Localizador web
Artículo 267.223

Revisiones

Genética del seudohipoparatiroidismo: bases para el consejo genético

GUIOMAR PÉREZ DE NANCLARES[a,b], EDUARDO FERNÁNDEZ-REBOLLO[a], SONIA GAZTAMBIDE[a,b] Y LUIS CASTAÑO[a,b]

[a]Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.
[b]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Baracaldo. Vizcaya. España.

El seudohipoparatiroidismo (PHP) está caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia debidas a resistencia a la paratirina (PTH). Pacientes con PHP-Ia generalmente presentan otras resistencias hormonales y muestran un fenotipo característico que se conoce como osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO). Este mismo fenotipo también lo presentan los pacientes diagnosticados de seudoseudohipoparatiroidismo (PPHP), que no tienen resistencia hormonal. Por otra parte, los pacientes con PHP-Ib, presentan, preferentemente, resistencia a la PTH y no tienen fenotipo de Albright.
Desde el punto de vista genético, el PHP-I está causado por alteraciones en el gen *GNAS* o en la región 5′ de este complejo locus, así, los pacientes con PHP-Ia presentan mutaciones en heterocigosis en cualquiera de los trece exones codificantes de la proteína Gsα, mientras que el PHP-Ib se debe a alteraciones en el patrón de metilación del locus GNAS. En algunos casos, esas pérdidas de metilación se relacionan con microdeleciones en regiones situadas 5′ al gen *GNAS* y que son transmitidas por la madre. El locus GNAS está sometido al fenómeno de *imprinting* y este hecho tiene consecuencias importantes a la hora de establecer un patrón de herencia y un adecuado consejo genético.

Palabras clave: Seudohipoparatiroidismo. Seudoseudohipoparatiroidismo. Osteodistrofia hereditaria de Albright. *Imprinting*.

GENETICS OF PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM: BASES FOR PROPER GENETIC COUNSELLING

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is characterized by hypocalcemia and hyperphosphatemia due to resistance to parathyroid hormone (PTH). Patients with PHP-Ia often show additional hormone resistance and characteristic physical features that are collectively termed Albright's hereditary osteodystrophy (AHO). These features are also present in pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP), but patients with this disorder do not show hormone resistance. PHP-Ib patients, on the other hand, predominantly show renal PTH resistance and lack features of AHO. From the genetic point of view, PHP-I is caused by defects in the *GNAS* gene or in the 5′ region of this gene locus. PHP-Ia is caused by heterozygous inactivating mutations in any of the 13 exons codifying the alpha subunit of the stimulatory guanine nucleotide-binding protein (Gsα), while PHP-Ib is due to alterations in the methylation pattern of the 5′ regions of the locus, usually associated with upstream microdeletions that are maternally transmitted. The imprinting pattern that affects the GNAS locus has important implications for the inheritance pattern and consequently for appropriate genetic counselling.

Key words: Pseudohypoparathyroidism. Pseudopseudohypoparathyroidism. Albright's hereditary osteoristrophy. Imprinting.

INTRODUCCIÓN

El seudohipoparatiroidismo (PHP) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinas que se caracterizan por hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia a la paratirina (PTH)[1]. Hay diferentes tipos de seudohipoparatiroidismo; en algunos de ellos se ha aclarado el trastorno molecular subyacente permitiendo un correcto diagnóstico y un adecuado consejo genético. Con el fin de entender los diferentes tipos de seudohipoparatiroidismo conviene recordar que el mecanismo de acción de la PTH se basa en su unión a un receptor de membrana que está acoplado a una proteína G (fig. 1). La proteína G estimuladora (Gs) es miembro de la familia de proteínas G, y está constituida por la subunidad alfa específica que se une al nucleótido guanina del grupo GTP/GDP e

Correspondencia: Dr. L. Castaño.
Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces.
Plaza de Cruces, s/n.
48903 Barakaldo. Bizkaia. España.
Correo electrónico: lcastano@osakidetza.net

Manuscrito recibido el 29-7-2008 y aceptado para su publicación el 10-9-2008.

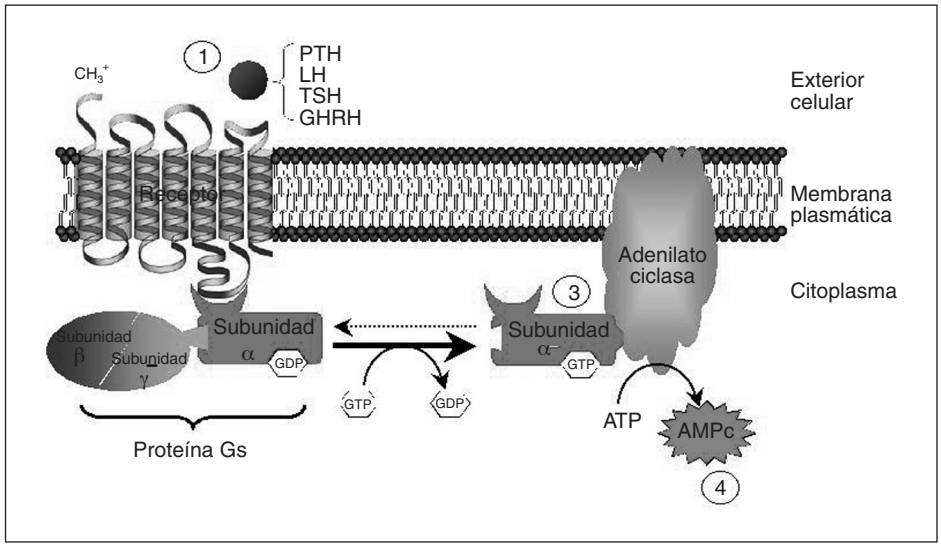

Fig. 1. Esquema del mecanismo de acción de hormonas mediado por receptores acoplados a proteína Gs. La unión de la hormona a su receptor (1) causa la activación de la subunidad alfa de la proteína Gs (2), que interaccionará con la adenilato ciclasa (3), produciendo la síntesis de AMPc (4), que funcionará como segundo mensajero transmitiendo la información procedente del estímulo hormonal. Tras la activación de la adenilato ciclasa, la subunidad alfa de la proteína Gs vuelve a su estado basal.
AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; ATP: adenosintrifosfato; GHRH: somatoliberina; LH: Lutropina; TSH: tirotropina.

interacciona con los receptores y efectores específicos y las subunidades beta y gamma que forman el complejo necesario para la activación de Gsα por los receptores[2,3]. La función de la proteína Gs es transmitir señales desde los receptores de la superficie celular hasta los efectores intracelulares (la adenilato ciclasa en el caso de la PTH) que generan segundos mensajeros (AMPc). La causa genética de varios de los diferentes tipos de PHP, definidos con criterios clínicos, es un trastorno en la proteína Gsα.

Por otra parte, además de la PTH, otras muchas hormonas usan receptores acoplados a la proteína Gsα y la adenilato ciclasa para generar AMPc, por lo que una alteración puede causar no solamente resistencia a PTH (y consecuentemente seudohipoparatiroidismo), sino también a tirotropina (TSH), lutropina (LH), folitropina (FSH), somatoliberina (GHRH), vasopresina (ADH), glucagón, corticotropina (ACTH) y calcitonina, entre otras, con el correspondiente fenotipo asociado en cada caso[4,5]. A continuación revisaremos la base molecular y los trastornos genéticos relacionados con el PHP.

Estructura del gen *GNAS*

El gen que codifica para la proteína Gsα es el gen *GNAS,* situado en el locus GNAS, en el brazo largo del cromosoma 20 (20q13.2-13.3)[6]. Estructuralmente el locus GNAS está formado por 12 exones comunes (exón 2 a exón 13 de la proteína Gsα) que se unen a uno de los primeros cuatro exones alternativos. En función de qué primer exón alternativo se una a los restantes exones (2-13) y se transcriba, se producirán cuatro tipos diferentes de proteínas o de transcritos (fig. 2):

– Así, el primer exón más cercano al resto del gen es el llamado exón 1 de Gsα que, al unirse a los exones restantes comunes (2-13), forma la propia proteína Gsα.

– Una segunda posibilidad es que otro exón 1 alternativo, también llamado exón A/B o exón 1A, situado 2,5 kb antes del exón 1 de Gsα, se empalme con el resto de los exones comunes 2-13. En ese caso, debido a que no hay un comienzo de traducción AUG en el exón A/B, se piensa que el transcrito resultante no es traducido[7,8].

– Una tercera posibilidad es que otro exón 1 alternativo, situado a 35 kb del exón 1 de Gsα, se una a los exones 2-13 dando un transcrito que codifica la proteína XLαs, una isoforma de Gsα con similares funciones pero ligeramente más larga[9,10].

– Por último, está el exón alternativo más alejado (a 49 kb del exón 1) que, unido al resto de los exones comunes 2-13, produce el transcrito codificante para la proteína NESP55, proteína similar a la cromogranina que se expresa en los tejidos neuroendocrinos[9].

Imprinting del locus GNAS

El locus GNAS y los diferentes transcritos para los que codifican (proteínas Gsα, XLαs, NESP 55 y transcrito A/B) están sometidos a *imprinting* o impronta genética, por lo que el patrón de herencia del seudohipoparatiroidismo cuando se produce por trastornos de la proteína Gsα, como veremos a continuación, estará regido por este fenómeno de *imprinting.*

Generalmente, la mayoría de los genes funcionan a través de la expresión de sus dos alelos (materno y paterno). Sin embargo, algunos genes tienen uno de sus dos alelos inactivado o improntado o con fenómeno de *imprinting* (o sea, el individuo hereda los dos alelos, pero uno de ellos no se expresa o está inactivo). Si se trata del alelo heredado de la madre, hablamos de que ese gen sufre *imprinting* materno (en este caso, el individuo es normal solamente con la expresión genética del alelo paterno, ya que el alelo materno está inactivo), y viceversa, si el inactivo es el heredado del

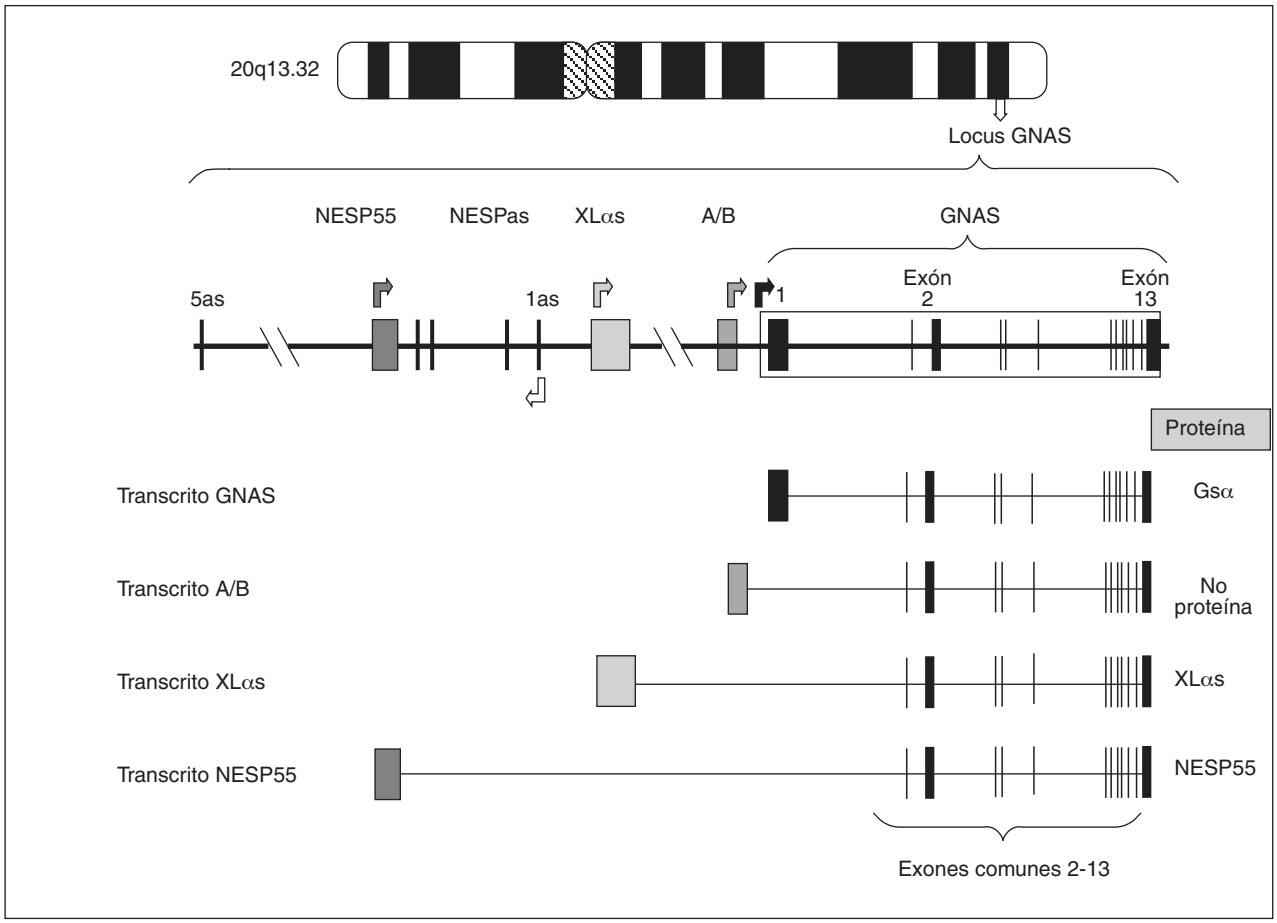

Fig. 2. Organización del locus GNAS. Las cajas y las líneas verticales representan los exones. Entre los exones (línea horizontal) están los intrones. Las flechas indican el punto de comienzo de lectura de los cuatro transcritos principales. Como puede observarse, los cuatro transcritos sólo difieren en el primer exón 1 alternativo, mientras que los exones 2-13 son comunes (el dibujo es orientativo, no hemos de olvidar que en el procesado del ARNm se eliminan los intrones). El exón 1, al unirse a los exones comunes 2-13, codifica para la propia proteína Gsα; el exón A/B, al unirse al resto de los exones comunes, genera un transcrito que no codifica para ninguna proteína; el exón XLαs, al unirse a los exones 2-13, codificará para la forma larga de la proteína Gsα (XLαs), y el exón codificante de NESP55.

padre, hablaríamos de *imprinting* paterno (en este caso, el individuo es normal solamente con la expresión genética del alelo materno).

Esta expresión genética diferencial puede durar toda la vida o estar limitada a un estadio del desarrollo, y puede ser generalizado para todos los tejidos donde se expresa el gen o puede ser tejido dependiente (o sea, un gen puede mostrar su carácter improntado sólo en determinadas células, o en un tiempo concreto del desarrollo)[11,12]. En la mayoría de los casos el efecto *imprinting* (o inactivación de un alelo) se debe a que ese alelo está metilado (adición de grupos metilo en citosinas); en otras ocasiones el mecanismo de *imprinting* es desconocido.

Como indicábamos anteriormente, en el caso del locus GNAS (y del propio gen *GNAS*), cada uno de los posibles transcritos (en función de qué exón 1 alternativo se transcriba) presentan fenómeno de *imprinting* y esta inactivación de uno de sus dos alelos varía según el transcrito (fig. 3). Así:

– El transcrito que procede de la unión del exón 1 con el resto de los exones comunes (2-13), que codifica para la propia proteína Gsα, tiene *imprinting* paterno (sólo se expresa el alelo materno) en algunos tejidos (hipófisis, tiroides, gónadas y túbulo renal)[3,13], pero es de expresión bialélica en el resto de los tejidos. También, el transcrito NESP55 está metilado únicamente en el alelo paterno (en este caso siempre en todos los tejidos), por lo que NESP55 sólo se transcribe a partir del alelo materno[9].

– Por el contrario, el transcrito A/B tiene *imprinting* materno (está metilado el alelo heredado de la madre) en todos los tejidos y sólo se transcriben los ARNm del exón A/B del alelo paterno[8]. De forma similar, la proteína XLαs tiene *imprinting* materno por lo que sólo se transcribe el alelo paterno[9,10] (fig. 3).

Según esto, si consideráramos hipotéticamente como la expresión genética de dos alelos la equivalente al 100% (para cualquier gen), en el caso de la expresión normal de un individuo de los genes *A/B, NESP55,*

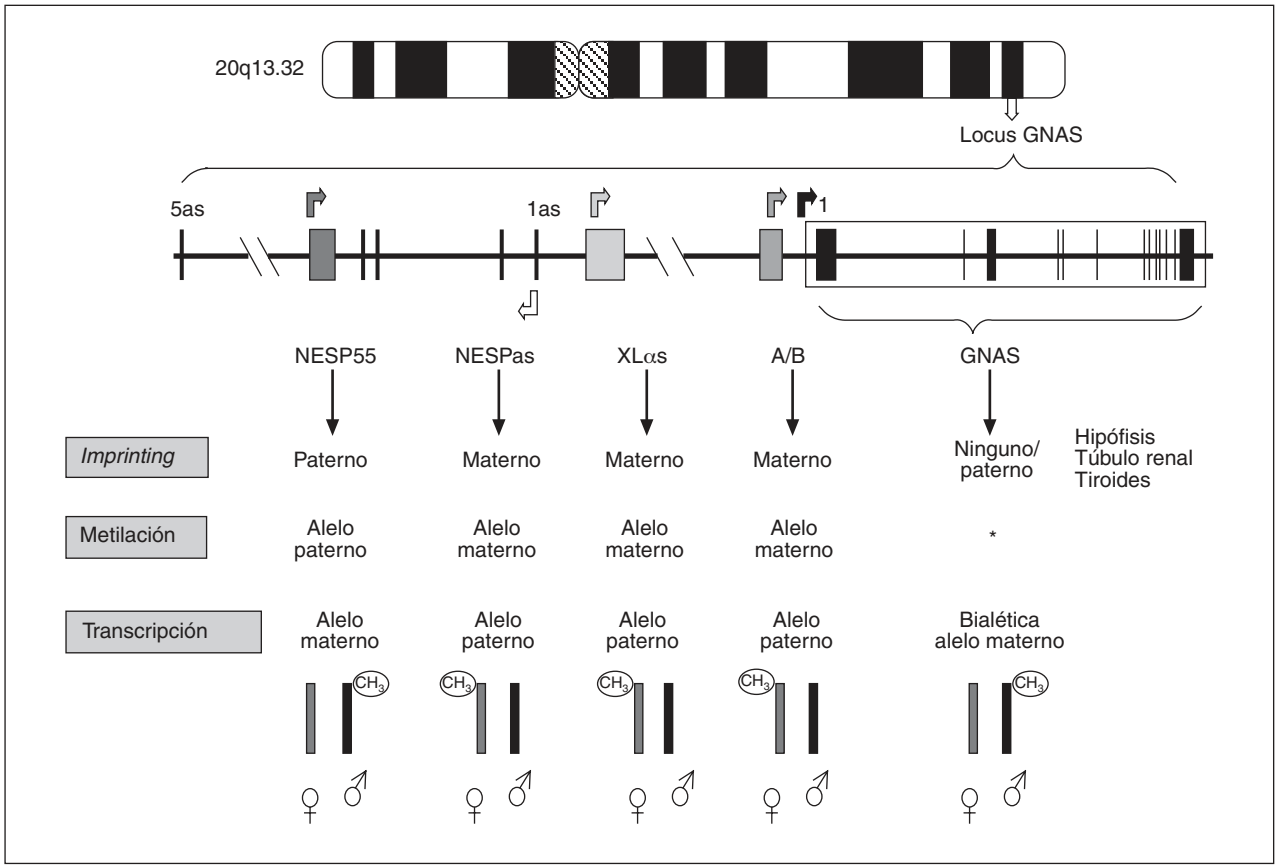

Fig. 3. Patrones de impronta del locus GNAS. El transcrito NESP55 tiene imprinting *paterno, mientras que los exones XLαs, A/B y NESPas presentan* imprinting *materno en todos los tejidos. Los transcritos de Gsα se expresan bialélicamente, excepto en algunos tejidos como el túbulo renal proximal, tiroideas, gónadas e hipófisis. *Se desconoce el mecanismo de impronta del exón 1 de GNAS.*

XLαs, y en algunos tejidos también *GNAS,* sería del 50% (un solo alelo).

Los mecanismos que controlan los distintos patrones fisiológicos de *imprinting* en esta región del genoma no son totalmente conocidos. A partir de datos de estudios de pacientes con seudohipoparatiroidismo (que veremos más adelante), se observa que en un área situada antes del gen *GNAS* (gen *STX16*) puede haber un mecanismo capaz de controlar la metilación del exón A/B, ya que deleciones de 3 kb o 4,4 kb en esa región se asocian a veces a trastornos de la metilación A/B y, consecuentemente, a seudohipoparatiroidismo. Por otra parte, y dado que los exones NESP55 y XLαs tienen *imprinting* opuesto en todos los tejidos, es posible que esta situación esté regulada de forma coordinada. En este sentido, algunos autores señalan que NESPas, un transcrito antisentido que atraviesa el exón NESP55 en dirección opuesta (fig. 3), pudiera regular el silenciamiento o *imprinting* del exón de NESP55 en el alelo paterno, como recientemente se ha evidenciado[14]. De hecho, como aval de esta propuesta es importante mencionar que se han descrito transcritos antisentido en relación con varios genes improntados como posibles reguladores de dicha metilación[15].

Tipos de seudohipoparatiroidismo y alteración molecular

Se distinguen dos formas clínicas de PHP, el tipo I (PHP-I) y el tipo II (PHP-II), según la respuesta a la administración exógena de PTH medida en producción de AMPc urinario (tabla 1). En los pacientes con PHP-I no hay respuesta de aumento de AMPc, mientras que en el PHP-II la respuesta es equivalente a la de un individuo normal[16]. Sin embargo, la fosfaturia es deficiente en ambos PHP.

El PHP-I puede ser clasificado a su vez en tres subtipos, basados, además de la resistencia a la PTH[17], en: *a)* las características dismórficas de osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO); *b)* la presencia o ausencia de anomalías endocrinas adicionales, y *c)* la deficiencia en la actividad de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (Gs), medida a través de la respuesta de AMPc (in vitro). La AHO es un síndrome con una amplia variedad de manifestaciones fenotípicas, incluidos estatura baja, obesidad, cara redondeada, osificaciones ectópicas, braquidactilia, que afecta principalmente al cuarto y el quinto metacarpiano, y retraso mental.

TABLA 1. Clasificación de los subtipos de seudohipoparatiroidismo: características clínicas, hormonales y biológicas

	Fenotipo	Resistencia hormonal	AMPc en orina	Ca en suero	P en suero	Test PTH exógena		Actividad Gsα
						AMPc	PU	
PHP-Ia	AHO	PTH, TSH, FSH/LH	↓	↓	↑	↓	↓	↓
PHP-Ib	N	PTH, TSH	↓	↓	↑	↓	↓	N
PHP-Ic	AHO/N	PTH, TSH, FSH/LH	↓	↓	↑	↓	↓	N
PHP-II	N	PTH	↓	↓	↑	↑	↓	N
PPHP	AHO	N	N	N	N			N/↓

AHO: osteodistrofia hereditaria de Albright; AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; Ca: calcio; FSH: folitropina; LH: lutropina; P: fosfatos; PHP: seudohipoparatiroidismo; PPHP: seudoseudohipoparatiroidismo; PTH: paratirina; PU: fosfaturia; TSH: tirotropina.

Seudohipoparatiroidismo tipo Ia (PHP-Ia) y seudoseudohipoparatiroidismo

Los pacientes con AHO y resistencia a la PTH y a otros sistemas hormonales, fundamentalmente a la TSH, son diagnosticados clínicamente como PHP-Ia[18]. Estos pacientes tienen actividad de proteína G en la mayoría de los tejidos del 50%. Hablamos de seudoseudohipoparatiroidismo (PPHP) cuando, en familias con seudohipoparatiroidismo, los pacientes tienen solamente fenotipo de AHO sin resistencia hormonal (sin hipocalcemia ni hiperfosfatemia y con PTH normal)[19].

En cuanto al aspecto molecular, en 1990, Pattern et al[20] detectaron y describieron la primera mutación en heterocigosis en el gen que codifica para la subunidad alfa de la proteína Gs (Gsα) en relación con el cuadro clínico de PHP, y desde entonces se han identificado más de 120 mutaciones diferentes[21-27]. Estos pacientes, generalmente, presentan mutaciones inactivantes en heterocigosis en uno de los 13 exones o en las regiones de corte y empalme de *GNAS* y, por lo tanto, presentan herencia autosómica dominante. Aparte de mutaciones puntuales, también se ha descrito a 2 pacientes con AHO que presentan deleciones en el cromosoma[28]. Asimismo, como indicábamos anteriormente, los pacientes con PHP-Ia y PPHP se encuentran en las mismas familias y estos últimos presentan las mismas mutaciones de *GNAS* que sus familiares con PHP-Ia[19]. Un paciente con mutación en el gen *GNAS* tendrá PHP-Ia si hereda la mutación de la madre, mientras que presentará un fenotipo de PPHP si la misma mutación es heredada del padre[3,29,30]. Esto es debido al efecto del *imprinting* paterno que, como hemos visto, afecta al gen que codifica la proteína Gsα (gen *GNAS*) en determinados tejidos (fig. 4), según el cual, en condiciones normales, el gen de la proteína Gsα procedente del padre está fisiológicamente silenciado (no se expresa) en hipófisis, tiroides, gónadas y túbulo renal (por lo tanto, una persona normal funciona en esos tejidos sólo con la carga genética del alelo materno o sea, que podríamos decir, con el 50%), mientras que la expresión del gen *GNAS* es bialélica en el resto de los tejidos (alelo materno y paterno, o sea con el 100%). En este sentido, cuando hay una mutación en el alelo que se hereda del padre, como su alelo está silenciado en hipófisis, gónadas, tiroides y túbulo renal, la mutación en estos tejidos no tiene efecto clínico en ellos (sigue funcionando la carga del 50% de la madre) y sólo detectaremos alteraciones fenotípicas derivadas de los tejidos en que había expresión bialélica (en este caso, ante la mutación paterna, sólo funciona el alelo materno, o sea tendrá una carga genética en el 50% en el resto de los tejidos). Éste es el fenotipo característico del seudoseudohipoparatiroidismo. Sin embargo, cuando la mutación se hereda en el alelo materno, en hipófisis, tiroides, gónadas y túbulo renal ese alelo está alterado y, al estar el alelo paterno fisiológicamente silenciado por el efecto del *imprinting,* la expresión de proteína Gsα en esos tejidos está ausente (0%), y en el resto (en los que fisiológicamente hay expresión bialélica), se funcionará con el alelo paterno (50%) y clínicamente se manifestará como un seudohipoparatirodismo-Ia.

Según todo esto, generalmente cuando tenemos un PHP-Ia y éste es debido a una mutación en el gen *GNAS,* si no es de novo, habrá sido transmitida por la madre, y ella tendrá un PHP si la recibió de su madre, o un PPHP si la recibió de su padre[3,29,30].

Seudohipoparatiroidismo tipo Ic (PHP-Ic)

Pacientes que presentan fenotipo AHO y resistencia multihormonal, pero sin evidencias de deficiencia de actividad de Gsα en experimentos in vitro, se clasifican como PHP-Ic[3,23]. Estos pacientes también pueden presentar mutaciones en *GNAS*[31]. Hay una cierta controversia en la comunidad científica respecto a la existencia real del PHP-Ic, dado que la única manera de diferenciar PHP-Ia y PHP–Ic se centra en el estudio in vitro de la actividad de Gsα. En este sentido, algunos autores postulan que la evaluación de dicho parámetro no plasma la situación real del individuo, y que los pacientes con PHP-1c son en realidad PHP-Ia cuya actividad no puede ser determinada por problemas con la técnica.

En resumen, desde el punto de vista molecular, diremos que los pacientes con PHP-Ia y PHP-Ic presentan, por lo general, mutaciones en heterocigosis en cualquiera de los trece exones codificantes para la proteína Gsα. Estas alteraciones incluyen mutaciones de cambios de nucleótidos, deleciones e inserciones

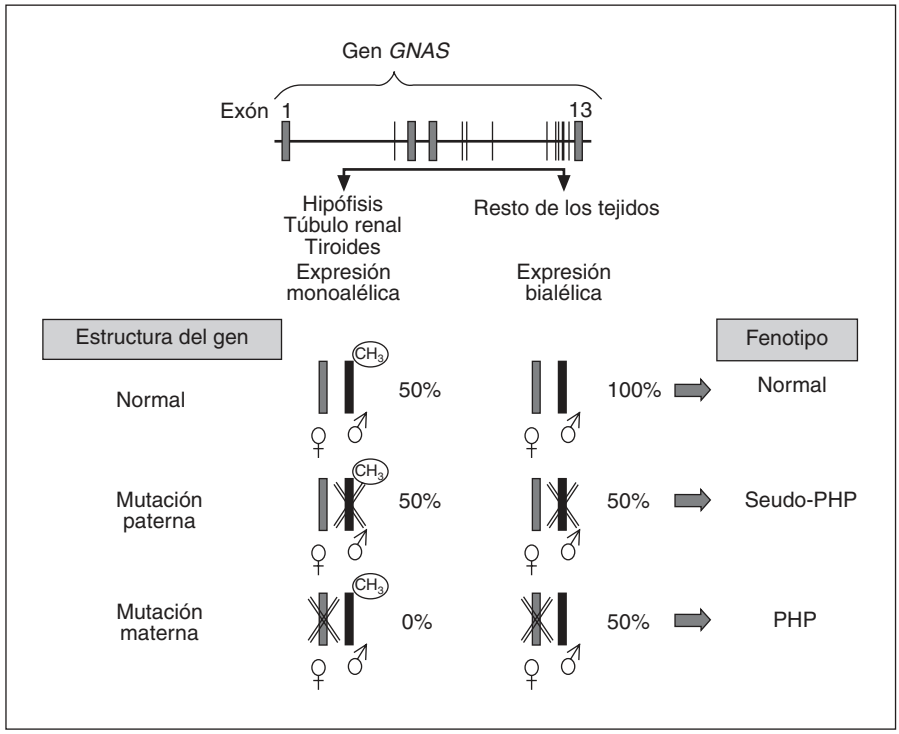

Fig. 4. El gen de la proteína Gαs procedente del padre está sometido al fenómeno de imprinting *en el túbulo renal proximal, tiroideas, gónadas e hipófisis y no se expresa. En el resto de los tejidos la expresión es bialélica. Cuando el alelo de la madre presenta una mutación, en túbulo renal, tiroides, gónadas e hipófisis, no se expresa ningún alelo (0%), ya que el alelo paterno está inactivado por el efecto del* imprinting, *y en el resto de los tejidos, como no está inactivado el alelo paterno (es expresión bialélica), se produce el 50% de la actividad. Desde un punto de vista clínico conllevará la aparición de seudohipoparatiroidismo (PHP) en la descendencia. Si es el alelo paterno el mutado, no habrá resistencia hormonal, ya que en hipófisis, tiroides, túbulo renal, etc., es el alelo mutado el que está inactivo (se mantiene el 50% de la actividad correspondiente al alelo materno), y en el resto de los tejidos, en los que debería haber expresión bialélica, un alelo está alterado por la mutación (expresión del 50%), que da un fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright característica de PHP.*

que afectan a los exones, intrones o lugares de corte y empalme. Incluso se han descrito deleciones del gen completo.

De cara al consejo genético, hemos de tener en cuenta varias premisas: *a)* cualquier mutación en uno de los dos alelos de un gen puede ser transmitida en el 50% de los casos; *b)* si la mutación es transmitida por un varón a su descendencia, los hijos presentarán un fenotipo AHO pero sin alteraciones hormonales, es decir, presentarán un cuadro de seudoseudohipoparatiroidismo, y *c)* sin embargo, si es una mujer la que transmite la mutación, la descendencia presentará seudohipoparatiroidismo (es decir, fenotipo de Albright en presencia de alteraciones hormonales como PTH, TSH y gonadotropinas, etc.). Además, en una familia con PHP, en el caso de un paciente con PPHP, si es varón, en el 50% de los casos transmitirá la mutación que le produjo el PPHP, y los hijos que la hereden tendrán PPHP. Sin embargo, si el paciente con PPHP es una mujer, en el 50% de los casos transmitirá la mutación, y esos hijos que la hereden tendrán un PHP. Tenemos que tener presente que el fenómeno de inactivación fisiológica de un alelo *(imprinting)* es un proceso dinámico en la transmisión a las generaciones siguientes y en función de quién lo transmita, sea el progenitor varón o mujer, irá inactivándose o activándose en las distintas generaciones.

Seudohipoparatiroidismo tipo Ib (PHP-Ib)

La resistencia a PTH aislada, sin AHO, es referida como PHP-Ib[3]. Algunos casos de PHP-Ib también presentan resistencia moderada a la TSH, pero no suelen presentar resistencia a otras hormonas[32,33]. Desde el punto de vista clínico podríamos diferenciar dos tipos de PHP-Ib, aquellos con un patrón de herencia autosómica dominante (AD-PHP-Ib), con PHP-Ib en varias generaciones, y otros PHP-Ib esporádicos (casos aislados en una familia). A diferencia de los pacientes con PHP-Ia y PPHP, los pacientes con PHP-Ib presentan actividad normal de Gsα en células de sangre y fibroblastos y, por lo tanto, se esperaba que el defecto molecular estuviese causado por defectos en otro gen distinto de *GNAS*[34]. Sin embargo, en una búsqueda a lo largo de todo el genoma en pacientes con PHP-Ib se ha observado que esta afección también está asociada al locus GNAS[8,35]. En los casos con patrón AD-PHP-Ib, si bien la secuenciación del gen *GNAS* no mostró ninguna alteración, la mayoría de los pacientes presentaron pérdida en la metilación (con la consecuente pérdida del *imprinting* o de la inactivación de uno de los dos alelos) de forma exclusiva del exón A/B. Por el contrario, los casos esporádicos de PHP-Ib (sin historia familiar) presentaban un trastorno de la metilación más amplio, que afectaba, además del exón A/B, a los otros exones alternativos (XLαs, NESP55)[8,34,36] (véase información anterior sobre la estructura del locus).

Varios estudios han demostrado que los pacientes con AD-PHP-Ib, portadores de la pérdida de metilación aislada para el exón A/B presentan, asimismo, una deleción de 3 kb o 4,4 kb en el gen *STX16*[36-38]. Estos hallazgos indican que posiblemente en esta región delecionada hay un elemento regulador del *imprinting,* necesario para el mantenimiento de la correcta

metilación del exón A/B. En las formas esporádicas, en las que la pérdida de metilación es más amplia, no se han detectado deleciones de elementos que regulen el defecto de *imprinting.* No obstante, es posible que haya otros elementos reguladores en esta región, ya que en dos familias con PHP-Ib, en las que se detectó una pérdida de metilación más amplia, se han encontrado deleciones en un área que incluye el exón NESP55 y el exón antisentido NESPas[14].

En cuanto a la patogenia, la pérdida del *imprinting* conllevaría un aumento de transcripción de dicha región, debido a que el alelo materno que normalmente está metilado deja de estarlo, lo que repercute de alguna forma en la correcta transcripción de *GNAS* (y de la proteína Gsα)[3].

Estudios genéticos recientes de nuestro grupo han identificado que pacientes con diagnóstico clínico de PHP-Ia presentan alteraciones genéticas similares a los pacientes con AD-PHP-Ib (trastornos en la metilación, en vez de mutaciones puntuales)[39]. Estos hallazgos han sido corroborados por grupos independientes[40], por lo que se puede hablar de un solapamiento molecular de ambos diagnósticos clínicos.

En resumen, podríamos decir que en los pacientes con seudohipoparatiroidismo tipo Ib o en aquellos que no tienen alteraciones en la secuencia las alteraciones en el patrón de metilación, y consecuentemente la pérdida de *imprinting,* pueden ser las causas del cuadro clínico. Estas alteraciones pueden ser:

– Pérdida aislada en la metilación del exón A/B materno. En algunas familias la pérdida de metilación en este exón se ve acompañada de una deleción en la región del gen *STX16* que se hereda de la madre.

– Pérdida en la metilación combinada del exón A/B y de XL1αs. Unas pocas familias con esta pérdida de metilación combinada han presentado una deleción (también heredada de la madre) en la región de *NESP55* y *NESPas.*

En un PHP por pérdida de metilación, de cara al consejo genético, podríamos indicar que cuando ésta se relaciona con una deleción de STX16 o NESP55 hay un 50% de riesgo de pérdida de metilación en la generación siguiente (debido a que en el 50% de los casos se transmitirá la deleción), siempre que la deleción se transmita en el alelo materno (el alelo materno normalmente está metilado y, en este caso, al transmitirse la deleción, se transmite sin metilación, o sea, hay doble carga). Por el contrario, si la deleción la transmite el padre, como esa región en el alelo paterno está normalmente sin metilar, no hay cambios en la metilación con respecto a la normalidad (el alelo paterno está sin metilar y el materno está metilado). No obstante, sí que puede tener consecuencias en generaciones siguientes, en las que siempre el porcentaje de riesgo de transmisión de deleciones será del 50% y tendrá relación con pérdida de *imprinting* cada vez que sea transmitida por mujeres.

En algunos casos, en los que hay pérdida de metilación del exón A/B o de la forma combinada exón A/B más XLαs y no se detectan las deleciones descritas, el consejo genético no puede definirse. En este caso no podemos precisar el riesgo de transmisión de la enfermedad, sólo podemos decir que la enfermedad, en el individuo estudiado, está causada por la pérdida de metilación, pero el riesgo en las generaciones siguientes es incierto.

En definitiva, podemos decir que la genética relacionada con el seudohipoparatiroidismo tipo I puede incluir, como hemos visto, alteraciones en la secuenciación del gen *GNAS* o en los patrones de metilación de los exones alternativos. Es importante tener siempre bien presente que esta región está sometida al fenómeno de *imprinting* de cara al correcto diagnóstico del paciente y de sus familiares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kinard RE, Walton JE, Buckwalter JA. Pseudohypoparathyroidism: report on a family with four affected sisters. Arch Intern Med. 1979;139:204-7.
2. Levine MA, Downs RW Jr, Moses AM, Breslau NA, Marx SJ, Lasker RD, et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. Am J Med. 1983;74:545-56.
3. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. Endocr Rev. 2001;22:675-705.
4. Mantovani G, Maghnie M, Weber G, De Menis E, Brunelli V, Cappa M, et al. Growth hormone-releasing hormone resistance in pseudohypoparathyroidism type Ia: new evidence for imprinting of the Gs alpha gene. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:4070-4.
5. Wemeau JL, Balavoine AS, Ladsous M, Velayoudom-Cephise FL, Vlaeminck-Guillem V. Multihormonal resistance to parathyroid hormone, thyroid stimulating hormone, and other hormonal and neurosensory stimuli in patients with pseudohypoparathyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;19 Suppl 2:653-61.
6. Gejman PV, Weinstein LS, Martinez M, Spiegel AM, Cao Q, Hsieh WT, et al. Genetic mapping of the Gs-alpha subunit gene (GNAS1) to the distal long arm of chromosome 20 using a polymorphism detected by denaturing gradient gel electrophoresis. Genomics. 1991;9:782-3.
7. Ishikawa Y, Bianchi C, Nadal-Ginard B, Homcy CJ. Alternative promoter and 5' exon generate a novel Gs alpha mRNA. J Biol Chem. 1990;265:8458-62.
8. Liu J, Litman D, Rosenberg MJ, Yu S, Biesecker LG, Weinstein LS. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type IB. J Clin Invest. 2000;106:1167-74.
9. Hayward BE, Moran V, Strain L, Bonthron DT. Bidirectional imprinting of a single gene: GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:15475-80.
10. Kehlenbach RH, Matthey J, Huttner WB. XL alpha s is a new type of G protein. Nature. 1994;372:804-9.
11. Latham KE. Stage-specific and cell type-specific aspects of genomic imprinting effects in mammals. Differentiation. 1995;59:269-82.
12. Solter D. Imprinting. Int J Dev Biol. 1998;42:951-4.

13. Mantovani G, Ballare E, Giammona E, Beck-Peccoz P, Spada A. The Gsalpha gene: predominant maternal origin of transcription in human thyroid gland and gonads. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4736-40.
14. Bastepe M, Frohlich LF, Linglart A, Abu-Zahra HS, Tojo K, Ward LM, et al. Deletion of the NESP55 differentially methylated region causes loss of maternal GNAS imprints and pseudohypoparathyroidism type Ib. Nat Genet. 2005;37:25-7.
15. Hayward BE, Bonthron DT. An imprinted antisense transcript at the human GNAS1 locus. Hum Mol Genet. 2000;9:835-41.
16. Marguet C, Mallet E, Basuyau JP, Martin D, Leroy M, Brunelle P. Clinical and biological heterogeneity in pseudohypoparathyroidism syndrome. Results of a multicenter study. Horm Res. 1997;48:120-30.
17. Weinstein LS, Yu S. The role of genomic imprinting of Galpha in the pathogenesis of Albright hereditary osteodystrophy. Trends Endocrinol Metab. 1999;10:81-5.
18. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohypoparathyroidsm- an example of "Seabright syndrome". Endocrinology. 1942;30:922-32.
19. Weinstein LS. Albright hereditary osteodystrophy, pseudohypoparathyroidism, and Gs deficiency. Totowa: Humana Press; 1998. p. 23-56.
20. Patten JL, Johns DR, Valle D, Eil C, Gruppuso PA, Steele G, et al. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. N Engl J Med. 1990;322:1412-9.
21. Aldred MA, Trembath RC. Activating and inactivating mutations in the human GNAS1 gene. Hum Mutat. 2000;16:183-9.
22. Ahrens W, Hiort O, Staedt P, Kirschner T, Marschke C, Kruse K. Analysis of the GNAS1 gene in Albright's hereditary osteodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4630-4.
23. De Sanctis L, Romagnolo D, Olivero M, Buzi F, Maghnie M, Scire G, et al. Molecular analysis of the GNAS1 gene for the correct diagnosis of Albright hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism. Pediatr Res. 2003;53:749-55.
24. Rickard SJ, Wilson LC. Analysis of GNAS1 and overlapping transcripts identifies the parental origin of mutations in patients with sporadic Albright hereditary osteodystrophy and reveals a model system in which to observe the effects of splicing mutations on translated and untranslated messenger RNA. Am J Hum Genet. 2003;72:961-74.
25. Aldred MA. Genetics of pseudohypoparathyroidism types Ia and Ic. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;19 Suppl 2:635-40.
26. Thiele S, Werner R, Ahrens W, Hoppe U, Marschke C, Staedt P, et al. A disruptive mutation in exon 3 of the GNAS gene with albright hereditary osteodystrophy, normocalcemic pseudohypoparathyroidism, and selective long transcript variant Gsalpha-L deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:1764-8.
27. Fernandez-Rebollo E, Barrio R, Perez-Nanclares G, Carcavilla A, Garin I, Castano L, et al. New mutation type in pseudohypoparathyroidism type Ia. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69:705-12.
28. Aldred MA, Aftimos S, Hall C, Waters KS, Thakker RV, Trembath RC, et al. Constitutional deletion of chromosome 20q in two patients affected with Albright hereditary osteodystrophy. Am J Med Genet. 2002;113:167-72.
29. Davies SJ, Hughes HE. Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. J Med Genet. 1993;30:101-3.
30. Wilson LC, Oude Luttikhuis ME, Clayton PT, Fraser WD, Trembath RC. Parental origin of Gs alpha gene mutations in Albright's hereditary osteodystrophy. J Med Genet. 1994;31:835-9.
31. Linglart A, Carel JC, Garabedian M, Le T, Mallet E, Kottler ML. GNAS1 lesions in pseudohypoparathyroidism Ia and Ic: genotype phenotype relationship and evidence of the maternal transmission of the hormonal resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:189-97.
32. Bastepe M, Lane AH, Juppner H. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 20q —and the resulting changes in GNAS1 methylation —as a plausible cause of pseudohypoparathyroidism. Am J Hum Genet. 2001;68:1283-9.
33. Liu J, Erlichman B, Weinstein LS. The stimulatory G protein alpha-subunit Gs alpha is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types 1A and 1B. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:4336-41.
34. Bastepe M, Pincus JE, Sugimoto T, Tojo K, Kanatani M, Azuma Y, et al. Positional dissociation between the genetic mutation responsible for pseudohypoparathyroidism type Ib and the associated methylation defect at exon A/B: evidence for a long-range regulatory element within the imprinted GNAS1 locus. Hum Mol Genet. 2001;10:1231-41.
35. Juppner H, Schipani E, Bastepe M, Cole DE, Lawson ML, Mannstadt M, et al. The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type Ib is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:11798-803.
36. Liu J, Nealon JG, Weinstein LS. Distinct patterns of abnormal GNAS imprinting in familial and sporadic pseudohypoparathyroidism type IB. Hum Mol Genet. 2005;14:95-102.
37. Bastepe M, Frohlich LF, Hendy GN, Indridason OS, Josse RG, Koshiyama H, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. J Clin Invest. 2003;112:1255-63.
38. Linglart A, Gensure RC, Olney RC, Juppner H, Bastepe M. A novel STX16 deletion in autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib redefines the boundaries of a cis-acting imprinting control element of GNAS. Am J Hum Genet. 2005;76:804-14.
39. De Nanclares GP, Fernandez-Rebollo E, Santin I, Garcia-Cuartero B, Gaztambide S, Menendez E, et al. Epigenetic defects of GNAS in patients with pseudohypoparathyroidism and mild features of Albright's hereditary osteodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:2370-3.
40. Mariot V, Maupetit-Mehouas S, Sinding C, Kottler ML, Linglart A. A maternal epimutation of GNAS leads to Albright osteodystrophy and PTH resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:661-5.