

A propósito de 3 hermanos con trastornos morfológicos sin tetania e hipo-reactividad a la Parathormona ¿Una nueva entidad clínica?

DOCTOR ANTONIO UCRÓS CUÉLLAR (*)

Miembro fundador de la Sociedad Colombiana de Endocrinología. Del Departamento de Endocrinología del Hospital San José. Bogotá.

DOCTOR JULIO GÓMEZ A.,

Miembro de número de la Sociedad Colombiana de Endocrinología. Del Departamento de Endocrinología del Hospital San José. Bogotá.

En 1942, Albright y colaboradores describieron un síndrome caracterizado por retraso de estatura con cara redonda, miembros cortos y braquidactilia, a los cuales se asociaba hipocalcemia con hiperfosfatemia. A veces se encontraban signos tetánicos, y uno de los casos fue estudiado inicialmente como epilepsia; solían encontrarse signos de Trousseau y Chvostek y los niveles del calcio eran bajos, mientras la fosforemia era alta (1). Los hallazgos radiológicos concomitantes, aunque no siempre constantes, eran típicos: dedos cortos, salvo el índice por acortamiento de los metacarpianos y metatarsianos; densidades desusuales en algunos huesos y calcificación de los ganglios parabaesales o de las partes blandas. Se le llamó pseudo-hipoparatiroidismo. La búsqueda de fosfaturia consecutiva a la administración de extracto paratiroideo se mostraba negativa.

Posteriormente fue descrito un nuevo síndrome e identificado con el nombre de pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo con hallazgos somáticos semejantes pero sin signos químicos anormales (2).

La fisiopatología del síndrome primitivamente descrito se identificó como una incapacidad del organismo para responder al estímulo de la propia hormona, teniendo en cuenta que las paratiroides no mostraban lesión patológica (3).

(*) Leído en la Sociedad, el 7 de febrero de 1957.



Edades en su orden de izquierda a derecha: diez y siete años, doce años (normal), siete años, seis años.

Foto número 1

Casos clínicos.—Presentamos las historias clínicas de tres pacientes hermanos intercalados en una familia de siete, de los cuales los otros cuatro son completamente normales.

Historia número 1.—L. R. D., de diez y siete años de edad, profesión estudiante, natural de Armero, Tolima (clima de 28 grados centígrados) y que vive en Bogotá hace 8 años.

Fue enviada a consulta por retardo en el crecimiento y disminución de la visión en el ojo derecho.

Historia familiar.—Los parientes son todos de buena estatura o con tendencia a ser más altos que el término medio de las gentes de nuestro pueblo. No hay antecedentes de enfermedades endocrinas. La madre murió de carcinoma gástrico hace 3 años.

Historia personal.—Es la mayor de siete hermanos, hija de padres en la edad media de la vida, nacida a término, alimentada al seno hasta los 18 meses y que empezó a sentarse a los catorce meses, caminó a los dos años y empezó a hablar a los dos y medio años y seis meses. Entre los cuatro y siete años sufrió tos ferina, sarampión y varicela, aparentemente sin complicaciones.

Antecedentes ginecológicos.—Tuvo la menarquia a los catorce años y sus ciclos han sido de 30 por 3 sin anormalidades.

Hábitos e influencias exteriores.—Siempre ha llevado vida hogareña con satisfactoria protección materna y demuestra cariño por los padres y hermanos; hace 3 años dirige la vida del



L. R. D. Nótese la amplitud del diámetro biacromial.

Foto número 2

hogar, al parecer con celo y buen acierto. Ha recibido educación primaria y secundaria hasta tercer año de bachillerato, habiendo sobresalido siempre en los estudios. La alimentación ha sido escasa en proteínas y vitaminas.

Estado temperamental.—Generalmente celosa de sus obligaciones, con buena actividad física y con variaciones bruscas de carácter, motivada por los quehaceres ordinarios.

Historia de la enfermedad.—Desde la edad de dos y medio años los padres observaron retraso en el crecimiento, por lo cual frecuentemente consultaron algunos médicos generales, quienes instituyeron tratamientos que fueron practicados sin resultados apreciables. Desde hace cinco años tiene la estatura actual.

Hace un año empezó a observar disminución de la visión por el ojo derecho, que ha ido progresando lentamente y que en la actualidad la presenta en ambos ojos.

Examen físico.—Enferma con notoria anormalidad de desarrollo físico; con baja estatura y cráneo aplanado en el sentido antero-posterior.

Ojos: presenta cataratas bilaterales más desarrollada en ojo derecho, con un proceso de evolución lenta. Tanto en ojo izquierdo como derecho, empezó por una opacidad difusa de corteza anterior y posterior simultáneamente; no se encuentran alteraciones de tonometría ni campo visual.

Nariz: achatada, con hundimiento de los huesos propios y con base amplia.

Boca: labios gruesos, dientes con incisivos y caninos pequeños, demasiado agrupados, con bordes en sierra pero con fórmula dentaria completa, paladar ojival.

Tórax: de conformación atlética, con amplios movimientos respiratorios.

Aparato cardiovascular: pulso de 52 por minuto, T. A. de 100 por 60 y ruidos intensos a la auscultación.

Sistema pulmonar: clínicamente normal.

Sistema uro-genital: vello genital bien desarrollado y de implantación normal. Mamas de aspecto, forma, tamaño y consistencia normales, de acuerdo con la edad cronológica.

Sistema estatural y muscular: desarrollo muscular en miembros superiores, exagerado con músculos tipo masculino; en miembros inferiores presenta desarrollo muscular femenino. Llama la atención las manos y pies pequeños, con falanges demasiado cortas. Diámetros biacromiales mayores que los bitrocantereos.

Medidas	Paciente	Rel. edad	Rel. altura
Estatura	1.20	1.61	—
Peso	31	51	22
Brazada	1.35	1.63	1.18
P. C.	58	81	62
P. P.	62	80	58
Relación	93	100	107
Cabeza	51	55	—
Tórax	74	77	—
Abdomen	62	64	—

Edad por altura, seis años.

Estas medidas han sido comparadas con las tablas de Engelbach.

En resumen, encontramos en relación con la edad cronológica un retardo estatural de 41 centímetros, que nos confirma la existencia de un enanismo. Comparando las medidas de la paciente con las dimensiones que debiera tener relacionada con la altura real, hallamos una edad por altura de seis años, con un sobrepeso de 9 kilos y un predominio de la brazada sobre la estatura de 17 centímetros. Un aumento del segmento inferior

sobre el superior, el cual debiera ser inverso si se relaciona con la edad somática. Estos hallazgos nos confirman la existencia de un enanismo disarmónico.

Exámenes de laboratorio: *noviembre de 1954*. Cuadro rojo normal. cuadro blanco normal. Eritrosedimentación, 9 milímetros en 60 minutos; glicemia, 120 miligramos por 100; colesterinemia total, 175 miligramos por 100; proteinemia total, 7.6 gramos por 100.

Calcemia, 11 miligramos por 100.

Fosforemia, 4 miligramos por 100.

Prueba de E. H. No mostró fosfaturia después de la administración de 200 U. de parathormona. No se controló la actividad del extracto.

En *octubre de 1956*. Se repitieron exámenes de química sanguínea. Calcemia, fosforemia y fosfatasa alcalina normales.

Una nueva prueba de E. H. mostró una fosfaturia de menos de una vez; el extracto fue controlado y mostró una fosfaturia de 4 veces en el testigo.

Interpretación.—Se observa una reacción muy lenta o casi negativa en el aumento de los fosfatos, después de la inyección de la Parathormona.

Estudio radiológico de cráneo y huesos largos

No hay alteraciones sistémicas esqueléticas. En el cráneo se aprecian micronodulaciones calcificadas, anatómicamente situadas a nivel de la glándula pineal. No hay signos de hipertensión endocraneana. Se observa un aumento de diploe.

Edad ósea, diez y seis años.

Resumen de signos positivos

1. Trastornos del desarrollo estatural y muscular. Edad por altura, seis años.
2. Catarata bilateral.
3. Bradicardia.
4. Prueba de Ellsworth-Howard con muy escasa reactividad.
5. Micronodulaciones calcificadas a nivel de la glándula pineal.



Foto número 3

6. Edad ósea, diez y seis años.
7. Calcemia, fostoremia y fostatasa dentro de límites normales.
8. Enanismo disarmónico.

Historia número 2

J. R. D. Niño de siete años seis meses; natural de Soacha (temperatura media, 15 grados centígrados), vive en Bogotá hace 6 años.

Consulta por poco desarrollo estatural.

Hábitos e influencias exteriores.—Semejantes a los de la hermana mayor: vida hogareña satisfactoria; actividad física y mental de acuerdo con la edad.

Historia personal.—El cuarto de 7 hermanos; nacido a término pero de muy pequeño tamaño; empezó a caminar a los dos y medio años y siempre los padres observaron muy baja estatura; ha sido muy activo física y mentalmente.

Edad por altura, tres años.

Estas medidas han sido comparadas con las tablas de Engelbach.

En resumen, encontramos en relación con la edad cronológica una disminución estatural de 30 centímetros, existiendo un enanismo. Comparando las medidas del paciente con las dimensiones que debiera tener, encontramos una edad por altura de tres años, un predominio de la brazada de 12 centímetros y una disminución en la relación de los segmentos, lo cual nos confirma la existencia de un enanismo disarmónico.

Exámenes de laboratorio. *Noviembre de 1954*.—Cuadro rojo normal. Cuadro blanco normal. Colesterinemia total, 254 miligramos por 100. Proteinemia total, 6.6 gramos. Calcemia, 6.5 miligramos por 100; fosfatasa alcalina, 2.1 U. B. por 100; fosforemia, 2.7 miligramos.

Prueba de E. H. no mostró ninguna fosfaturia consecutiva a la administración de 200 U. de parathormona. Extracto no controlado.

En *marzo de 1957* se repitieron los exámenes de química sanguínea, con los siguientes resultados:

N. P. N., 26 miligramos por 100. Calcemia, 8.4 miligramos por 100. Fosforemia, 3.8 miligramos por 100. Fosfatasa alcalina, 8.4 U. K.

La prueba de E. H. no mostró fosfaturia; después de la administración de parathormona fue negativa, aunque debe tenerse en cuenta la poca cantidad de orina excretada después de la inyección. El testigo mostró una fosfatura de cuatro veces sobre los valores iniciales.

Estudio radiológico de cráneo y huesos largos

En la revisión sistemática esquelética no se aprecia ninguna alteración en las estructuras óseas ni superficies articulares. En las placas de cráneo se aprecian grupos de calcificaciones amorfas, situadas por encima y por detrás del sitio anatómico de la glándula pineal. Se encuentra aumento del diploe.

Edad esquelética, dos años ocho meses.

Resumen de signos positivos

1. Muy baja estatura desde el nacimiento; retardo para caminar.

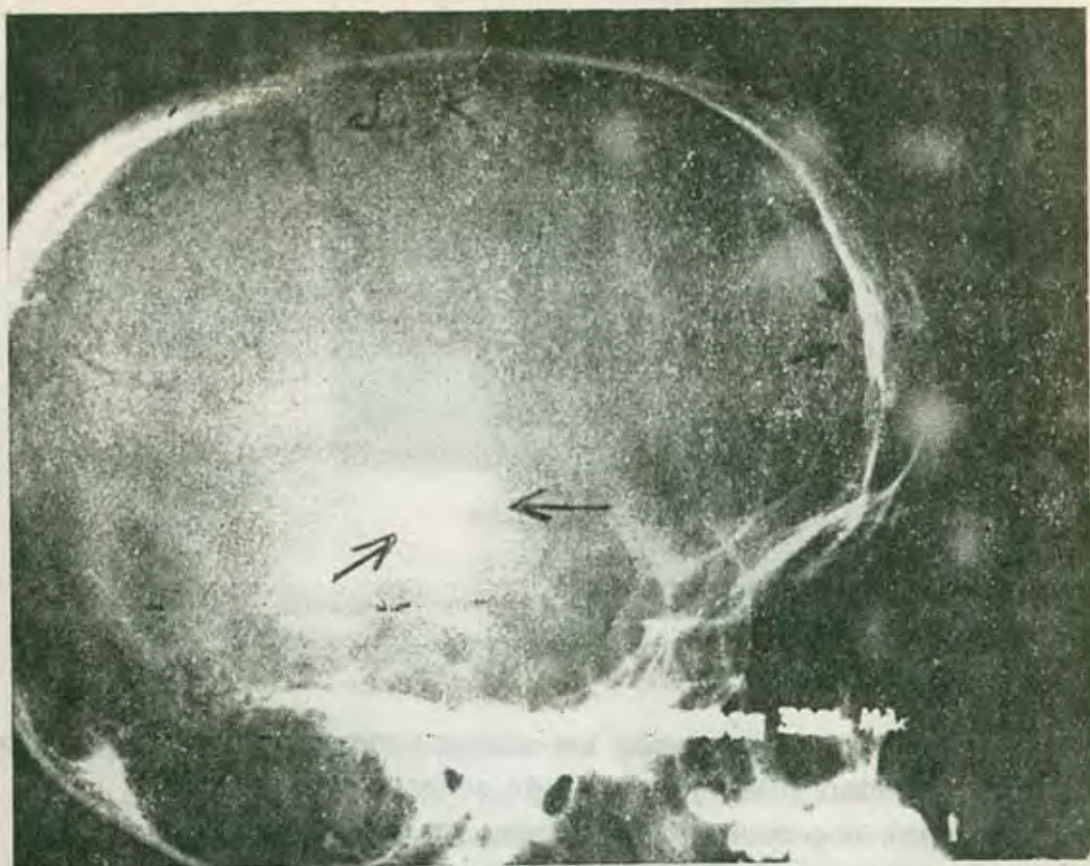


Foto número 5 J. R. Cráneo.

2. Halo senil.
3. Rasgos faciales con nariz de base amplia y hundimiento de los huesos propios. Pie plano.
4. Enanismo disarmónico.
5. Calcemia y fosforemia bajas primitivamente. Después moderada hipocalcemia con fosforemia normal y fosfatasa alcalina ligeramente baja.
6. Prueba de Ellsworth-Howard sin aumento de la fosfaturia.
7. Placas de cráneo con grupos de calcificaciones amorfas situadas por encima y detrás del sitio anatómico de la glándula pineal. Edad esquelética. dos años ocho meses.

Historia número 3.

Z. R. D. Niña de seis años seis meses. Natural y vecina de Bogotá. Consulta por escaso desarrollo estatural.

Antecedentes familiares.—Ver las historias anteriores.



Foto número 7

Edad por altura, treinta meses.

Estas medidas han sido comparadas con las tablas de Engelbach.

En resumen, encontramos en relación con la edad cronológica un retardo estatural de 28 centímetros, existiendo un enanismo. Comparando las medidas del paciente con las dimensiones que debiera tener para la altura real, se encuentra una edad somática de treinta meses, con un predominio de brazada de 10 centímetros y un aumento de la relación de los segmentos. Por lo cual lo consideramos como un enanismo disarmónico.

Exámenes de laboratorio. *Noviembre de 1954.*

Cuadro rojo, normal. Fórmula blanca, normal. Glicemia, 112 miligramos por 100; colesterinemia total, 140 miligramos por 100. Proteinemia total, 7.1 gramos por 100. Calcemia, 7.30 miligramos por 100. Fosforemia, 3.60 miligramos por 100. Fosfatasa alcalina, 2 U. B.

La prueba de E. H. no mostró ninguna fosfaturia consecutiva a la administración de 200 U. de parathormone. Extracto no controlado.

En *marzo de 1957* se repitieron los exámenes de química sanguínea, con los siguientes resultados:

N. P. N. 25 miligramos por 100. Fosforemia, 4.1 miligramos por 100. Calcemia, 8.6 miligramos por 100. Fosfatasa alcalina, 8.2 U. K.



Foto número 8

Z. R. D. Radiografía de la mano.

La prueba de E. H. mostró una fosfaturia de dos veces después de la administración de parathormona. El extracto fue controlado, mostrando una subida de cuatro veces en el testigo.

Estudio radiológico de cráneo y huesos largos

No hay alteración sistémica esquelética. Cráneo de aspecto normal.

Edad esquelética, tres años seis meses.

Resumen de signos positivos.

1. Pequeña estatura desde el nacimiento.
2. Rasgos faciales semejantes a los dos hermanos ya estudiados.
3. Enanismo disarmónico.
4. Calcemia, fosforemia y fosfatasa alcalina primitivamente disminuidas. Tres años después, calcemia y fosfatasa alcalina ligeramente bajas, fosforemia normal.
5. Prueba de Ellsworth-Howard hiporeactiva.
6. Placas de cráneos de aspecto normal.
7. Edad esquelética, tres años seis meses.

Todos los pacientes fueron sometidos a dosis grandes de Vitamina D2 y calcio hasta tres meses antes de hacerles las nuevas determinaciones de química sanguínea.

Resumen de datos positivos

El estudio detallado de estas tres historias clínicas muestra hallazgos comunes caracterizados por:

Trastornos morfológicos.—a) Enanismo disarmónico.

b) Cara redonda con hipoplasia o hundimiento de los huesos propios de la nariz. Paladar ojival.

Miembros inferiores muy pequeños.

Desarrollo muscular aumentado y conformación de diámetros pélvicos y escapulares andróides en la primera observación correspondiente a una mujer adulta.

Trastornos óseos.—Retardo en la edad ósea. Calcificaciones ectópicas en dos casos.

Trastornos oculares.—Catarata bilateral en uno. Halo senil en otro.

Trastornos metabólicos.—Falta de respuesta adecuada en los tres casos a la inyección de 200 U. de parathormona.

Calcio, fósforo y fosfatasa alcalina normal en un caso.

Hipocalcemia marcada y posteriormente ligera en dos casos.

Fosforemia y fosfatasa alcalina bajos, primitivamente para mostrar valores normales de fósforo y moderadamente bajos de fosfatasa alcalina posteriormente.

Excitabilidad muscular individual normal en los tres casos. Excitación nerviosa a la corriente galvánica disminuida en dos casos y normal en uno.

Discusión

La prueba de Eliswort-Howard ha sido considerada como índice bastante fiel para el diagnóstico diferencial de los hipoparatiroidismos. Su base fisiológica está situada en la propiedad de la parathormona para disminuir la absorción de fósforo y aumentar su excreción (4, 5, 6, 7, 8, 9).

Sobre esta base debemos aceptar que nuestra observación clínica corresponde a un defecto de receptividad tisular a la acción de la parathormona. Primitivamente Albright, estudiando un enfermo que le fue remitido como epiléptico, describió el pseudo-hipoparatiroidismo, señalando como un signo capital la tetania. Desde la descripción original hasta nuestros días se han publicado cerca de 40 casos, en los que siempre se encuentra tetania o un equivalente claro. Ninguno de los nuestros ha mostrado tetania, aunque hubo hallazgos de hipocalcemias francamente marcadas. Aunque las convulsiones son un signo muy demostrativo, como tal, no siempre está presente; se han descrito

casos de hipoparatiroidismo de larga evolución y con niveles bajos de calcio sin que hubieran presentado tetania (10-11). De acuerdo con la diferenciación de Reinfesntein (12), en el pseudo-hipoparatiroidismo se encuentra una fosfaturia de cero a dos veces consecutiva a la administración de parathormona. En el pseudo-pseudo y en el normal, fosfaturia de cinco veces y en la tetania idiopática y paratireopriva de siete a diez veces. Esta misma cifra se encuentra en otros estados de tetania, permanentes o no, como el encontrado después de la administración de yodo radioactivo (13).

La morfología del pseudo-hipoparatiroidismo, mal llamado síndrome de la Gallina Enana, es otro factor apto para clasificar nuestros casos. Dentro de una misma familia presentan una morfología semejante, aunque no coinciden en todos los puntos con la descripción de Albright. Se describió un síndrome, por analogía morfológica, denominado pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo, con niveles normales de química sanguínea y respuesta satisfactoria a la administración de parathormona. Sin duda esta lesión no tiene razón de clasificarse dentro de las enfermedades de las paratiroides, puesto que se trata de un enanismo de otro origen. Si no, ¿por qué las tetanias idiopáticas no muestran alteraciones morfológicas semejantes? ¿Y por qué el mismo pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo no muestra niveles bajos de calcio, altos de fósforo y por qué sus túbulos renales muestran una receptividad satisfactoria a la parathormona?

Los hallazgos morfológicos no están siempre presentes ni tampoco completos. Se ha insinuado que la morfología especial de estos pacientes se debe a un defecto genético independiente de su estado paratiroideo.

Si esto se comprueba, sería una razón más para suprimir de la terminología médica el término de pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo (14, 15, 16, 17).

Lo que más dificultad entraña, en la valorización de las cifras de calcio y fósforo. La primera vez se encontró en dos casos una hipocalcemia marcada y posteriormente cifras ligeramente bajas pero vecinas a la normal. Una de las observaciones no tuvo nunca hipocalcemia ni hiperfosforemia pero sí una catarata metabólica fácilmente atribuible a una hipocalcemia anterior.

La última dosificación de calcio se hizo después de administración larga y sostenida de Vitamina D2 y de calcio, pero fue suspendida tres meses antes de la prueba. No sabemos hasta qué

punto el tejido ávido de calcio lo retuvo y lo economizó o si la primera dosificación no fue correctamente hecha. De todas maneras el tercer caso, más evolucionado, mostró normocalcemia como si el organismo a expensas del déficit de estatura y de la catarata hubiera logrado la homeostasis cálcica.

El hecho de no haber encontrado tetania ni equivalentes, aunque raro, no es absurdo, puesto que los pacientes bien pudieron haberse adaptado a su disturbio bajando el umbral convulsivante. Por otra parte, como ya se dijo anteriormente, se han descrito hipocalcemias sin tetania.

Para resumir: nos encontramos ante un caso que morfológicamente encuadra en un pseudo o en un pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo. Del primero no tiene la tetania ni hipocalcemias expresivas en una observación. Del segundo no presenta la fosfaturia normal consecutiva a la administración de parathormona. Y es una enfermedad con claros disturbios morfológicos y de déficit periférico al influjo de la parathormona.

El aspecto clínico y la situación dentro de una misma familia nos hacen pensar que se trata de un mismo síndrome en distintas fases evolutivas y no clasificado hasta ahora y caracterizado por enanismo, disturbios morfológicos, óseos y oculares, hipocalcemia que progresivamente se normaliza y falta de aumentos de la fosfaturia consecutiva a la administración de parathormona.

Resumen y conclusiones

Se presenta la historia clínica de 3 hermanos intercalados en una familia de 7, con trastornos morfológicos de química sanguínea y falta de receptividad tubular a la parathormona. Se discute su clasificación y se insinúa la posibilidad de existencia de un síndrome intermediario o adaptado, vecino al pseudo-hipoparatiroidismo.

BIBLIOGRAFIA

1. ALBRIGHT and REIFENSTEIN.—Parathyroid glands and Metabolic Bone Disease. The Williams Wilkins. Baltimore. 1949. pág. 41.
2. ALBRIGHT y otro.—Pseudo-pseudo-hipoparathyroidism. Tr. A. Am. Physicians: 65:337, 1952.
3. ALBRIGHT and REIFENSTEIN.—Parathyroid glands and Metabolic Bone Disease. The Williams Wilkins. Baltimore. 1949. pág. 44.
4. HOFFMANN G.—Collective Review. The Parathyroid Glands. Surgery. Gyn. Obst. 95:417, nov. 1952.

5. KYLE L. y otros.—Study of the Mechanism of bone disease in Hypophosphatemia, Glycosuria Osteomalacia. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*. 14:365, abril 1954.

6. MAMOU H. y otro.—Pseudo-hypoparathyroidisme. Un cas familial chez deux soeurs jumelles. *La Semaine des Hospitaux*. Vol. 31 (66):3513. Nov. 1955.

7. ALBRIHT and REIFENSTEIN.—Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. The Williams Wilkins. Baltimore. 1949. Pág. 15.

8. KLEIN y otro.—Interaction of Parathyroid Hormone and Vitamin D on the renal excretion of Phosphate. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*. 13:271, marzo 1953.

9. GARCEAU C. y otros.—Osteochondrodystrophy as result of or in relation to pseudo-hypoparathyroidism. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 38:131, enero 1956.

10. ALBRIGHT F.—Hypoparathyroidism as a cause of osteomalacia. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*. 16:419, marzo 1956.

11. LEIFER E. y otro.—Idiopathic hypoparathyroidism an chronic adrenal insuficiency: a case report. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*. 13:1264, octubre 1953.

12. REIFENSTEIN E.—Diseases of the Parathyroid Glands. Textbook of Endocrinology, Williams, Saunders. Philadelphia. 1955. Pág. 540.

13. TIGHE W. J.—Temporary Hypoparathyroidism following radioactive iodine treatment for thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*. 12:1220, septiembre 1952.

14. HELLMUTH K. y otro.—Surgical Hypoparathyroidism precipitated by onset of the menopause: a case report. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*. 16:668. Mayo 1956.

15. FROMM G. A.—Concerning the term "Pseudo-Pseudo-hypoparathyroidism". *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*. 16:293, febrero 1956.

16. MILES J. y otro.—Pseudo-Pseudohypoparathyroidism: report of a new case. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*. 15:576, mayo 1955.

17. WALLACH y otro.—The Syndrome of Pseudo-Pseudohypoparathyroidism. *AMA. Archives of Internal Medicine*. 98:517, octubre 1956.