

PŮVODNÍ PRÁCE

Pseudohypoparatyreóza typu Ia a pseudopseudohypoparatyreóza

Pseudohypoparathyroidism type Ia and pseudopseudohypoparathyroidism

Renata Pomahačová, Petra Paterová, Eva Nykodýmová, Petr Polák, Josef Sýkora

Dětská klinika, Lékařská fakulta,
Univerzita Karlova,
Fakultní nemocnice v Plzni

SOUHRN

Pomahačová R, Paterová P, Nykodýmová E, Polák P, Sýkora J. Pseudohypoparatyreóza typu Ia a pseudopseudohypoparatyreóza

Pseudohypoparatyreóza typu Ia (PHP Ia) a pseudopseudohypoparatyreóza (PPHP) jsou vzácná autozomálně dominantně dědičná onemocnění způsobená heterozygotní inaktivační mutací genu *GNAS1* kódujícího stimulační α -podjednotku proteinu G. Vývoj těchto onemocnění souvisí s genomickým imprintingem. Pacienti s PHP Ia mají symptomy Albrightovy hereditární osteodystrofie (AHO) a hormonální rezistenci k tyreotropnímu hormonu (TSH) a parathormonu (PTH). Pacienti s PPHP mají symptomy AHO bez hormonální rezistence. Typickým symptomem AHO u PHP Ia je časný vývoj kojenecké obezity a kožních kalcifikací. Rezistence k TSH může být přítomna již při narození nebo v časném kojeneckém období, naopak rezistence k PTH se v průběhu dětství teprve vyvíjí. Pozdní diagnóza PHP Ia je spojena s rizikem život ohrožujících hypokalcemických křečí. Znalost projevů AHO spolu s hypotyreózou může vést k časně diagnóze. Popisujeme vlastní zkušenosti a nejnovější poznatky o PHP Ia a PPHP podle prvního mezinárodního konsenzu z roku 2018 se zaměřením na klinické symptomy, endokrinní poruchy, genetické pozadí a management onemocnění.

Klíčová slova: pseudohypoparatyreóza typu Ia, pseudopseudohypoparatyreóza, Albrightova hereditární osteodystrofie, *GNAS1* gen, hormonální rezistence

SUMMARY

Pomahačová R, Paterová P, Nykodýmová E, Polák P, Sýkora J. Pseudohypoparathyroidism type Ia and pseudopseudohypoparathyroidism

Pseudohypoparathyroidism type Ia (PHP Ia) and pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP) are rare autosomal dominantly inherited diseases caused by a heterozygous inactivating mutation of the *GNAS1* gene encoding the stimulatory α -subunit of the G protein. The development of these diseases is related to genomic imprinting. Patients with PHP Ia have symptoms of Albright hereditary osteodystrophy (AHO) and hormone resistance to thyroid-stimulating hormone (TSH) and parathyroid hormone (PTH). Patients with PPHP have symptoms of AHO without hormone resistance. Typical symptoms of AHO in PHP Ia are early onset of obesity in infancy and subcutaneous calcifications. Resistance to TSH can be present at birth or in early infancy. Resistance to PTH, on the other hand, develops later during childhood. Late diagnosis of PHP Ia is a risk of life-threatening hypocalcemic seizures. Knowledge of AHO symptoms together with hypothyroidism can lead to early diagnosis. We describe our own experience and the latest knowledge about PHP Ia and PPHP according to the first international consensus of 2018, focusing on clinical symptoms, endocrine disorders, genetic background and disease management.

Key words: pseudohypoparathyroidism type Ia, pseudopseudohypoparathyroidism, Albright hereditary osteodystrophy, *GNAS1* gene, hormone resistance

Korespondující autorka:

doc. MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.
Dětská klinika FN a LF UK Plzeň
Alej Svobody 80
323 00 Plzeň
pomahacova@fnplzen.cz

ÚVOD

Pseudohypoparatyreóza (PHP), poprvé popsána Albrightem v roce 1942, je heterogenní skupina onemocnění s familiárním výskytem s receptorovou rezistencí k parathormonu.⁽¹⁾ Podle patogeneze a fenotypu je PHP klasifikována na typ Ia, Ib, Ic a II.^(2,3)

Pseudohypoparatyreóza typu Ia (PHP Ia) a pseudopseudohypoparatyreóza (PPHP) jsou autozomálně dominantně dědičná onemocnění s možným výskytem v jedné rodině, způsobená heterozygotní inaktivační mutací genu *GNAS1* kódujícího stimulační α -podjednotku proteinu G, který zprostředkovává přenos hormonálního signálu v buňce.^(2,3) Pacienti s PHP Ia mají symptomy Albrightovy hereditární osteodystrofie (AHO) a současně rezistenci k hormonům, které působí přes α -podjednotku proteinu G. Typicky se jedná o rezistenci k parathormonu (PTH), která se projeví hypokalcemií, hyperfosfatemii při paradoxně vysoké hladině PTH, a o rezistenci k tyreotropnímu hormonu (TSH) s vývojem hypotyreózy. Může být přítomna rezistence k dalším hormonům působícím přes α -podjednotku proteinu G, především k hormonu uvolňujícímu růstový hormon (GHRH, growth hormone-releasing hormone) a ke gonadotropinům, vzácněji ke kalcitoninu a glukagonu, rezistence k adrenokortikotropnímu hormonu (ACTH) se obvykle nevyskytuje.^(3,4) Symptomy AHO zahrnují kožní a podkožní léze (osteomy a kalcifikace), malou postavu, obezitu, kulatý obličej, brachydaktylii, zkrácené především IV. metakarpy a metatarzy, může být přítomna mentální retardace (50 %), katarakta, zubní defekty a kalcifikace v bazálních gangliích.^(3,5) Pacienti s PPHP mají symptomy AHO bez hormonální rezistence.^(3,4) V důsledku genomického imprintingu se při maternálním přenosu inaktivační mutace genu *GNAS1* u dítěte vyvíjí PHP Ia se symptomy AHO a hormonální rezistence, naopak při paternálním přenosu mutace se vyvíjí PPHP se symptomy AHO a bez hormonální rezistence. Tento odlišný fenotyp je důsledkem různé exprese maternální a paternální alely tohoto genu, protože pouze maternální alela se exprimuje v proximálním renálním tubulu, štítné žláze, hypofýze a gonádách, naopak exprese paternální alely je v těchto tkáních utlumena, ale v jiných tkáních je exprese genu bialelická.^(3,4,6)

Předkládáme vlastní zkušenosti s pacienty s PHP Ia a PPHP v porovnání s nejnovějšími poznatky prvního mezinárodního konsenzu z roku 2018 se zaměřením na klinické symptomy AHO a jejich heterogenitu, na endokrinní poruchy u PHP Ia, genetické pozadí a management.

SOUBOR PACIENTŮ

Soubor pacientů tvoří 3 pacienti s PHP Ia ze 3 rodin s příznaky AHO a hormonální rezistencí a 3 pacienti (matky pacienta 1, 2 a 3) s PPHP, s klinickými příznaky AHO s kožními osteomy (matka pacienta 1 a 2) a bez hormonální rezistence. U všech pacientů s PHP Ia a PPHP byla potvrzena mutace genu *GNAS1*.



Obr. 1: Pacientka v batolecím věku s pseudohypoparatyreózou typu Ia. Typický fenotyp s obezitou a kulatým obličejem. Indikací k vyšetření byl časný vývoj obezity od kojeneckého věku, primární hypotyreóza nejasné etiologie a kalcifikace v oblasti stehna a paty verifikované ve 3 letech věku. (foto archiv autorů)

PACIENT 1 (♀)

Indikací k vyšetření v 9 měsících věku byla anamnéza velkých hmotnostních přírůstků od časného kojeneckého věku. V klinickém obraze v průběhu dalšího sledování byl kromě progredující obezity nápadný kulatý obličej, brachydaktylie a zkrácené IV. metatarzy (obr. 1 a 2).

Laboratorně byla v 9 měsících věku verifikována primární hypotyreóza nejasné etiologie s elevací TSH 9,2 mIU/l (norma 0,3–4), sníženým volným tyroxinem (fT4) 7,61 pmol/l (norma 11,5–23), s negativními autoprotilátkami proti tyreoidální peroxidáze, proti tyreoglobulinu a s normální ultrasonografií (USG) štítné žlázy. Parametry kalciofosfátového metabolismu byly v tomto věku v normě.

Ke konečné diagnóze PHP Ia ve 3 letech věku vedl u dítěte další vývoj symptomů AHO, kožních a podkožních kalcifikací v oblasti stehna a paty (obr. 3). Laboratorně byl v tomto věku zachycen vývoj hypokalcemie 1,84 mmol/l (norma 2,2–2,6), hyperfosfatemie 2,64 mmol/l (norma 0,7–2,2), zvýšené alkalické fosfatázy 8,67 ukat/l (norma < 7) a vysoké hladiny parathormonu 822 pg/ml (norma 10–65), což při současné hypokalcemii svědčilo pro rezistenci k PTH. K léčbě levothyroxinem pro hypotyreózu byla přidána substituce 1,25-dihydroxyvitaminem D a vápníkem. Růst dítěte byl lineární na 50. percentilu, s konečnou malou finální výškou 152 cm při nízkém pubertálním růstovém spurtu. Biologický věk byl



Obr. 2: Zkrácené IV. metatarzy u pacientky s pseudohypoparatyreózou typu Ia (foto archiv autorů)



Obr. 3: Kalcifikace v oblasti paty u pacienta s pseudohypoparatyreózou typu Ia (foto archiv autorů)



Obr. 4: Pětiměsíční kojenec s časným vývojem obezity, s kalcifikacemi na dolních končetinách a s mikropenisem při pseudohypoparatyreóze typu Ia (foto archiv autorů)

urychlený o 2 roky. Spontánní pubertální vývoj bez dosažené menarche vyžadoval substituci gestageny. USG sledování štítné žlázy verifikovalo malý volum žlázy.

U matky dítěte byla stanovena diagnóza PPHP. Anamnesticky měla od dětství kožní a podkožní kalcifikace dlaně a zápěstí, zkrácené IV. metakarp, ale hormonální vyšetření nesvědčila pro hormonální rezistenci.

U matky a dítěte byla potvrzena mutace genu *GNAS1*, Q35X (c.103C > T) v exonu 1 [C.H.U. CAEN, Departement genetique et reproduction, prof. M.L. Kottler; Francie].

PACIENT 2 (♂)

Indikací k vyšetření v 5 měsících věku byl vývoj kožních kalcifikací od 2. měsíce života v oblasti končetin, břicha, kalvy a velké hmotnostní přírůstky. V klinickém obraze kromě kalcifikací dominoval mikropenis bez dalších symptomů hypogonadismu a v průběhu dalšího sledování vedle progresivní obezity nápadný kulatý obličej (obr. 4). Histopatologické vyšetření z provedené probatorní excize ze 2 různých kožních lézí potvrdilo diagnózu kožního osteomu v kůži a v podkoží (Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň).

Laboratorně byla v 5 měsících věku verifikována primární hypotyreóza s mírnou elevací TSH 8,42 mIU/l (norma 0,3–4), sníženou hladinou fT4 8,57 pmol/l (norma 11,5–23) a s normální USG štítné žlázy. V tomto věku byly parametry kalciového metabolismu v normě včetně hladiny PTH 36 pg/

ml (norma 10–65). Ve 2 letech hladina PTH stoupla na 82 pg/ml a ve 3 letech věku na 322 pg/ml se současnou klesající kalcemií a stoupající fosfatemí, což potvrdilo vývoj rezistence k PTH. K léčbě levothyroxinem byla přidána substituce 1,25-dihydroxyvitaminem D a vápníkem. Růst dítěte byl v pásmu malé výšky mezi 10.–25. percentilem s progresivním zpomalováním v růstu. Farmakologická stimulace na sekreci růstového hormonu potvrdila parciální deficit růstového hormonu s hypoplastickou hypofýzou při magnetické rezonanci mozku. Přechodná substituční terapie růstovým hormonem vedla k příznivé růstové akceleraci s finální výškou 175 cm. Spontánní pubertální vývoj spolu s laboratorními parametry svědčily pro normální gonadální funkci. USG sledování štítné žlázy verifikovalo malý volum žlázy.

U matky dítěte byla stanovena diagnóza PPHP. Od dětství měla podobné kožní léze na zádech a končetinách. Kožní excize s histopatologickým vyšetřením potvrdila diagnózu kožních osteomů. RTG vyšetření rukou prokázalo zkrácení IV. a V. metakarp. Hormonální vyšetření nesvědčila pro hormonální rezistenci.

U matky a dítěte byla potvrzena mutace genu *GNAS1*, E268X (c.802G > T) v exonu 10 [C.H.U. CAEN, Departement genetique et reproduction, prof. M.L. Kottler, Francie].

PACIENT 3 (♂)

Indikací k vyšetření ve 3 měsících věku byly velké hmotnostní přírůstky. Hmotnost 3měsíčního kojence byla 10 570 g. Dítě se narodilo z rizikové gravidity se známkami diabetické fetopatie, s porodní hmotností 4930 g. Váhový přírůstek od narození do 3 měsíců věku byl u plně kojeného dítěte 5640 g.

Laboratorně byla potvrzena ve 3 měsících věku těžká primární hypotyreóza s vysoce elevovanou hladinou TSH 60 mIU/l (norma 0,547–3,707), sníženou hladinou fT4 6,2 pmol/l (norma 7,62–16,1) a s normální USG štítné žlázy. Screening kongenitální hypotyreózy byl negativní (TSH 5 mIU/l).



Obr. 5: Tříměsíční kojenec s časným vývojem obezity a s kalcifikacemi na dolních končetinách při pseudohypoparatyreóze typu Ia; hmotnost ve 3 měsících věku 10 kg (foto archiv autorů)

Genetické vyšetření možných monogenních příčin obezity potvrdilo **mutaci genu *GNAS1*, c.565_568delGACT v exonu 7, tedy PHP Ia** [Endokrinologický ústav Praha]. Současně byly u dítěte verifikovány v rámci AHO kožní a podkožní kalcifikace především na dolních končetinách, s maximem v podkolenních jamkách a dorzálně na stehnech, s vývojem od časného kojeneckého věku (obr. 5). Ve věku 3 roky jsou parametry kalciového metabolismu včetně PTH zatím v normě. Růst dítěte je lineární na 50. percentilu. **Matka dítěte je nositelkou stejné mutace *GNAS1* genu při PPHP.** Vyšetření na přítomnost typických klinických symptomů AHO nepodstoupila, kalcifikace neguje.

DISKUSE

PHP Ia je vzácné onemocnění s rizikem život ohrožujících hypokalcemických křečí v případě pozdní diagnózy. Znalost projevů AHO a typické hormonální rezistence k TSH a PTH u PHP Ia může vést k časné diagnóze se snížením morbidity těchto jedinců.

Z typických symptomů AHO, kromě přítomné hormonální rezistence, vedl k diagnóze PHP Ia u všech našich pacientů vývoj obezity v časném kojeneckém období, vývoj kožních a podkožních kalcifikací u pacienta 2 a 3 od 2. měsíce života a u pacienta 1 současně nápadně zkrácené IV. metatarzy a brachydaktylie. Hypotyreóza a velké hmotnostní přírůstky, ve shodě s naším pozorováním, patří mezi časné symptomy PHP Ia.^(3,4,7) Brachydaktylie v důsledku zkrácených metakarpů a metatarzů je jedním z klíčových symptomů AHO a může být jediným projevem PPHP. V kojeneckém věku ještě nebývá klinicky patrná a může být variabilní mezi rodinnými příslušníky s identickou mutací *GNAS1* genu. Kalcifikace mohou být přítomny již při narození a s věkem přibývají.⁽⁴⁾ Fotodokumentace demonstruje typický kulatý obličej u PHP Ia (obr. 1). Z patofyziologického hlediska je příčinou časného vývoje obezity u PHP Ia porucha na úrovni melanokortinového receptoru 4. typu (MC4R) anorexigenní osy, kdy je v důsledku poruchy funkce α -podjednotky G-proteinu narušena fyziologická postreceptorová signalizace

v hypothalamu. Fyziologická aktivace MC4R vede za normálních okolností ke sníženému příjmu potravy a ke zvýšenému energetickému výdeji.^(3,8)

Pro PPHP není naopak obezita typická a souvislost se předpokládá v paternálním imprintingu genu *GNAS1* v hypothalamu.^(3,4,9)

Rezistence k PTH a TSH je u PHP Ia přítomna ve 100 %, naopak rezistence k dalším hormonům působícím přes α -podjednotku proteinu G je méně častá a týká se především gonadotropinů a GHRH. TSH rezistence s elevací TSH může být přítomna již při narození a zachycena neonatálním screeningem s diagnózou kongenitální hypotyreózy nebo se rezistence vyvíjí v časném kojeneckém období.⁽¹⁰⁾ Průměrná hodnota TSH u PHP Ia je podle literárních údajů $14,1 \pm 10,3$ mIU/l, s rozmezím 1,4–46,0 mIU/l a hladina fT4 může být normální nebo snižena.⁽³⁾ Rezistence k PTH se naopak v průběhu dětství teprve vyvíjí. První biochemickou abnormalitou PTH rezistence je zvýšená sérová hladina PTH a fosforu, následovaná hypokalcemií. Literární údaje udávají interval mezi elevací PTH a fosforu do vývoje hypokalcemie v průměru 4,5 roku.^(3,4,11,12) Rezistence k TSH se v našem souboru projevila u pacienta 1 a 2 typicky pouze mírnou elevací TSH do 10 mIU/l se sníženou hladinou fT4 a u pacienta 3 neobvykle extrémně vysokou hladinou TSH 60 mIU/l a sníženým fT4. Neonatální screening kongenitální hypotyreózy byl u všech pacientů negativní včetně pacienta 3 s vysoce zvýšenou hladinou TSH a s verifikovanou hodnotou TSH ze screeningu 5 mIU/l. USG sledování objemu štítné žlázy do dospělého věku u pacienta 1 a 2 potvrdilo poruchu růstu štítné žlázy při rezistenci k TSH. Ve shodě s literárními údaji se rezistence k PTH u pacienta 1 a 2 biochemicky začala vyvíjet ve 3 letech věku, naopak u pacienta 3 je ve 3 letech věku hladina PTH zatím normální, což dokazuje variabilitu vývoje rezistence k PTH u PHP Ia v průběhu dětství vyžadující pravidelnou monitoraci parametrů kalciofosfátového metabolismu těchto pacientů. Substituce levothyroxinem, 1,25-dihydroxyvitaminem D a vápníkem udržuje u pacientů normokalcemii a fyziologické hladiny hormonů štítné žlázy.

Děti s PHP Ia a PPHP vždy nerostou v pásmu malé výšky, ale jejich finální výška je malá v důsledku urychleného biologického zrání s předčasným uzávěrem růstových šterbin v kombinaci s nízkým pubertálním růstovým spurem. U PHP Ia k nízké finální výšce může navíc přispívat deficit růstového hormonu v důsledku rezistence ke GHRH popísaný u 2/3 pacientů. U pacientů s PHP Ia se proto doporučuje produkci růstového hormonu vyšetřovat, i když jejich růst není v pásmu malé výšky. Rezistence ke gonadotropinům se může projevit po narození poruchou sexuální diferenciaci u mužského pohlaví, pomalu postupující pubertou nebo amenoreou/oligomenoreou.^(3,4) Popisovaný vzorec růstu jsme pozorovali u pacientky 1 s plynulým růstem na 50. percentilu, s urychleným biologickým věkem a s nízkým pubertálním růstovým spurem, s finální výškou 152 cm. Tato pacientka nebyla testovaná na produkci růstového hormonu. Spontánní puberta, ale primární amenorea se substitucí gestageny u ní nevylučuje parciální rezistenci ke gonadotropinům. U pacienta 2 s růstem mezi 10.–25. percentilem s progresivním zpomalováním růstu byl potvrzen

deficit růstového hormonu. Při substituční léčbě dosáhl finální výšky 175 cm. Vzhledem k mikropenisu jsme u pacienta předpokládali parciální rezistenci ke gonadotropinům. Nástup puberty byl opožděný, ale spontánní. Pacient 3 roste na 50. percentilu, ale podle současných poznatků by přesto měl test na produkci růstového hormonu podstoupit.

ZÁVĚR

Typickým symptomem AHO u PHP Ia je časný vývoj kojenécké obezity a kožních kalcifikací. Rezistence k TSH u PHP

Ia může být přítomna při narození nebo se vyvíjí v časném kojenéckém období. Podle našeho pozorování může být hypotyreóza těžká s vysoce zvýšenou hladinou TSH. Časná obezita s hypotyreózou by měla vyvolat podezření na PHP Ia a měla by být indikací k analýze genu *GNAS1*. Naopak rezistence k PTH se vyvíjí v průběhu dětství, a vyžaduje tak u pacientů s geneticky potvrzenou PHP Ia pravidelnou monitoraci kalciofosfátového metabolismu k časnému zachytu hypokalcemie. Konsenzus z roku 2018 doporučuje u všech pacientů s PHP Ia vyloučit sekundární deficit růstového hormonu při GHRH rezistenci, protože léčba růstovým hormonem může zlepšit jejich finální výšku. |

LITERATURA

1. Albright F, Burnett C, Smith P. Pseudohypoparathyroidism: an example of Seabright-Bantam syndrome. *Endocrinology* 1942; 30: 922–932.
2. Bastepe M, Jüppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Horm Res* 2005; 63(2): 65–74.
3. Mantovani G, Mastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(8): 476–500.
4. Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31(4): 537–549.
5. Kapoor S, Gogia S, Paul R, et al. Albright's hereditary osteodystrophy. *Indian J Pediatr* 2006; 73(2): 153–156.
6. Davies SJ, Hughes HE. Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1993; 30(2): 101–103.
7. Kayemba-Kay's S, Tripon C, Heron A, et al. Pseudohypoparathyroidism type 1A-subclinical hypothyroidism and rapid weight gain as early clinical signs: a clinical review of 10 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8(4): 432–438.
8. Oliveira EM, Keogh JM, Talbot F, et al. Obesity-associated GNAS mutations and the melanocortin pathway. *N Engl J Med* 2021; 385(17): 1581–1592.
9. Long DN, McGuire S, Levine MA, et al. Body mass index differences in pseudohypoparathyroidism type 1a versus pseudopseudohypoparathyroidism may implicate paternal imprinting of *Galpha(s)* in the development of human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 1073–1079.
10. Pinsker JE, Rogers W, McLean S, et al. Pseudohypoparathyroidism type 1a with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(8): 1049–1052.
11. Gelfand IM, Eugster EA, DiMeglio LA. Presentation and clinical progression of pseudohypoparathyroidism with multi-hormone resistance and Albright hereditary osteodystrophy: a case series. *J Pediatr* 2006; 149(6): 877–880.
12. Usardi A, Mamouné A, Nattes E, et al. Progressive development of PTH resistance in patients with inactivating mutations on the maternal allele of GNAS. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(6): 1844–1850.