

Fuller Albright e la resistenza al paratormone

Roberto Toni

Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma; Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center - Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

La più antica evidenza di resistenza ormonale connessa a displasia ossea riguarda lo scheletro di un ragazzo di circa 17 anni, trovato nel 1963 in Calabria, in una sepoltura del Paleolitico superiore (10.000 anni), caratterizzato da bassa statura (100-130 cm), ridotta lunghezza diafisaria e curvatura di radio, ulna e femore, supposto brachimetafalangismo e brachi-/macrocefalia con ipertrofia delle bozze frontali e parietali, depressione della radice nasale (Figura 1A-C) (1). Numerosi dismorfismi di questo fenotipo, attribuito a displasia acromesomelica (DA) tipo Maroteaux, disordine autosomico recessivo (OMIM 602875) da mutazione inattivante del recettore B del peptide natriuretico C (prodotto dall'endotelio e dai macrofagi) (Figura 1D-E), sono rintracciabili anche in 3 pazienti (2 ragazze, 1 bambino) descritti nel 1942 dall'endocrinologo americano Fuller Albright presso il Massachusetts General Hospital di Boston (2). In tali soggetti bassa statura, brachimetafalangismo, brachicefalia, ispessimento dei tavolati cranici, facies con radice nasale depressa si associavano a moderata obesità, ipoplasia e ritenzione dentale e, variabilmente, calcificazioni sottocutanee (esostosi), cerebrali, ritardo mentale (Figura 1F-M). Albright venne a conoscenza del primo caso

in relazione all'inusuale densità ossea cranica, che suggeriva la presenza di ipoparatiroidismo idiopatico (ipoPTHi), sospettato anche negli altri due per analogia fenotipica e presenza di aspetti convulsivo-tetani (epilessia, spasmo carpo-pedale, laringospasmo, positività dei segni di Chvostek e Trousseau), confermato in tutti da ipocalcemia e iperfosfatemia. Albright aveva iniziato ad interessarsi di paratiroidi ed equilibrio calcio (Ca)/fosfato (P) nel 1928-29, frequentando per un anno il laboratorio del patologo austriaco Jacob Erdheim che, per primo, aveva descritto, nel 1907, iperplasia paratiroidea compensatoria (iperparatiroidismo 2°) in 3 casi di osteomalacia e, tra il 1906 e il 1911, instabilità e decalcificazione degli incisivi nel ratto paratiroidectomizzato. Nel 1929 Albright, studiando un caso di ipoPTHi, aveva introdotto l'ipotesi che l'azione dell'estratto paratiroideo (ottenuto per la prima volta nel 1924 da A.H. Manson e nel 1925 da J.B. Collip) fosse "ribaltare" ("upset") l'equilibrio Ca/P nel sangue, in modo da indurre fosfaturia, riduzione della concentrazione serica di P calcico e sua mobilizzazione compensatoria dall'osso (3). Sebbene in seguito sia stato dimostrato che l'estratto paratiroideo, contenente paratormone (PTH, isolato per la prima volta nel 1950 da G.D.

Aurbach), induceva ipercalcemia per azione diretta sull'osso, indipendentemente dal rene, Albright ne utilizzò l'effetto fosfaturico (che sappiamo, oggi, da inibizione del PTH sul trasportatore 2 sodio - P nel tubulo prossimale) per supportare la diagnosi di ipoPTHi nei 3 casi del 1942. Tuttavia, a differenza dell'ipoPTHi, in questi 3 pazienti egli non ottenne alcuna variazione dell'equilibrio Ca/P, né mediante dosi elevate di estratto paratiroideo né di un analogo della vitamina D (didrotachisterolo o A.T. 10 - preparato antitetano n. 10), che nel 1938 aveva osservato indurre effetto fosfaturico in 3 soggetti ipoparatiroidi (verosimilmente da aumentato assorbimento intestinale di fosfati e fosfaturia per rilascio osseo di FGF23) (Figura 1N). La conclusione fu che si trattasse di resistenza all'azione del PTH, definita pseudo-ipoPTH. L'idea di resistenza al PTH era stata anticipata, nel 1936, dall'evidenza di sua tachifilassi nel cane (Taylor *N et al, Brit J Exper Path* 17, 104) e adombrata da Albright nel 1937, descrivendo un caso di rachitismo resistente alla vitamina D, nel quale sottolineava l'inabilità del PTH esogeno di incrementare la calcemia in presenza di aumento compensatorio del PTH endogeno (4). Per altro, nel lavoro del 1942, Albright introdusse il convincimento che la resistenza

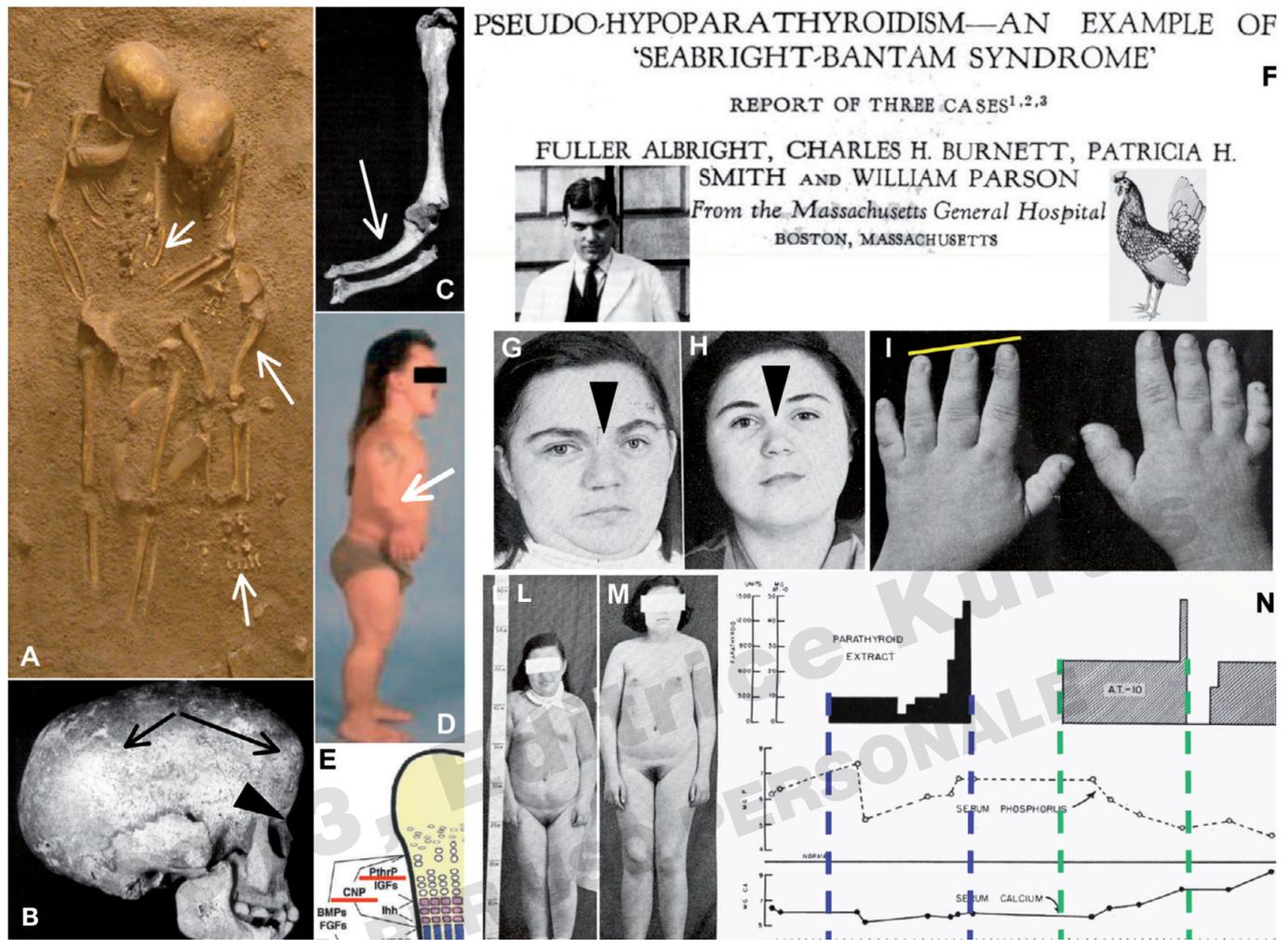


Figura 1 - A) Calco di scheletro maschile con displasia acromesomelica (DA) tipo Maroteaux (a dx), ritrovato nel 1963 presso Riparo del Romito, Cosenza (cortesia del Prof. Giacomo Giacobini, Università di Torino). Si noti dismorfismo dell'avambraccio, possibile rachitismo femorale, brachidattilia al piede (freccie bianche); B) il cranio aveva bozze frontali e parietali ipertrofiche (freccie nere) e depressione della radice nasale (triangolo nero); C) l'avambraccio, ulna e radio corti e curvi (*Am J Phys Anthropol* 75, 549, 1988) producenti D) la morfologia acromelica tipica dell'adulto (freccia) dovuta a E) inattivazione del recettore per (in rosso) il peptide natriuretico C (CPN) a livello della cartilagine di coniugazione, dove agisce anche (in rosso) il PTH (*Am J Hum Genet* 75, 27, 2004); F) frontespizio del lavoro del 1942, foto di Albright e disegno del gallo Sebright; G -H) casi n. 1 (28 anni) e 2 (12 anni): si noti la depressione della radice nasale che, insieme alla rotondità del viso, produce la facies tipica di questi pazienti, definita da Albright "sorriso caratteristico"; I) caso 1: brachidattilia di 1°, 3°-5° dito, evidenziata da obliquità medio-laterale della linea gialla; L-M) casi 1 e 2: bassa statura e obesità. Il caso 1 era oligomenorrico dal menarca ed entrambi i casi mostravano riduzione del metabolismo basale (fino a -14%), suggerendo resistenza a gonadotropine, GHRH, catecolamine, TSH (forma Ia, da mutazione inattivante materna); N) caso 1: assenza di effetto dell'estratto paratiroidico (equivalente a 60-350 U PTH/die per circa 15 giorni, *Bull Johns Hopkins Hosp* 55, 296, 1934), con mantenimento di ipocalcemia e iperfosfatemia (tra le linee blu) e azione fosfaturica (riduzione del fosfato ematico) di 25 mg/die di di-idrotachisterolo (equivalente a circa 30.000 UI/die di D2) somministrato per circa 15 giorni (tra le linee verdi).

ormonale fosse comune nell'Uomo, accennando a possibili esempi inerenti GH, ormoni tiroidei, estrogeni, androgeni. Paragonò, pertanto, lo pseudo-ipoPTH alla mancata deter-

minazione fenotipica del sesso nel gallo nano Sebright, dal nome dell'allevatore inglese Sir John Sebright (frainteso come "Seabright"), che selezionò la razza nel 1800, tramite

incroci con polli Bantam delle Isole indonesiane della Sonda. Questo volatile, pur avendo testicoli e soma maschile nella norma, presenta un piumaggio femminile, che Albright

suppose dovuto a resistenza cutanea agli androgeni (in realtà dipendente da eccessiva conversione dermica del testosterone a estradiolo) (Figura 1F). Nel 1952, poi, Albright descrisse una paziente con gli stessi

dismorfismi ossei e costituzionali osservati nel 1942 (Figura 2A-G) ma con bilancio Ca/P normale. Per questa condizione Albright coniò il termine pseudo-pseudoipoPTH, riteneendolo un caso privo di resistenza

al PTH e ipotizzando (correttamente) una base genetica per l'osteodisplasia (5). Oggi sappiamo che il fenotipo di base (osteodistrofia ereditaria di Albright) può includere ipertelorismo, ridotta distanza inter-

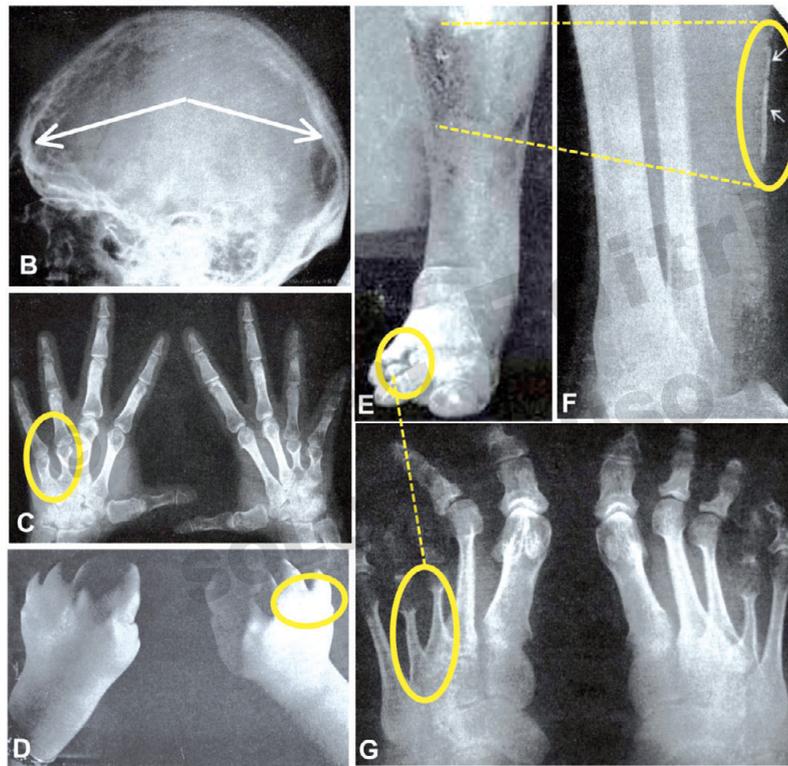
A PSEUDO-PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM*

BY FULLER ALBRIGHT

AND (By Invitation)

ANNE P. FORBES AND PHILIP H. HENNEMAN**

(From the Medical Service of the Massachusetts General Hospital and the Department of Medicine of the Harvard Medical School.)



Chase LR, et al,
 JCI 48, 1832, 1969

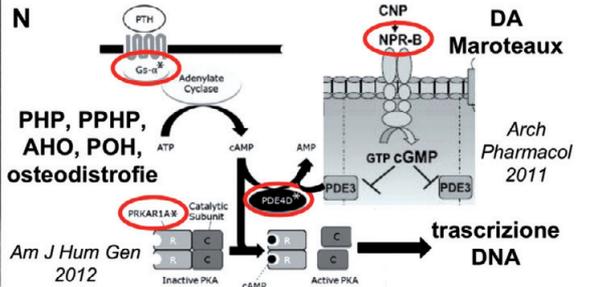
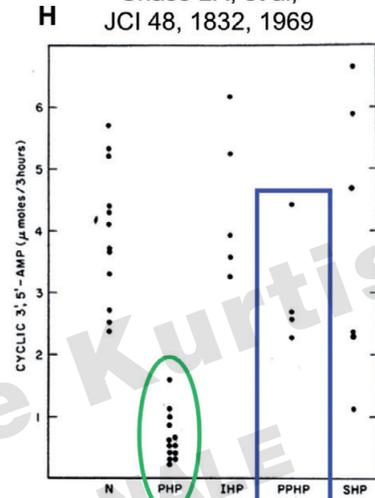


Figura 2 - A) Frontespizio del lavoro del 1952; B) caso MGH 759412 (donna, 21 anni), con bassa statura (160 cm), obesità (BMI = 30) e ispessimento (freccie) dei tavolati cranici (iperostosi interna); C) brachimetafalangismo (cerchio) al 4° e 5° dito; D) assenza di nocche (cerchio) da accorciamento metacarpale; E) lesioni cutanee pretibiali (linee tratteggiate) e brachidattilia al 3° - 4° dito (cerchio), corrispondenti in F) ad esostosi sottocutanea (cerchio) e in G) ad accorciamento metatarsale (cerchio). Questo caso, normocalcemico e -fosfatemico, era oligomenorrico dal menarca e non rispondeva all'estratto paratiroideo. Sebbene presentasse ipertensione nefrovascolare e sclerosi glomerulare, in grado di ridurre la sensibilità al PTH, non si può escludere fosse, in realtà, una forma normocalcemica Ia. Albright parlò anche di un caso (non descritto) con resistenza al PTH senza osteodistrofia, che suggerirebbe il tipo Ib (disregolazione epigenetica); H) prima dimostrazione di riduzione della secrezione urinaria di AMPc sotto stimolo di PTH in corso di pseudo-ipoPTH (PHP, cerchio verde) e normale risposta nello pseudo-pseudoipoPTH (PPHP, rettangolo blu, da mutazione inattivante paterna), sovrapponibile ai controlli (N) e ai pazienti ipoPTHi (IHP) e chirurgici (SHP); I, L) brachidattilia in corso di osteodistrofie e M) DA tipo Maroteaux; N) schema che mostra le mutazioni (cerchio rosso) nella via molecolare basata sull'AMPc, comune alle varie forme di resistenza al PTH (PHP, PPHP, AHO, POH), osteodistrofie (inattivazione di PRKAR1A e PDE4D) e DA di Maroteaux (inattivazione di NPR-B).

vertebrale, cataratta, opacità lenticolari, deficit uditivo/olfattivo, rachitismo, osteite fibrosa cistica. Dipende da mutazione germinale, inattivante il gene per la subunità stimolatoria α delle G proteine (GNAS1 - allele 20.q13.2/3) che, a seconda della trasmissione parentale, coinvolge i recettori di PTH e calcitonina (rene, osso), β -adrenergico (adipe), TSH (tiroide), gonadotropine (ovaio), GHRH (ipofisi). Ne segue ridotta trasmissione intracellulare da AMPc (Figura 2H), cui è ascrivibile resi-

stenza ormonale multipla. Dismorfismi analoghi, rintracciabili in osteodisplasie acromeliche come le osteodistrofie (OMIN 101800) e la DA tipo Maroteaux (Figura 2I-M), riconoscono una base molecolare comune (Figura 2N).

Bibliografia

1. Frayer D W, Hortn WH, Macchiarelli R, Mussi M 1987 Dwarfism in an adolescent from the italian upper palaeolithic. Nature 330:60-62.
2. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W 1942 Pseudo-hypoparathyroidism - an example of 'Seabright-Bantam Syndrome'. Report of three cases. Endocrinology 30:922-932.
3. Albright F, Ellworth R 1929 Studies on the physiology of the parathyroid glands. I. Calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism. JCI 7:183-201.
4. Albright T, Butler AM, Bloomberg E 1937 Rickets resistant to vitamin D therapy. Am J Dis Child 54:529-547.
5. Albright F, Forbes AP, Henneman PH 1952 Pseudopseudohypoparathyroidism. Trans Assoc Am Physicians 65:337-350.

© 2013, Editrice Kurtis
SOLO PER USO PERSONALE