

Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia

A Propósito de Um Caso de «Epilepsia de Difícil Controle»

ANA PAULA ORNELAS, M.^ª HELENA CABRAL FERNANDES, RUI VASCONCELOS, HELOÍSA SANTOS

Serviço de Pediatria — Centro Hospitalar do Funchal
Unidade de Genética — S. Pediatria — Hospital de Santa Maria

Resumo

O Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia ou Osteodistrofia Hereditária de Albright é a forma mais frequente de Pseudohipoparatiroidismo. É uma doença congénita caracterizada pela resistência das células alvo à acção da Paratormona (e de outras hormonas). Traduz-se clínica e laboratorialmente como uma situação semelhante ao Hipoparatiroidismo mas refractária à administração de Paratormona, a que se associa, caracteristicamente, um fenotipo típico.

Os Autores apresentam um caso clínico que, pelas suas características clínicas, achados laboratoriais e radiológicos se enquadra neste diagnóstico.

Palavras-chave: Pseudohipoparatiroidismo; atraso mental; convulsões; calcificações; resistência à PTH.

Summary

The Pseudohipoparathyroidism type Ia (Albright's hereditary osteodystrophy) is the most frequent form of Pseudohipoparathyroidism. It's a congenital disease characterized by the resistance of the target cells to Parathyroid hormone – PTH, and other hormones. Both clinical and laboratory findings have shown similitudes to Hypoparathyroidism, but not responding to PTH. This is associated with a typically phenotype. The authors present a case as it's clinical, laboratory and radiologic characteristics fits in this diagnosis.

Key-words: Pseudohipoparathyroidism; mental retardation; seizure; calcification; PTH resistance.

Introdução

O Pseudohipoparatiroidismo (PHP) foi descrito pela primeira vez em 1942 por Albright e col. como uma situação clínica semelhante ao Hipoparatiroidismo, com hipocalcémia e hiperfosfatémia, não modificáveis com a administração de Paratormona (PTH) e com fenotipo característico⁽¹⁾. Constituindo a primeira «pseudoendocrinopatia» descrita, o termo engloba hoje diferentes situações que têm como denominador comum a falência da resposta das células alvo (Rim e Osso) à PTH^(2,3,4). Distinguem-se 3 tipos: Pseudohipoparatiroidismo tipo I (A e B), Pseudohipoparatiroidismo tipo II e Pseudohipoparatiroidismo^(2,3,4,5). O fenotipo característico descrito por Albright associa-se apenas ao PHP tipo Ia, pelo que a designação de Síndrome de Albright ou Osteodistrofia Hereditária de Albright é reservada por alguns autores apenas a este tipo^(2,3,5).

A Osteodistrofia Hereditária de Albright é a forma mais frequente transmitindo-se de uma forma autossómica dominante, com penetrância e expressividade variável, embora existia ainda alguma controvérsia quanto a este aspecto^(2,7,8,9,10,11,12,13). As manifestações clínicas são variáveis e de desenvolvimento progressivo sendo consequentemente o diagnóstico tardio (após o

1.º ou 2.º anos de vida). Os aspectos cardinais são: baixa estatura, obesidade, face redonda, displasia dentária, braquidactilia, calcificações ectópicas (incluindo gânglios da base) e atraso mental a que se associam tetania, estridor, convulsões, alterações psiquiátricas e do desenvolvimento psico-motor, alterações oftalmológicas e outras disfunções endócrinas^(1,2,3,4,6,10,14,15,16). Descrevem-se ainda alterações radiológicas específicas^(2,3,4).

A introdução de terapêutica com vitamina D (1, 25 – dihidroxicolecalciferol), suplementos de cálcio e dieta restritiva em fósforo levam habitualmente à normalização da calcémia e fosfatémia com estabilização da doença e regressão de algumas das manifestações clínicas^(2,3,4).

Caso clínico

Sérgio F. A. A., raça caucasiana, natural e residente no Funchal veio à nossa consulta pela primeira vez em Setembro de 1989, com 7 anos de idade, por convulsões, alterações comportamentais e atraso de desenvolvimento psicomotor.

Tratava-se do 4.º filho de pais idosos não consanguíneos sem patologia familiar relevante. Fruto de uma gestação de 40 semanas, vigiada, sem intercorrências com um parto eutócito, hospitalar, Apgar 10 aos 5 min., apresentava ao nascer macrocefalia, hipospádias e criptorquídia bilateral.

Os primeiros anos de vida decorreram sem intercorrências, parecendo-nos, no entanto de realçar a existência de um moderado e não valorizado atraso de desenvolvimento psico-motor.

Aos 2 anos inicia convulsões tônico clónicas generalizadas ou localizadas ao hemisfério direito, decorrendo sem febre e não relacionadas com nenhum factor precipitante. Diagnosticada Epilepsia Parcial Complexa foi instituída terapêutica com anticonvulsivantes, com adições e substituições frequentes, mas com controle apenas parcial das crises. Simultaneamente desenvolve alterações comportamentais com crises de agressividade e hiper-cinésia, tornando-se o atraso de desenvolvimento psico-motor progressivamente mais evidente.

Aos 7 anos é enviado, pelo médico assistente, à consulta de Pediatria do Centro Hospitalar do Funchal para esclarecimento da sua situação clínica. Observamos uma criança de baixa estatura (Alt.: 1.13 m - P 10), com macrocefalia (P.C.: 57 cm - P > 90), face redonda com hipertelorismo e base do nariz deprimida (fig. 1 e 2). Tinha ainda alterações dentárias com aplasia e hipoplasia

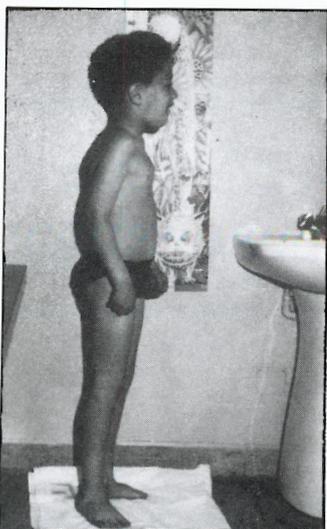


FIG. 1 — F.A.A., 7 anos. Note-se a baixa estatura, a macrocefalia as mãos e pés pequenos.

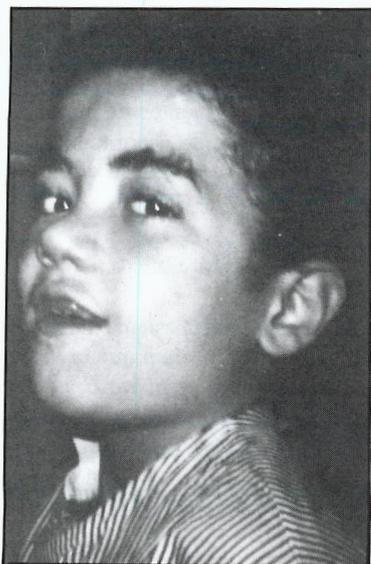


FIG. 2 — F.A.A., 7 anos: face redonda, hipertelorismo, base do nariz deprimida, alterações dentárias.

de várias peças, bem como múltiplas cáries. As mãos eram curtas com polegar de implantação alta e braquidactília, predominantemente devida a encurtamento das falanges distais, sendo os pés igualmente pequenos (Fig. 3). Era também evidente um atraso mental moderado evidenciando a criança um comportamento hiper-cinético e frequentes atitudes agressivas.

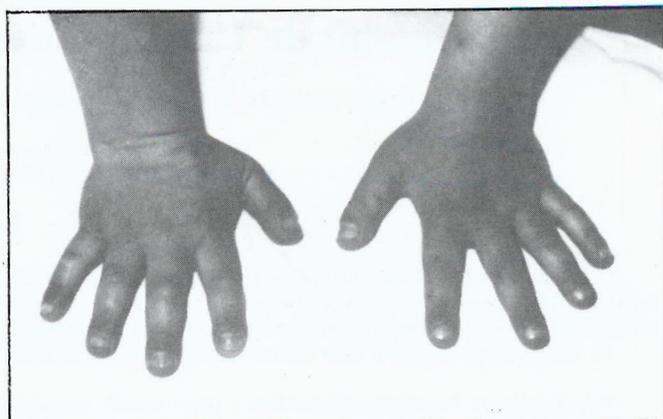


FIG. 3 — F.A.A., 7 anos: aspecto característico das mãos (curtas, polegar de implantação alta, últimas falanges pequenas).

Dos Exames Complementares de Diagnóstico pedidos é de destacar:

— TAC (craneoencefálica): «...calcificações da cápsula interna atingindo o Núcleo Caudado» (Fig. 4)

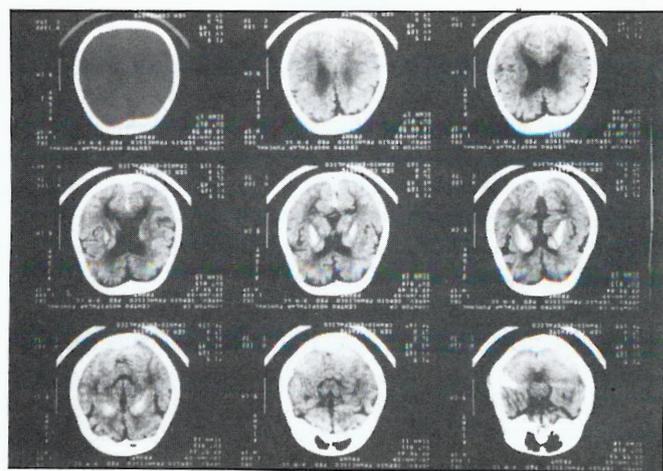


FIG. 4 — TAC-CE. Note-se as calcificações do núcleo caudado.

— Hipocalcémia (4.6 mg/dl)
 — Hiperfosfatémia (10.9 mg/dl)
 — Doseamento de Paratormona de 1.33 ng/ml (V.N.: 0.4 - 1.4)
 — Função tiroideia normal (T_3 - 1,77 ng/ml; T_4 - 8,8 mcg/ml; TSH - 0,5 mU/ml)

Perante estes dados, novos Exames Complementares foram requisitados:

— Radiografia de crânio: aumento da densidade óssea, de predomínio no frontal.

— Radiografia das mãos: metacarpos curtos e largos (1.º, 4.º e 5.º), epífises com fusão precoce e últimas falanges de pequenas dimensões (Fig. 5).

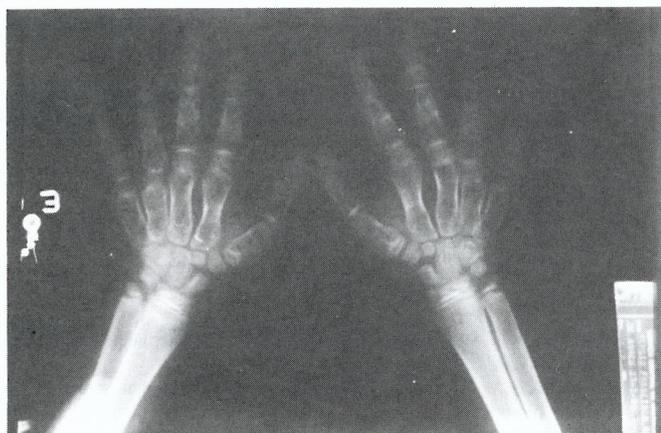


FIG. 5 — Radiografia das mãos. Evidente o encurtamento dos metacarpos (1.º, 4.º, 5.º), fusão de algumas epífises e últimas falanges de pequenas dimensões.

— Radiografia dos ossos longos: Cortical fina com desmineralização e aspecto «grossoiro».

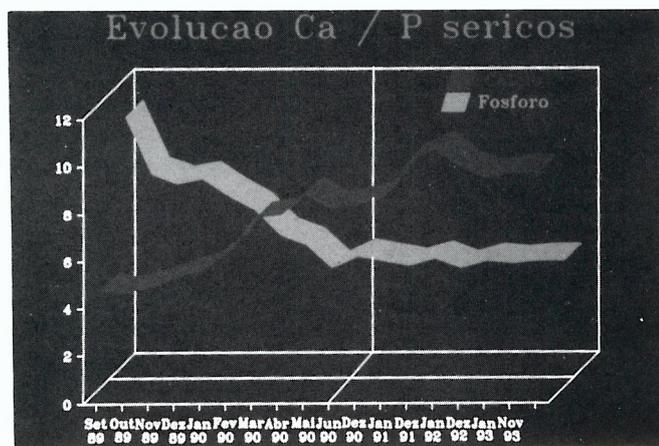
A observação oftalmológica realizada foi considerada dentro da normalidade não se registando diminuição de acuidade visual, estrabismo ou existência de cataratas.

O quadro clínico atrás descrito associado a estas alterações laboratoriais e radiológicas conduziram-nos ao diagnóstico de Pseudohipoparatiroidismo (Tipo Ia)/Osteodistrofia Hereditária de Albright.

Instituída terapêutica com 1.25. Diidroxicolecalciferol (0,5 µg/dia com ajustes até 1 µg/di) e suplementos de Cálcio (500 mg/dia), associada a uma dieta pobre em Fósforo, verificou-se uma favorável evolução clínica e laboratorial com normalização progressiva da calcémia e fosfatémia atingindo os valores normais aos 7 meses de terapêutica (Gráfico 1), diminuição da frequência e gravidade das crises convulsivas e melhoria acentuada do comportamento.

GRÁFICO I

EVOLUÇÃO DOS VALORES DE CALCÊMIA E FOSFATÊMIA



Actualmente com 12 anos, mantém terapêutica sendo feitos reajustes frequentes de acordo com um controle laboratorial regular. Suspenso os anticonvulsivantes aos 11 anos mantém-se sem crises convulsivas. A evolução favorável do seu comportamento permite-lhe hoje uma integração social e escolar aceitável.

Discussão

O Pseudohipoparatiroidismo constitui a primeira endocrinopatia identificada em que se reconhece uma falência de resposta do órgão alvo a uma determinada hormona⁽¹⁾. Este Síndrome foi caracterizado pela existência de evidências clínicas e laboratoriais de Hipoparatiroidismo, refractárias à administração de Paratormona, decorrendo com valores normais ou elevados de PTH a que se associa um fenotipo característico (baixa estatura, obesidade, face redonda, displasia dentária, braquidactilia, calcificações ectópicas e atraso mental)^(1, 2, 3, 4).

Actualmente o termo Pseudohipoparatiroidismo engloba diferentes situações clínicas, distinguindo-se:

— O Pseudohipoparatiroidismo tipo I caracterizado pela falência da capacidade da PTH em activar o adenosinomonofosfato cíclico (AMPc) das células alvo. Consideram-se dois subtipos (A e B) de acordo com a existência ou não de deficiente actividade de uma proteína reguladora da Adenilciclase (Gs)^(2, 3, 8, 11, 14, 17, 18). Sendo esta proteína ubíqua e fundamental na activação da resposta a todas as hormonas que envolvam a via do AMPc (ex: TSH, Gonadotrofinas, Glucagon, GH), o Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia caracteriza-se pela frequente associação de outras disfunções hormonais^(2, 3, 10, 14, 15). Em ambos os subtipos ao ser administrada PTH não há resposta fosfatúrica, não há aumento do AMPc urinário mantendo-se a hipocalcémia e hiperfosfatémia^(2, 3, 5, 19).

— O Pseudohipoparatiroidismo tipo II caracterizado pela falência da capacidade das células alvo em responderem ao estímulo PTH-AMPc. Assim, não há, como no tipo anterior, resposta fosfatúrica à PTH mas ocorre um aumento do AMPc urinário^(2, 3, 5, 20).

— O Pseudohipoparatiroidismo caracterizado pela falência da resposta à PTH pelas células tubulares renais mantendo as células ósseas adequada resposta^(4, 5, 21).

O PHP tipo Ia é a forma mais frequente. As manifestações clínicas são variáveis, de desenvolvimento progressivo sendo esta heterogeneidade reforçada pelo facto de estarem descritos casos decorrendo com normocalcémia (denominados por vezes «Pseudopseudohipoparatiroidismo») e outros que evoluem de normocalcémia para hipocalcémia ou vice-versa^(2, 3, 16, 22, 23).

Ao fenotipo típico descrito por Albright associam-se, de forma variável outras características nomeadamente convulsões (sobretudo nas formas hipocalcémias mas também nas restantes), tetania, estridor, coreia, alterações psiquiátricas e atraso mental. Descrevem-se ainda alterações da cabeça e pescoço (macrocefalia, hipertelorismo, depressão da base do nariz e pescoço curto), alterações oftalmológicas (catarras, nistagmo, microftalmia, estrabismo, atrofia do nervo óptico, entre outras) e múltiplas alterações endócrinas nomeadamente hipotiroidismo e alterações do sistema reprodutivo feminino e masculino^(1, 2, 3, 4, 6, 10, 15, 16).

É de salientar ainda que, embora a baixa estatura e a obesidade sejam frequentes, estes doentes podem apresentar estatura e peso normais⁽²⁾.

Características são as alterações das mãos (e por vezes dos pés) que incluem metacarpos curtos com maior proeminência para o 4.º e 5.º quase invariavelmente associados a últimas falanges curtas o que diferencia esta situação de outras que decorrem com braquimetarpia⁽²⁾. Nas mãos, o osso mais frequentemente encurtado é a última falange do 1.º dedo constituindo a base para a definição do «sinal do polegar». Outras alterações das mãos são referidas, nomeadamente a existência de metacarpos largos, diminuição da cartilagem de crescimento com fusão precoce das epífises e epífises das falanges em cone ou ausentes. É de notar que este padrão normalmente só está estabelecido após os 3-4 anos embora, o encurtamento dos metacarpos possa ser notado mais cedo^(2, 3, 4).

São também evidentes outras alterações esqueléticas, de que se destacam a osteoporose generalizada, a existência de uma trabeculação grosseira e uma idade óssea superior à real. No crâneo distingue-se uma hiperostose de predomínio frontal podendo ocorrer craneosinostose, dolicocefalia e assimetrias, entre outras anomalias. São também múltiplas as alterações descritas ao nível dos membros e coluna^(2, 3, 4).

As calcificações ectópicas são frequentes incluindo calcificações subcutâneas, periarticulares e frequentemente dos núcleos da base^(2, 3, 4, 6).

A instituição de terapêutica com 1.25 diidroxicolcalciferol associada a suplementos em cálcio e dieta restritiva em fósforo ou administração de agentes sequestradores do fósforo a nível intestinal revela-se benéfica, com normalização dos sintomas^(3, 4). No entanto, sendo conhecida a heterogeneidade da doença, com variações entre o estado normo e hipocalcémico, deverá ser feito um controle laboratorial adequado que permita os devidos reajustamentos terapêuticos.

Actualmente pensa-se que esta doença é habitualmente de transmissão autossómica dominante. O gene encontra-se localizado no cromossoma 20 (20q12-20q13). Alguns autores sugeriram poder existir também transmissão dominante ligada ao X por ser mais frequente encontrarem-se mulheres afectadas (2 mulheres/1 homem). Contudo esta transmissão não se coaduna com a transmissão homem a homem evidenciada em muitas famílias. Davies e Hughes (1993) propuseram efeito de «imprinting» no aumento da gravidade de sintomas nos filhos afectados de mães doentes⁽⁷⁾ porém, uma família descrita recentemente não evidenciou fenómenos de «imprinting»⁽¹³⁾.

O caso clínico apresentado, pelas suas características clínicas (incluindo fenótipo específico), achados laboratoriais, achados radiológicos e resposta à terapêutica instituída pode pois, ser definido como Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia, muito embora não tenha sido investigado quanto à resposta renal à PTH, por dificuldade de acesso aos meios técnicos.

É de realçar, neste caso, o atraso diagnóstico verificado e que, foi devido à importância atribuída isoladamente ao quadro de epilepsia não tendo sido devidamente valorizadas as restantes alterações.

Nesta família a inexistência de outros casos — nomeadamente em ascendentes — leva-nos a pensar tratar-se de uma neo-mutação.

BIBLIOGRAFIA

- Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohipoparathyroidism—An example of «Seabright-Bantam» Syndrome. *Endocrinology* 1942; 30: 922-32.
- Fitch N. Albright's Osteodystrophy—A Review. *Am J Med Genet* 1982; 11: 11-29.
- Nyhan WL, Sakati NA. Diagnostic recognition of genetic disease. Philadelphia: Lea & Cebiger, 1987: 455-61.
- Marotiaux P. Maladies Ossuses Métaboliques. Paris: Flammarion Médecine Sciences, 1974: 242-43.
- Harrison HE. Parathyroid Physiology and diseases of calcium and phosphorus metabolism. In: Rudolph AM ed. *Pediatrics* 1990: 178-183.
- Trueb NM, Panizzon RG, Burg G. Cutaneous ossification in Albright's osteodystrophy. *Dermatology*. 1993; 186: 205-9.
- Davies SJ, Hughes HE. Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1993; 30: 101-3.
- VanDop C, Bourne HR, Neer RM. Father to son transmission of decreased Ns activity in pseudohipoparathyroidism type Ia. *J Clin Endocr Metab* 1994; 59: 825-834.
- Weinberg AG, Stone RT. Autosomic dominant inheritance in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Pediatr* 1971; 79: 996-9.
- Levine MA, Jap TS, Hung W. Infantile Hypothyroidism in two sibs: An unusual presentation of pseudohipoparathyroidism type Ia. *J Pediatr* 1985; 107: 919-22.
- Farfel Z, Brothers VM, Brickman AS, Conte F, Neer R, Bourne HR. Pseudohipoparathyroidism: Inheritance of deficient receptor-cyclase coupling activity. *Proc Nat Acad Sci* 1981; 78: 3098-3102.
- Rodrigues Hernandez AM, Mera VF, Garcia AER. Pseudohipoparathyroidism: a familial case. *An Med Intern* 1993; 10: 25-6.
- Schuster V, Kress W, Kruse K. Paternal and maternal transmission of pseudohipoparathyroidism type Ia in a family with Albright hereditary osteodystrophy; no evidence of genomic imprinting. *J Med Genet* 1994; 31: 84-6.
- 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: 185-9.
- Manfredi R, Zucchini A, Azzaroli L, Manfredi G. Pseudohipoparathyroidism associated with idiopathic growth hormone deficiency. Role of treatment with biosynthetic growth hormone. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 709-13.
- Williams AJ, Wilkinson JL, Taylor WH. Pseudohipoparathyroidism: variable manifestations within a family. *Arch Dis Child* 1977; 52: 798-800.
- Levine MA, Ahn TG, Klupt SF, Kaufman KD, Smallwood PM, Bourne HR, Sullivan KA, Van Dop C. Genetic deficiency of the alpha subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs as the molecular basis for Albright hereditary osteodystrophy. *Proc Nat Acad Sci* 1988; 85: 617-21.
- Farfel Z, Brickman AS, Kaslow HR, Brothers VM, Bourne HR. Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohipoparathyroidism. *New Engl J Med* 1980; 303: 237-242.
- Rius F, Salinas I, Reverter JL, Pizarro E, Lucas A. The usefulness of the teriparatide acetate (Parathar) infusion test in the diagnosis of pseudohipoparathyroidism. *Med Clin Bare* 1993; 101: 303-306.
- Drezner MK, Neclon FA, Lebovitz HE. Pseudohipoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *New Engl J Med* 1973; 289: 1056-1060.
- Murray TM, Rao LG, Wong MM, Waddell JP, McBroom R, Tam CS, Rosen F, Levine MA. Pseudohipoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica: direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 83-91.
- Mann JB, Alterman S, Hills AG. Albright's Hereditary Osteodystrophy comprising Pseudohipoparathyroidism. *Ann Intern Med* 1962; 56: 315-42.
- Drezner M, Haussler MR, Normocalcemic pseudohipoparathyroidism. *Am J Med* 1979; 66: 503-8.

Correspondência: Ana Paula Ornelas
Conj. Habit. Madalena II, Bloco I - D 1.º
9000 Funchal