

<https://doi.org/10.48061/SAN.2024.25.3.124>

OSTEODISTROFIA HEREDITARIA DE ALBRIGHT. ESTUDIO MOLECULAR Y SU ASOCIACIÓN FENOTÍPICA

ALBRIGHT HEREDITARY OSTEODYSTROPHY. MOLECULAR STUDY AND ITS PHENOTYPIC ASSOCIATION

Jimena Verónica Cuello^{1,2}, Malena Silberkasten^{1,3} y María Eugenia Andrés^{1,4}

¹ Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² <https://orcid.org/00009-0006-9300-5573>

³ <https://orcid.org/00009-0008-1113-8159>

⁴ <https://orcid.org/0000-0003-2622-6481>

Correspondencia: Malena Silberkasten

E-mail: malenasilber@gmail.com

Presentado: 16/06/24. Aceptado: 21/08/24

RESUMEN

La obesidad es la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y adolescencia, y uno de los motivos de consulta más frecuentes en el consultorio de nutrición pediátrica en nuestro medio. Se puede clasificar en tres grupos: obesidad poligénica, obesidad monogénica (sindrómicas y no sindrómicas) y obesidad secundaria. La osteodistrofia hereditaria de Albright es un grupo de trastornos esqueléticos asociados con la obesidad e incluye el hipoparatiroidismo tipo Ia, Ib, Ic y el pseudohipoparatiroidismo, según sea de herencia materna o paterna respectivamente. GNAS es un locus complejo impreso en el cromosoma 20q13.2-13.3, el cual está involucrado en varias vías de señalización como en la tirotrófina, hormona de crecimiento, cortisol y hormona paratiroidea, lo que explica el fenotipo y su asociación a la osteodistrofia hereditaria de Albright. Presentamos dos casos evaluados en el Hospital Pedro de Elizalde de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires con características propias de este síndrome.

Palabras clave: obesidad; GNAS; osteodistrofia hereditaria de Albright.

ABSTRACT

Albright Hereditary Osteodystrophy. Molecular study and its phenotypic association Obesity is the most prevalent chronic disease in childhood and adolescence, and one of the most common reasons for consultation in pediatric nutrition clinics in our environment. Can be classified into three groups: syndromic obesity (monogenic obesity syndromes), common polygenic obesity and secondary obesity. Albright's hereditary osteodystrophy is a group of skeletal disorders associated with obesity and includes type Ia hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism depending on whether it is of maternal or paternal inheritance, respectively. GNAS is a complex locus imprinted on chromosome 20q13.2-13.3, which is involved in various signaling pathways such as thyrotropin, growth hormone, cortisol, and parathyroid hormone, explaining the phenotype and its association with Albright's hereditary osteodystrophy. We present two cases evaluated in Pedro Elizalde's Hospital with clinical characteristics corresponding to this syndrome.

Keywords: obesity; GNAS; Albright hereditary osteodystrophy.

INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría¹. Se define como la acumulación excesiva de tejido adiposo debido a un desequilibrio energético positivo sostenido en el tiempo. Esto conlleva un riesgo aumentado de desarrollar afecciones en la salud física y psicológica tanto actuales como futuras. Se puede clasificar en tres grupos: obesidad poligénica, obesidad monogénica (sindrómicas y no sindrómicas) y obesidad secundaria².

Las variantes poligénicas son las más frecuentes y surgen de la interacción entre una nutrición hipercalórica y desequilibrada, niveles insuficientes de actividad física y una base endógena, es decir, la información genética de cada individuo. Por este motivo, no todos los individuos expuestos al mismo ambiente y al mismo grado de sedentarismo desarrollan obesidad o lo hacen en grado semejante. Se estima que la heredabilidad familiar de la obesidad es de un 50-75% de los casos¹. Las modificaciones epigenéticas inducidas por factores ambientales sobre el genoma parecen jugar un papel significativo en el riesgo individual de desarrollar obesidad^{2,3}. Las formas monogénicas de obesidad sindrómica son raras (representan en torno al 5% de los casos de obesidad severa no sindrómica) y son consecuencia de variantes de secuencias patogénicas de un único gen con un alto riesgo de complicaciones asociadas. La mayoría de estos genes están involucrados en la regulación de la ingesta por el sistema nervioso central con el mecanismo de acción de la leptina, a través de la vía de las melanocortinas².

GNAS codifica la proteína G_s (subunidad alfa de la proteína G estimuladora), que media la señalización del receptor acoplado a proteína G (GPCR). Las mutaciones de GNAS causan retraso del desarrollo, baja talla y anomalías esqueléticas en un síndrome llamado osteodistrofia hereditaria de Albright (ODHA)⁴.

Las obesidades monogénicas se caracterizan por presentar obesidad de inicio temprano, hiperfagia con búsqueda pronunciada de alimento y falta de saciedad⁵. En la actualidad, se cuenta con la posibilidad de realizar la pesquisa de dichos genes de forma no invasiva mediante un test de saliva, en pacientes con obesidad mórbida de inicio temprano (IMC DE>3) y rápida progresión, asociadas a características clínicas sugestivas, lo que brinda la oportunidad de intervenir de manera temprana para disminuir el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas.

La posibilidad de tratamiento se amplía dado el advenimiento de terapias farmacológicas que actúan sobre la vía de la melanocortina como el setmelanotide.

Se presentan dos casos evaluados en el Hospital Pedro de Elizalde de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires con características de este síndrome y obesidad de inicio temprano (menores de 5 años y IMC Z score: +3) e hiperfagia (evaluado con escala de Dykens⁶, cuestionario CEBQ⁷).

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino de 2 años de edad.

Antecedentes personales: nacida de término, peso adecuado para edad gestacional.

Presentó hipoglucemia y apnea al nacer. Control cardiológico normal, no realizó control oftalmológico solicitado.

Antecedentes familiares: madre diabetes gestacional, padre ictus y abuelo paterno diabetes tipo 1.

Examen físico: signos clínicos de trastorno del desarrollo, obesidad troncal, acantosis nigricans, cuello corto, retraso en la erupción dental con hipoplasia del esmalte, cara redonda, cejas despulidas, hipertrichosis, lipomastia, pilomatrixoma, lesiones en piel (Figura 1). Antropometría: peso> Pc 97, altura Pc 10, IMC: 31,77 IMC-Z score: +6,98.

Caso clínico 2

Paciente de sexo femenino de 6 meses de edad.

Antecedentes personales: nacida de término, peso adecuado para edad gestacional. No realizó control cardiológico ni oftalmológico.

Niegan antecedentes familiares de relevancia.

Examen físico: obesidad troncal, placas cutáneas hiperpigmentadas brillantes, facie cushingoide y zonas de osificación en piel (Figura 2).

Ecografía abdominal: Ectasia piélica derecha.

Resistencia a hormona paratiroidea (PTH) y tirotrófina (TSH).

Antropometría: peso>Pc 97, altura Pc 25-50, IMC: 32,9 IMC-Z score: +8,12

Biopsia de piel en ambas pacientes informa presencia de hueso compacto y espículas óseas con osteocitos y canales havers, característico de ODHA.

Por presentar ambas pacientes criterios para diagnóstico de ODHA, se realizó un estudio molecular con toma de muestra en saliva (combinación de Next Generation Sequencing y Sanger sequencing technology, Preventions Genetics, Wisconsin, Estados Unidos) para lo que se solicitó consentimiento informado por escrito a

ambos adultos responsables de las pacientes.

Los resultados informaron:

Paciente 1: confirma mutación del gen GNAS (DEL arr20q13.32, patogénico) asociado a mutación de genes de probabilidad incierta (MECP2, CREBBP y RPGRIP 1L).

Paciente 2: confirma mutación del gen GNAS (patogénico) asociado a genes de probabilidad incierta (PCNT y SEMA3B).

Dichas mutaciones habían sido previamente informadas, consideradas como patológicas y de probabilidad incierta.

Por asociarse a herencia familiar, y dadas las características clínicas de las pacientes, se sospecha herencia materna, por lo que se solicita un estudio molecular a ambas madres, para lo cual se requiere consentimiento informado por escrito, lo que arroja los siguientes resultados:

Madre paciente 1: mutación del gen GNAS (DEL 20q13.32, patogénico) asociado a una variante incierta (RPGRIP 1L).

Madre paciente 2: mutación del gen GNAS (patogénico) asociado a genes de probabilidad incierta (PCNT y SEMA3B).

Madres e hijas presentaban las mismas mutaciones patogénicas.

DISCUSIÓN

La obesidad infantil representa uno de los desafíos más importantes en el ámbito de la salud pública en la actualidad. Si bien se ha dedicado considerable atención a los factores ambientales que contribuyen a esta problemática, es evidente que estos factores no afectan a todos los individuos de la misma manera. En los últimos años, se ha experimentado un crecimiento en la investigación centrada en el papel desempeñado por la genética individual para el aumento de la susceptibilidad a desarrollar esta enfermedad.

La obesidad de etiología monogénica se define como aquella que es consecuencia de la alteración de un único gen. Estas representan en torno al 5% de los casos de obesidad severa no sindrómica².

Las formas monogénicas de obesidad conocidas hasta la fecha se pueden organizar en tres grupos:

-Patología en genes del sistema adipocito-hipotalámico (eje leptina-melanocortina)

-Patología en genes asociados con el desarrollo del hipotálamo

-Obesidad asociada a Síndromes Polimalformativos (Prader Willi, Bardet Biedl, Alström, Carpenter, entre otros)².

Dentro de las obesidades secundarias destacan las patologías endocrinológicas como el hipotiroidismo, hiper-cortisolismo, pseudohipoparatiroidismo, déficit de hormona de crecimiento, entre otras².

La ODHA es un trastorno autosómico dominante descrito por primera vez por Fuller Albright en 1984 y se clasifica en hipoparatiroidismo tipo IA, IB, IC y el pseudopseudohipoparatiroidismo^{4,9,10}.

El hipoparatiroidismo tipo IA, IB y IC es de herencia materna. El tipo IA posee mutaciones en alelos que se expresan en tiroides, hipófisis y túbulo proximal renal, y desarrolla resistencia multihormonal que emite señales a través de receptores acoplados a G s. El tipo IB posee resistencia renal a la PTH en ausencia de fenotipo ODHA y de resistencia a otras hormonas. Y el tipo IC tiene características clínicas del tipo IA, pero con bioactividad de G s es normal. El pseudopseudohipoparatiroidismo es de herencia paterna, con mutaciones sin resistencia hormonal^{4,10}.

La ODHA se caracteriza por presentar obesidad de inicio temprano, baja talla, osteoporosis generalizada, calcificaciones subcutáneas, retraso en la erupción dentaria y alteraciones en el esmalte. Tiene un grado variable de retraso mental y, en algunos casos, hipotiroidismo o hipogonadismo. Se describe también braquidactilia bilateral de metacarpianos y metatarsianos que suele manifestarse a los 4 o 5 años de edad^{4,5}.

Las pacientes previamente descritas cuentan con los signos clínicos característicos de ODHA, como obesidad inicio temprano, braquidactilia y calcificaciones subcutáneas. A su vez, en la primera paciente descrita se observó retraso en la erupción dental con hipoplasia del esmalte y retraso en el neurodesarrollo. El segundo caso presenta resistencia a PTH y TSH. Su diagnóstico es clínico y se confirma por la detección de mutaciones de pérdida de función heterocigotas en GNAS.

GNAS es un locus complejo impreso en el brazo largo del cromosoma 20 (20q13.2-13.3), que codifica a la subunidad alfa de Gs. Esta subunidad media la señalización por hormonas y ligandos que se unen a GPCR. A su vez, por medio de la adenilato ciclasa se genera AMP cíclico como segundo mensajero transmitiendo información procedente del estímulo hormonal^{4,10}.

Las mutaciones del gen GNAS producen una alteración en la señalización del receptor de melanocortina 4

(MC4R) en el sistema nervioso central, el cual regula la ingesta de alimentos mediante una señal de saciedad proporcionada por su agonista, la hormona melanocito estimulante y una señal orexígena proporcionada por su antagonista, el péptido agouti. Estos ligandos se expresan en el núcleo arcuato del hipotálamo y están regulados por la leptina^{9,11}. Esto explicaría la obesidad en estos pacientes.

No existe tratamiento específico, sino que se debe realizar un abordaje nutricional y seguimiento multidisciplinario¹¹.

Recientemente, se ha aprobado un agonista de MC4R (Setmelanotide) para el control de peso a largo plazo. Aunque los datos disponibles con los resultados de su uso en pacientes con mutaciones en el gen GNAS son limitados, los ensayos clínicos muestran efectos modestos en la reducción ponderal con mínimos efectos adversos. Además, se comprobó recuperación de expresión en la superficie celular de mutaciones en MC4R. En obesidades monogénicas, como el Síndrome de Bardet Biedl, déficit del receptor de leptina y del MC4R se demostraron efectos sobre la hiperfagia y la conducta alimentaria al interrumpir la vía de las melanocortinas^{2,5,10,13}.

CONCLUSIÓN

Dado que las mutaciones patogénicas pueden manifestarse únicamente con obesidad de inicio temprano y rápida progresión, el testeo genético parecería estar justificado para evitar las complicaciones asociadas a la obesidad^{3,11}.

Conflictos de interés

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades monogénicas en la infancia: hacia una medicina de precisión. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13 (Suppl 2).
2. Martos-Moreno GA, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, Argente J. Aspectos genéticos de la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017; 8 (Suppl 1).
3. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022; 23(2):120-133.
4. Bujan MM, Cervini AB, Fano V, Pierini AM. Osteodistrofia hereditaria de Albright: presentación de tres casos clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(2):e24-e27.
5. Mendes de Oliveira E, Keogh JM, Talbot F, Henning E, Ahmed R, Perdikari A, Bounds R, Wasiluk N, Ayinampudi V, Barroso I, Mokroski J, Jyothish D, Lim S, Gupta S, Kershaw M, Matei C, Partha P, Randell T, McAulay A, Wilson LC, Cheetham T, Crowne EC, Clayton P, Farooqi IS. Obesity-Associated GNAS Mutations and the Melanocortin Pathway. *N Engl J Med.* 2021; 385(17):1581-1592.
6. Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2007; 15(7):1816-26.
7. Morales E, Maghioros M, Obregón A, Santos J. Adaptación y análisis factorial del cuestionario de conducta de alimentación del adulto (CEBQ). *Arch Latinoam Nutr* 2020; 70 (1): 40-49.
8. Saeed S, Butt TA, Anwer M, Arslan M, Froguel P. High prevalence of leptin and melanocortin-4 receptor gene mutations in children with severe obesity from Pakistani consanguineous families. *Mol Genet Metab.* 2012; 106(1):121-6.
9. Pérez de Nanclares G, Fernández-Rebollo E, Gaztambide S, Castaño L. Nanclares et al. Pseudohipoparatiroidismo: diagnóstico genético. *An Pediatr* 2009; 70 (Supl.esp.1):6-14.
10. Hinney A, Körner A, Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. *Nat Rev Endocrinol.* 2022; 18(10):623-637.
11. Clementa K, Mosbaha H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physio Behav.* 2020; 227:113134.
12. Ulloa ME, Armeno ML, Mazza CS. Obesidad monogénica. *Med. Infant* 2017; 24(3): 294-302.
13. Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, Van der Ploeg L, Wolters B, Poitou C, Puder L, Fiedorek F, Gottesdiener K, Kleinau G, Heyder N, Scheerer P, Blume-Peytavi U, Jahnke I, Sharma S, Mokrosinski J, Wiegand S, Müller A, Weiß K, Mai K, Spranger J, Grüters A, Blankenstein O, Krude H, Kühnen P. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med.* 2018; 24(5):551-555.

Figura 1.



Figura 2.

