



Región de Murcia
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,
Farmacia e Investigación Sanitaria



IER - 2302

Informe breve sobre Enfermedades Raras

Pseudohipoparatiroidismo

Noviembre 2023

Puede acceder a información relacionada en www.murciasalud.es/sier.
Si desea suscribirse a otros documentos de la serie, solicítelo por correo electrónico a sier@listas.carm.es.



Pseudohipoparatiroidismo. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2302.

FUENTES DE INFORMACIÓN:

Bases de datos de discapacidad y dependencia. Instituto Murciano de Acción Social (IMAS)
Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca.
Registro Regional del CMBD. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de
Planificación, Farmacia e Investigación Sanitaria. Consejería de Salud. Murcia.
Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca.

EDITA:

SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Farmacia
e Investigación Sanitaria. Consejería de Salud. Región de Murcia. sier@listas.carm.es

CITA RECOMENDADA:

Pseudohipoparatiroidismo. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2302. Sistema de Información
sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERm). Murcia: Consejería de Salud; 2023.

AGRADECIMIENTOS:

A los profesionales que han aportado, directamente o a través de las diferentes fuentes de
información, los datos necesarios para la elaboración de este documento técnico.



Resumen

Introducción: El Pseudohipoparatiroidismo (PHP) (ORPHA: 97593) constituye un grupo heterogéneo de trastornos endocrinos raros causado por alteraciones del gen *GNAS* que codifica la subunidad alfa de la proteína G. Su prevalencia estimada oscila entre 0,3 y 1,2 casos por cada 100.000 habitantes y se caracteriza por resistencia a la acción de la hormona paratiroidea (PTH). El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de afectados por esta enfermedad en la Región de Murcia (RM) y conocer sus principales características demográficas, genéticas y clínicas, así como el grado de discapacidad y dependencia.

Métodos: Se realiza un estudio descriptivo a partir de los datos del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). La población de estudio comprende las personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de Pseudohipoparatiroidismo (código 275.49 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica o código E20.1 de la CIE10-ES) a 31 de diciembre del año 2021. Se excluyen del estudio aquellos que a esta fecha hayan fallecido o no residan en la RM. Se revisa la historia clínica electrónica de los pacientes para la confirmación del diagnóstico y para completar la información de las variables de interés.

Resultados: El número de personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de PHP es de 12 (tasa de prevalencia de 0,78 casos por 100.000 habitantes), estando representados ambos sexos por igual. La edad media de los pacientes es de 31,5 años y en el momento de la detección de la enfermedad de 20,5 años. Se obtuvo información genética 9 casos (75%) correspondiéndose 4 de ellos a mutaciones *de novo*. Las manifestaciones clínicas más comunes son la resistencia a TSH (83,3%), discapacidad intelectual o retraso madurativo (66,7%) y osificaciones subcutáneas (50,0%). Por último, el 75,0% de los casos analizados tienen reconocida la situación de discapacidad y el 33,3% algún grado de dependencia.



Contenido

1. Introducción	1
2. Metodología	2
3. Resultados	3
3.1. Prevalencia. Subtipos. Análisis por sexo y edad.	3
3.2. Historia familiar e información genética.	3
3.3. Manifestaciones clínicas frecuentes	3
3.4. Grado de discapacidad y dependencia reconocida.	4
3.5. Fuentes de información.	5
4. Discusión.....	6
5. Bibliografía.....	77

Abreviaturas

CIE9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica

CIE10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica. Edición Española. 2ª edición

CREM: Centro Regional de Estadística de Murcia

DE: Desviación Estándar

ER: Enfermedad/es Rara/s

OHA: Osteodistrofia hereditaria de Albright

PHP: Pseudohipoparatiroidismo

PHP-1a: Pseudohipoparatiroidismo 1a

PHP-1b: Pseudohipoparatiroidismo 1b

PHP-1c: Pseudohipoparatiroidismo 1c

PHP-2: Pseudohipoparatiroidismo 2

PPHP: Pseudopseudohipoparatiroidismo

PTH: Hormona paratiroidea

RM: Región de Murcia

SIERrm: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia



1. Introducción

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) (ORPHA:97593) es un grupo de trastornos endocrinos infrecuentes, que se caracterizan por la resistencia a la acción de la hormona paratiroidea (PTH) en el túbulo renal proximal, afectando la excreción de fosfato y la síntesis de calcitriol. Se manifiesta bioquímicamente por hipocalcemia, hiperfosfatemia y PTH elevada con función renal normal y/o hipomagnesemia¹.

El PHP está causado por variantes patogénicas del gen *GNAS* que codifica la subunidad alfa de la proteína G (G_{α}). La proteína G media la acción de hormonas como PTH, TSH, gonadotropinas y GHRH entre otras². Las alteraciones producidas en *GNAS* se transmiten con un patrón de herencia autosómico dominante bajo el fenómeno de impronta, aunque también pueden producirse *de novo*. Generan disminución de la expresión y/o función de la G_{α} , lo que se manifiesta clínicamente como osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) con o sin resistencia hormonal³

El PHP se divide en los siguientes trastornos: 1a (PHP-1a) (ORPHA:79443), 1b (PHP-1b) (ORPHA:94089), 1c (PHP-1c) (ORPHA:79444), pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) (ORPHA:79445) y tipo 2 (PHP-2) (ORPHA:94090)⁴. La prevalencia estimada de PHP a nivel mundial oscila entre 0,3 y 1,2 afectados por 100.000 habitantes^{5,6}, constituyendo el PHP-1a el más común con alrededor del 70% de los casos⁷.

La OHA es una manifestación clínica que se observa comúnmente en PHP-1a y PHP-1c. Se caracteriza por talla baja, obesidad, cara redonda, cuello corto y braquidactilia, además de osificaciones subcutáneas y retraso mental en la mayoría de los pacientes⁸. En el caso de PPHP solo se observa fenotipo de OHA sin manifestaciones bioquímicas de resistencia a PTH⁹. Por otra parte, los pacientes con PHP-1b presentan normalmente resistencia a la PTH y raramente tienen el fenotipo de Albright^{6,10}, mientras que en el PHP2 este fenotipo no se describe¹⁰.

Dada la inespecificidad y variabilidad fenotípica de las características clínicas, se requiere de estudio genético para confirmar el diagnóstico⁶.

El tratamiento de PHP consiste en la regulación del metabolismo fosfocálcico mediante controles analíticos y suplementos de calcio y 25-OH-vitamina D, y por otro lado el control del hipotiroidismo, hipogonadismo y talla baja con suplementos hormonales. No existen tratamientos específicos para las manifestaciones de OHA. Pacientes con osificaciones pequeñas se podrían beneficiar con el uso de anti-inflamatorios no esteroideos, tiosulfatos o bisfosfonatos y las osificaciones subcutáneas más grandes pueden ser extirpadas. Así también, una vez establecido el diagnóstico se recomienda iniciar medidas dietéticas y de estilo de vida para prevenir la obesidad, así como programas de atención temprana para reforzar las funciones cognitivas⁶.

En el seguimiento de pacientes con PHP se deben tener en cuenta complicaciones a largo plazo, entre las que destacan las cataratas, calcificaciones del SNC, hiperparatiroidismo secundario y resistencia a la insulina y SAOS asociadas a la obesidad, aunque la frecuencia de estas complicaciones es mayor en pacientes con PHP1a y PHP1c que en PPHP¹¹.

Este informe tiene como objetivo conocer la prevalencia y principales características demográficas, genéticas y clínicas de aquellas personas diagnosticadas de PHP en la RM, así como la discapacidad y dependencia reconocida a partir de los datos del Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm).



2. Metodología

Fecha de estudio / fecha de prevalencia: 31/12/2021

Población de estudio: Personas registradas en el SIERRm con un diagnóstico confirmado de Pseudohipoparatiroidismo (código 275.49 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica -CIE9MC-, código E20.1 de la 10ª revisión en español-CIE10-ES-, ORPHA 97593, SNOMED 58976002)^{12,13}, y cuya fecha de detección de la enfermedad sea igual o anterior al 31 de diciembre del 2021.

Criterios de exclusión: Personas fallecidas o no residentes en la RM en la fecha de estudio.

Funcionamiento del SIERRm: Constituye un registro de base poblacional sobre enfermedades raras (ER) en la RM. Entre sus objetivos está estimar la magnitud de personas con alguna de estas enfermedades, su distribución espacio-temporal, así como conocer el impacto que tienen en su calidad de vida.

Para la detección de casos sospechosos, el SIERRm cuenta con 50 fuentes de información y un listado de códigos de la CIE9-MC (hasta el año 2016) y sus equivalentes en códigos CIE10-ES (a partir del 1 de enero de 2016). Las fuentes que aportan información específicamente para este análisis se recogen en el apartado de resultados.

Tras la incorporación de los casos sospechosos, éstos se someten a un proceso de validación a partir de la revisión de la historia clínica electrónica del paciente, en el que la ER puede ser descartada o confirmada. Para este informe, la revisión de la historia clínica permitió tanto la confirmación del diagnóstico como completar algunas de las variables de análisis.

Variables de análisis: Sexo, edad (en el momento de la detección de la enfermedad y a 31 de diciembre de 2021), país de nacimiento, antecedentes familiares de la enfermedad, patrón de herencia, manifestaciones clínicas hasta la fecha de prevalencia, porcentaje y grado de discapacidad y dependencia reconocida a la fecha de estudio, y fuentes de información que incorporan los casos.

Discapacidad y dependencia: Consideramos discapacidad reconocida cuando la valoración efectuada alcanza un resultado igual o superior al 33%^{14,15}, diferenciando entre grado 3 (del 33% al 64%), grado 4 (entre el 65% y el 74%) y grado 5 (\geq al 75%). Para la dependencia, se considera reconocida dicha situación cuando el resultado de la valoración es de grado 1 (dependencia moderada), grado 2 (dependencia severa), o grado 3 (gran dependencia)¹⁶.

Análisis estadístico: Las diferencias de promedios de variables numéricas continuas se evalúan con la prueba U de Mann-Whitney, siendo significativa una $p < 0.05$. Para el cálculo de las tasas de prevalencia por 100.000 se ha utilizado la población a 1 de enero de 2022 del Padrón Municipal de Habitantes, publicado por el Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM)¹⁷. Para realizar los análisis se usa el paquete estadístico SPSS versión 25.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

3. Resultados

3.1. Prevalencia. Subtipos. Análisis por sexo y edad.

El número de afectados por PHP vivos y residentes en la Región a fecha de prevalencia es de 12, lo que supone una tasa de 0,78 casos por 100.000 habitantes. Existe el mismo número de casos en ambos sexos, y el país de nacimiento de todos los afectados es España (Tabla 1).

Respecto a los diferentes trastornos, el 75,0% de los pacientes presentaba PHP-1a, el 16,7% PPHP y el 8,3% PHP-1b. No se detectó ningún caso de PHP-1c ni PHP-2.

La media de edad de los pacientes es de 31,5 años, 26,3 en hombres y 36,6 años en mujeres, sin diferencias significativas entre ambos ($p=0,394$). En el momento de la detección de la enfermedad fue de 20,5 años, 15,8 años en hombres y 25,5 en mujeres, sin diferencias significativas ($p=0,485$) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de las personas con diagnóstico de Pseudohipoparatiroidismo. Región de Murcia, 2021.

	Mujeres	Hombres	Total
Nº de casos (%)	6 (50,0)	6 (50,0)	12 (100,0)
Tasa de prevalencia por 100.000 hab.	0,79	0,78	0,78
País nacimiento España (%)	6 (100,0)	6 (100,0)	12 (100,0)
Edad (años) a la detección			
Media \pm DE	25,5 \pm 18,5	15,8 \pm 16,0	20,5 \pm 17,2
Mediana (25-75)	18,50 (11,8 – 42,8)	14,50 (1,5 – 28,5)	18,50 (5 – 34,8)
Edad (años) a 31/12/2021			
Media \pm DE	36,6 \pm 17,4	26,3 \pm 17,7	31,5 \pm 17,5
Mediana (25-75)	33,0 (22,8 – 49,8)	23,5 (12,5 – 41,8)	30,0 (16,8 – 42,5)

DE = Desviación estándar; 25-75=Percentil 25-75.

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.2. Historia familiar e información genética.

Existe constancia de historia familiar de PHP en 5 personas incluidas en el análisis. Además, se obtuvo información genética en el 75% de los casos ($n=9$). De éstos, 4 presentaban una alteración *de novo* y los otros 5 patrón de herencia de autosómico dominante.

3.3. Manifestaciones clínicas frecuentes

Las manifestaciones clínicas más comunes son la resistencia a TSH (83,3%), discapacidad intelectual o retraso madurativo (66,7%) y osificaciones subcutáneas (50,0%). Las menos comunes fueron la hipocalcemia y la anosmia, estando afectadas dos (16,7%) y una sola persona (8,3%) respectivamente (Tabla2).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas más frecuentes en las personas con Pseudohipoparatiroidismo. Región de Murcia, 2021.

Síntomas más frecuentes	Población afectada N (%)
Resistencia a hormonas	10 (83,3)
- TSH	10 (83,3)
- GH	4 (33,3)
- Gonadotropinas	4 (33,3)
OHA	10 (83,3)
- Braquidactilia	5 (41,7)
- Calcificaciones/ osificaciones	6 (50,0)
- Obesidad	2 (16,7)
Discapacidad intelectual/retraso madurativo	8 (66,7)
Hipocalcemia	2 (16,7)
Anosmia	1 (8,33)

Fuente: Historia clínica electrónica y SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Respecto a las posibles complicaciones, un 41,7% (n=5) presentaba calcificaciones intracraneales.

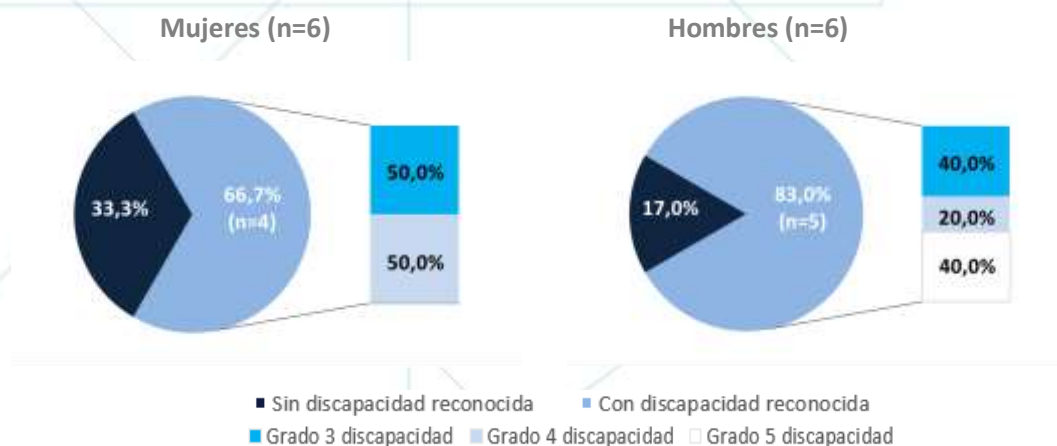
Cabe tener en cuenta que algunas de las cifras presentadas pueden estar infraestimadas por la falta de disponibilidad de dicha información en la historia clínica electrónica del paciente.

3.4. Grado de discapacidad y dependencia reconocida.

Del total de casos estudiados, el 75% tienen reconocimiento oficial de discapacidad. De ellos, el 44,4% presentan un grado 3 (entre el 33-64%), el 33,3% un grado 4 (entre el 65-74%) y el 22,2% el grado 5 o máximo de discapacidad ($\geq 75\%$).

Tal como muestra la figura 1, la proporción de personas con discapacidad reconocida y porcentaje de grados mayores (4 y 5) fueron mayores en hombres.

Figura 1. Porcentaje de personas con diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo con discapacidad reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2021.



Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

Respecto a la situación de dependencia, el 33,3% (n=4) disponen de reconocimiento oficial, correspondiéndose el 75% con un grado 2 o dependencia severa y el 25% con un grado 3 o gran dependencia.

Para la correcta interpretación de los datos expuestos en este apartado cabe tener en cuenta el hecho de que a la fecha de prevalencia la evolución de la enfermedad es diferente entre los pacientes. De igual manera, hay que tener cautela con la interpretación de los datos dado el reducido tamaño de la población estudiada. Además, en este trabajo no se ha discriminado en qué medida el grado de discapacidad y dependencia reconocida es atribuible a la ER a estudio.

3.5. Fuentes de información.

Las principales fuentes que aportan información sobre PHP se muestran en la tabla 3. Hay que señalar que un mismo caso puede ser notificado por varias fuentes (tabla 4), así como que existen otras que, aunque facilitan información de interés tales como el grado de discapacidad o bien ayudan en la validación (historia clínica electrónica), no incorporan casos sospechosos al registro.

Tabla 3. Aportación de casos por fuentes de información. Región de Murcia, 2021.

Fuente de información	Número de casos
Base de datos de Personas con Dependencia. Región de Murcia (BDPD) ¹	4
Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	4
Sección de Genética Médica (SGM). Hospital Virgen Arrixaca (HGVA)	5
Centro de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC). HGVA	2
Base de datos de Personas con Discapacidad Región de Murcia (BDPDI)	No incorpora casos, aporta información clínica
Historia clínica electrónica	No incorpora casos, aporta información clínica

¹ Incorporan casos y aportan información sobre dependencia reconocida

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

El 25% de los casos se han aportado por más de una fuente de información, mientras que 9 de las personas estudiadas se han incorporado por una sola de ellas (tabla 4).

Tabla 4. Aportación de casos por combinaciones de fuentes de información. Región de Murcia, 2021.

Nº de fuentes (Nº casos)	Nombre de la fuente de información (FI)	Nº de personas
1 (9 casos)	Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	3
	Base de datos de Personas con Discapacidad Región de Murcia (BDPDI)	2
	Sección de Genética Médica HCUVA (SGM)	3
	Centro de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC). HGVA	1
2 (3 casos)	CMBD y BDPDI	1
	SGM y BDPDI	1
	CBGC y SGM	1

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria



4. Discusión

El objetivo de este informe es proporcionar información sobre la situación de PHP en la RM mediante una descripción de las principales características y una aproximación a la calidad de vida de los afectados a partir de un registro de base poblacional como es el SIER_{RM}.

A 31 de diciembre de 2021, la prevalencia de PHP en la RM fue de 0,78/100.000 habitantes, encontrándose dentro del rango referido en la literatura disponible^{5,6}. Esta cifra es similar a la mundial estimada por Orphanet⁸, pero ligeramente superior a la cifra de 0,66/100.000 que presenta Italia¹⁸. Respecto al tipo de PHP, la proporción de PHP-1a se sitúa en el 75%, similar al porcentaje aportado por la literatura⁷.

En cuanto a la edad media al diagnóstico (20,5 años), fue algo mayor a lo publicado en otros trabajos, donde se sitúa en el rango entre los 13 y 17 años^{2,19}. No obstante, en algunos de los pacientes estudiados fue difícil conocer con exactitud la fecha de diagnóstico a partir de la información disponible en la historia clínica digital, seleccionándose en estos casos la primera fecha en la que constara. Este aspecto podría explicar, al menos en parte, estas diferencias sobre la edad a la detección de la enfermedad.

Coincidiendo con estudios anteriores²⁰⁻²², en el 75,0% de nuestra población se disponía de información sobre el tipo de alteración genética, siendo el 44,4% casos (n=4) *de novo*, una cifra que está dentro del rango que mencionan los estudios disponibles^{22,23}.

Por otro lado, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la resistencia a TSH, discapacidad intelectual o retraso del desarrollo, osificaciones subcutáneas y braquidactilia. En el caso de resistencia a TSH, los valores encontrados fueron similares a los publicados previamente²⁰. En cuanto al PHP- 1a, el porcentaje de los pacientes con discapacidad intelectual fue de 66,6%, inferior a lo aportados por otros estudios²⁴, mientras que aquellos con braquidactilia (22,2%) presentaron un dato inferior en más del 40% a lo descrito por Fernández-Rebolledo et al². Respecto a las complicaciones de PHP, las calcificaciones intracraneales se detectaron en 41,7% de los pacientes, una cifra inferior a la reflejada en la literatura⁴.

Cabe tener en cuenta que algunas de las cifras presentadas pueden estar infraestimadas según la disponibilidad de dicha información en la historia clínica electrónica del paciente.

Por último, también fue uno de objetivos de este trabajo analizar cómo influye la enfermedad en la calidad de vida de los diagnosticados por PHP. Para ello se ha realizado una aproximación a la evaluación de la calidad de vida a partir del grado de discapacidad y dependencia reconocido.

Según nuestros datos, el 75,0% de los pacientes estudiados tiene reconocimiento oficial de discapacidad, una cifra muy superior al 7,1% para población general a nivel nacional, o del 10,4% de la región en la última fecha para la que se dispone de esta información¹⁵. De igual manera, la cifra de dependencia en este informe (33,3%), está muy por encima de la dependencia en la población general que encontramos tanto a nivel nacional como a nivel regional, alrededor del 3% en ambos casos²⁵. Además, se observaron diferencias del grado de discapacidad reconocido según sexo.

No obstante, conviene interpretar estos datos con cautela por aspectos como el reducido tamaño de la población estudiada o que la evolución de la enfermedad es diferente entre los pacientes a fecha de prevalencia.



5. Bibliografía

1. Levin MA. An uptodate on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19(6): 443-451.
2. Fernández-Rebolledo E, Lecumberri B, Gaztambide S, Martínez-Indart L, Pérez de Nanclares G, Castaño L, et al. Endocrine profile and phenotype-(Epi) genotype correlations in Spanish patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (5): E996-E1006.
3. Turan S, Bastepe M. GNAS spectrum of disorders. *Curr Osteoporos Rep* 2015; 13: 146-58.
4. Lecumberri Santamaria B, Garin, I & Perez de Nanclares, G. Enfermedades de impronta. Guías de práctica clínica. [Internet]. 2015. 181 – 222. [Consultado 27/09/2023]. Disponible en: https://www.orpha.net/data/patho/Rev/es/Pseudohipoparatiroidismo_ES_es_REV_ORPHA97593.pdf
5. Nakamura, Y, Matsumoto, T, Tamakoshi, A, Kawamura, T, Seino, Y et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *Journal of Epidemiology*. 2000; 10(1): 29-33.
6. Takatani, R, Kubota, T, Minagawa, M, Inoue, D, Fukumoto, S, Ozono, K, & Nakamura, Y. Prevalence of pseudohypoparathyroidism and nonsurgical hypoparathyroidism in Japan in 2017: A nationwide survey. *J Epidemiol*. 2023 Nov 5;33(11):569-573.
7. Mantovani G, Linglart A, Garin I, Silve C, Elli FM, Perez de Nanclares G. Clinical utility gene card for: pseudohypoparathyroidism. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(6).
8. Matovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 3020-30.
9. Bastepe M, Juppner H. GNAS Locus and Pseudohypoparathyroidism. *Horm Res*. 2005; 63: 65-74.
10. Sarathi V, Wadhwa R. Albright Hereditary Osteodystrophy. 2023 Jun 26. In: StatPearls. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
11. Peña C, Pinochet C, Florenzano P, Mendoza C, Garfias C, Aracena M et al. Pseudohipoparatiroidismo de presentación tardía: reporte de dos casos. *Rev. méd. Chile*. 2018; 146(1): 116-121.
12. Orphanet: Pseudohipoparatiroidismo. [Internet]. INSERM; [Consultado 27/09/2023]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=es&Expert=97593
13. Snomed: Pseudohipoparatiroidismo [Internet]. [Consultado 30/09/2023]. Disponible en: <https://browser.ihtsdotools.org/?perspective=full&conceptId1=58976002&edition=MAIN/2023-10-01&release=&languages=en>
14. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia (BOE núm. 299, de 15/12/2006).
15. IMSERSO. Base Estatal de Datos de Personas con Valoración del Grado de Discapacidad (Informe a 31/12/2021). [Internet]. Subdirección de Planificación, ordenación y evaluación. Madrid. 22 de diciembre de 2022. [Consultado 02/10/2023]. Disponible en: https://imserso.es/documents/20123/146998/bdepcd_2021.pdf/d3557bcb-fb05-ec65-2572-d45911934038
16. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia (BOE núm. 299, de 15/12/2006).



17. Padrón Municipal de Habitantes 2022 [Internet]. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). [Consultado 27/09/2023]. Disponible en: https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_padron/Indice9.html
18. Del Sindaco G, Berkenou J, Pagnano A, Rothenbuhler A, Arosio M, Mantovani G, & Linglart A. Neonatal and early infancy features of patients with inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders/Pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Oct 18;108(11):2961-2969.
19. Linglart A, Levine, MA, & Jüppner, H. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2018; 47(4): 865–888.
20. Elli FM, deSanctis L, Ceoloni B, Barbieri AM, Bordogna P, Beck-Peccoz P, et al. Pseudohypoparathyroidism type 1a and pseudo-pseudohypoparathyroidism: the growing spectrum of GNAS inactivating mutations. *Hum. Mutat.* 2013; 34: 411–416.
21. Lemos MC, Thakker RV. GNAS mutations in Pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders. *Hum Mutat.* 2015; 36(1):11-9.
22. Vado, Y, Pereda, A, Manero-Azua, A, Spanish Network for Imprinting Disorders, & Perez de Nanclares, G. Frequency of de novo variants and parental mosaicism in families with inactivating PTH/PTHrP signaling disorder type 2. *Frontiers in endocrinology.* 2023; 13: 1055431.
23. Elli FM, Linglart A, Garin I, de Sanctis L, Bordogna P, Grybek V, et al. The prevalence of GNAS deficiency-related diseases in a large cohort of patients characterized by the EuroPHP network. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101:3657–3668.
24. Mouallem, M., Shaharabany, M., Weintrob, N., Shalitin, S., Nagelberg, N., Shapira, H., et al. Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type 1a, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of G α . *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2008; 68: 233–239.
25. IMSERSO. Información estadística del sistema para la autonomía y atención a la dependencia. Situación a 30 de junio de 2022. [Internet]. Ministerio de derechos sociales y agenda 2030. [Consultado 30/08/2022]. Disponible en: <https://imserso.es/documents/20123/173969/estsisaad2022930.pdf/c0ca7e2b-0954-9b5c-e393-643862254521>