

Discusión Caso Clínico Acadèmia de Ciències Mèdiques

Andreea Ciudin
Hospital Universitario Vall d'Hebron
28 Octubre 2010

Caso clínico- datos relevantes

Varón de 48 años

- Facies dismórfica (¿más datos?)
- Talla 177cm, Peso 93kg, IMC 29,68kg/m².

- Hipotiroidismo primario- en tto sustitutivo con LT4 75mcg/día, errático

Etiología?
AutoAnticuerpos?

- Esquizofrenia en tto mensual con Risperidona i.m., errático
- Tuberculosis
- AF: Hermana con patología tiroidea

Varias semanas: astenia, somnolencia y mal estar general.
Diarrea sin productos patológicos (¿Tiempo de evolución?)

URGENCIAS

- Calcio total 5,25mg/dl.
- Calcio iónico 0,71mg/dl.
- Signos de Chvostek y Trousseau negativos.
- ECG con intervalo QT normal.
- Leves edemas en las EEII con signos de IVC.

- *Gluconato cálcico 0,5mg/kg/h e.v.*
- *Rocaltrol 0,25mcg/24h v.o.*
- *Mastical 2c/8h v.o.*

Hipocalcemia grave.

(Hipocalcemia: Calcio total < 8,5mg/dl, calcio iónico < 4,5mg/dl)

12h más tarde, en planta Analítica de rutina

- *Calcemia 8,8mg/dl*
- *Fosfato 4,2mg/dl*
- *PTH < 3pg/ml, 1,25-OHvitamina D normal*
- *TSH 6,61uU/ml, T4l 1,07ng/ml (N)*
- *PRL 369 mcU/ml (ligeramente elevada)*
- *Calciuria 131mg/24h (con calcemia normal, en tto sustitutivo)*
- *LH 15,3mU/ml*
- *Resto hormonas hipofisarias + periféricas anodinas.*
- *Estimulación con 250mcg ACTH normal*



AutoAc tiroides

Calcio Total

45% Complejos
proteínas-calcio

15% Complejos
fosfato-calcio
citrato-calcio

40% Libre
Iónico

EAB

Albúmina

Vitamina D

PTH

0,12mg/dl por 0,1 unidades pH

0,8mg/dl por 1g/dl albúmina
(A normal- A paciente)x0,8+Ca paciente

T°

T=20°C: 106% Ca a 37°C

Hipocalcemia real

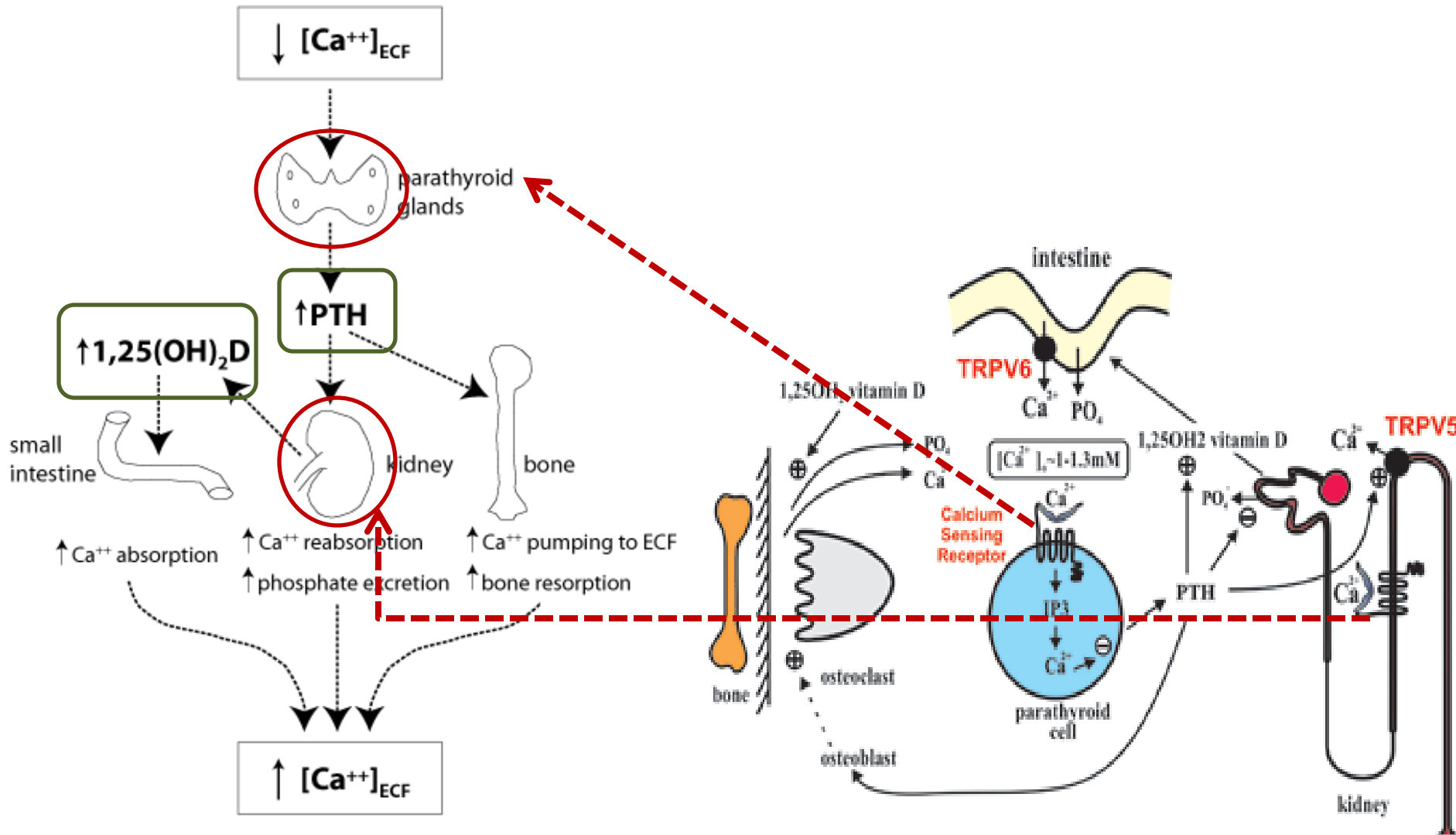
Fosfatemia

Ca₃PO₄

Pseudohipocalcemia

Gadodiamida, gadoversetamida (contrastes basados en gadolinio-RMN)-disminuyen de forma severa el Ca total pocas horas tras una prueba RMN

Hipocalcemia real



A. PTH ↓ (Hipoparatiroidismo)

1. Alteraciones genéticas:

- Desarrollo anómalo de las paratiroides
- Síntesis anómala de PTH
- Mutaciones CaSR

2. Postquirúrgico.

3. Autoinmune:

- Síndrome poliglandular tipo I
- hPTH autoinmune aislado

4. Enfermedades infiltrativas: metástasis, granulomas, hemocromatosis, Wilson

5. HIV, irradiaciones, sd. hueso hambriento

6. Hipomagnesemia.

C. Fármacos

- Cinacalcet,
- Inhibidores de resorción ósea (bifosfonatos, calcitonina),
- Quelantes de calcio.
- Fosfocarnet (complejos intravasculares con calcio)
- Fenitoina (inactiva la vitamina D).

B. PTH ↑ (Hiperparatiroidismo 2°)

1. Déficit/ Resistencia a vitamina D

2. Resistencia a PTH

- Pseudohipoparatiroidismo
- Hipomagnesemia.

3. Insuficiencia renal.

4. Lisis tumoral, Hiperfosfatemia, metástasis osteoblásticas, alcalosis respiratoria, sepsis, enfermedades agudas graves, pancreatitis.

Diagnosticos iniciales:

1. Hipocalcemia grave.
2. Hipocalcemia crónica (Chvostek, Trousseau negativos, QT normal).
3. Hipoparatiroidismo primario (PTH <3pg/ml).
4. Hipotiroidismo primario subclínico (TSH 6,61uU/ml, T4I 1,07 ng/dl).
5. Hiperprolactinemia leve (PRL 369mcU/ml).
6. Astenia, somnolencia y diarrea en estudio.
7. Esquizofrenia.
8. Dismorfismo facial.
9. Sobrepeso





OBSERVACIÓN

Resistencia a PTH: hipoCa + PTH elevada

Pseudohipoparatiroidismo:

- Tipo 1a (sd. Albright): dismorfismo facial, talla baja, obesidad, calcificaciones subcutáneas, retraso mental, malformaciones óseas.
- Pseudo-pseudohipoparatiroidismo: sin fenotipo Albright
- Pseudohipoparatiroidismo tipo 1b: sin fenotipo Albright
- Pseudohipoparatiroidismo tipo 1c: fenotipo Albright

- Pseudohipoparatiroidismo tipo 2: sin fenotipo Albright

Efecto
"hook"

PTH falsamente
indetectable

Prueba diagnóstica: repetir la PTH



A. PTH↓ (Hipoparatiroidismo primario)

Alteraciones genéticas:

- Desarrollo anómalo de las paratiroides
- Síntesis anómala de PTH
- Mutaciones CaSR

Autoinmune:

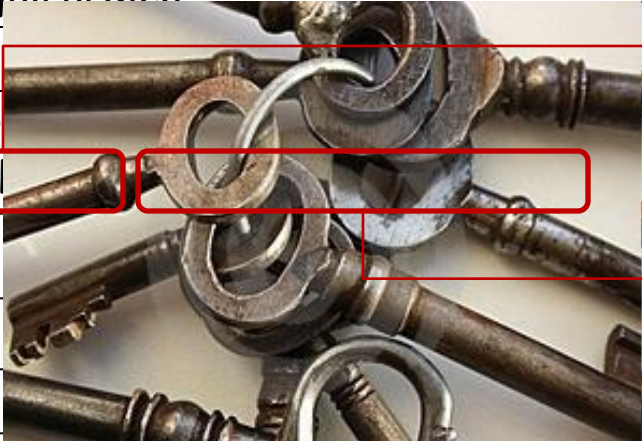
- Síndrome poliglandular tipo I
- hPTH autoinmune aislado

Postquirúrgico

Enfer
granul

HIV,

Hipomagnesemia.



- Antecedentes de TBC
- Principalmente afecta la SR (descartada por el test de estimulación).
- Eje hipotálamo-hipofisario-SR

(Kelestimur : The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. J Endocrinol Invest.2004 27(4):380-6)

• ¿casos descritos de hipoPTH en contexto de granulomas TBC? (en sarcoidosis: *Brinkane et al. Rare association of hypoparathyroidism and mediastinal pulmonary sarcoidosis. Ann Med Interne (Paris).2001, 152(1):63-4*)



mias?,
asas?
talasemia
nsfusional

Magnesemia normal: 1,8mg/dl

Alteraciones genéticas

Síntesis anómala de PTH

Alteraciones en el procesamiento de pre-pro-PTH: autosómico recesivo, ligada al Cz X.

Hipocalcemia grave, descalcificación ósea

Enfermedades mitocondriales:

- Kearns Sayre: oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina, cardiomiopatía
- Síndrome de Leigh: encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios stroke-like.
- MTPDS (mitochondrial trifunctional protein deficiency syndrome): neuropatía, retinopatía pigmentaria

DESCARTADO

Alteraciones genéticas

Mutaciones CaSR

Inactivadoras

- Hiperparatiroidismo severo neonatal
- Hipercalcemia hipocalciurica familiar

Activadoras

Hipocalcemia autosómico dominante

Si severa: convulsiones en la infancia.

La mayoría dx de forma incidental- o sintomáticos.

Precipitado por estrés metabólico

Características:

- Calcemia 6-8mg/dl o hipocalcemia severa.
- PTH normal o ligeramente baja.
- Calciuria normal o elevada (estim CaR renal)
- Nefrolitiasis recurrente
- No existen calcemias normales en la historia del paciente.

DESCARTADO

Caso clínico:

- Calcio total 5,25mg/dl
- PTH < 3pg/ml
- Desconocemos Ca previo

Alteraciones genéticas

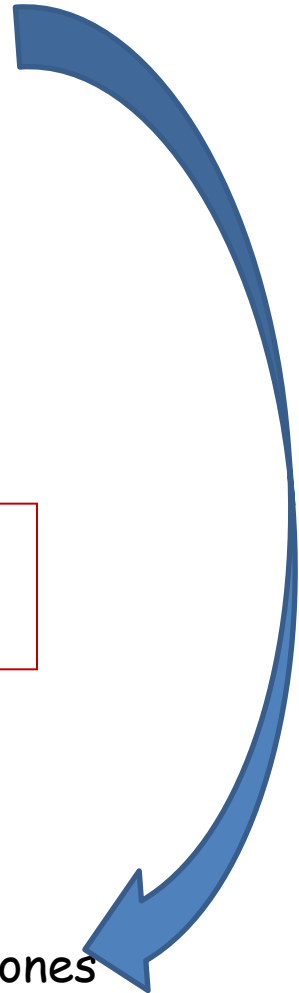
Desarrollo anómalo de las paratiroides

a. HDR (AD): hipoparatiroidismo + sordera + displasia

b. Kenney-Caffey (AD), Sanjad-Sakati (AD), hipoparatiroidismo + Facies dismorfica + retraso mental severo + retraso de crecimiento severo

DESCARTADO

Habitualmente se diagnostican en la infancia, PERO existen excepciones

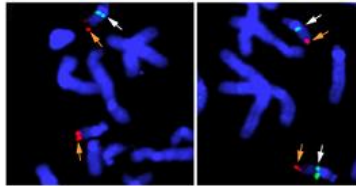
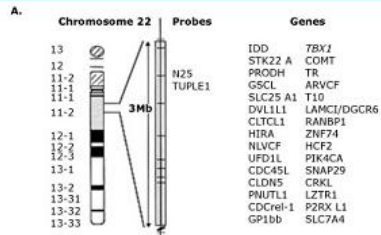


c. Síndrome de Delección 22q11.2- el sd de delección más frecuente. 1:4000 nacidos vivos

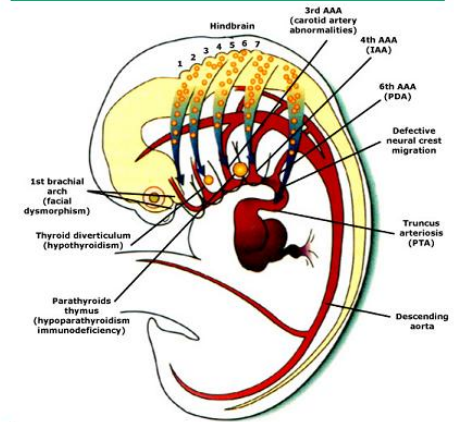
Gran variabilidad fenotípica intra/interfamiliar
90% mutaciones de novo

Grados variados de expresión clínica

DiGeorge chromosome 22



DiGeorge embryology



- Síndrome Di George
- Síndrome velo-cardiofacial
- Síndrome Shprinzen
- Síndrome Cayler
- Dismorfismo facial conotruncal

Microdelecciones distales

Infancia

Adultos con síndrome de microdelección 22q11.2:

- Manifestaciones muy discretas
- Diagnóstico retrospectivo a raíz de tener un hijo con manifestaciones clínicas.
- Desafío diagnóstico

Cardiac defects : Tetralogia Fallot, truncus arteriosus, defectos septales A y V, anillos vasculares, etc.

Abnormal facial features

Thymic hypoplasia

Cleft palate

Hypocalcemia

22

Phenotypic findings in DiGeorge syndrome

Ocular hypertelorism
Downturning eyes
Hooded eyelids
Low-set posteriorly rotated ears
Widened area below nasal bridge
Bulbous nose tip
Micrognathia
Short philtrum
High arched palate
Submucosal cleft palate/bifid uvula
Tapered fingers

- Inmunodeficiencia
- Enfermedades autoinmunes

- Hipoparatiroidismo primario por desarrollo anómalo de las paratiroides
- AutoAc activadores CaSR

CATCH22: síndrome de microdelección 22q11.2. "No-win situación"

Nonimmunologic clinical findings in patients with chromosome 22q11.2 deletion

Nonimmunologic clinical findings	Percent
Cardiac abnormalities	49-83
Hypocalcemia	17-60
Growth hormone deficiency	4
Palatal anomalies	69-100
Renal anomalies	36-37
Ophthalmologic abnormalities	7-70
Neurologic	8
Dental	2.5
Skeletal abnormalities	17-19
Speech delay	79-84
Developmental delay	75
Learning disabilities	45
Behavior/psychiatric problems	9-50

Data from: J Med Genet 1997; 34:798; Am J Med Genet 1992; 42:141; J Med Genet 1997; 34:453; Am J Med Genet 1999; 85:127; J Pediatr 1999; 134:193; Am J Med Genet 1998; 81:41; Genet Couns 1999; 10:3; Dev Med Child Neurol 2000; 42:422; Genet Couns 1999; 10:11; J Pediatr 1993; 123:406.

Síndrome de delección 22q11.2 en Adultos

POSIBILIDAD DIAGNOSTICA

• Inmunodeficiencia

• Enfermedades autoinmunes:

Hashimoto/Graves, DM1, Raynaud

• Tendencia a obesidad

Manifestaciones endocrinológicas:

• Hipoparatiroidismo primario

• Hipo/hipertiroidismo AI

• Déficit GH

• Hipogonadismo hipergonadotrófico

(Choi JH et al. Endocrine manifestations of chromosome 22q1.2 deletion syndrome. Horm Research 2005; 63(6):294-9)

Las características clínicas predominantes:

• Talla baja (85%) - sin relación con déficit GH

• Dismorfismo facial - discreto (90%)

• Dificultad de aprendizaje (94%)

• Anomalías cardiovasculares (30%)

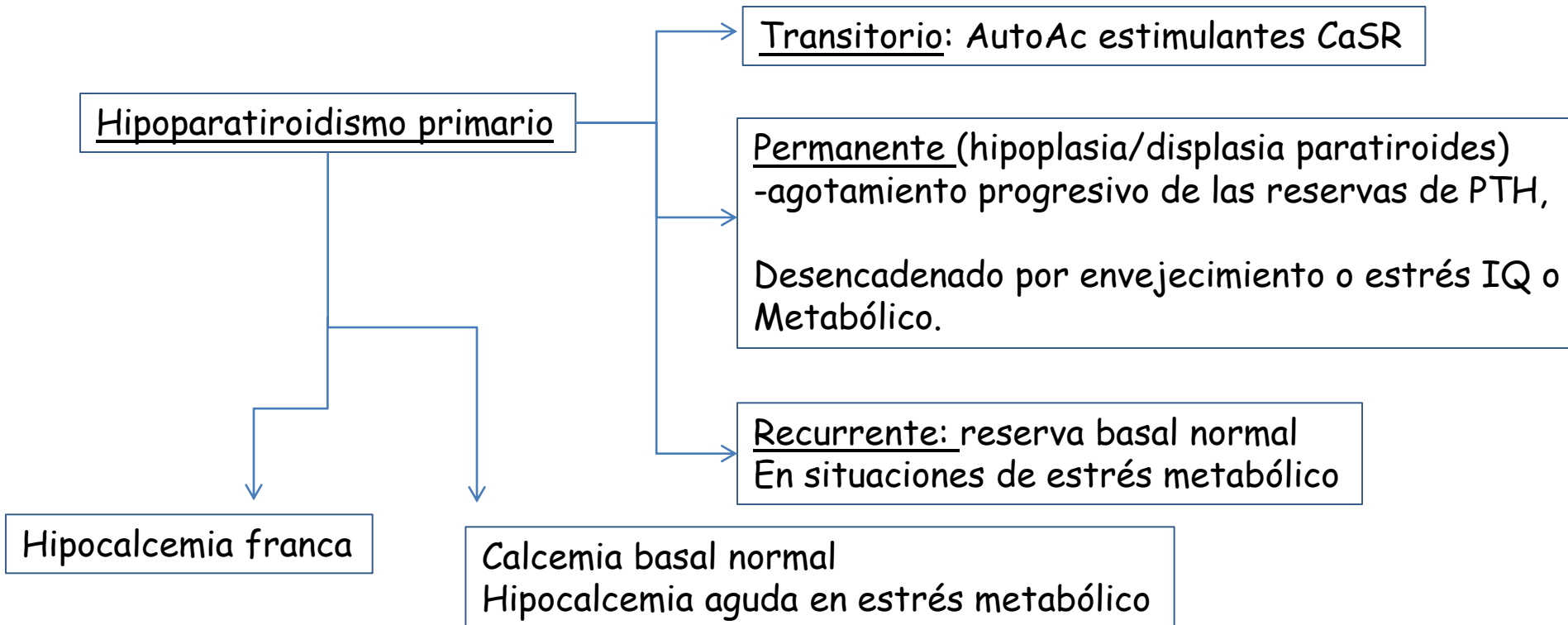
• Trastornos psiquiátricos (36%):

esquizofrenia

• Paladar hendido (88%)

Síndrome de delección 22q11.2 en Adultos

POSIBILIDAD DIAGNOSTICA



La manifestación endocrinológica más frecuente en Sd. de delección 22q11.2

A. PTH↓ (Hipoparatiroidismo primario)

Alteraciones genéticas:

- Desarrollo anómalo de las paratiroides
- Síntesis anómala de PTH
- Mutaciones CaSR

Autoinmune:

- Síndrome poliglandular tipo I
- hPTH autoinmune aislado

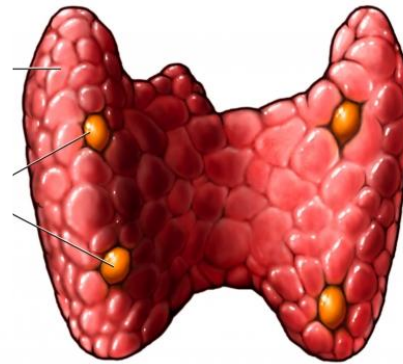
Hipoparatiroidismo primario de causa autoinmune

Síndrome poliglandular autoinmune I- mutaciones en AIRE (autoimmune regulator genes)



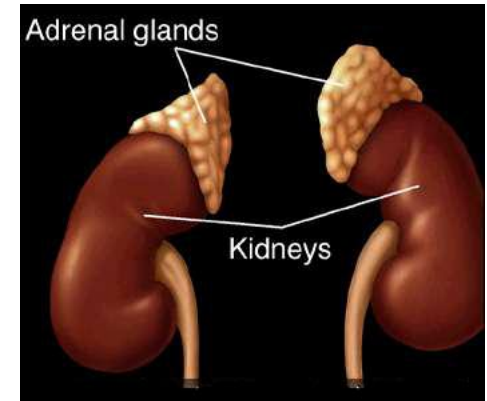
Candidiasis

Primera manifestación
<5 años de edad



Hipoparatiroidismo

2ª manifestación
<10 años de edad



Insuficiencia suprarrenal

3ª manifestación
<15 años de edad

Hallmark

Otras: DM1, hipogonadismo hipergonadotropico, anemia perniciosa, alopecia, vitiligo, tiroiditis

R E V I E W

POSIBILIDAD DIAGNOSTICA

Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS)

Corrado Betterle, Renato Zanchetta

Clinical Immunology and Allergy, Department of Medical and Surgical Sciences, Padua, Italy

Table 3. Percentage frequency of major and minor clinical features in APS-1 in different populations.

Clinical Disorders	USA n=71 Neufeld 1981 (2, 28)	Finland n=68 Ahonen 1990 (32)	Iran n=23 Zoglotora 1992 (34)	USA n=16 Wang 1998 (71)	S. Italy n=11 Perniola 2000 (72)	Norway n=20 Myhere 2001 (36)	N. Italy n=47 Betterle 2002 (33, 37)	Total n=256 range
Hypoparathyroidism	76	79	96	100	100	85	89	76-100
Candidiasis	73	100	18	75	100	85	83	18-100
Addison's Disease	100	72	22	93	82	80	77	22-100
Alopecia	32	72	13	50	nd	40	36	13-72
Hypogonadism	17	60	38	24	18	31	40	17-40
Keratitis	nd	35	0	nd	nd	10	6	0-35
Autoimmune Hepatitis	13	12	nd	31	27	5	19	5-31
Vitiligo	8	13	nd	12	0	25	15	0-25
Malabsorption	22	18	nd	6	18	10	11	6-22
Pernicious Anemia	13	13	9	nd	9	0	15	0-15
Chronic Thyroiditis	11	4	4	31	36	10	11	4-36
Type I Diabetes	4	nd	4	nd	0	0	4	0-12
Cancer	1	nd	nd	nd	nd	nd	7	1-7

nd = not determined

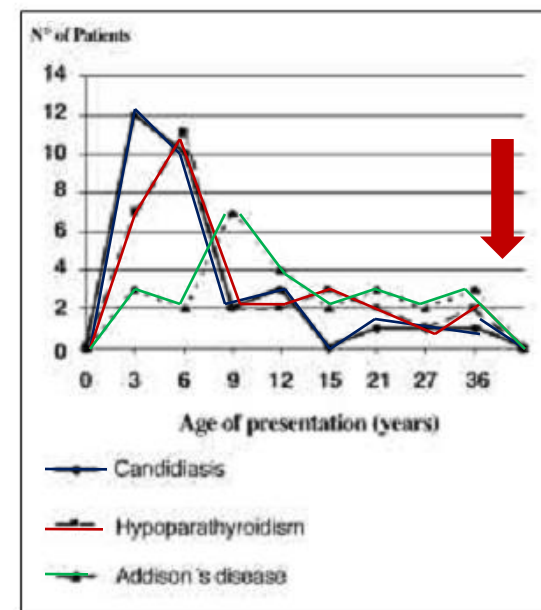


Figure 1. Age at presentation of the main diseases in APS-1 (personal series).

Hipoparatiroidismo primario autoimmune aislado

Posibilidades diagnosticas:



Síndrome poliglandular AI tipo 1

Síndrome de delección 22q11.2



Síndrome poliglandular I

Pro

- Hipoparatiroidismo primario
- Hipotiroidismo primario
- AF de enfermedad tiroidea
- La sintomatología acusada se explicaría en contexto de posible ISR

Síndrome delección 22q11.2

- Hipoparatiroidismo primario
- Facies dismórfica
- Esquizofrenia
- Hipotiroidismo primario (probablemente autoinmune)
- Sobrepeso
- (*Hipogonadismo hiperG*)
- Talla 177cm (83% talla baja)

Contra

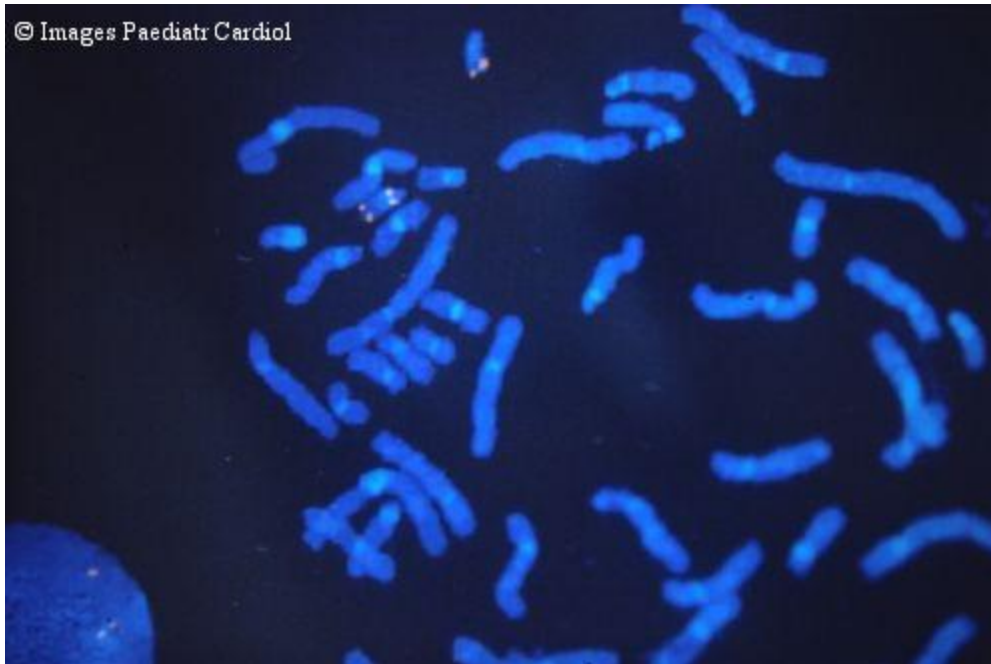
- Test de estimulación con ACTH normal
- Ausencia de candidiasis mucocutanea

(i 1 caso descrito sin candidiasis!) *Bhansali A et al. Polyglandular Autoimmune syndrome type 1 without chronic mucocutaneous candidiasis in a 16 year-old male. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003, 16(1):103-5.*



Prueba diagnostica

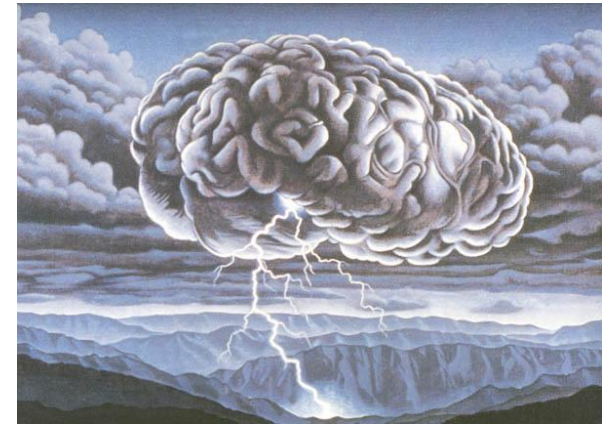
TAC de cráneo: calcificación de los ganglios de la base
Confirmaría la hipocalcemia crónica.



Se solicita F.I.S.H. (Fluorescence *in situ* hybridization)

- Hipoparatiroidismo primario transitorio: NO (hipocalcemia crónica)
- Hipoparatiroidismo primario recurrente: NO

Hipoparatiroidismo primario progresivo



Astenia, somnolencia, mal estar general

Si concomitante

Hipocalcemia crónica-grave

TSH 6,61

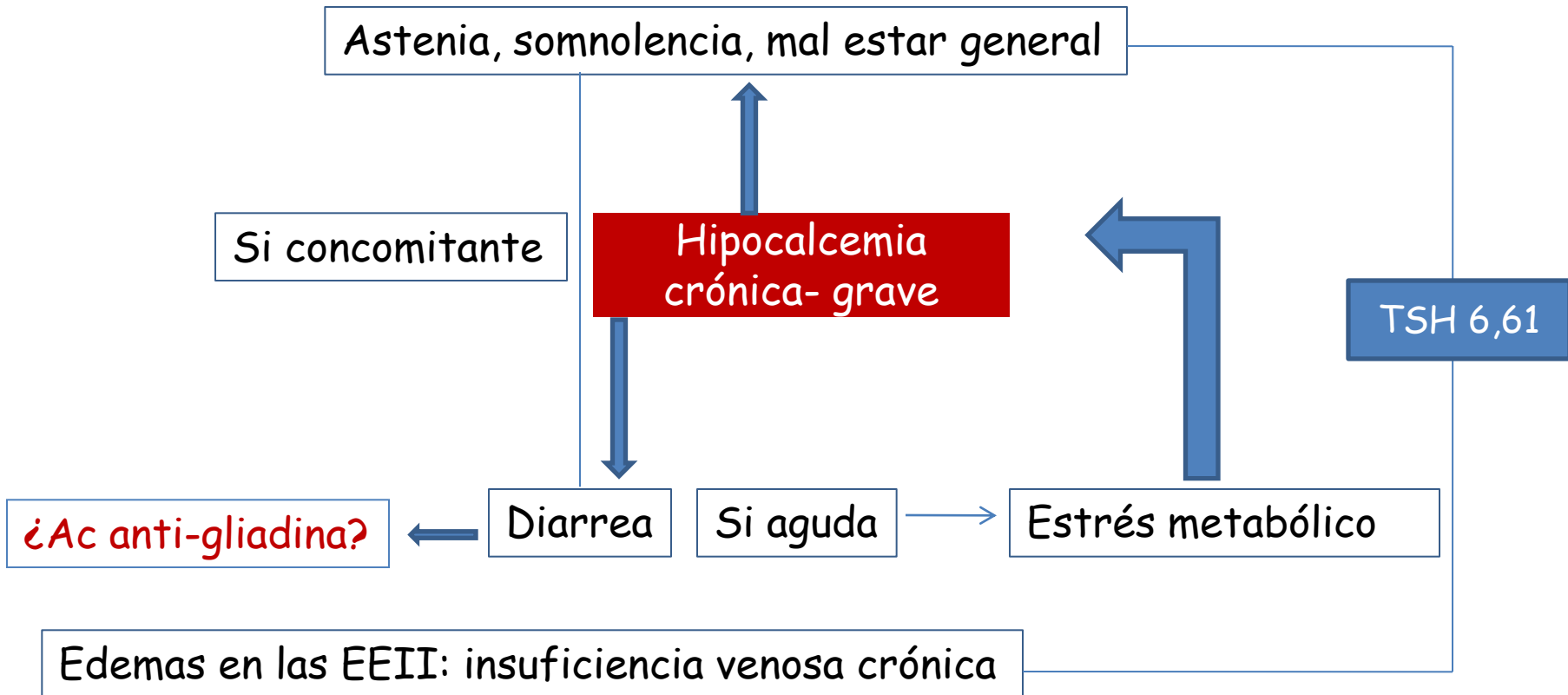
¿Ac anti-gliadina?

Diarrea

Si aguda

Estrés metabólico

Edemas en las EEII: insuficiencia venosa crónica



Calciuria 131mg/24h

Ausencia de estímulo PTH al nivel renal en contexto de hipoparatiroidismo crónico

- Inapropiadamente normal en contexto de hipocalcemia grave
- Normal en contexto de tratamiento sustitutivo con Calcio

Pico sérico 3-6h
Vida media 9-10h

Rocaltrol

El paciente ha recibido una dosis de 0,25mcg 12h antes de AG rutinaria

1,25-OH vitamina D 25 (15-56ng/ml)

Normal

- Clásicamente: 1 alfa-hidroxilasa (RENAL) se activa por la PTH.
- hPTH primario: niveles bajos de 1,25-OH vitamina D

1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D

M Hewison, D Zehnder, R Bland and P M Stewart

Division of Medical Sciences, University of Birmingham, Birmingham B15 2TH, UK

(Requests for offprints should be addressed to M Hewison, Division of Medical Sciences, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham B15 2TH, UK; Email: M.Hewison@bham.ac.uk)

1 α -hidroxilasa EXTRARENAL
-Macrófagos (enf granulomatosas)
-Piel
-Colón
-Páncreas

Symptomatic hypoparathyroidism based on a 22q11 deletion first diagnosed in a 43-year-old woman

K. van den Berge¹, K. Diderich², P. Poddighe², A. Berghout^{1*}

MARCH 2009, VOL. 67, NO. 3

Hormonal measurements included a normal thyroid-stimulating hormone, mildly lowered 25-hydroxy vitamin D level, a normal 1,25 dihydroxy vitamin D level and an undetectable concentration of the parathyroid hormone (PTH). PTH levels remained undetectable after correction

LH 15,3 mU/ml (1,7-8,6)

FSH 12,08 mU/ml (1,5-12,4)

Testosterona *Libre*: 11.2 pg/ml (9-47)

¿Testosterona total?
¿SHBG?

Table 1. Equations for the calculation of FT and bioT.

A. According to Vermeulen et al. (7), Sodergard et al. (18), and Emadi-Konjin et al. (20)

$$\begin{aligned} \text{bioT (mol/L)} & \quad \{(k_{at} \times [\text{albumin}] \times [\text{FT}]/(1 + k_{at} \times [\text{FT}])) + [\text{FT}]\} \\ \text{FT (mol/L)} & \quad \{-b + \sqrt{(b^2 + 4a[\text{TT}])}/2a, \text{ in which} \\ & \quad a = k_{at} + k_t + (k_{at} \times k_t)[\text{SHBG}] \times [\text{albumin}] \times [\text{T}] \\ & \quad b = 1 + k_t[\text{SHBG}] + k_{at}[\text{albumin}] - (k_{at} + k_t)[\text{T}] \end{aligned}$$

¿ INTERPRETAR ?

BRAINSTORMING



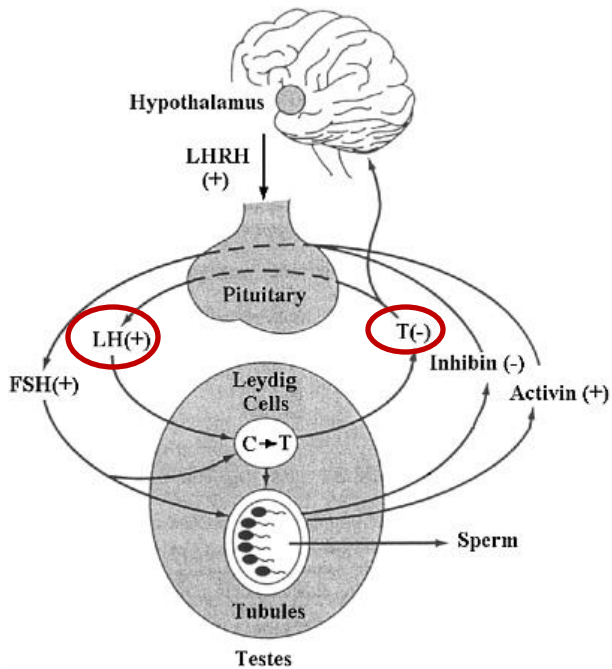
B. Equation for the calculation of bioavailable testosterone according to Morris et al. (21)

$$\text{bioT (nmol/L)} \quad e^{(-0.266 + 0.955 \times \ln[\text{TT}] - 0.228 \times \ln[\text{SHBG}])}$$

C. Equation for the calculation of bioavailable testosterone according to Ly et al. (22)

$$\begin{aligned} \text{free T} & \quad -52.65 + 24.4[\text{TT}] - 0.704[\text{SHBG}] - 0.0782[\text{TT}] \times \\ \text{(pmol/L)} & \quad [\text{SHBG}] - 0.0584[\text{TT}]^2 \end{aligned}$$

Calculation of Bioavailable and Free Testosterone in Men: A Comparison of 5 Published Algorithms
Willem de Ronde et al. *Clinical Chemistry*. 2006;52:1777-1784

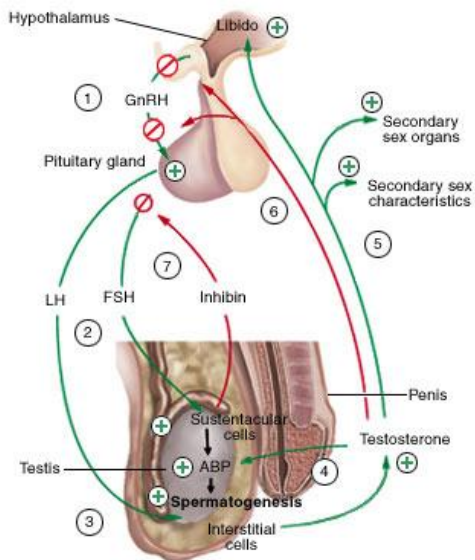


LH elevada (*i pulsátil !*)

Albumina 3,9 (limite 3,8)

FSH en el limite superior

¿Testosterona total baja?



¿Hipogonadismo hipergonadotrófico?

Causas:

- Sd. De microdelección 22q11.2- autoinmune
- 48 años

Nos gustaría saber...

TAC cráneo- calcificaciones ggl base?

Rasgos faciales- foto del paciente

Examen oftalmológico-catarata?

Ecografía renal-litiasis?

Ecocardiografía?

IQ (Coeficiente de inteligencia)

Familiares afectos-hijos?

ORIENTACIÓN DIAGNOSTICA:

Síndrome de microdelección 22q11.2 (Hypoparathyroidism-facial syndrome)

Brain Dev. 2003 Apr;25(3):211-4.

Hypoparathyroidism and facial dysmorphism as main symptoms of 22q.11 deletion syndrome.

Yoshikawa H, Abe T.

Department of Pediatrics, Niigata City General Hospital, 2-6-1 Shichikuyama, Niigata 950-8739, Japan.
hideto@hosp.niigata.niigata.jp

deletion. This combination of clinical manifestations could be given another term, such as hypoparathyroidism-facial syndrome. Some hypoparathyroidism patients due to 22q11.2 deletion may be misdiagnosed as having idiopathic hypoparathyroidism, and a child diagnosed as having hypoparathyroidism should be examined for chromosomal 22q.11.2. deletion.

Prueba DIAGNOSTICA:

F.I.S.H. (*Fluorescence in situ* hybridization)
Estudio genético