

Pseudohipoparatiroidismo Tipo I – Caso Clínico

M.ª L. SAMPAIO, R. STONE, A. MEDEIRA, I. CORDEIRO, N. LOBO ANTUNES, M. MADEIRA, R. SALOMÃO, I. SANTOS, HELOISA SANTOS e F. COELHO ROSA

*Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria*

Resumo

O Pseudohipoparatiroidismo (PHP) é uma doença de transmissão genética, descrita por Albright em 1942 e constitui o primeiro síndrome endócrino em que se reconheceu resistência dos órgãos alvo a uma hormona. Foram também associadas a esta situação um conjunto de alterações fenotípicas, denominadas Osteodistrofia Hereditária de Albright (OHA) que, no entanto, podem também surgir sem alteração dos níveis de Cálcio e Fósforo séricos, descrevendo-se assim o PseudoPseudohipoparatiroidismo (PPHP).

Em 1980 demonstrou-se que a maioria dos doentes com PHP tem uma redução da actividade da proteína transdutora Gs subunidade α , fundamental para a actuação de hormonas que usam o AMPc como segundo mensageiro intracelular. Na transmissão desta mutação estará provavelmente implicado o fenómeno de «imprinting».

Descreve-se o caso clínico de uma criança do sexo feminino, com características fenotípicas que evidenciaram progressivamente uma OHA e em que, só tardiamente, se conseguiram demonstrar alterações laboratoriais sugestivas da doença. Apresentam-se os resultados da terapêutica efectuada com 1,25 dihidroxicolecalciferol e cálcio.

Palavras-chave: Pseudohipoparatiroidismo, Osteodistrofia Hereditária de Albright, hipotiroidismo, calcificações.

Summary

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a genetically transmitted disease, initially described by Albright in 1942. This is the first endocrinological syndrome where a failure of the end-organ response to a hormone was recognized. There are also associated phenotypic features called Albright's hereditary osteodystrophy (OHA) which can also occur without abnormalities of calcium and phosphate levels; that is PseudoPseudohypoparathyroidism (PPHP).

In 1980 was shown that the PHP patients have a reduction of Gs α activity. This signal transducing protein necessary for hormones that exert their action by stimulation of the adenylyl cyclase, like PTH or TSH. There seems to be a gene imprinting mechanism in the transmission of the Gs α mutation.

We report the case of a girl with evolving phenotypic features of OHA, in which laboratory abnormalities were found only some years later. The results of the treatment with 1,25-dihydroxycholecalciferol and vitamin D are presented.

Key-words: Pseudohypoparathyroidism, Albright's hereditary osteodystrophy, hypothyroidism, calcification.

Introdução

Em 1942 Albright descreveu os primeiros casos de Pseudo-hipoparatiroidismo (PHP). Para além das manifestações relacionadas com a resistência à acção da hormona paratiroideia (PTH), estes doentes apresentavam também um conjunto de alterações que foram designadas por Osteodistrofia Hereditária de Albright (OHA): obesidade, baixa estatura, face redonda, pescoço curto, braquidactília, encurvamento dos ossos longos, calcificações subcutâneas e grau variável de atraso mental ⁽¹⁻⁵⁾.

Estão também descritos atrasos da idade óssea, alterações dentárias, auditivas e olfactivas, estas devidas à hipoplasia do andar médio da face.

Apesar de estarem descritos outros tipos de PHP, cerca de 50% dos casos enquadram-se no tipo Ia que apresenta alterações fenotípicas (OHA), falta de resposta à PTH exógena e, frequentemente, resistência a outras hormonas.

Sabe-se actualmente que se trata de uma doença genética, de transmissão autossómica dominante, sendo de salientar que o fenotipo apresenta grande variabilidade, inclusivamente dentro da mesma família, e tem carácter evolutivo, o que pode dificultar inicialmente o diagnóstico ^(2, 6).

A mutação responsável foi localizada no cromossoma 20q13, e leva à diminuição da actividade da subunidade α

da proteína G estimuladora da Adenilato-ciclase ($G\alpha$), necessária para a acção da PTH e de outras hormonas que utilizam o AMPc como 2.º mensageiro intracelular.

Noutros casos a OHA não se associa a qualquer alteração hormonal, designando-se este quadro por Pseudopseudo-hipoparatiroidismo (PPHP).

Neste artigo apresentamos um caso de PHP, com características fenotípicas de evolução progressiva e em que só tardiamente se evidenciaram alterações laboratoriais sugestivas da doença, o que dificultou o diagnóstico. Pretendemos assim chamar a atenção para uma patologia rara mas que é necessário considerar quando existem alterações fenotípicas sugestivas, mesmo perante normocalcémia basal. Apresentam-se também os resultados da terapêutica instituída.

Caso Clínico

Trata-se de uma criança do sexo feminino, nascida em Março de 1988, 1.ª filha de um casal jovem não consanguíneo. Em relação aos antecedentes familiares, há a realçar a existência na mãe, desde o nascimento, de calcificações subcutâneas com diversas localizações (membros, torax, pavilhões auriculares). A gestação foi vigiada e sem intercorrências significativas. O parto deu-se no termo e foi distócico (cesariana por sofrimento fetal). O APGAR aos 5' era de 9, sendo a somatometria adequada à Idade Gestacional.

Ao 2.º dia de vida inicia um quadro de hipoglicémia, icterícia generalizada, hipotonia e períodos de cianose com o choro. Após terapêutica com soros glucosados, glucagon e dieta sem lactose (por hipótese de galactosémia), normalizaram-se as glicémias. Os estudos metabólicos não revelaram alterações e o rastreio neonatal de hipotiroidismo/fenilcetonúria foi negativo.

Nos meses que se seguiram a criança teve uma boa evolução estaturoponderal embora revelasse algum atraso nas aquisições psicomotoras, sorrindo por volta dos 3 meses e não apresentando ainda bom controle da cabeça aos 6 meses. É então descrita pelos pais como um bebé de contacto difícil, inconsolável e irritável. Manteve períodos de cianose com o choro, cuja etiologia nunca foi esclarecida, tendo nesta altura um exame neurológico e um electroencefalograma normais.

Aos 8 meses, foi internada por insuficiência respiratória na sequência de uma bronquiolite, necessitando de ventilação mecânica durante 12 dias. Dos escassos dados de que dispomos, realçamos um valor de fosforémia «normal». Na nota de alta a criança é descrita como tendo um «facies cushingóide» apesar de a corticoterapia ter sido de curta duração.

Aos 23 meses de idade, para estudo do então evidente atraso psicomotor e do facies grosseiro, foi enviada à Unidade de Pediatria Geral do HSM, tendo sido efectuada uma avaliação multidisciplinar, nomeadamente Genética e Neurológica. Dos diversos exames então realizados realçamos: P, Ca e F. Alc. – normais; TAC CE – normal; cariotipo – 46 XX; T4=7 µg/dl (VR=7,3-15) e TSH=18 µU/ml (VR=0,6-6,3). A cintigrafia tiroideia com Tc99 veio a revelar glândula de localização normal, de dimensões reduzidas (só se identificava o lobo direito), com captação heterogénea do radionuclido, mas entretanto a doente abandonou a consulta de Endocrinologia e, por motivos familiares, só regressou aos 3 anos. Tinha feito diversas aquisições psicomotoras, embora de forma mais lenta que o habitual (vocabulário pobre, pinça fina imperfeita), persistia o aspecto grosseiro e apresentava estrabismo convergente à direita. Mantinha o hipotiroidismo primário (T3=178 ng/dl – VB=105-230; T4=6,3 µg/dl – VR=7,3-15; TSH=21 µU/ml – VR=0,6-6,3), pelo que iniciou terapêutica com levotiroxina. Os anticorpos antitiroideos foram negativos o que, em conjunto com os aspectos da cintigrafia anteriormente efectuada, levou à classificação de hipotiroidismo primário por provável hipoplasia da glândula tiroideia. A radiografia do punho para determinação da idade óssea (fig. 1) foi concordante com a idade cronológica, tendo sido descrita uma diminuição da densidade dos ossos da mão. A avaliação de desenvolvimento pelo teste de Griffiths mostrava um atraso global com Quociente Geral (QG) = 69%.



FIG. 1 – Radiografia da mão esquerda evidenciando diminuição da densidade óssea e braquimetacarpia.

Aos 5 anos, por se manter o atraso psicomotor e se terem acentuado os traços grosseiros da face, apesar da terapêutica instituída, foi pedida reavaliação pela Unidade de Genética que notou a existência de:

- características fenotípicas (fig. 2 – autorizada pelos pais):
 - discrepância na evolução estaturo-ponderal, com a estatura no $P>25<50$ e o peso sempre acima do P95;

- face redonda, ponte nasal deprimida e estrabismo convergente à direita;
- 5.º metacárpico curtos e «sinal do polegar» (diâmetro transversal da unha > longitudinal, geralmente relacionado com o encurtamento da 1ª falange do polegar) (fig. 3);
- joelhos valgus.
- atraso psico-motor hipotiroidismo.



FIG. 2 – Aspecto da criança aos 6 anos, podendo observar-se a face redonda, ponte nasal deprimida, baixa estatura, aspecto «robusto» e valgismo dos joelhos.

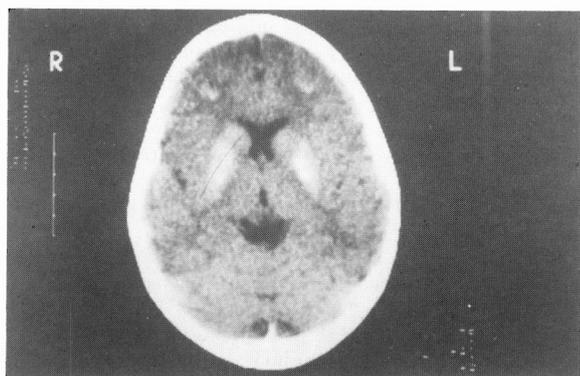


FIG. 3 – Aspecto das mãos notando-se dedos curtos (4.º e 5.º) e sinal do polegar.

A TAC CE mostrou calcificações do parênquima envolvendo os núcleos da base e a substância branca subcortical frontal (fig. 4).

Com a conjugação de todos estes dados pôs-se a hipótese de se tratar de um Pseudohipoparatiroidismo tipo Albright.



FIG. 4 – TAC CE: calcificações dos núcleos da base e da substância branca subcortical frontal.

O estudo radiográfico do esqueleto evidenciou alterações generalizadas da osteogénese (mãos: hipodesenvolvimento dos ossos do carpo e do 5.º metacarpico bilateralmente; hipodesenvolvimento de algumas falanges; trabéculas ósseas mal definidas; pés: alterações da estrutura trabecular das falanges distais, algumas com hipodesenvolvimento; m. superiores: ligeiro encurtamento dos úmeros; diminuição da densidade óssea com imagens geodésicas e quísticas; atrofia dos núcleos epifisários inferiores do rádio e cúbito; m. inferiores: genu valgus bilateral, com predomínio à direita).

A investigação laboratorial mostrou calcémia baixa (7 mg/dl – VR=8,4-10,4), fosforémia elevada (9 mg/dl – VR=2,5-4,5), PTH bastante elevada (490 pg/ml – VR=10-65; doseamento da molécula intacta por quimioluminiscência), Taxa de reabsorção de fosfatos aumentada (95%) e excreção urinária basal de AMPc normal (7,6 µmol/dia – VR≤10; doseamento por radioimunoensaio), confirmando-se assim o diagnóstico de Pseudohipoparatiroidismo tipo I.

Não foi efectuado o teste de infusão com PTH. A função renal era normal.

Iniciou terapêutica com 1,25 dihidroxicolecalciferol (0,5 µg/dia) e cálcio (500 mg/dia), cujas doses foram posteriormente aumentadas para 1 µg/dia de 1,25 (OH)2 vitD e 1 g/dia de cálcio, mantendo-se assim durante um ano. Conseguiu-se normalização dos valores séricos de Cálcio e Fósforo ao fim de um mês de terapêutica. A excreção urinária de Cálcio manteve-se normal durante cerca de um ano, altura em que se verificou estar aumentada (Ca/Cr u=0,45), pelo que se reduziu a dose de 1,25 (OH)2 vitD para 0,75 µg/dia e se suspendeu o Cálcio. Os níveis séricos de PTH sofreram uma descida lenta e progressiva, tendo normalizado pelo 4.º mês de terapêutica.

Actualmente esta criança tem 8 anos, está clinicamente estável e apresenta valores de Cálcio, Fósforo e

PTH séricos normais. Mantém terapêutica oral com 1,25(OH)₂ vitD (0,75 µg/dia). Apresenta boa integração escolar e social. A avaliação de desenvolvimento pelo Teste de Griffiths revelou um QG de 85,54% (dentro dos limites para a idade).

A radiografia do punho e mão esquerda mostra melhoria significativa das alterações da estrutura óssea; idade óssea sobreponível à cronológica.

Fez-se o estudo da família, tendo-se encontrado valores de Ca, P e PTH normais nos pais e irmã. Os aspectos fenotípicos da mãe (face redonda, braquimetacarpia e calcificações sub-cutâneas) parecem integrar-se num PPHP. Aguardam-se os resultados dos estudos de Genética Molecular por Northern Blot e da actividade da proteína G α .

Discussão

No caso que descrevemos, a OHA apresentou um carácter evolutivo, com acentuação progressiva das alterações morfológicas ao longo dos primeiros anos de vida, aspecto que é característico desta situação e que tem sido apontado como responsável por diagnósticos tardios, por vezes já em idade adulta⁽⁵⁾.

Do ponto de vista bioquímico, a hipocalcémia, a hiperfosforémia e o aumento da PTH, só foram demonstrados aos 5 anos de idade. No entanto, e apesar da normalidade dos valores de Ca e P no período neonatal e aos 2 anos de vida, não podemos excluir a sua existência prévia, já que se conhece a natureza episódica destas alterações⁽²⁾.

A prova de estimulação com PTH, cuja validade tem sido posta em causa por alguns autores⁽¹⁾, pode ajudar a evidenciar o PHP em doentes com valores de Cálcio e Fósforo séricos normais, servindo ainda para a identificação do subtipo de PHP (Ib versus II). Nesta doente o diagnóstico de PHP foi efectuado com base na presença de hipocalcémia e hiperfosforémia, associadas a uma taxa de reabsorção de Fosfatos aumentada, na presença de um débito de filtrado glomerular normal e o subtipo será determinado pela actividade da G α , razões pelas quais não efectuámos o referido teste.

Salientamos ainda a forma de apresentação pouco usual – como Hipotiroidismo – tal como Levine et al.⁽⁸⁾ descreveram em dois casos. A heterogeneidade das manifestações clínicas tem sido aliás apontada como um factor que pode dificultar a precocidade do diagnóstico⁽⁹⁾. Nesta doente diagnosticou-se hipoplasia da glândula tiroideia, à qual se atribuiu a etiologia do hipotiroidismo.

No entanto, sabe-se que no PHP tipo I existe frequentemente resistência à acção da TSH, pelo que não podemos excluir a contribuição deste factor na génese do hipotiroidismo^(1, 2, 5).

De notar a melhoria das alterações radiográficas da estrutura óssea com a instituição da terapêutica, como tem sido descrito por alguns autores⁽¹⁾.

Ainda que a hipocalcémia, as calcificações cerebrais e o hipotiroidismo contribuam para o atraso mental nalguns doentes, pensa-se que este faz parte do defeito hereditário, tendo alguns autores encontrado uma forte correlação entre os níveis de G α e o atraso mental^(1, 2, 5).

Embora se aguarde ainda o resultado do estudo genético efectuado à família, as alterações encontradas na mãe apontam para uma forma de transmissão materna. Sendo assim, este será mais um caso que confirma a ideia actual de que, na transmissão desta doença actua um fenómeno de «imprinting» que condiciona o aparecimento de OHA associado a alterações endócrinas quando a mutação é adquirida através da mãe ou de OHA isolada quando transmitida por via paterna^(2, 3, 7).

BIBLIOGRAFIA

1. Brunette M G. Disorders of Phosphate Transport. In: Edelmann C, ed. *Pediatric Kidney Disease*. Little, Brown and Company, 1992: 1788-1795.
2. Wilson L, Trembath R. Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1994; 31: 779-784.
3. Wilson L, Lutikhuis M, Clayton P, Fraser W, Trembath R. Parental origin of G α gene mutations in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1994; 31: 815-839.
4. Schuster V, Eschenhagen T, Kruse K, Gierschik P, Kreth HW. Endocrine and molecular biological studies in a German Family with Albright hereditary osteodystrophy. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 185-189.
5. Fitch N. Albright's Hereditary Osteodystrophy. *American Journal of Medical Genetics* 1982; 11: 11-29.
6. Barr DG, Stirling HF, Darling JA. Evolution of pseudohypoparathyroidism: an informative family study. *Arch Dis Child* 1994; 70⁽⁴⁾: 337-338.
7. Davies SJ, Hughes HE. Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1993; 30⁽²⁾: 101-103.
8. Levine MA, Jap TS, Hung W. Infantile hypothyroidism in two sibs: an unusual presentation of Pseudohypoparathyroidism type Ia. *J Pediatr* 1985; 107: 919-922.
9. Ornelas A.P., Fernandes M.H., Vasconcelos R., Santos H. Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia - a propósito de um caso de «Epilepsia de Difícil Controle». *Acta Ped Port* 1995; 26⁽⁴⁾: 197-200.

Correspondência: Maria de Lurdes Sampaio
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa