

Pseudohipoparatiroidismo: actualización fisiopatológica, diagnóstica y terapéutica

H. F. Escobar Morreale* / J. Salvador Rodríguez** / A. Gómez-Pan**

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es un raro cuadro hereditario caracterizado por manifestaciones clínicas y bioquímicas de hipoparatiroidismo en asociación a resistencia a las acciones de la hormona paratiroidea (PTH)¹.

Clasificación del pseudohipoparatiroidismo

Aun cuando la descripción se refirió a la asociación de un morfotipo especial —osteodistrofia hereditaria tipo Albright (AHO)— con una respuesta deficitaria a la parathormona exógena, estudios posteriores han establecido que dentro de este término se engloban varios procesos diferentes^{2, 3, 4, 5}.

Según la respuesta del 3'-5' adenosín monofosfato cíclico (cAMP) a la estimulación con extracto de paratiroides (PTE) o PTH sintética se pueden distinguir dos tipos de PHP: en el denominado tipo I, que suele asociar manifestaciones de AHO, así como otras resistencias hormonales y herencia autosómica dominante⁴,

hay una respuesta deficiente; en el tipo II, aún más raro y generalmente esporádico⁴, la respuesta es normal, aunque como en el tipo I está alterada la respuesta hipercalcemiante y fosfatúrica característica de la PTH.

Dentro del tipo I se pueden diferenciar dos subtipos, dependiendo de si presentan o no una reducción en la actividad de la subunidad estimuladora de la proteína G (Gs), cuya misión es la de acoplar el receptor de PTH y otras hormonas con la adenilciclasa. En el tipo IA se ha descrito una reducción de aproximadamente el 50 % en la actividad de la proteína Gs en la membrana de eritrocitos^{6, 7}, plaquetas⁸, fibroblastos cultivados^{9, 10}, linfoblastos transformados¹¹ así como en células de corteza renal de estos pacientes¹². Por el contrario, en el tipo IB dicha actividad no está reducida.

La impresión inicial de que este defecto estaba ligado a las manifestaciones de AHO no se ha visto confirmada; por el contrario, esta subdivisión en tipos IA e IB no correlaciona bien con la presencia de AHO^{4, 13}, resistencias hormonales múltiples, alteraciones de la molécula de PTH o enfermedad ósea paratiroidea⁴.

El pseudo-pseudohipoparatiroidismo (PPHP) es un término que se aplica a un grupo de individuos, generalmente familiares de pacientes con PHP tipo I, los cuales presentan manifestaciones de AHO y reducción en la actividad de Gs similar a la del tipo IA², pero responden normalmente a la estimulación con PTH y sus concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo son normales. Se ha sugerido una resistencia subclínica en alguno de estos pacientes, pese a no haber disfunciones hormonales aparentes² (Tabla I).

Tabla I. CLASIFICACION DEL PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO (ADAPTADA DE 4)

	Gs	AHO	Respuesta a PTH cAMP	Respuesta a PTH fosfatúrica	Resistencia a otras hormonas
Tipo IA	red.	var.	red.	red.	var.
Tipo IB	N	var.	red.	red.	var.
Tipo II	N	—	N	red.	—
PPHP	red.	var.	N	N	—

* Servicios de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

** Servicios de Endocrinología. Hospital La Paz. Madrid.

Mecanismos de resistencia hormonal en el pseudohipoparatiroidismo

Los hallazgos de Chase¹⁴ —respuesta alterada del cAMP a la PTH exógena— y Bell¹⁵ —corrección de dicho defecto añadiendo dibutilil cAMP—, así como la corrección de la resistencia a la PTH en células de corteza renal de un paciente con PHP mediante guanidín trifosfato (GTP)¹⁶, han centrado la atención sobre el lugar de unión de nucleótidos de guanina del sistema adenilciclasa.

El descubrimiento posterior de la proteína G¹⁷, cuya función es acoplar el receptor y la adenilciclasa (Fig. 1),

y de la reducción de su actividad en algunos PHP^{6,7}, más concretamente de su subunidad estimuladora⁷, han abierto el campo al conocimiento del defecto molecular causante de la resistencia a la PTH en el PHP, hasta localizar la mutación responsable de dicha reducción en dos pacientes con AHO, uno con PHP y otro con PPHP. En este caso el defecto consistió en una mutación de una sola base —adenosina por guanina— en el codón indicador del gen de la subunidad alfa de la proteína Gs (Gsa) dando lugar a un mRNA anormal y a la síntesis de una molécula de Gsa truncada en su extremo aminoterminal¹⁸. Es de suponer que en otros pacientes haya defectos parecidos en el gen Gsa.

Sin embargo, la hipótesis de que la reducción de la actividad Gs es la única responsable de la resistencia hormonal no basta para explicar los hallazgos en estos pacientes. En primer lugar, en el PPHP no hay resistencia hormonal a pesar de haber una reducción en la actividad Gs similar a la del PHP tipo IA⁷. Por otra parte, hay hormonas como la vasopresina¹⁹ o la ACTH²⁴ cuya función es normal a pesar de tener al cAMP como segundo mensajero. Por último, hay pacientes que presentan resistencia a la PTH aún cuando la actividad Gs sea normal¹³.

Para explicar estas discrepancias existen una serie de hipótesis. Pudie-

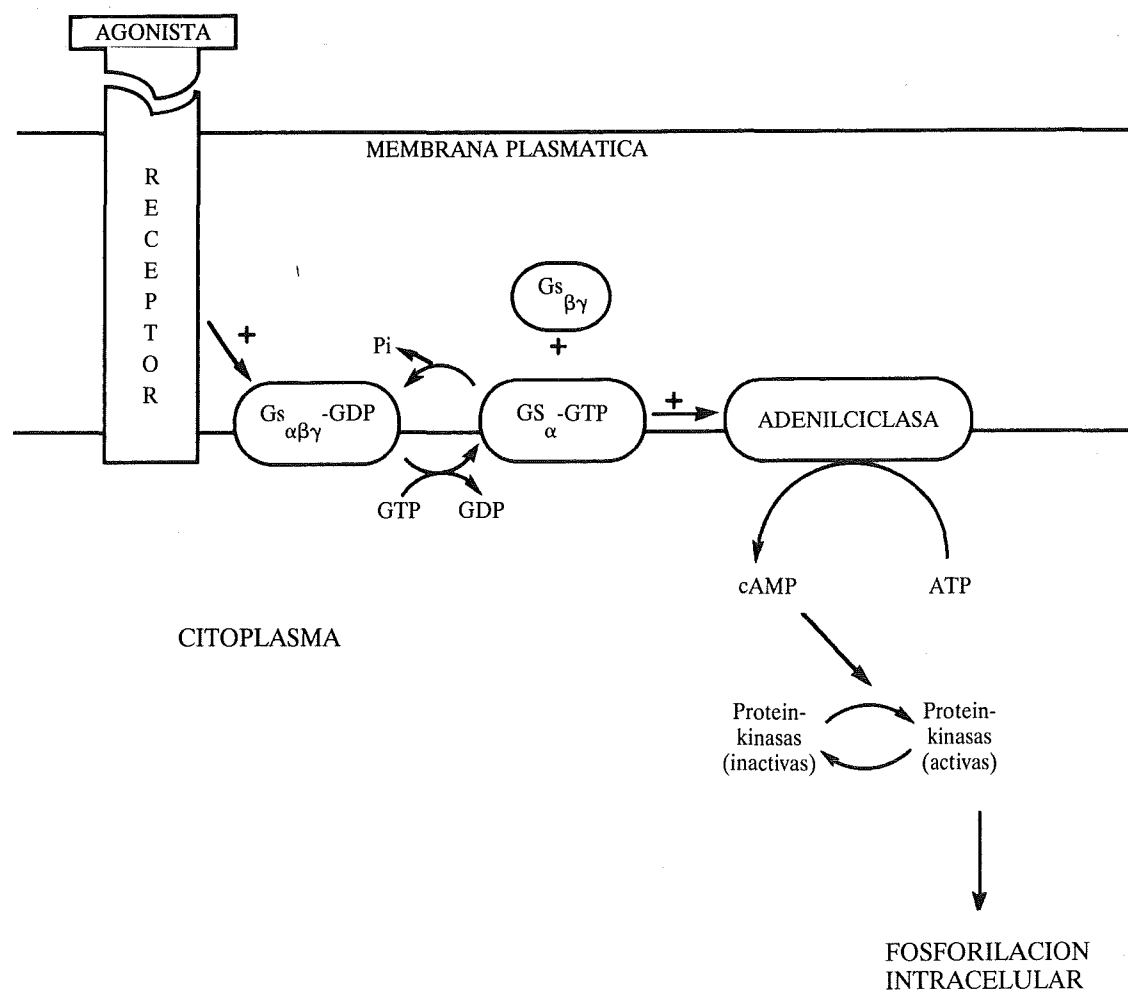


Fig. 1.—Modulación de la adenilciclasa (adaptada de Ref. 13).

ra ser que el defecto en la proteína Gs tenga una penetrancia variable dependiendo de los diferentes tejidos, de forma que estuviese presente en tejidos accesibles —que es en los que se ha medido la reducción en la actividad Gs— pero no en otros tejidos de los que depende el efecto hormonal¹³. Otra explicación es que, aun estando reducida, la actividad Gs restante es capaz de producir suficiente cAMP para generar la respuesta hormonal en algunos tejidos —por ejemplo, respuesta hiperglucemiante normal tras la infusión de glucagón, a pesar de una respuesta submáxima del cAMP plasmático a la misma²⁰—, cantidad que es insuficiente en otros tejidos. Por último, es posible que la menor actividad Gs no sea la única responsable y deba asociarse a otras alteraciones para producir la resistencia hormonal. Esta última explicación se fundamenta en la teoría de interferencia metabólica de Johnson²⁰, según la cual dos genes diferentes no alélicos, que por separado no causan alteraciones aparentes, pueden interferir al presentarse juntos dando lugar a la resistencia hormonal. Estos defectos asociados podrían localizarse en otras subunidades del sistema adenilciclase², en sistemas mediados por inositoltrifosfato y calcio como segundo mensajero, cuya participación se ha demostrado en relación con determinadas acciones de la PTH, aun cuando no se han estudiado posibles alteraciones en el PHP¹³, o bien en la cAMP fosfodiesterasa o en proteinquinasas^{2, 18}.

Además hay que tener en cuenta que en el PHP existen otras alteraciones aparte de las del sistema PTH-receptor-adenilciclase, que pueden contribuir o amplificar las manifestaciones clínicas de la resistencia hormonal: concentración intracelular de calcio reducida ya sea como defecto intrínseco o como consecuencia de la hipocalcemia de estos pacientes, hiperparatiroidismo secundario a la misma, producción disminuida de 1-25 (OH)₂ vitamina D y probablemente la secreción de moléculas anómalas de PTH².

Así pues, Radeke y cols.³ en un estudio multicéntrico con 24 pacientes, diferencian tres tipos de PHP en función de las alteraciones bioquímicas presentes:

— Pacientes AHO +: defecto generalizado en la proteína Gs respon-

sable de la resistencia renal y ósea a los efectos de la PTH mediados por cAMP.

— Pacientes AHO + FD (defecto de fragmentación): pacientes con manifestaciones de AHO y actividad Gs normal, los cuales presentan una disociación entre los niveles de PTH bioactiva, bajos, y los niveles de PTH inmunorreactiva, elevados. El defecto postulado en este grupo consistiría en un fragmento anómalo de PTH capaz de inhibir las acciones renales mediadas por cAMP, pero capaz de estimular el metabolismo óseo a través de sistemas mediados por calcio dando lugar a hipercalcemia leve y elevación de la fosfatasa alcalina. Apoyando esta teoría está el hecho de que la delección de los dos primeros aminoácidos del fragmento N-terminal de la PTH impide la activación de la adenilciclase²¹, pero no la de la fosfatidil-inositolbifosfato-fosfodiesterasa y el sistema inositoltrifosfato-calcio que parece ser el responsable fundamental de la respuesta reabsortiva a nivel óseo^{13, 23}.

— Pacientes AHO—: pacientes sin manifestaciones de AHO ni defectos en la proteína Gs o PTH, en los cuales la resistencia predominantemente renal se debería a una transmisión defectuosa de la señal a nivel citosólico, por alteración en mecanismos dependientes de calcio.

Otras resistencias hormonales en el pseudohipoparatiroidismo

Aunque inicialmente se pensó en una resistencia selectiva a la PTH²⁵, estudios posteriores han postulado un déficit generalizado en hormonas que tienen al cAMP como segundo mensajero, en relación con la actividad deficiente de Gs que muestran muchos de estos pacientes²⁴. Sin embargo, esta hipótesis no ha podido ser demostrada ya que no todas las hormonas que tienen al cAMP como segundo mensajero presentan alteraciones en esta enfermedad.

Función tiroidea

Muchos pacientes con PHP presentan alteraciones en la función tiroidea que van desde un hipotiroidismo subclínico a un hipotiroidismo manifiesto⁵.

Estas alteraciones son más frecuentes en el tipo IA, aunque también pueden estar presentes en el tipo IB.

Estas alteraciones se explicaron inicialmente por un defecto en la secreción de tirotropina²⁶, observación que no se ha visto confirmada posteriormente con el desarrollo de técnicas de determinación de TSH más sensibles. Por el contrario, la mayoría de estos pacientes muestran una TSH sérica elevada y una respuesta exagerada a la administración de TRH, indicando una resistencia primaria del tiroides a la acción de la TSH²⁵.

En este sentido hay estudios "in vitro" en los cuales se demuestra un déficit en la respuesta del cAMP a la TSH, en tejido tiroideo de pacientes con PHP tipo IA²⁷. Esta resistencia se relacionaría con la reducción en la actividad Gs²⁴, aun cuando esta alteración no parece ser suficiente por sí sola para producir resistencia hormonal. Así, y aun cuando se ha descrito algún caso con resistencia subclínica a la TSH², los pacientes con PPHP tienen una función tiroidea normal a pesar de ser deficiente la actividad Gs⁵.

Glucagón

Como ya se ha hecho referencia en el texto anteriormente, en el PHP tipo IA respuesta del cAMP plasmático a la infusión intravenosa de glucagón suele estar disminuida, pero no hay alteraciones distales a la generación del cAMP; es decir, la respuesta hiperglucemiante no está afectada y los pacientes no sufren hipoglucemia²⁰. Esta aparente discrepancia puede ser explicada de tres formas: la cantidad de cAMP generada puede ser suficiente para promover la glucogenólisis de estos pacientes^{5, 24}; la menor respuesta del cAMP puede deberse a alteraciones en la salida del cAMP del hepatocito al plasma; o bien en estos pacientes hay unos depósitos exagerados de glucógeno secundariamente a una resistencia a su propio glucagón endógeno⁵.

La mayoría de los pacientes con PHP tipo IB presentan una respuesta normal a la infusión de glucagón, aunque se han descrito algunos casos con alteraciones similares a las mencionadas^{20, 30}.

Función gonadal

Las alteraciones en la función gonadal son frecuentes y parecen estar limitadas al PHP tipo IA²⁴. La mayoría de estas pacientes presentan oligomenorrea o incluso amenorrea, correspondiendo a ciclos anovulatorios. En general las gonadotropinas plasmáticas están en los límites normales²⁴. Sin embargo, se han descrito casos de PHP con gonadotropinas elevadas y respuesta exagerada a la GnRH^{31,32}, lo cual apunta a una resistencia primaria a las mismas.

Prolactina

Las deficiencias en la secreción de prolactina se han descrito en todos los tipos de PHP, incluyendo los tipos IA, IB y II⁵. Esta deficiencia, generalmente subclínica, se puede demostrar usando una serie de estímulos como TRH o clorpromazina, y no se corrige restaurando la normocalcemia^{28,29}.

La frecuencia con que se presenta este defecto en el PHP es variable: así, mientras Levine y cols.²⁴ no encuentran déficits en una serie de 29 pacientes, Brickman y Carlson⁵ describen alteraciones en la secreción de prolactina en 5 de 9 pacientes con PHP tipo IA y en 7 de 12 pacientes con PHP tipo IB.

La causa de estos defectos no se conoce bien. Dado que pueden aparecer en todos los tipos de PHP no parecen estar relacionados con un déficit en la actividad Gs. Además, parece que es el calcio y no el cAMP el segundo mensajero en relación con la secreción de prolactina³³. Por tanto, son necesarios estudios más exhaustivos para esclarecer las bases de esta alteración.

Vasopresina

La existencia de alteraciones en la función de la vasopresina (ADH) es un punto controvertido en el estudio del PHP. Los estudios iniciales^{6,34} sugieren una resistencia a la ADH que se expresaría como una diabetes insípida nefrogénica, clínicamente silente al no haber evidencia de poliuria³⁴.

Posteriormente, Moses y cols.¹⁹, estudiando un total de 12 pacientes

—7 tipo IA y 5 tipo IB— no encuentran las alteraciones previamente descritas, concluyendo que aun cuando haya una posible reducción en la producción de cAMP en respuesta a la ADH, éste se produce en cantidades suficientes para asegurar una respuesta final normal tanto a la ADH endógena como exógena.

Otras hormonas hipofisarias

En general está establecido que la secreción de GH y somatomedinas es normal en el PHP, aunque hay dos casos descritos en los cuales se asociaba un déficit en la secreción de GH junto a una resistencia a las gonadotropinas⁵. Así mismo, la secreción de corticotropina y cortisol es normal en estos pacientes, a pesar de que la acción de la corticotropina está mediada por el cAMP²⁴.

Defectos no endocrinológicos asociados al pseudohipoparatiroidismo

El retraso mental es uno de los hallazgos clínicos ya reconocidos por Albright en su descripción inicial del PHP¹. Su etiología parece ser multifactorial; en primer lugar, la hipocalcemia en la infancia así como el hipoparatiroidismo podrían ser los responsables del retraso si no son detectados y tratados a tiempo. Sin embargo, la incidencia de retraso mental es mayor en el PHP tipo I, y más en concreto en pacientes con déficit de actividad Gs³⁵. Dado que el sistema adenilciclase parece estar implicado en determinados procesos de aprendizaje, el retraso mental podría estar en relación con la menor actividad Gs, aun cuando ésta no sería suficiente por sí sola para producirlo, como en el resto de las manifestaciones de la enfermedad³⁵.

Otros defectos descritos en pacientes con PHP son alteraciones en el gusto y el olfato en relación con el déficit de actividad Gs³⁶, así como una incidencia aumentada de hipertensión arterial⁵ que correlaciona significativamente con la existencia de obesidad y cuyas bases fisiopatológicas quedan por esclarecer. En este sentido se han descrito alteraciones

en el sistema renina-angiotensina y en la actividad simpática que no aparecen en hipertensos obesos sin PHP³⁷.

Manejo clínico de los pacientes con pseudohipoparatiroidismo

Los pacientes con PHP pueden presentarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que dependen por una parte del hipoparatiroidismo y por otra de la AHO. La tabla II muestra los síntomas y signos más comunes en estos pacientes, y su incidencia.

Bioquímicamente, el PHP se caracteriza por hipocalcemia e hiperfosfatemia, en asociación a niveles elevados de PTH que se normalizan al restaurar la normocalcemia mediante vitamina D. La fosfatasa alcalina está

Tabla II. SINTOMAS Y SIGNOS EN EL PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO (ADAPTADA DE REF. 38)

	%	n
Alteraciones bioquímicas:		
hipocalcemia	96	175
elevación fosfatasa alcalina	20	134
Hábito corporal:		
talla baja	80	87
cara de luna llena	92	158
obesidad	50	90
Alteraciones oculares:		
opacidad lenticular	44	144
estrabismo	10	40
Alteraciones dentarias:		
defectos de esmalte	51	67
no erupción de dientes	56	93
defectos de raíz dental	17	7
Calcificación de partes blandas:		
subcutánea	55	33
osificación ectópica	56	155
ganglios basales	50	140
plexos coroideos, hoz, cerebro, cerebelo	15	8
Alteraciones en extremidades:		
braquimetacarpia	68	169
braquimetatarsia	43	105
braquifalanga	50	38
Alteraciones neurológicas:		
retraso mental	75	161
convulsiones	59	114
calambres musculares y miotonía	38	40
Alteraciones esqueléticas:		
engrosamiento de calota	62	68
disminución de densidad ósea	15	75

en los rangos normales por regla general, excepto en casos en que puede elevarse como consecuencia de un exceso de reabsorción ósea mediada por la PTH, pudiendo llegar a producir una osteitis fibrosa quística. Esta situación es similar a la que aparece en la insuficiencia renal crónica, en la que también hay una producción deficiente de 1-25 (OH)₂ vitamina D y pérdida de la respuesta homeostática del hueso a la PTH, pero no alteración en la reabsorción ósea. Por tanto, para demostrar una resistencia ósea a la PTH hay que restaurar primero la normocalcemia, para evitar variables como el hiperparatiroidismo secundario, la hipocalcemia o el déficit de 1-25 (OH)₂ vitamina D³⁸.

El diagnóstico de certeza se hace demostrando la resistencia renal a la PTH. Previamente es recomendable medir la 25 (OH) vitamina D sérica como causa de hipocalcemia con PTH alta²⁵. La resistencia renal a la PTH se demuestra midiendo la excreción urinaria de cAMP y fosfato en respuesta a la infusión de PTH (test de Ellsworth-Howard modificado por Chase). Una falta de respuesta del cAMP clasificaría al paciente como PHP tipo I, mientras que una respuesta normal del cAMP pero deficiente en lo que respecta al efecto fosfatúrico clasificaría al paciente como PHP tipo II. Los pacientes con hipoparatiroidismo idiopático o postquirúrgico muestran, además de una PTH baja, una respuesta exagerada tanto del cAMP como de la excreción urinaria de fosfatos a la infusión de PTH.

Las tablas III y IV muestran cómo realizar el test y calcular e interpretar los resultados usando 1-34 PTH, fragmento sintético de la PTH humana de reciente síntesis y comercialización⁴⁰.

Otras pruebas diagnósticas propuestas en el PHP no han demostrado su utilidad clínica. Con fines de demostrar resistencia renal a la PTH se puede usar la respuesta del cAMP plasmático a la infusión de PTH⁴¹ (aumento de 4 a 10 veces el valor basal en sujetos normales o hipoparatiroides, mientras que en el PHP no hay respuesta), pero a pesar de ser más sencillo su valor discriminatorio es menor al no evaluar la respuesta fosfatúrica³⁸. Para evaluar la resistencia ósea se ha propuesto medir el incremento del calcio sérico tras la administración intramuscular de PTH;

Tabla III. PROTOCOLO DE TEST DE ESTIMULACIÓN CON 1-34 PTH (ADAPTADA DE REF. 40)

Realización del test:

1. Dar al paciente 200 ml de agua cada 30 min. entre las 06,00 h y las 11,00 h*.
2. Cada 300 min. entre las 08,30 h y las 11,00 h recoger orina para medir fosfatos, creatinina y cAMP*.
3. Sacar una muestra de suero a las 08,45 h, 09,45 h, 10,15 h y 10,45 h para medir creatinina y fosfato.
4. Alrededor de las 09,45 h poner un catéter i.v. en una vena del brazo.
5. Entre las 10,00 h y las 10,15 h inyectar 5u/kg peso de 1-34 PTH (200 u como máximo), en un bolo i.v. lento.

* Alternativamente se puede empezar la hidratación a las 06,30 h, tomar sólo dos basales de orina (a las 09,00 h y 09,30 h respectivamente) y retrasar la primera muestra de suero a las 09,15 h.

Cálculo de resultados:

$$\text{cAMP/GF (nmol/l)} = \frac{\text{cAMP o (nmol/l)} \times \text{Cr p (mmol/l)}}{\text{Cr o (mmol/l)}}$$

$$\text{TRP (reabsorción tubular de fosfatos): } \text{TRP} = 1 - \frac{\text{P o (mmol/l)} \times \text{Cr p (mmol/l)}}{\text{Cr o (mmol/l)} \times \text{P p (mmol/l)}}$$

$$\text{TmP} = \text{reabsorción tubular máxima de fosfato en mmol/l de filtrado glomerular (GF)} = \frac{\text{TmP/GF (mg/dl)} \times 0,3229 \text{ (mmol/dl)}}{\text{P o (mmol/l)}}$$

Para el cálculo de la TmP/GF se precisa la TRP y el fosfato sérico simultáneo; con ellos se aplica el nomograma de Bijvoet y Morgan³⁹ que da el resultado en mg/dl GF. Para convertir a mmol/l multiplicar por 0,3229.

Los cálculos se inician obteniendo la media de los 3 valores preinfusión para cAMP/GF y TmP/GF, resultados que se toman como basales.

Como valores de postinfusión se toman:

- cAMP/GF: valor a los 30 min. postinfusión, ya que es el momento en que más aumenta el cAMP en sujetos normales e hipoparatiroides.
- TmP/GF: la respuesta fosfatúrica es más lenta que la del cAMP, aumentando más en los segundos 30 min. postinfusión. Por lo tanto se sumarán los valores de creatinina y fosfato excretados en los primeros y segundos 30 min. para tener el valor total excretado en la primera hora postinfusión, y con ellos se calcula el TmP/GF.

Si no se dispone del nomograma se puede usar la TRP, aunque se pierde poder de discriminación entre hipoparatiroidismo y PHP con respecto a la reducción porcentual de la TmP⁴⁰.

Tabla IV. VALORES BASALES Y CAMBIOS EN LA EXCRECIÓN DE cAMP Y FOSFATO TRAS INFUSIÓN DE 1-34 PTH EN SUJETOS NORMALES, HIPOPARATIROIDES Y PSEUDOHIPOPARATIROIDES (ADAPTADA DE REF. 40)

	HP	PHP	NOR
Valores basales:			
cAMP/GF (mmol/l)	25,9	19,4	32,5
TRP	0,911	0,895	0,932
TmP/GF (mmol/dl)	1,61	2,19	1,03
Respuesta a 1-34 PTH:			
IcAMP/GF (máx. a 30 min.)	1,512	6,3	937
ITRP (máx. a 30 min.)	0,214	0,0098	0,147
Reducción en % en la TmP/GF (máx. a 60 min.)	40,1	3,99	28,1

En caso de hipocalcemia franca el propósito del test es discriminar entre hipoparatiroidismo y PHP; por lo tanto se debe tomar como grupo control el de sujetos hipoparatiroides. Por el contrario, en casos de sospecha clínica en sujetos con hipocalcemia leve o intermitente el test se usa para excluir el PHP, y por tanto el grupo control debe ser el de sujetos normales.

en la actualidad este procedimiento sólo ha sido aplicado en grupos reducidos de pacientes, y no se dispone de unos valores de referencia adecuados en sujetos normales con fines comparativos³⁸. La determinación de la actividad Gs ha abierto el campo al estudio molecular del PHP. Sin embargo, no presenta en la actualidad una clara utilidad clínica³⁸.

Diagnóstico diferencial y tratamiento del pseudohipoparatiroidismo

El PHP plantea un diagnóstico diferencial amplio con un gran número de procesos, básicamente aquellos que cursan con hipocalcemia y con alteraciones esqueléticas similares a las de la osteodistrofia hereditaria tipo Albright, pero sin resistencia hormonal. En la tabla V se resumen estos procesos.

El tratamiento del PHP tiene dos objetivos básicos: la corrección de la hipocalcemia y el tratamiento de la enfermedad ósea subyacente⁵.

La corrección de la hipocalcemia se puede conseguir con dosis farmacológicas de vitamina D (1 a 2,5 mg al día) o con dosis fisiológicas de 1-25 (OH)₂ vitamina D o 1 a OH vitamina D (0,5 a 1 mg al día)⁴. Los suplementos de calcio no suelen ser necesarios en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad⁴; sin embargo, pueden ser necesarios al iniciar el tratamiento para reponer los depósitos óseos de calcio⁵, controlando la normalización de la fosfatasa alcalina sérica e hidroxiprolina urinaria, y del exceso de PTH. Un nivel elevado de PTH sugiere la existencia de una hipocalcemia intermitente por dosis inadecuadas de vitamina D y calcio.

Una vez repuestos los depósitos óseos de calcio se debe reducir la dosis de vitamina D, ajustándola para mantener unos niveles normales de calcio sérico. Los niveles de calcio iónico son más fiables como índice que el calcio total⁴².

La hiperfosfatemia no suele plantear problemas para su control en adultos. Por el contrario, en niños puede llegar a requerir restricción dietética severa, antiácidos quelantes o carbonato cálcico⁵.

Entre los diferentes metabolitos de la vitamina D, la 1-25 (OH)₂ vitam-

Tabla V. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

1. Procesos con hipocalcemia e hiperfosfatemia:
 - Hipoparatiroidismo idiopático:
 - infantil.
 - adulto.
 - endocrinopatía autoinmune tipo I.
 - síndrome de Di George.
 - Hipoparatiroidismo adquirido:
 - postquirúrgico.
 - postirradiación.
 - hemocromatosis.
 - infiltración neoplásica.
 - Déficit reversible de PTH:
 - retraso madurativo de la función paratiroidea.
 - hipercalcemia sistémica:
 - neonatos de madres con hiperparatiroidismo.
 - tras paratiroidectomía por hiperparatiroidismo.
 - deplección de magnesio.
2. Otras causas de hipocalcemia:
 - déficit de vitamina D.
 - raquitismo vitamina D dependiente.
 - insuficiencia renal crónica.
 - malabsorción intestinal.
 - metástasis osteoblásticas.
 - fármacos: mitramicina, calcitonina, etanol, fosfato, citrato.
 - pancreatitis aguda.
 - hipoalbuminemia y hemodilución.
 - captación ósea:
 - tras cirugía por hiperparatiroidismo.
 - tras cirugía por hipertiroidismo.
 - tratamiento de osteomalacia o raquitismo.
 - hipertermia maligna.
3. Alteraciones esqueléticas y del desarrollo:
 - pseudo-pseudohipoparatiroidismo.
 - síndrome de Gardner.
 - síndrome de Turner.
 - síndrome de nevus de células basales.
 - calcificación familiar de ganglios basales.
 - miositis osificante progresiva.
 - braquidactilia familiar.
 - displasias epifisarias.
 - exóstosis hereditarias múltiples.

na D es el fármaco de elección, tanto en el hipoparatiroidismo como en el PHP⁴², y se debe considerar como terapéutica sustitutiva ya que la producción renal de esta hormona es deficitaria en estos procesos. Las ventajas de este metabolito son fundamentalmente una mayor rapidez tanto al instaurar el tratamiento como al suspenderla por toxicidad, y unas dosis de mantenimiento más bajas que las requeridas con otras formas de vitamina D⁴². Sin embargo, el riesgo de toxicidad es similar para todos ellos, por lo que se requieren seguimientos periódicos incluso en tratamientos de larga evolución.

La duración del tratamiento no está bien establecida. En algunos pa-

cientes la suspensión del tratamiento puede seguirse de largos períodos de normocalcemia, hecho que apoya la teoría de que en determinados casos factores adquiridos como el déficit de vitamina D son contribuyentes importantes en el desarrollo de la hipocalcemia²⁵. Estos pacientes pueden tener niveles elevados de PTH que quizá contribuyan a mantener la normocalcemia y que, en asociación a hipocalcemia, indican hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, la necesidad o los beneficios de reinstaurar el tratamiento con vitamina D permanecen sin esclarecer en el momento actual⁵.

Bibliografía

- Albright F, Burnett CH, Smith PH y Parsons W. *Pseudohypoparathyroidism: an example of the "Seabright-Bantam Syndrome"*. *Endocrinology* 30: 922-932, 1942.
- Levine MA, Jap TS, Manseth RS, Downs RW y 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 hereditary osteodystrophy in six kindreds*. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 497-502, 1986.
- Radeke HH, Aufmkolk B, Juppner H, Krohn H, Keek E y Hesch R. *Multiple pre and postreceptor defects in pseudohypoparathyroidism: a multicenter study with twenty-four patients*. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 393-401, 1986.
- Kerr D y Hosking DJ. *Pseudohypoparathyroidism: clinical expression of PTH resistance*. *Quart J Med* 65: 889-894, 1987.
- Brickman AS y Carlson HE. *Pseudohypoparathyroidism: target organ resistance to parathyroid hormone and other metabolic defects*. En: *Hormone resistance and other endocrine paradoxes*. Cohen MP & Foà PP Eds. Springer-Verlag 92-119, New York 1987.
- Farfel Z, Brickman AS, Kaslow HR, Brothers VM y Bourne HR. *Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism*. *N Engl J Med* 303: 237-242, 1980.
- Levine MA, Downs RW, Singer M, Marx SJ, Aurbach GD y Spiegel AM. *Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism*. *Biochem Biophys Res Commun* 94: 1.391-1.394, 1980.
- Farfel Z y Bourne HR. *Deficient activity of receptor-cyclase coupling protein in platelets of patients with pseudohypoparathyroidism*. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 1.202-1.204, 1980.
- Bourne HR, Kaslow HR, Brickman AS y Farfel Z. *Fibroblast defect in pseudohypoparathyroidism type I: reduced activity of receptor-cyclase coupling protein*. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 636-640, 1981.
- Levine MA, Eil C, Downs RM y Spiegel AM. *Deficient guanine nucleotide regulatory unit activity in cultured fibroblast membranes from patients with pseudo-hypoparathyroidism type I*. *J Clin Invest* 72: 316-324, 1983.
- Farfel Z, Abood ME, Brickman AS y Bourne HR. *Deficient activity of receptor-cyclase coupling protein in transformed lymphoblasts of patients with pseudohypoparathyroidism type I*. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 113-117, 1982.
- Downs RW, Levine MA, Drezner MK, Burch WM y Spiegel AM. *Deficient adenylate-cyclase regulatory protein in renal membranes from a patient with pseudohypoparathyroidism*. *J Clin Invest* 71: 231-235, 1983.
- Hosking DJ y Kerr D. *Mechanisms of parathyroid hormone resistance in pseudohypoparathyroidism*. *Clin Sci* 74: 561-566, 1988.
- Chase LR, Melson GL y Aurbach GD. *Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3'-5' cAMP in response to parathyroid hormone*. *J Clin Invest* 48: 1.832-1.844, 1969.
- Bell NH, Avery S, Sinha T, Clark CM, Allen DO y Johnston C. *Effect of dibutyryl cyclic adenosine monophosphate and parathyroid extract on calcium and phosphorus metabolism in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism*. *J Clin Invest* 51: 816-823, 1972.
- Drezner MK y Burch WM. *Altered activity of the nucleotide regulatory site in the parathyroid hormone sensitive adenylate cyclase from the renal cortex of a patient with pseudohypoparathyroidism*. *J Clin Invest* 62: 1.222-1.227, 1978.
- Ross EM y Gilman AG. *Reconstitution of catecholamine-sensitive adenylate cyclase activity: interaction of solubilized components with receptor-regulate membranes*. *Proc Nat Acad Sci USA* 74: 3.715-3.719, 1977.
- Patten JL, Johns DR, Valle D, Eil C, Gruppuso PA, Steele G, Smallwood PM y Levine MA. *Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright hereditary osteodystrophy*. *N Engl J Med* 322: 1.412-1.419, 1990.
- Moses AM, Weinstock RS, Levine MA y Breslau NA. *Evidence for normal antidiuretic response to endogenous and exogenous arginine vasopressin in patients with guanine nucleotide binding stimulatory protein deficient pseudohypoparathyroidism*. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 221-224, 1986.
- Brickman AS, Carlson HE y Levin SR. *Responses to glucagon infusion in pseudohypoparathyroidism*. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 1.354-1.360, 1986.
- Johnson WG. *Metabolic interference and the + - heterozygote. A hypothetical form of simple inheritance which is neither dominant nor recessive*. *Am J Hum Genet* 32: 374-386, 1980.
- Rosenblatt M. *Peptide hormone antagonists that are effective in vivo. Lessons from parathyroid hormone*. *N Engl J Med* 315: 1.004-1.013, 1986.
- Lowik CWGM, Van Leeuwen JPTM, Van der Meer JM, Van Zeeland JK, Scheven BAA y Herrmann-Erlee MPM. *A two receptor model for the action of parathyroid hormone on osteoblasts: a role for intracellular free calcium and cAMP*. *Cell Calcium* 6: 31-326, 1985.
- Levine MA, Downs RW, Moses AM, Breslau NA, Marx SJ, Lasker RD, Rizzoli RE, Aurbach GD y Spiegel AM. *Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of the guanine nucleotide regulatory protein*. *Am J Med* 74: 545-555, 1983.
- Van Dop C y Bourne HR. *Pseudohypoparathyroidism*. *Ann Rev Med* 34: 259-266, 1983.
- Zisman E, Lotz M, Jenkins ME y Bartter FC. *Studies in pseudohypoparathyroidism*. *Am J Med* 46: 464-471, 1969.
- Mallet E, Carayon P, Amr S, Brunelle P, Ducastelle T, Basuyau JP y De Menibus C. *Coupling defect of thyrotropin receptor and adenylate cyclase in a pseudohypoparathyroid patient*. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 1.028-1.032, 1982.
- Carlson HE, Brickman AS y Botazzo GF. *Prolactin deficiency in pseudohypoparathyroidism*. *N Engl J Med* 296: 140-144, 1977.
- Kruse K, Gutekunst B, Kracht U y Schwerda K. *Deficient prolactin response to parathyroid hormone in hypocalcemic and normocalcemic pseudohypoparathyroidism*. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 1.099-1.105, 1981.
- Brickman AS, Carlson HE, Raghavan S, Williams A, Katz M y Levin SR. *Glucagon resistance in pseudohypoparathyroidism*. *Endocrinology* 108 (Suppl): 177, 1981.
- Wolfsdorf JI, Rosenfield RL, Fang VS, Kobayashi R, Razdan AK y Kim MH. *Partial gonadotrophin resistance in pseudohypoparathyroidism*. *Acta Endocrinol (Copenh)* 88: 321-328, 1978.
- Shapiro MS, Bernheim J, Gutman A, Arber I y Spitz IM. *Multiple abnormalities of anterior pituitary hormone secretion in association with pseudohypoparathyroidism*. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 483-487, 1980.
- Thorner MO, Hackett JT, Murad F y MacLeod RM. *Calcium rather than cyclic AMP as the physiologic intracellular regulator of prolactin release*. *Neuroendocrinology* 31: 390-402, 1981.
- Brickman AS y Weitzman RE. *Renal resistance to arginine vasopressin in pseudohypoparathyroidism*. *Clin Res* 26: 164 A, 1978.
- Farfel Z y Friedman E. *Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns protein deficiency*. *Ann Int Med* 105: 197-199, 1986.
- Weinstock RS, Wright HN, Spiegel AM, Levine MA y Moses AM. *Olfactory dysfunction in humans with deficient guanine nucleotide-binding protein*. *Nature* 322: 635-636, 1986.
- Brickman AS, Stern N y Sowers JR. *Hypertension in pseudohypoparathyroidism type I*. *Am J Med* 85: 785-792, 1988.
- Drezner MK y Neelon FA. *Pseudohypoparathyroidism*. En: *The metabolic basis of inherited disease*. Stanbury JB et al eds. McGraw Hill Book Co. 1.508-1.527, New York 1983.
- Walton RJ y Bijvoet OL. *Nomogram for the derivation of renal threshold phosphate concentration*. *Lancet* 2: 309-310, 1975.
- Mallette LE. *Synthetic human parathyroid hormone 1-34 fragment for diagnostic testing*. *Ann Int Med* 109: 800-804, 1988.
- Tomlinson S, Hendy GN y O'Riordan JH. *A simplified assessment of response to parathyroid hormone in hypoparathyroid patients*. *Lancet* 1: 62, 1976.
- Chan JCM, Young RB, Hartenberg MA y Chinchilli VM. *Calcium and phosphate in children with idiopathic hypoparathyroidism: effects of 1-25 dihydroxyvitamin D3*. *J Pediatr* 106: 421-426, 1985.