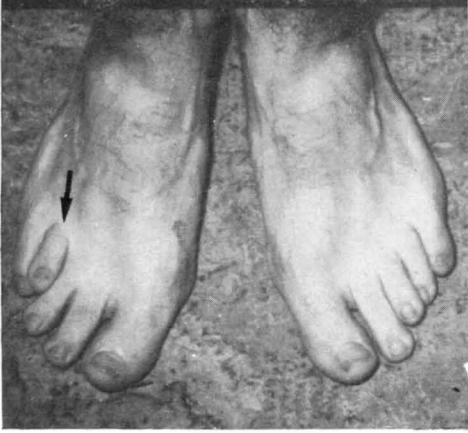


FIG. 9.— Caso núm. 2. Fotografía de ambos pies con evidente acortamiento del cuarto metatarsiano del pie derecho.



FIG. 10.— Caso núm. 2. Rx. AP. del pie derecho evidenciándose la braquimetatarsia del cuarto radio.

vel del cuarto dedo (fig. 9). A la inspección se aprecia en ambas manos un acortamiento evidente del cuarto y quinto radio en la mano derecha y del cuarto radio en la izquierda. En el pie derecho, igualmente, un acortamiento del cuarto radio, con implantación

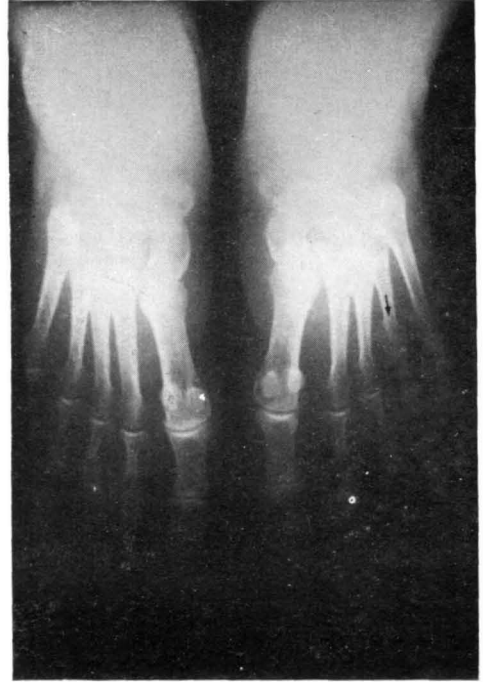


FIG. 11.— Caso núm. 3. Radiografía AP. de ambos pies, apreciándose el acortamiento del cuarto metatarsiano (braquimetatarsia) del pie izquierdo, siendo el derecho de aspecto normal.

más proximal del cuarto dedo, montando parcialmente sobre el tercero y quinto dedos. En su raquis se muestra una cifosis dorsal parcialmente estructurada, talla corta, cara redondeada, no obesidad, sí alteraciones dentarias pero no ungueales.

El EEG practicado, no evidencia trastornos patológicos siendo su coeficiente intelectual normal.

Todas las pruebas analíticas en sangre y orina no muestran alteraciones patológicas ni alteración del equilibrio calcio-fósforo.

Radiográficamente, se aprecia en las ma-

nos una braquimetacarpia del tercero y cuarto dedos de la mano derecha y del cuarto de la mano izquierda (figs. 6, 7 y 8). En los pies, el izquierdo es normal pero el derecho presenta una braquimetatarsia del cuarto radio. En su raquis se muestra una cifosis dorsal del adolescente, no presentando alteraciones ni en cráneo ni en pelvis.

Caso núm. 3.—J. C. G., hembra de 58 años, casada y sin antecedentes de interés. Consulta en nuestro Servicio por presentar dolores en la planta del pie a nivel del cuarto dedo del pie izquierdo. Por inspección se aprecia un acortamiento del cuarto radio del pie izquierdo y cuadro de metatarsalgia sobre cabeza del cuarto metatarsiano. No lesiones deformantes en manos, sí obesidad de la que está en tratamiento, talla corta, cara redondeada y uñas quebradizas.

Presenta un coeficiente intelectual para su edad normal sin signos bioeléctricos patológicos en el EEG.

Las pruebas analíticas en sangre y orina son normales a excepción de una uremia de 8'32 mg/por 100 ml.

Radiográficamente (fig. 11) se aprecia en el pie izquierdo una braquimetatarsia del cuarto radio del pie izquierdo, siendo normal el derecho, así como el resto de la exploración radiográfica del esqueleto.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBRIGHT, F.; BURNETT, CH.; SMITH, O. M. y PARSON, W. (1942): Pseudo-Hypoparathyroidism, an exemple of "seabright bantam syndrom". *Endocrinology*, 30, 992.
- ALBRIGHT, F.; FORBES, A. L. y HENNEMANN, P. H. (1952): Pseudo-Pseudo-Hypoparathyroidism. *Trans. Ass. Amer. Phycns.*, 65, 337.
- BEAUDOING, A.; JALBERT, P.; JAILLARD, M.; BOST, M. y NIGRI, M. M. (1970): L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright. A propos de trois observations du type II. *Ann. Pédiatr.*, 2 av., 46, 245-259.
- CAMUS, J. P. (1973): Ostéodystrophie héréditaire d'Albright. *Encycl. Méd. Chir.*, Paris, Appareil locomoteur, 14025 E-10.
- CHASE, L. R. y AURBACH, G. D. (1968): L'adenylcyclase rénale. Sites d'action anatomiquement distincts pour la parathormone et la vasopresine. *Science*, 159, 545-547.
- FERRÁNDEZ, L.; SÁNCHEZ BARBA, A.; SIERRA, G. y GARCÍA SANZ, M. (1974): Síndrome de Albright (pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo). *Arch. Fac. Méd. Madrid*, vol. XXVI, núm. 5, 249-256.
- GAUDIER, B.; PONTE, C.; LEPLAT, R.; BONTE, C. y DEBOURAIK, P. (1966): Ostéodystrophie héréditaire d'Albright. *Pédiatrie*, 21, 273.
- GOMAR, F. (1973): *Patología Quirúrgica Osteoarticular*. Ed. Saber, Valencia, 31-40.
- JESSERER, H. (1973): *Enfermedades óseas*. Ed. Toray. 49-50. Barcelona.
- MANN, J. B.; ALTERMAN, S. y HILIS, A. G. (1962): Ostéodystrophie héréditaire d'Albright comprenant un pseudo-hypoparathyroidisme et un pseudo-pseudo-hipoparathyroidisme. *Ann., Int., Méd.*, 56, 315-342.
- MANN y SCHWARTZ: Cit. por CAMUS (1973).
- MARTIN ERIC: Cit. por CAMUS (1973).
- NAGANT (1960): Cit. por FERRÁNDEZ y cols. (1974).
- NOVAILHAT, F. (1963): L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright et ses deux aspects cliniques: Pseudo-Hypoparathyroïdie et Pseudo-Pseudo-Hypoparathyroïdie. *Presse Méd.*, 71, 121-123.
- PALUBINSKAS, A. J. y DAVIES, H. (1959): *Am. J. Roentegn.*, 82, 806.
- PAPATOS, C. y ALIVISATOS, J. G. (1960): *J. Pédiatr.*, 57, 436.
- R. DE LA RUA, A. y J. (1972): Osteodistrofia de Albright (Pseudo-Pseudo-Hipoparatiroidismo). *Rev. Esp. Cir. Ost.*, 7, 123-125.
- RAY y GARDNER (1958): Cit. por R. DE LA RUA (1972).
- ROYER, P.; HABIB, R. y MATHIEU, H. (1963): *Problèmes actuels de néphrologie infantile*. Flammarion, edit., 1 vol.
- RYCHEWAERT, A. (1971): *Os et Articulations. Pathologie médicale*. núm. 8. Ed. Flammarion Médecine (Paris), 56-57.
- SCHWARZ, G. (1964): Pseudohypoparathyroidismus und Pseudo-pseudo-hypoparathyroidismus. In: *Experiment. Medicin, Pathologie und Klinik*, Bd. 15, Springer, Berlín.