

Caso Clínico / Radiological Case Report

Osteodistrofia Hereditária de Albright: Alterações Radiográficas*Albright's Hereditary Osteodystrophy: Radiographic Findings***Márcio Cunha Rodrigues, Ricardo Correia, André Carvalho, Inês Portugal, João Rebelo, Bárbara Viamonte**

Serviço de Radiologia do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

CorrespondênciaMárcio Cunha Rodrigues
Serviço de Radiologia
Centro Hospitalar de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto, Portugal
email: marcioscrodrigues@gmail.com**Resumo**

A osteodistrofia hereditária de Albright é uma entidade clínica que engloba um conjunto de características fenotípicas, estando associada ao pseudohipoparatiroidismo e pseudopseudohipoparatiroidismo. Apesar dos achados radiográficos não serem patognomónicos, o diagnóstico desta entidade clínica pode ser sugerido pela peculiaridade das suas alterações radiográficas. Neste trabalho os autores descrevem 3 doentes da mesma família com osteodistrofia hereditária de Albright.

Palavras-chave

Osteodistrofia hereditária de Albright; Pseudohipoparatiroidismo; Pseudopseudohipoparatiroidismo; Braquidactilia; Calcificações ectópicas.

Abstract

Albright's hereditary osteodystrophy is a clinical entity that encompasses phenotypical features, being associated with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. Although radiographic findings are not pathognomonic, the diagnosis of this clinical entity can easily be suggested by the peculiarity of its radiographic features. In this paper the authors describe 3 patients of the same family with Albright's hereditary osteodystrophy.

Keywords

Albright's hereditary osteodystrophy; Pseudohypoparathyroidism; Pseudopseudohypoparathyroidism; Brachydactyly; Ectopic calcifications.

Introdução

A osteodistrofia hereditária de Albright (OHA) é uma entidade clínica rara, associada à resistência ao efeito da paratormona (PTH),¹ cujo diagnóstico pode ser sugerido por um conjunto de achados radiográficos, nomeadamente encurtamento dos metacarpianos, anomalias das epífises e calcificações ou ossificações subcutâneas. Neste trabalho os autores apresentam 3 casos da mesma família, parentes diretos, com 3, 25 e 59 anos.

História Clínica

Doente com 3 anos, do sexo feminino, com antecedentes de hipotireoidismo primário medicado desde os 2 anos. Foi

referenciada à consulta de Pediatria do Centro Hospitalar de S. João para estudo de baixa estatura e dismorfia das mãos. Ao exame físico evidenciava braquidactilia. Analiticamente apresentava aumento dos valores séricos da PTH, com cálcio e fósforo dentro dos parâmetros da normalidade. Foram solicitadas radiografias das mãos e punhos (Fig. 1A e B) que demonstraram aumento da idade óssea relativamente à idade cronológica, destacando-se também alargamento e encurtamento dos 1.º, 4.º e 5.º metacarpianos, com fusão das epífises destes segmentos. As falanges distais dos dedos também se encontravam encurtadas, não se observando as epífises dos polegares. No estudo radiográfico do esqueleto identificou-se encurtamento das falanges dos pés (Fig. 1C), com fusão parcial das epífises dos 1.ºs dedos e na coluna



Figura 1 – Estudo radiográfico da doente de 3 anos. A e B) Radiografias das mãos e punhos que evidenciam idade óssea superior (50 a 60 meses) à idade cronológica (36 meses). Os 1.º, 4.º e 5.º metacarpianos de ambas as mãos apresentam alargamento e encurtamento diafisário, com fusão das epífises. Nas falanges distais também se identifica encurtamento diafisário, não se observando as epífises dos polegares. C) Radiografias dos pés demonstrando encurtamento das falanges e fusão parcial das epífises dos 1.ºs dedos. D) Radiografia da coluna vertebral lombar que revela diminuição caudal da amplitude do canal medular.

vertebral lombar constatou-se redução da amplitude do canal medular. Nos segmentos extra-ósseos do estudo radiográfico do esqueleto observaram-se algumas calcificações nos tecidos moles (Fig. 2). O conjunto destas alterações é compatível com OHA, no contexto de pseudohipoparatiroidismo.

Pela suspeita de doença genética foi efetuado estudo da família, tendo-se constatado braquidactilia na mãe, com 25 anos e no avô materno da doente, com 59 anos, que também apresentavam baixa estatura. A PTH sérica também se encontrava aumentada no avô materno, sendo normal na mãe. O restante estudo analítico destes membros da família não evidenciava outras alterações valorizáveis. No estudo radiográfico da mãe verificaram-se inúmeros focos de calcificação/ossificação subcutâneos (Fig. 3), associados a



Figura 2 – Radiografia da coxa direita evidenciando focos de calcificação nos tecidos moles, assinalados com a seta.

encurtamento dos 4.º e 5.º metacarpianos, com alargamento destes últimos. As falanges distais dos polegares também se encontravam encurtadas. Nos pés constatou-se ainda diminuição das falanges. No 2.º metatarsiano direito, 5.º metatarsiano esquerdo e em ambas as falanges distais do 1.º dedo dos pés identificaram-se ainda osteocondromas. O estudo radiográfico do avô revelou igualmente inúmeros focos de calcificação/ossificação heterotópicos (Fig. 4), para além de encurtamento de ambos os 4.ºs metacarpianos, 5.º metacarpiano esquerdo e falanges distais do polegar. Os achados fenotípicos, analíticos e radiográficos são compatíveis com pseudopseudohipoparatiroidismo na mãe e com pseudohipoparatiroidismo no avô da doente.

No decorrer do estudo foi detetada na criança uma mutação no gene *GNAS* (c.1174 G > A) que está associada ao pseudohipoparatiroidismo tipo Ic, tendo sido também confirmada a mesma mutação na mãe e no avô.

Discussão

O pseudohipoparatiroidismo foi inicialmente descrito em 1942 por Albright num conjunto de 3 doentes, que além de alterações analíticas (hipocalcemia, hiperfosfatemia e aumento da PTH) também evidenciavam baixa estatura, face arredondada, obesidade, calcificações heterotópicas, braquidactilia e atraso mental de grau variável.^{2,3} Estas alterações clínicas ficaram conhecidas como osteodistrofia hereditária de Albright (OHA). Uma década depois, Albright descreve um doente com as características típicas de OHA, mas sem alterações analíticas ou evidência de resistência à PTH, pelo que nomeou esta entidade como pseudopseudohipoparatiroidismo.³

O pseudohipoparatiroidismo e o pseudopseudohipoparatiroidismo são causados por mutações ou alterações epigenéticas no gene *GNAS*, que codifica a subunidade alfa da proteína G ($G\alpha$), condicionando uma diminuição



Figura 3 – Estudo radiográfico da doente de 25 anos - mãe. A) Radiografias das mãos demonstrando inúmeros focos de calcificação/ossificação subcutâneos, com encurtamento e alargamento diafisário dos 5.ºs metacarpianos. Os 4.ºs metacarpianos e as falanges distais dos polegares também se encontram encurtados. No 2.º metacarpiano direito e no 5.º metacarpiano esquerdo é possível constatar osteocondromas, assinalados com setas. B) Radiografias dos pés evidenciando diminuição das falanges e vários focos de calcificação/ossificação subcutâneos. Ambas as falanges distais do hálux apresentam um osteocondroma, assinalados com setas.



Figura 4 – Estudo radiográfico do doente de 59 anos - avô materno. A) Radiografias das mãos demonstrando vários focos de calcificação/ossificação heterotópicos, encurtamento dos 4.ºs metacarpianos, 5.º metacarpiano esquerdo e falanges distais do polegar. B) Radiografias dos pés evidenciando inúmeras calcificações/ossificações subcutâneas.

da expressão ou função da Gs α . Esta subunidade é importante no mecanismo de transmissão intracelular dos sinais hormonais estimulatórios, pelo que estas mutações estão associadas a resistência à ação hormonal. A expressão de Gs α a partir dos alelos *GNAS* materno e paterno não é semelhante em todos os tecidos; no caso dos túbulos renais proximais a expressão de Gs α é feita predominantemente a partir do alelo materno, sendo o alelo paterno silenciado. Desse modo, e tal como é possível constatar na família apresentada, as mutações maternas do *GNAS* estão associadas a resistência à PTH, condicionando pseudohipoparatiroidismo, mas quanto presentes no alelo paterno, as mesmas mutações levam ao pseudopseudohipoparatiroidismo.² O pseudohipoparatiroidismo engloba um grupo heterogêneo de doenças, que têm em comum a resistência à PTH. Tradicionalmente é classificado em 4 tipos (Ia, Ib, Ic, II) (Tabela I), em função dos achados fenotípicos (presença de OHA), alterações analíticas (resposta à PTH e presença de outra resistência hormonal) e bioatividade da Gs α . O tipo Ia, que é o mais comum, e o Ic, o mais raro, distinguem-se apenas pelos níveis de bioatividade da Gs α ou pelo rastreio de mutações do *GNAS*.^{2,3}

Relativamente às alterações radiográficas a braquidactilia é uma das alterações características da OHA, apesar de não ser patognomónica. Traduz-se por envolvimento dos metacarpianos, metatarsianos e falanges, sendo frequentemente assimétrica. Embora todos os metacarpianos possam estar encurtados, o 4.º e o 5.º são os mais frequentemente envolvidos (65% e 43%, respetivamente).⁴ O encurtamento das falanges ocorre

essencialmente a nível distal, particularmente no polegar (75%). Nos pés também se podem observar alterações semelhantes (70%), sendo o 4º e 3º metatarsianos os mais afetados. As calcificações e/ou ossificações dos tecidos moles são frequentes (59% dos doentes com OHA), sendo tipicamente subcutâneas, mas também estão descritas na esclera e coróide oculares e no septo ventricular cardíaco.⁴ Estas alterações não estão relacionadas com o metabolismo fosfo-cálcico. Os osteocondromas também são comuns na OHA, contudo não são tão extensos nem numerosos como na osteocondromatose múltipla hereditária (OMH).⁵ Na infância, a OHA está associada à fusão prematura das epífises das mãos, dificultando a avaliação da idade óssea e condicionando uma discrepância com a idade cronológica.^{5,6} A braquidactilia tipo E, acrodisostose e a OMH são outras causas de braquidactilia, contudo, as calcificações subcutâneas não são comuns nestas entidades. Apesar dos achados radiográficos de OHA serem muito característicos, estes não são específicos, sendo necessária confirmação analítica ou pesquisa de mutações para o diagnóstico definitivo e subclassificação.⁴

Em suma, os autores reportam os achados radiográficos típicos de OHA, como forma de apresentação de pseudohipoparatiroidismo e pseudopseudohipoparatiroidismo. Embora os achados radiográficos não sejam específicos, a presença de braquidactilia com calcificações ou ossificações subcutâneas são muito característicos de OHA, pelo que o radiologista ao reconhecer e equacionar esta entidade nos diagnósticos diferenciais, assume um papel fundamental na sua abordagem diagnóstica.

Tabela I - Classificação do pseudohipoparatiroidismo

Tipo	OHA	Resistência à PTH	Outra resistência hormonal	Bioatividade da Gs α
PHP Ia	Presente	Presente (IAMPC e \downarrow fósforo urinários)	Presente	~50%
PHP Ib	Ausente	Presente (IAMPC e \downarrow fósforo urinários)	Ausente	Normal
PHP Ic	Presente	Presente (IAMPC e \downarrow fósforo urinários)	Presente	Normal
PHP II	Ausente	Presente (apenas \downarrow fósforo urinário)	Ausente	Normal
PPHP	Presente	Ausente	Ausente	~50%

PHP (pseudohipoparatiroidismo), PPHP (pseudopseudohipoparatiroidismo), OHA (osteodistrofia hereditária de Albright), PTH (paratormona), AMPc (adenosina monofosfato cíclico)
Adaptado de Wilson LC, Hall CM. 2002⁴

Recebido / Received 03/10/2017

Acceptance / Aceite 23/10/2017

Divulgações Éticas / Ethical Disclosures

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Supporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Proteção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

- Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3020-30.
- Tafaj O, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism: one gene, several syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:347-56.
- Wilson LC, Trembath RC. Syndrome of the month Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet.* 1994;31:779-84.
- Wilson LC, Hall CM. Albright's hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2002;6:273-83.
- Steinbach HL, Young DA. The roentgen appearance of pseudohypoparathyroidism (ph) and pseudo-pseudohypoparathyroidism (pph). Differentiation from other syndromes associated with short metacarpals, metatarsals, and phalanges. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1966;97:49-66.
- de Wijn EM, Steendijk R. Growth and maturation in pseudo-hypoparathyroidism: A longitudinal study in 5 patients. *Acta Endocrinol.* 1982;101:223-6.