

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 3.— С. 37—49.

Рекомендації щодо діагностики та лікування псевдогіпопаратиреозу та пов'язаних з ним розладів: оновлені практичні настанови для лікарів і пацієнтів

Giovanna Mantovani, Murat Bastepe, David Monk, Luisa de Sanctis, Susanne Thiele, S. Faisal Ahmed, Roberto Bufo, Timothée Choplin, Gianpaolo De Filippo, Guillemette Devernois, Thomas Eggermann, Francesca M. Elli, Aurora Garcia Ramirez, Emily L. Germain-Lee, Lionel Groussin, Neveen A.T. Hamdy, Patrick Hanna, Olaf Hiort, Harald Jüppner, Peter Kamenický, Nina Knight, Elvire Le Norcy, Beatriz Lecumberri, Michael A. Levine, Outi Mäkitie, Regina Martin, Gabriel Ángel Martos-Moreno, Manasori Minagawa, Philip Murray, Arrate Pereda, Robert Pignolo, Lars Rejnmark, Rebeca Rodado, Anya Rothenbuhler, Vrinda Saraff, Ashley H. Shoemaker, Eileen M. Shore, Caroline Silve, Serap Turan, Philip Woods, M. Carola Zillikens, Guiomar Perez de Nanclares, Agnès Lingart. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Pseudohypoparathyroidism and Related Disorders: An Updated Practical Tool for Physicians and Patients // *Hormone Research in Paediatrics*, August 2020. DOI: 10.1159/000508985. Pubmed ID 32756064.

Пацієнти, які постраждали від псевдогіпопаратиреозу або пов'язаних з ним розладів, характеризуються такими фізичними ознаками, як брахідактилія, невисокий зріст, кремезна будова тіла, ожиріння з раннім початком, ектопічна осифікація, затримка неврологічного розвитку, а також резистентністю до гормонів, найбільш виражену до паратиреоїдного гормону. Крім того, у пацієнтів може виникати резистентність до інших гормонів, що призводить до маніфестного або субклінічного гіпотиреозу, гіпогонадізму та дефіциту гормону росту, порушення росту без доказів гормональних відхилень за результатами вимірювань, діабету 2 типу та проблем зі скелетом з потенційно серйозним обмеженням рухливості. Псевдогіпопаратиреоз та супутні розлади — це насамперед клінічний діагноз. З огляду на мінливість клінічного, рентгенологічного та біохімічного стану, встановлення молекулярного діагнозу має вирішальне значення для пацієнтів. Це полегшує лікування, зокрема профілактику ускладнень, скринінг і лікування ендокринних дефіцитів, підтримувальні заходи та відповідні генетичні консультації. На основі першої міжнародної консенсусної заяви щодо зазначених розладів ця стаття пропонує оновлений та готовий до використання інструмент, який допоможе лікарям і пацієнтам визначити відповідні втручання та їх терміни.

Рекомендується застосовувати скоординований протягом усього життя мультидисциплінарний підхід, починаючи, наскільки це можливо, у ранньому дитинстві та продовжуючи протягом усього дорослого життя з відповідним і своєчасним переходом від педіатричної до дорослої медичної допомоги.

Ключові слова: акродизостоз, розлади кісток, брахідактилія, обмін кальцію та фосфатів, консенсус, діагностика, управління, осифікація, паратиреоїдний гормон, псевдогіпопаратиреоз, лікування.

Значного прогресу досягнуто з 1942 р., коли E. Albright та співавт. [1] описали псевдогіпопаратиреоз (ППП) як нове порушення гормонорезистентності, при якому гіпокальціємія та гіперфосфатемія були спричинені зниженою чутливістю до паратгормону (ПТГ). Пацієнти також мали незвичну зовнішність, зокрема невисокий зріст, брахідактилію, ожиріння, округле обличчя та гетеротопне окостеніння. Це порушення відоме як спадкова остеодистрофія Олбрайта (СОО). Спочатку звіти були зосереджені на клінічних

аспектах, що сприяло визначенню сукупності розладів, пов'язаних із подібним спектром фізичних характеристик і нейрокогнітивних та ендокринних аномалій, зокрема різних типів ППП (1А тип, спричинений материнськими варіантами втрати функції при кодуючій послідовності *GNAS* (ППП1А), 1В тип, спричинений дефектом метилювання в локусі *GNAS* (ППП1В), псевдо-ППП (ППП2) та прогресивна кісткова гетероплазія (ПКГ)).

Нині терміном «псевдогіпопаратиреоз» (ОМІМ 103580 для ППП1А, 603233 для ППП1В та 612462

Стаття надійшла до редакції 25 жовтня 2020 р.

Переклад — Кавецька Юлія Сергіївна,
дитячий лікар-ендокринолог КНП «Консультативно-діагностичний центр дитячий» Дарницького району, Київ

для ПГП 1С типу (ПГП1С)) описують розлади, що поділяють біохімічні характеристики гіпаратиреозу, тобто гіпокальціємію та гіперфосфатемію, як результат проксимальної канальцевої резистентності до ПТГ. Деякі пацієнти мають резистентність до інших гормонів (наприклад, до тиреотропного гормону (ТТГ) і/або гонадотропінів, соматотропін-рилізінг-гормону та кальцитоніну).

У пацієнтів з ПГП1А та в рідкісних випадках ПГП1В виявляються фізичні особливості СОО через дефекти диференціації хондроцитів та остеобластів, раннє закриття ростових пластинок, брахідактилія, низький зріст та розвиток ектопічних окостенінь. Зазвичай СОО розвивається в пізньому дитинстві. F. Albright та співавт. [1] описали пацієнтів з деякими фізичними особливостями СОО, незважаючи на відповідну реакцію на ПТГ. Автори спочатку назвали цей стан ПГП (ОМІМ 612463). Нині відомо, що ПКГ (ОМІМ 166350), або остеома шкіри, належить до однієї й тієї самої нозології з різним ступенем гетеротопних окостенінь та брахідактилії. З іншого боку, стійкість до ПТГ за відсутності фенотипу СОО є основною характеристикою більшості пацієнтів з ПГП1В [2]. Нещодавні

дослідження додатково визначили фенотип цих супутніх розладів, зокрема інші супутні ознаки, такі як порушення внутрішньоутробного росту при ПГП [3] та ожиріння з раннім початком [4], часті респіраторні та ЛОР-ускладнення [5], затримка вербального [6] і невербального [7] розвитку та когнітивні порушення [7], переважно при ПГП1А.

Як стало відомо у 1990-х, ПГП1А та ПГП1В спричиняються гетерозиготними Gs α -інактивувальними патогенними мутаціями [8, 9]. Згодом було показано, що фенотип захворювання, асоційований із мутацією, залежить від змін материнської (ПГП1А) або батьківської (ПГП1В) [10]/ПКГ [11] спадковості. Молекулярний механізм, який призводить до ПГП1В, відкрито у 2003 р. Пацієнти, які страждають від ПГП1В, мають дефекти метилювання в локусі GNAS [12] (див. Молекулярна діагностика). Термін «ПГП1С» спочатку використовували для пацієнтів з фенотипом ПГП1А, які мали нормальну біохімічну активність Gs α . Нині від цього терміна слід відмовитись, а таким пацієнтам установлювати діагноз ПГП1А, оскільки вони мають успадковані від матері інактивувальні патогенні мутації Gs α .

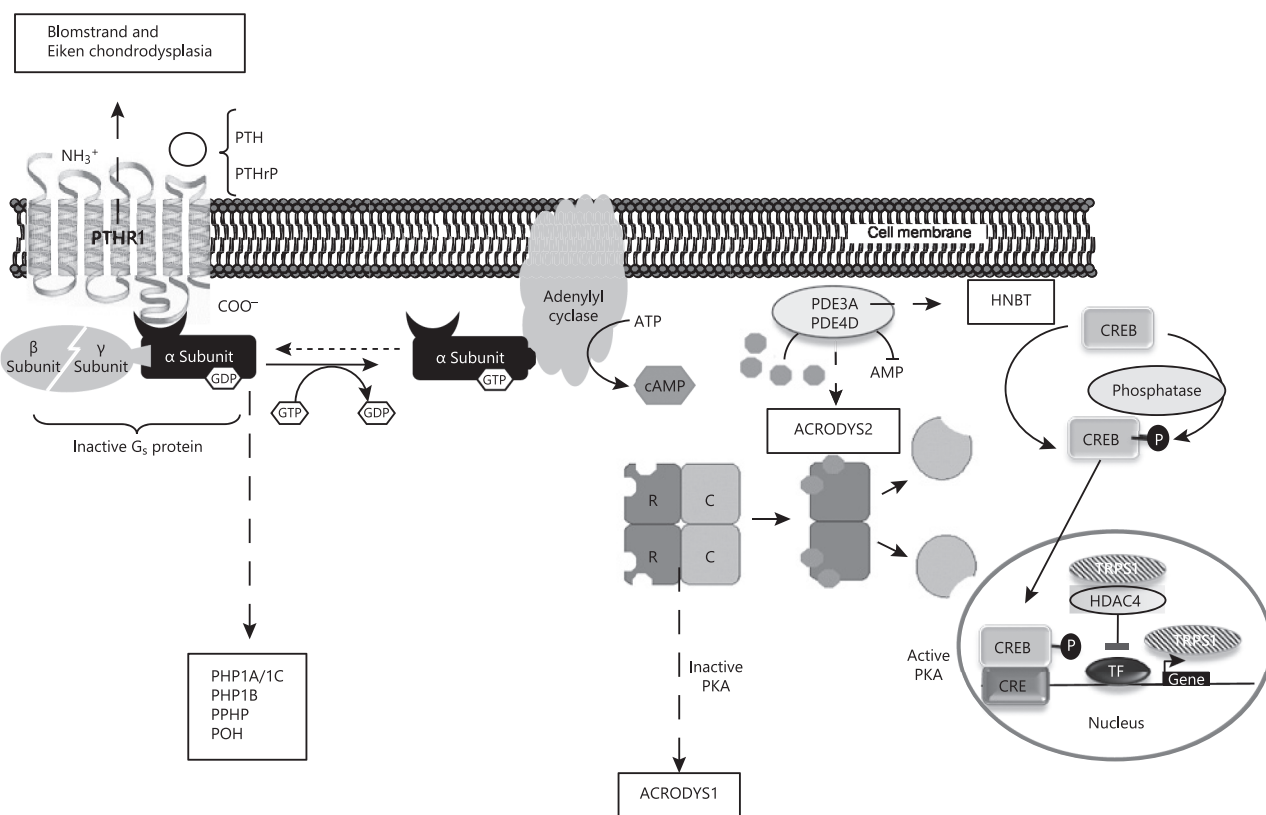


Рис. 1. Молекулярні дефекти в сигнальному шляху ПТГ-РТНrP¹ при ПГП та супутніх розладах. Основні клінічні особливості ПГП та супутніх розладів зумовлені молекулярними дефектами в сигнальному шляху ПТГ-РТНrP, за винятком, можливо, ектопічної осифікації. Деякі клінічні особливості є наслідком порушення сигналізації інших GPCR, таких як TSHR. Хвороби, спричинені змінами в генах, які кодують зазначені білки, позначені квадратними рамками. Рецептори РТНrP1, РТН/РТНrP типу 1; G-білок, тримери α , β та γ ; PKA, тетрамери R (регуляторна субодиниця 1A; темно-сіра) і C (каталітична субодиниця; світло-сіра); HNBT — автосомно-домінантна гіпертензія та синдром брахідактилії типу E; TF — фактор транскрипції. Фосфодіестерази (PDE4D та PDE3A) позначено овалом

¹ РТНrP — parathyroid hormone-related protein, білок, який зв'язує ПТГ (примітка перекладача)

Застосування нових біохімічних та молекулярних методів дало змогу виявити, що розлади, подібні до ПГП, наприклад, акродизостоз (OMIM 101800) [13, 14], спричинені різними дефектами в генах, залучених у сигнальний шлях зв'язування рецепторів стимулювального G-білка [15] (*GNAS* [2, 16, 17], *PRKAR1A* [14], *PDE4D* [13, 18], *PDE3A* [19]). Молекулярний аналіз дає змогу виявити *de novo* або успадковані генетичні чи епігенетичні зміни у близько 80–90% пацієнтів з ПГП або пов'язаними з ним розладами [20, 21] (рис. 1).

Після появи оригінальної консенсусної заяви щодо ПГП та супутніх розладів [22] були опубліковані нові відповідні висновки. Тому для поширення та оновлення міжнародної консенсусної заяви 3 основні дослідники (А. Л., Г. М. та Г. П. Н.) разом із 34 з 37 експертів співпрацювали над цим скороченим та оновленим документом.

Проведено пошук літератури, опублікованої з 18 грудня 2016 року до 31 грудня 2019 року, з використанням тих самих ключових слів, що і в попередній версії. Виявлено понад 1 тис. статей.

Додавання нещодавно опублікованих доказів не змінило змісту раніше опублікованих рекомендацій, але ще більше зміцнило базові аспекти та думку експертів та спонукало нас розробити більш стислий та практичний інструмент, призначений допомогти медичним працівникам, які ведуть пацієнтів із ПГП та спілкуються з їх родинами.

Клінічна діагностика та лікування

ПГП та зазначені розлади мають спільний дефект у сигнальному шляху цАМФ в напрямку рецептора ПТГ/РТНгР. Незважаючи на цю уніфіковану молекулярну «парасолу», презентація та тяжкість захворювання можуть суттєво відрізнятися в уражених осіб, навіть серед пацієнтів з однаковими генетичними змінами, що свідчить про важливість клінічного та молекулярного збігу цих захворювань. У новонароджених та дітей раннього віку зазвичай спостерігаються неспецифічні ознаки, такі як народження дітей, малих для гестаційного віку (SGA) [23], ранній початок ожиріння [3] або транзиторний гіпотиреоз. За відсутності сімейного анамнезу або типових симптомів, таких як ектопічне окостеніння, діагностика може тривати роками через відсутність розпізнавання синдрому та пов'язаних з ним ознак. Пізніше затримка зросту, брахідактилія, ожиріння та/або гіпокальціємія, котрі призводять до нервово-м'язових симптомів або навіть судом, часто є приводом для обстеження та виявлення основної причини. Тому діагностика ПГП і супутніх розладів має ґрунтуватися на клінічних та біохімічних характеристиках, а в деяких випадках — на сімейному анамнезі.

Для того щоб установити діагноз пацієнту з ПГП або пов'язаними з ним захворюваннями, мають бути наявні такі основні ознаки: резистентність до

ПТГ та/або ектопічне окостеніння, та/або ожиріння (до 2-річного віку), пов'язане із резистентністю до ТТГ, та/або СОО. Крім того, як підтвердження діагнозу ПГП і пов'язаних з ним порушень можна розглядати інші ознаки: незрозумілий первинний гіпотиреоз, гіперкальцитонінемія, гіпогонадізм, дефіцит гормону росту (ГР), когнітивні порушення, порушення слуху, краніосиностоз та нейрохірургічні особливості, анкілоз зубів, олігодонтії, катаракта та/або кальцифікація центральної нервової системи, апное уві сні, вушні інфекції, астма та обмежений ріст плоду (рис. 2).

У разі клінічної підозри молекулярний аналіз має вирішальне значення для генетичного консультування, а в деяких випадках — також для встановлення діагнозу, особливо за наявності збігу клінічних ознак при диференційному діагнозі (наприклад, ПГП1А і акродизостоз). Нині генетичний або епігенетичний діагноз ґрунтується на найбільш вірогідних причинах захворювання, виявлених під час аналізу відповідно до алгоритму (рис. 3). Використання генетичного та епігенетичного аналізу для діагностики пацієнтів з ПГП та пов'язаними з ним розладами скоротило необхідність введення екзогенного ПТГ або оцінки біоактивності $Gs\alpha$.

Правильний діагноз слугуватиме керівництвом для належного управління, зокрема для профілактики ускладнень, корекції способу життя, скринінгу та лікування ендокринних дефіцитів і відповідних генетичних консультацій.

Відсутні достатні дані щодо проспективних клінічних випробувань та їх результатів при ПГП і супутніх розладах. Таким чином, керівні настанови ґрунтуються переважно на експертному консенсусі. В цьому документі (див. нижче) і в таблиці наведено основні мультидисциплінарні втручання, які слід проводити під час спостереження за такими пацієнтами.

Резистентність до паратгормону

Резистентність до ПТГ є критерієм ПГП. Її виявлено у 45–80% [24] пацієнтів, особливо у хворих з ПГП типу 1А та 1В. Резистентність визначають у разі поєднання гіпокальціємії, гіперфосфатемії та підвищеного рівня ПТГ у сироватці крові за відсутності дефіциту вітаміну D, рівня магнію, відмінного від нормального, та/або ниркової недостатності [22]. Резистентність до ПТГ зазвичай відсутня при народженні та розвивається з часом [25]. Крім того, діагностика може бути ускладнена відсутністю однієї або декількох біохімічних ознак, наприклад, гіпокальціємії або гіперфосфатемії [13, 18, 22, 26–28]. Зазвичай у дітей симптоми виявляються в періоди швидкого росту, найімовірніше, через підвищені потреби в кальції та вітаміні D [29]. Скринінг та подальше спостереження за резистентністю до ПТГ мають передбачати вимірювання

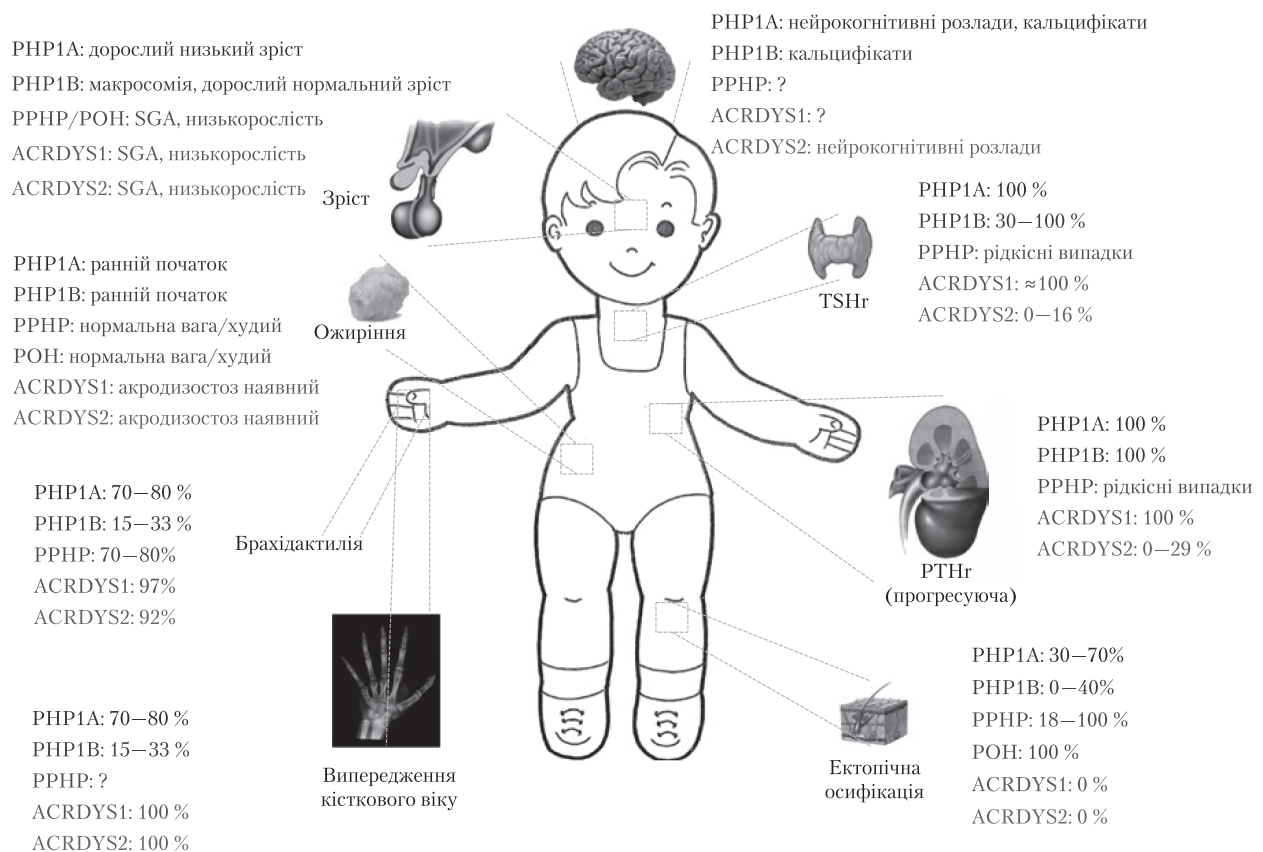


Рис. 2. Основні клінічні ознаки ППП та супутніх розладів. ППП і супутні розлади вражують багато органів нерівномірно. Клінічні та біохімічні ознаки основних захворювань наведено із зазначенням частоти їх виникнення, якщо це відомо. ACRDYS1 – акродизостоз через патогенну мутацію у *PRKAR1A*; ACRDYS2 – акродизостоз через зміни в *PDE4D*

рівня ПТГ, 25(OH)D, кальцію та фосфату кожні 3–6 міс у дітей та щонайменше раз на рік у дорослих. Моніторинг слід проводити частіше в осіб, які мають симптоми, а також під час гострих фаз росту, інтеркурентних захворювань, вагітності та грудного вигодовування, коли можуть змінюватися потреби в дозуванні активних метаболітів або аналогів вітаміну D. Пацієнтів та/або їх сім'ї слід навчити розпізнавати клінічні ознаки гіпокальціємії та гіперкальціємії [22].

Ведення тяжкої симптоматичної гіпокальціємії не відрізняється від такого при гіпарпаратиреозі [30]. Однак лікування з використанням активних форм вітаміну D у поєднанні з пероральним прийомом кальцію (у більшості випадків) має орієнтуватися на рівень кальцію та фосфору в межах норми, уникаючи при цьому гіперкальціурії. Вміст ПТГ має відповідати середині норми і не більше, ніж удвічі перевищувати верхню межу норми, оскільки вищий рівень ПТГ може несприятливо вплинути на мінералізацію скелета або зони росту та призвести до третинного гіпарпаратиреозу [31–34]. Незалежно від рівня кальцію в сироватці крові

слід розглянути можливість лікування активними аналогами вітаміну D, якщо рівень ПТГ більше, ніж удвічі перевищує верхню межу норми. Також слід урахувати добавки кальцію залежно від споживання кальцію з їжею. Слід підтримувати нормальний рівень 25(OH)D для всіх пацієнтів за допомогою відповідних добавок [22].

У пацієнтів з ППП та супутніми порушеннями рідко розвивається гіперкальціурія та/або нефрокальциноз через збережену чутливість до ПТГ дистальних звивистих каналців нирок [29, 35, 36]. Однак епізоди нефролітіазу рідко спостерігали (не опубліковані дані) у пацієнтів з ППП1A та ППП1B, особливо після завершення пубертатного росту. Рекомендовано проводити регулярний моніторинг рівня кальцію в сечі під час лікування, а також візуалізацію нирок у пацієнтів з гіперкальціурією, яка персистує, при повторних вимірах [22, 30].

Хронічна гіпокальціємія з гіперфосфатемією може призвести до підвищеного вмісту кальцію × фосфату, що може спричинити ектопічну кальцифікацію (не плутати з ектопічним окостенінням при СОО, яке трапляється незалежно від рівня кальцію

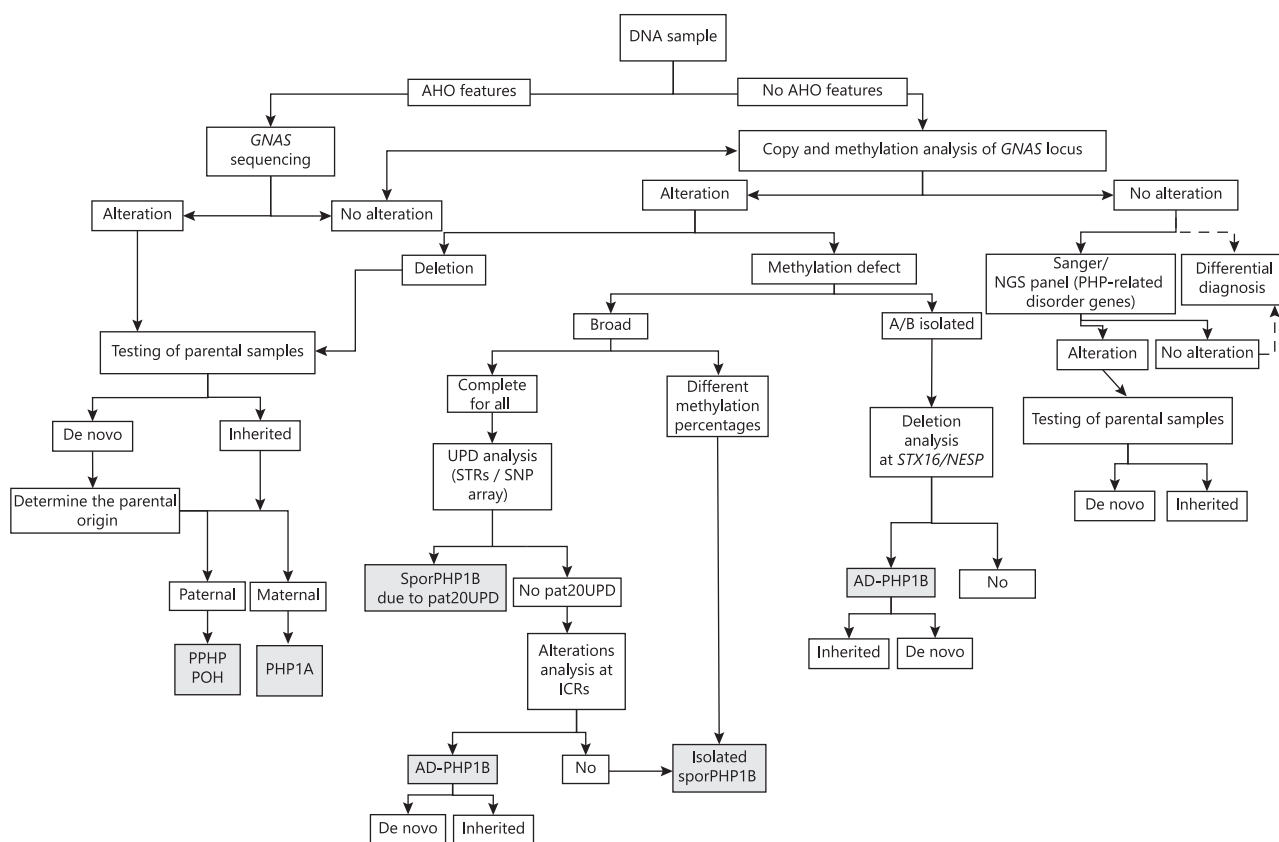


Рис. 3. Молекулярний алгоритм підтвердження діагнозу ППП та супутніх розладів. Якщо у пацієнтів наявний СОО, то слід вивчити генетичні зміни в *GNAS*, зокрема точкові мутації (секвенування) та геномні перебудови (MLPA та aCGH). За відсутності СОО спочатку слід проаналізувати епігенетичні зміни. Відповідно до даних щодо статусу метилювання для встановлення остаточного діагнозу слід провести додаткові тести. Якщо дефект метилювання обмежений *GNAS* A/B: TSS-DMR, то слід перевірити наявність делеції *STX16*. У разі її виявлення діагноз AD-PHP1B підтверджено. Якщо метилювання модифікується на 4 DMR, то слід провести скринінг батьківської уніпарентної дисомії в 20-й хромосомі (UPD [20q] пат). За відсутності UPD (20q) пат слід перевірити делеції в *NESP*. Якщо жодну генетичну причину не визначено як причину дефекту метилювання, то слід запідозрити спорадичну форму захворювання (spor-PHP1B). Після заперечення локусу *GNAS* як причини фенотипу, а також у пацієнтів з СОО(АНО) гени, пов'язані з ППП, мають бути секвеновані (принаймні *PDE4D* і *PRKAR1A*): RT-PCR – зворотна транскрипція полімеразної ланцюгової реакції; SNP – однонуклеотидний поліморфізм; NGS – секвенування наступного покоління; A/B – *GNAS* A/B: TSS-DMR; STR – короткі тандемні повтори (мікросателіти); UPD – уніпарентна дисомія; WES – секвенування всього екзома; WGS – секвенування цілого генома; ICR – імпринтінгова контрольна ділянка; VUS – мутація невідомого значення

та фосфату в сироватці крові). Внутрішньочерепні кальцифікації базальних гангліїв нагадують такі при синдромі Фара через патогенні варіанти гена *SLC20A2*. Пацієнти з ППП часто можуть мати додаткові кальцифікати білої речовини головного мозку [37]. Кальцифікації головного мозку не описано у пацієнтів з ППП або ПКГ та в осіб зі змінами у генах *PRKAR1A* або *PDE4D* [13, 14, 38–41]. В очях можуть виникати ектопічні відкладення кальцію та фосфору, що призводить до задньої субкапсулярної катаракти або помутніння рогівки [41–45]. Комп'ютерна томографія головного мозку показана лише у разі неврологічних виявів. Для діагностики та лікування катаракти рекомендують регулярне офтальмологічне обстеження.

ППП часто асоціюється зі стоматологічними та оральними особливостями, такими як порушення

строків прорізування зубів, ураження первинних молярів, гіподонтія, гіпоплазія емалі, неправильний прикус, гіперплазія ясен і гінгівіт зі спонтанною кровотечею та болем [46–49]. Рекомендовано проводити регулярні (кожні 6–12 міс) стоматологічні огляди, принаймні протягом дитинства [22, 50].

Ектопічна осифікація

Ектопічні осифікації виявлено у 100 та 80–100 % пацієнтів із ПКГ та ППП/СОО відповідно, у 30–70 % пацієнтів з ППП1А та дуже рідко у пацієнтів із ППП1В. Про наявність у пацієнтів з акродизостозом ніколи не повідомлялося [27, 51]. Отже, ектопічні осифікації слід розглядати як специфічний наслідок молекулярних змін у *GNAS*, особливо, коли вони розташовані на

Таблиця. Перелік основних заходів під час спостереження за пацієнтами з псевдогіпопаратиреозом і пов'язаних з ним порушень

Пункти	Немовлята (новонароджені — до 2 років)	Раннє дитинство (2—6 років)	Пізнє дитинство до підліткового віку	Дорослі
Профілактичні рекомендації				
Підтримка сім'ї	✓	✓	✓	Н/З
Генетичне консультування	Під час діагностування	Під час діагностування	Під час діагностування	Під час діагностування
Психосоціальне обстеження ^а	Н/З	✓	С	С
Медичне оцінювання				
Клінічне обстеження				
Лінійний зріст	✓	✓	✓	Н/З
Збільшення маси тіла/індекс маси тіла	✓	✓	✓	✓
Ектопічна осифікація	✓	✓	✓	С
Розвиток та/або когнітивні здібності	✓	✓	С	С
Опущення яєчок	✓	✓		
Статевий розвиток	Н/З	Н/З	✓ (Біохімія, якщо є затримка)	Н/З
Фертильність та сексуальна функція	Н/З	Н/З		✓
Артеріальний тиск	Н/З	✓ ^б	✓	✓
Біохімічні аналізи				
Обмін кальцію і фосфору	✓	✓	✓	✓
Функція нирок	✓	✓	✓	✓
Щитоподібна залоза	✓	✓	✓	✓
Секреція ГР	Н/З	✓	✓	С
Метаболізм глюкози і ліпідів	Н/З	✓	✓	✓
Фертильність	Н/З	Н/З	С	С
Радіологічні дослідження				
Рентгенографія кісткового віку	Н/З	✓ (У разі зниження темпу росту)	✓ (У разі зниження темпу росту)	Н/З
Ортодонтія та/або стоматологія	Н/З	✓	✓	С
Візуалізація нирок з урахуванням віку	✓ ^в	✓ ^в	✓	✓ ^в

Примітка. Адаптовано за Mantovani et al. [23]: — проводиться при діагностуванні ППП та пов'язаних з ним розладів і щорічно після цього; С — суб'єктивно (за анамнезом та фізикальним обстеженням); Н/З — не застосовується.

^а Посилається на соціальні взаємодії та стосунки з однолітками.

^б Принаймні 1 раз на рік з використанням манжети відповідного розміру.

^в Щорічно у разі стійкої гіперкальціурії або нефрокальцинозу.

батьківському алелі [52]. Дефіцит Gsa у мезенхімальних стовбурових клітинах спричиняє утворення *de novo* екстраскелетних острівців ектопованої кістки в дермі та підшкірному жирі [53, 54].

На відміну від того, що описано в моделях нокаутних мишей з *GNAS* при СОО [55], і від *fibrodysplasia ossificans progressiva* (FOP), немає наукових доказів того, що запалення або травми спричиняють ектопічне утворення кісток при пов'язаних з *GNAS* станах [56, 57]. При порушеннях, пов'язаних з *GNAS*, ектопічне формування кісток часто спостерігають у місцях, які зазнають навантаження з високим тиском (п'ята) [58].

ПКГ характеризується окостеніннями, котрі поширюються в напрямку сполучних тканин, м'язів, сухожилків і зв'язок [11, 52, 57]. Утворення ектопованої кістки є поверхневим при остеомі шкіри, ППП1А, ПППП або СОО.

Ектопічні окостеніння рідко трапляються у загальній популяції. Наявність цих уражень є приводом для проведення клінічного та біохімічного аналізу для пошуку ознак СОО, ПТГ і ТТГ або FOP. Біопсія шкіри не потрібна в очевидних випадках. Вона протипоказана у разі підозри на FOP.

Через рідкість зазначених станів інформація про прогнози досить обмежена. Не існує ефективних методів лікування та профілактики ектопічного окостеніння.

Шкірні кісткові бляшки слід досліджувати шляхом ретельного клінічного обстеження під час кожного відвідування, особливо у пацієнтів з патогенними або вірогідно патогенними варіантами на батьківському алелі *GNAS* (ПКГ та ПППТ). Пацієнтів та їх сім'ї слід проінструктувати щодо самостійного обстеження. Під час кожного відвідування слід задокументувати місце та розмір окостеніння,

ураження суглобів, погіршення рухливості та росту кісток, а також дані щодо динаміки під час статевого дозрівання або швидкого зростання.

Візуалізацію окостеніння слід проводити за допомогою комп'ютерної (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) лише у разі болісних або симптоматичних уражень, якщо є загроза порушення функції суглоба або органа, або якщо розглядається питання щодо хірургічного висічення.

Фізіотерапія та ретельний догляд за шкірою мають вирішальне значення для запобігання ускладненням унаслідок ектопованих осифікацій. Через високий ризик рецидиву хірургічне висічення має бути обмежене чітко визначеними межами. Поверхневі ураження спричиняють біль та/або рухові порушення [11, 22, 57]. При осифікаціях із залученням суглоба слід уникати іммобілізації, наприклад, за допомогою гіпсування, щоб запобігти утворенню анкілозів. Відсутні докази ефективності використання нестероїдних протизапальних препаратів, бісфосфонатів або стероїдів при первинному або доопераційному, інтраопераційному і ранньому післяопераційному лікуванні безсимптомних ектопічних осифікацій [22].

Брахідактилія

Брахідактилія не є специфічною для ППП та пов'язаних з ним розладів. У пацієнтів спостерігається брахідактилія типу E [59] з високою варіабельністю частоти та тяжкості. Брахідактилію виявляють у більшості пацієнтів з ППП1А та ПППП (70–80%), у деяких осіб з ППП1В (15–33%) та у усіх пацієнтів з акродизостозом [22] (див. рис. 2).

Брахідактилія розвивається з часом і може бути відсутньою або непомітною в ранньому віці, за винятком пацієнтів з акродизостозом [14, 60]. Клінічне та рентгенологічне обстеження рук та ніг з раннього дитинства має важливе значення для встановлення діагнозу. Вона може погіршувати дрібну моторику, наприклад, почерк [61]. Деяким пацієнтам можна призначити трудотерапію та/або відповідні ортопедичні пристосування, наприклад, спеціальне взуття та ортопедичні устілки [22].

Описано додаткові кісткові ознаки, такі як синдром зап'ястного каналу [61], деформація Маделунга [62], спінальний стеноз [63], акроостеоліз, фалангові конусоподібні епіфізи та краніосинотоз [64]. Залежно від функціональних наслідків, ці скелетні вияви можуть потребувати специфічної мультидисциплінарної оцінки та ортопедичної корекційної хірургії [22].

Управління зростом та дефіцитом гормону росту

Більшість пацієнтів з ППП1А та ПППП мають низький зріст у дорослому віці. Середній показник на 2,5 SD нижче за середній, незважаючи

на те, що пацієнти мали нормальну довжину/зріст протягом дитинства [3]. Низький зріст ще більш виражений при акродизостозі. Так, остаточно висота в середньому становить $-3,5$ SD ($-8,8... -0,5$ SD) [22]. Більшість пацієнтів з батьківським патогенним варіантом *GNAS* (з ПППП або ПКГ) та з акродизостозом демонструють обмежений ріст плода і тому народжуються SGA [22]. Внутрішньоутробне обмеження росту, прогресуюче дозрівання кісток, уповільнений пубертатний ростовий стрибок, при ППП1А – резистентність до СТГ-РГ і, як наслідок, дефіцит ГР можуть призвести до передчасного припинення зростання та низького зросту в дорослому віці [3, 22]. Тому рекомендовано проводити ретельний регулярний моніторинг росту, дозрівання скелета та секреції ГР у всіх уражених дітей, починаючи з 3–6 років. У разі пацієнтів, народжених SGA, які не демонструють належного надолуження зросту, або осіб з дефіцитом ГР слід якнайшвидше вирішити питання щодо лікування рекомбінантним ГР (rhGH) [22]. Нині недостатньо доказів ефективності та безпечності блокаторів пубертату для збільшення кінцевого зросту у таких пацієнтів [65]. На відміну від пацієнтів з ППП1А та ПППП, незважаючи на прискорений темп росту протягом раннього дитинства, пацієнти з ППП1В демонструють зріст у дорослому віці, подібний до того в загальній популяції [3, 66].

Ожиріння

У пацієнтів з ППП1А або ППП1В рано розвивається ожиріння – зазвичай протягом перших 2 років життя. Це може бути першим і єдиним симптомом у багатьох пацієнтів до встановлення діагнозу в підлітковому або зрілому віці [3, 4, 67, 68]. Декілька механізмів можуть спричинити надмірне накопичення та збереження жирової маси, зокрема дефект *Gsa*-залежного сигнального шляху меланокортину (можливо, відповідального за таку ознаку, як гіперфагія [68, 69]), зменшення витрат енергії в стані спокою порівняно з контролем ожиріння [68, 70, 71], низька активність симпатичної нервової системи, знижений ліполіз [72] та резистентність до СТГрГ у гіпофізі [73, 74]. Відомо, що ожиріння або надлишкова маса тіла асоціюються з усіма типами ППП і пов'язаними з ним розладами [22], за винятком ПКГ, ПППП та остеоми шкіри [3, 52, 57, 75, 76]. Після встановлення діагнозу слід регулярно контролювати індекс маси тіла і харчову поведінку. Стратегією профілактики є надання пацієнтам та їх родинам якомога раніше психологічної підтримки та освітні програми (навіть за наявності нормального індексу маси тіла) з урахуванням також низьких енергетичних витрат у стані спокою у цих пацієнтів [3].

Повідомляють, що апное уві сні, добре відоме ускладнення ожиріння, частіше трапляється у пацієнтів з ППП1А [77, 78], а також може

спостерігатися при акродизостозі [40]. У цих пацієнтів округле обличчя, плоске перенісся та/або гіпоплазія верхньої щелепи [26, 50], що в поєднанні з ожирінням механічно спричиняє розвиток порушень сну та дихання [70, 77]. Тому всіх пацієнтів з ПГП та пов'язаними з ним розладами слід обстежувати на предмет неспокійного сну, хропіння, неувважності та сонливості протягом дня. У разі виявлення таких порушень рекомендовано проведення полісомнографії.

Метаболічний синдром

Зниження чутливості до інсуліну та цукровий діабет 2 типу спостерігають у багатьох дорослих пацієнтів з ПГП1А. Вони можуть не бути пов'язані лише з ожирінням [79]. Постпрандіальна гіперглікемія часто трапляється у дітей із ПГП1А та ПГП1В [71]. Ліпідний профіль значно не змінюється у пацієнтів з ПГП1А [69, 80]. Автори дослідження ПГП [81] повідомили про наявність гіпертонії, але в когортних дослідженнях, проведених у Данії, частота серцево-судинних захворювань не зростала [41, 80]. Інші дослідження не виявили підвищеного ризику артеріальної гіпертензії порівняно з контролем [69, 71, 79]. Ми пропонуємо включити регулярний моніторинг артеріального тиску, ліпідного профілю та параметрів метаболізму глюкози до регулярного мультидисциплінарного спостереження за пацієнтами з ПГП та супутніми розладами.

Когнітивні особливості

Когнітивні порушення зареєстровано у 40–70 % пацієнтів з ПГП1А та у 0–10 % осіб з ППГП або ПКГ, рідко – у пацієнтів з ПГП1В. З різною частотою трапляються у пацієнтів з акродизостозом [22]. Дослідження когнітивної функції проводили лише при ПГП1А. Виявлено знижені показники порівняно з однолітками [6, 37, 82, 83] із середнім IQ 85,9 і зниження на 21,5 бала IQ порівняно зі здоровими братами і сестрами [7]. Установлено, що у пацієнтів з ПГП1А порушена виконавча функція, є затримка з навичками адаптивної поведінки та підвищений рівень синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю [7]. Ретроспективний огляд етапів розвитку виявив більшу затримку мовлення порівняно з великою моторикою з тенденцією до поліпшення в пізньому дитинстві [6]. Неврологічні та психо-неврологічні вияви можуть бути пов'язані з функцією додатково до ролі G_{α} у розвитку мозку [84] та іншими органічними змінами центральної нервової системи (мальформація Кіарі 1 [85–87] або тривалі періоди гіпокальціємії [83, 87]), виявленими у деяких пацієнтів. Осіб із ПГП та пов'язаними з ним розладами слід направляти до нейропсихолога для нейрокогнітивної та/або поведінкової експертизи

при встановленні діагнозу або в дошкільному віці, особливо пацієнтів з ПГП1А та акродизостозом через мутації патогенних варіантів *PDE4D*. Більшість пацієнтів потребуватимуть спеціалізованої освітньої допомоги [7].

Резистентність до тиреотропного гормону

Резистентність до ТТГ не така тяжка, як резистентність до ПТГ через частковий імпринт G_{α} в тканині щитоподібної залози [88–90]. У більшості пацієнтів з ПГП1А [51, 74] спостерігається підвищений рівень ТТГ у сироватці крові, невелика щитоподібна залоза та нормальний або незначно знижений сироватковий рівень гормону щитоподібної залози. Підвищений рівень ТТГ через резистентність до ТТГ часто має місце при народженні. Деяким пацієнтам можуть встановити діагноз при неонатальному скринінгу [22]. На відміну від них у хворих на ПГП1В рівень ТТГ – на верхній межі норми або незначно підвищений [22]. Резистентність до ТТГ наявна у пацієнтів з акродизостозом через патогенні варіанти *PRKAR1A*, але не в осіб із *PDE4D* [26, 27]. Незважаючи на своєчасну діагностику гіпотиреозу після народження та початок лікування, це не запобігає руховій або когнітивній затримці [82].

У дітей та дорослих цілі дослідження, моніторингу та лікування не відрізняються від таких при інших етіологіях гіпотиреозу/субклінічного гіпотиреозу, зокрема при гіпотиреозі, пов'язаному з резистентністю до ТТГ [22, 91].

Зміни функції статевих залоз

Функція статевих залоз і статеве дозрівання

Резистентність до гонадотропнів є слабшою, ніж резистентність до інших гормонів, таких як ПТГ та ТТГ. Це свідчить про те, що пацієнти з ПГП1А виявляють лише часткову резистентність до гонадотропнів [22, 92]. Можуть спостерігатися порушення менструального циклу в дівчаток [92], крипторхізм у хлопчиків [93 та досвід фахівців] та незначний або відсутній ростовий пубертатний стрибок у підлітків [3] із ПГП1А. У пацієнтів з ПГП1В та ППГП, імовірно, нормальна функція статевих залоз [94], тоді як у пацієнтів з акродизостозом та патогенними варіантами гена *PRKAR1A* описано непростійну резистентність до гонадотропнів [26].

У дітей з ПГП або пов'язаними з ним порушеннями слід регулярно оцінювати стадію статевого дозрівання за Таннером, опущення яєчок та їх розташування. Оскільки дозрівання скелета у цих дітей зазвичай розвинене, слід рентгенологічно визначати кістковий вік. І навпаки, біохімічну оцінку стану статевих залоз не рекомендовано за відсутності клінічних показань. Крипторхізм та/або гіпогонадізм слід лікувати згідно зі стандартними рекомендаціями [22].

Репродуктивна функція і вагітність

Повідомлялося про вагітності за допомогою репродуктивних технологій та спонтанні у жінок з ПГП та пов'язаними з ним розладами [22, 92, 95]. Чоловіки з ПГП1А також можуть мати дітей. Щодо ризиків передачі захворювання, див. молекулярну діагностику.

У разі гіпокальціємії та/або гіпотиреозу слід спостерігати за вагітними з ПГП та пов'язаними з ним порушеннями, дотримуючись міжнародних рекомендацій щодо будь-якої вагітності, пов'язаної з цими порушеннями. Природні пологи можуть бути протипоказані через менший розмір таза та зменшення обсягу рухів кульшових суглобів унаслідок локального окостеніння [22]. Слід оцінити наявність у новонародженого осифікацій шкіри і вміст ТТГ, кальцію та фосфору. Грудне вигодовування не протипоказане, але рекомендується ретельне спостереження та клінічний моніторинг за дитиною [22].

Менопауза та остеопороз

Попри те що пацієнти з ПГП мають декілька потенційних чинників ризику ламкості кісток, зазвичай немає доказів зниження щільності кісток та/або підвищеного ризику переломів [41, 96, 97]. Рутинне проведення денситометрії (DXA) не показано [22]. При підозрі на остеопороз, наприклад, після перенесеного малотравматичного перелому або в разі розвантаження скелета (анкілози суглобів, вторинні щодо аберантної осифікації), слід провести додаткове дослідження. Потім пацієнтів необхідно обстежити для виявлення потенційних вторинних причин втрати кісткової маси (дефіцит вітаміну D, гіпогонадизм або дефіцит гормону росту) та усунути їх до лікування остеопорозу (якщо воно потрібне) відповідно до національних та міжнародних стандартних рекомендацій.

Резистентність до інших гормонів

Підвищений рівень кальцитоніну, найімовірніше, через резистентність до кальцитоніну, зареєстровано у пацієнтів з ПГП1А [98, 99], ПГП1В та акродизостозом з патогенними варіантами *PRKAR1A* [14]. Їх можна використовувати для підтвердження діагнозу ПГП та супутніх розладів. Раніше повідомлялося про додаткову резистентність до гормонів, які опосередковують дію через рецептори *Gsa*-зв'язку, хоча клінічну значущість цих порушень не встановлено [100]. Скринінг додаткової резистентності до гормонів та вимірювання рівня кальцитоніну не рекомендовано проводити пацієнтам із ПГП та пов'язаними з ним розладами, окрім як для діагностичних цілей [22].

Молекулярна діагностика

Основні підтипи ПГП та супутні розлади спричинені *de novo* або автосомно-домінантно

успадкованими інактивуючими генетично-патогенними варіантами в генах сигнального шляху ПТГ/PTHrP [15] або епігенетичними змінами в локусі *GNAS*. Локус *GNAS* містить 4 окремі диференційовані ділянки метилювання (DMR; онлайн-доповнення, див. рис. 1, а також www.karger.com/doi/10.1159/000508985 для всіх матеріалів, які додають в інтернеті): батьківська метильована ділянка (*GNAS-NESP*: TSS- DMR) і 3 материнські метильовані ділянки (*GNAS-AS1*: TSS-DMR, *GNAS-XL*: Ex1- DMR та *GNAS A/B*: TSS-DMR).

ПГП1А спричинений інактивацією патогенних варіантів на материнському алелі гена *GNAS* (як одонуклеотидні, так і варіації кількості копій) [8, 9, 22]. Коли патогенні варіанти розташовуються на батьківському алелі, то результатом є переважно ПГП, іноді — остеома шкіри або ПКГ [11, 22]. Одонуклеотидні варіанти можна легко виявити шляхом секвенування, тоді як геномні перебудови — кількісними методами [101]. Визначення ураженого алеля у випадках *de novo* стає актуальним, оскільки у деяких пацієнтів з ПГП також може розвинути гіперандрогенізм [102]. Генетичне консультування є критично важливим для ПГП та супутніх розладів. Пацієнти з генетичними варіантами *GNAS* мають 50% шансів передати молекулярний дефект. Залежно від статі батьків у нащадків розвиваються ПГП, остеома шкіри або ПКГ (якщо носій чоловік) або ПГП1А (якщо носій жінка).

Втрата метилювання при *GNAS A/B*: TSS-DMR виявляється у всіх пацієнтів з ПГП1В [22, 103]. Якщо це єдиний постраждалий DMR (15–20% випадків ПГП1В) [21], то це найчастіше є наслідком зміни материнського алеля через контролюючі цис-активні елементи в межах *STX16* [12]. У деяких рідкісних сімейних випадках виявлено інші успадковані від матері делеції та дуплікації, котрі впливають або на ізольований *GNAS A/B*: TSS-DMR, або на всі 4 DMR [22]. Цю клінічну форму класифікують як AD-ПГП1В через автосомно-домінантний тип наслідування при успадкуванні від матері (успадковані від батька делеції не пов'язані з дефектами метилювання) [12].

З іншого боку, спорадичний ПГП1В часто асоціюється з дефектами метилювання при 2 DMR і більше, додатково до *GNAS A/B*: TSS-DMR без встановленого основного генетичного механізму [104]. Приблизно у 8–10% спорадичних випадків [21, 105] аномалії метилювання спричинені уніпарентною батьківською дисомією хромосомної ділянки, яка містить *GNAS* (*UPD* [20q] *pat*) [22, 106]. Вважають, що у цих пацієнтів ризику виникнення рецидивів та передачі захворювання будуть такими, як у загальній популяції.

Хоча дефекти метилювання *GNAS* можна виявити за допомогою декількох методів, набір чутливих до метилювання MLPA (*MS-MLPA*) від MRC-Holland (*MS-MLPA ME031 GNAS*) дає змогу виявляти одночасно дефекти метилювання

на різних DMR GNAS, а також делеції *STX16* і *NESP/AS* і делеції, що охоплюють *GNAS* [107].

Батьківська уніпарентна ізодисомія може бути проаналізована за допомогою мікросателітного (короткі тандемні повтори) типування або SNP-сукупностей.

В осіб з підозрою на діагноз ПГП молекулярна діагностика має передбачати послідовність ДНК, метилювання та аналіз CNV (Copy number variation, варіації числа копій генів) в локусі *GNAS*, згідно з алгоритмом на рис. 3.

Акродизостоз може бути спричинений гетерозиготними точковими патогенними модифікаціями у *PRKAR1A* або *PDE4D* [13, 14, 18], тому їх можна легко виявити шляхом секвенування. Вони здебільшого виникають *de novo* [22], тому ризик рецидивів подібний до такого у загальній популяції. Оскільки акродизостоз має автосомно-домінантний тип успадкування, пацієнти мають 50% шансів передавати молекулярний дефект та хворобу нащадкам.

Висновки

Пацієнти з ПГП та пов'язаними з ним розладами можуть демонструвати дуже неоднорідну та прогресуючу клінічну картину протягом усього життя, тому мультидисциплінарний підхід

протягом життя є обов'язковим. Клінічні аспекти та потенційні ускладнення захворювання мають бути розглянуті медичними працівниками, які мають досвід роботи з цими розладами, за можливості у спеціалізованих центрах. Генетичні та епігенетичні дефекти, які лежать в основі зазначених розладів, також потребують спеціалізованого підходу для встановлення правильного молекулярного діагнозу, який часто є складним та потребує багато часу, але це може допомогти клініцистам в пошуку специфічних клінічних виявів для призначення відповідного лікування.

З огляду на нещодавню публікацію першої міжнародної консенсусної заяви щодо зазначених розладів, ця стаття пропонує оновлений, стислий і готовий до використання інструмент для лікарів та пацієнтів. У таблиці наведено основні втручання, а також терміни.

Враховуючи відсутність переконливих науково обґрунтованих даних, особливо щодо ведення пацієнтів, існує нагальна потреба у створенні реєстрів з великими когортами пацієнтів для кращого розуміння природи ПГП та пов'язаних із ним розладів, виявлення взаємозв'язку, а також особливостей цих клінічно гетерогенних, але тісно пов'язаних захворювань, і розробки нових специфічних методів лікування захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

- Albright F., Burnett C.H., Smith P.H., Parson W. Pseudohypoparathyroidism — an example of «Seabright-Bantam syndrome» // *Endocrinol.* — 1942. — 30. — P. 922–932.
- Mantovani G., Spada A., Elli F.M. Pseudohypo-parathyroidism and Gs α -cAMP-linked disorders: current view and open issues // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2016 Jun. — 12 (6). — P. 347–356.
- Hanna P., Grybek V., Perez de Nanclares G., Tran L.C., de Sanctis L., Elli F. et al. Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity // *J. Bone Miner. Res.* — 2018 Aug. — 33 (8). — P. 1480–1488.
- Grueters-Kieslich A., Reyes M., Sharma A., Demirci C., DeClue T.J., Lankes E. et al. Early-Onset Obesity: Unrecognized First Evidence for GNAS Mutations and Methylation Changes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017 Aug; 102 (8). — P. 2670–2677.
- Shoemaker A.H., Juppner H. Nonclassic features of pseudohypoparathyroidism type 1A // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2017 Feb. — 24 (1). — P. 33–38.
- Miyakawa Y., Takasawa K., Matsubara Y., Ihara K., Ohtsu Y., Kamasaki H. et al. Language delay and developmental catch-up would be a clinical feature of pseudohypoparathyroidism.
- Perez K.M., Lee E.B., Kahanda S., Duis J., Reyes M., Juppner H. et al. Cognitive and behavioral phenotype of children with pseudohypoparathyroidism type 1A // *Am. J. Med. — Genet.* 2018 Feb. — 176 (2). — P. 283–289.
- Weinstein L.S., Gejman P.V., Friedman E., Kadowaki T., Collins R.M., Gershon E.S. et al. Mutations of the Gs alpha-subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1990 Nov. — 87 (21). — P. 8287–8290.
- Patten J.L., Johns D.R., Valle D., Eil C., Gruppuso P.A., 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 May. — 322 (20). — P. 1412–1419.
- Davies S.J., Hughes H.E. Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy // *J. Med. Genet.* — 1993 Feb. — 30 (2). — P. 101–103.
- Shore E.M., Ahn J., Jan de Beur S., Li M., Xu M., Gardner R.J. et al. Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia // *N. Engl. J. Med.* — 2002 Jan. — 346 (2). — P. 99–106.
- Bastepe M., Frolich L.F., Hendy G.N., Indridason O.S., Josse R.G., Koshiyama H. et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS // *J. Clin. Invest.* — 2003 Oct. — 112 (8). — P. 1255–1263.
- Michot C., Le Goff C., Goldenberg A., Abhyankar A., Klein C., Kinning E. et al. Exome sequencing identifies PDE4D mutations as another cause of acrodysostosis // *Am. J. Hum. Genet.* — 2012 Apr. — 90 (4). — P. 740–745.
- Linglart A., Menguy C., Couvineau A., Auzan C., Gunes Y., Cancel M. et al. Recurrent PRKA-R1A mutation in acrodysostosis with hormone resistance // *N. Engl. J. Med.* — 2011 Jun; 364 (23). — P. 2218–2226.
- Thiele S., Mantovani G., Barlier A., Boldrin V., Bordogna P., De Sanctis L. et al. From pseudo-hypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the Euro-PHP network // *Eur. J. Endocrinol.* — 2016 Dec. — 175 (6). — P. 1–11.
- Mantovani G. Clinical review: Pseudohypo-parathyroidism: diagnosis and treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011 Oct. — 96 (10). — P. 3020–3030.
- Turan S., Bastepe M. GNAS Spectrum of Disorders // *Curr. Osteoporos. Rep.* — 2015 Jun. — 13 (3). — P. 146–158.
- Lee H., Graham J.M.Jr, Rimoin D.L., Lachman R.S., Krejci P., Tompson S.W. et al. Exome sequencing identifies PDE4D mutations in acrodysostosis // *Am. J. Hum. Genet.* — 2012 Apr; 90 (4). — P. 746–751.
- Boda H., Uchida H., Takaiso N., Ouchi Y., Fujita N., Kuno A. et al. A PDE3A mutation in familial hypertension and brachydactyly syndrome // *J. Hum. Genet.* — 2016 Aug. — 61 (8). — P. 701–703.
- Elli F.M., deSanctis L., Ceoloni B., Barbieri A.M., Bordogna P., Beck-Peccoz P. et al. Pseudohypoparathyroidism type 1a and pseudo-pseudohypoparathyroidism: the growing spectrum of GNAS inactivating mutations // *Hum. Mutat.* — 2013 Mar. — 34 (3). — P. 411–416.
- Elli F.M., 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 Euro-PHP Network // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016 Oct. — 101 (10). — P. 3657–3668.

22. Mantovani G., Bastepe M., Monk D., de Sanctis L., Thiele S., Usardi A. et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement // *Nat. Rev. Endocrinol.*— 2018 Aug.— 14 (8).— P. 476–500.
23. Thiele S., Werner R., Grotzinger J., Brix B., Staedt P., Struve D. et al. A positive genotype-phenotype correlation in a large cohort of patients with Pseudohypoparathyroidism Type 1a and Pseudo-pseudohypoparathyroidism and 33 newly identified mutations in the GNAS gene // *Mol. Genet. Genomic Med.*— 2015 Mar.— 3 (2).— P. 111–120.
24. Shoback D.M., Bilezikian J.P., Costa A.G., Dempster D., Dralle H., Khan A.A. et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2016 Jun.— 101 (6).— P. 2300–2312.
25. Gelfand I.M., Eugster E.A., DiMeglio L.A. Presentation and clinical progression of pseudo-hypoparathyroidism with multi-hormone resistance and Albright hereditary osteodystrophy: a case series // *J. Pediatr.*— 2006 Dec.— 149 (6).— P. 877–880.
26. Linglart A., Fryssira H., Hiort O., Holterhus P.M., Perez de Nanclares G., Argente J. et al. PRKAR1A and PDE4D mutations cause acro-dysostosis but two distinct syndromes with or without GPCR-signaling hormone resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2012 Dec; 97 (12).— P. E2328–2338.
27. Elli F.M., Bordogna P., de Sanctis L., Giachero F., Verrua E., Segni M. et al. Screening of PRKAR1A and PDE4D in a Large Italian Series of Patients Clinically Diagnosed With Albright Hereditary Osteodystrophy and/or Pseudohypoparathyroidism // *J. Bone Miner. Res.*— 2016 Jun.— 31 (6).— P. 1215–1424.
28. Lindstrand A., Grigelioniene G., Nilsson D., Petterson M., Hofmeister W., Anderlid B.M. et al. Different mutations in PDE4D associated with developmental disorders with mirror phenotypes // *J. Med. Genet.*— 2014 Jan.— 51 (1).— P. 45–11.
29. Linglart A., Maupetit-Mehouas S., Silve C. GNAS -Related Loss-of-Function Disorders and the Role of Imprinting // *Horm. Res. Paediatr.*— 2013.— 79 (3).— P. 119–129.
30. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C., Shoback DM, Sitges-Serra A., van Biesen W. et al., European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults // *Eur. J. Endocrinol.*— 2015 Aug; 173 (2).— P. G1–20.
31. Murray T.M., Rao L.G., Wong M.M., Waddell J.P., McBroom R., Tam C.S. et al. Pseudohypoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica: direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone // *J. Bone Miner. Res.*— 1993 Jan.— 8 (1).— P. 83–91.
32. Kidd G.S., Schaaf M., Adler R.A., Lassman M.N., Wray HL. Skeletal responsiveness in pseudo-hypoparathyroidism. A spectrum of clinical disease // *Am. J. Med.*— 1980 May.— 68 (5).— P. 772–781.
33. Sbrocchi A.M., Rauch F., Lawson M.L., Hadjiyannakis S, Lawrence S., Bastepe M. et al. Osteosclerosis in two brothers with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b: bone histomorphometric analysis // *Eur. J. Endocrinol.*— 2011 Feb.— 164 (2).— P. 295–301.
34. Neary N.M., El-Maouche D., Hopkins R., Libutti SK, Moses A.M., Weinstein LS. Development and treatment of tertiary hyperparathyroidism in patients with pseudohypoparathyroidism type 1B // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2012 Sep.— 97 (9).— P. 3025–3030.
35. Hansen D.W., Nebesio T.D., DiMeglio L.A., Eugster EA, Imel EA. Prevalence of Nephrocalcinosis in Pseudohypoparathyroidism: Is Screening Necessary? // *J. Pediatr.*— 2018 Aug; 199.— P. 263–266.
36. Chen Y.J., Shu S.G., Chi CS. Pseudohypoparathyroidism: report of seven cases. *Acta Paediatr Taiwan.* 2005 Nov-Dec.— 46 (6).— P. 374–380.
37. Bhadada S.K., Bhansali A., Upreti V., Subbiah S., Khandelwal N. Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism // *Neurol. India.*— 2011 Jul-Aug.— 59 (4).— P. 586–589.
38. Kadilli I., Colicchio S., Guglielmo R., Vollono C., Della Marca G., Janiri L. Clinical insights by the presence of bipolar disorder in pseudohypoparathyroidism type 1A // *Gen. Hosp. Psychiatry.*— 2015 Sep-Oct.— 37 (5).— P. 497.e3–5.
39. Lemos M.C., Thakker RV. GNAS mutations in Pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders // *Hum. Mutat.*— 2015 Jan.— 36 (1).— P. 11–19.
40. Lynch D.C., Dymont D.A., Huang L., Nikkel S.M., Lacombe D., Campeau P.M. et al., FORGE Canada Consortium. Identification of novel mutations confirms PDE4D as a major gene causing acro-dysostosis // *Hum. Mutat.*— 2013 Jan.— 34 (1).— P. 97–102.
41. Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism -epidemiology, mortality and risk of complications // *Clin. Endocrinol. (Oxf).*— 2016 Jun.— 84 (6).— P. 904–194.
42. Grajewski R.S., Koch K.R., Koch H.R., Ciotu I.M., Cursiefen C., Heindl LM. Cataract in pseudo-hypoparathyroidism // *J. Cataract Refract Surg.*— 2016 Jul.— 42 (7).— P. 1094–1096.
43. Clarke B.L., Brown E.M., Collins M.T., Juppner H., Lakatos P., Levine M.A. et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2016 Jun.— 101 (6).— P. 2284–2299.
44. Sunder R.A., Singh M. Pseudohypoparathyroidism: a series of three cases and an unusual presentation of ocular tetany // *Anaesthesia.* 2006 Apr.— 61 (4).— P. 394–398.
45. Maheshwari R., Rani R.P., Prasad R.N., Reddy K.T., Reddy AP. Visual disturbances as a presenting feature of pseudohypoparathyroidism // *Indian J. Endocrinol. Metab.*— 2013 Oct; 17 (7 Suppl 1):S219–220.
46. Reis M.T., Matias D.T., Faria M.E., Martin RM. Failure of tooth eruption and brachydactyly in pseudohypoparathyroidism are not related to plasma parathyroid hormone-related protein levels // *Bone.*— 2016 Apr.— 85.— P. 138–141.
47. Ritchie GM. Dental manifestations of pseudohypoparathyroidism // *Arch. Dis. Child.*— 1965 Oct.— 40 (213).— P. 565–572.
48. Hejlesen J., Underbjerg L., Gjørup H., Bloch-Zupan A., Sikjaer T., Rejnmark L. et al. Dental Findings in Patients With Non-surgical Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism: A Systematic Review // *Front. Physiol.*— 2018 Jun.— 9.— P. 701.
49. Le Norcy E., Reggio-Paquet C., de Kerdanet M., Mignot B., Rothenbuhler A., Chaussain C. et al. Dental and craniofacial features associated with GNAS loss of function mutations // *Eur. J. Orthod.*— 2019 Nov.— czj084.
50. Schlund M., Depeyre A., Kohler F., Nicot R., Ferri J. Cranio-Maxillofacial and Dental Findings in Albright's Hereditary Osteodystrophy and Pseudohypoparathyroidism. *Cleft Palate Craniofac J.* 2019 Jul.— 56 (6).— P. 831–836.
51. Salemi P., Skalamera Olson J.M., Dickson L.E., Germain-Lee EL. Ossifications in Albright Hereditary Osteodystrophy: Role of Genotype, Inheritance, Sex, Age, Hormonal Status, and BMI // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2018 Jan; 103 (1).— P. 158–168.
52. Adegbite N.S., Xu M., Kaplan F.S., Shore E.M., Pignolo RJ. Diagnostic and mutational spectrum of progressive osseous heteroplasia (POH) and other forms of GNAS-based heterotopic ossification // *Am. J. Med.— Genet A.* 2008 Jul.— 146A (14).— P. 1788–1796.
53. Pignolo R.J., Xu M., Russell E., Richardson A., Kaplan J., Billings P.C. et al. Heterozygous inactivation of Gnas in adipose-derived mesenchymal progenitor cells enhances osteoblast differentiation and promotes heterotopic ossification // *J. Bone Miner. Res.*— 2011 Nov.— 26 (11).— P. 2647–2655.
54. Regard J.B., Malhotra D., Gvozdenovic-Jeremic J., Josey M., Chen M., Weinstein L.S. et al. Activation of Hedgehog signaling by loss of GNAS causes heterotopic ossification // *Nat. Med.*— 2013 Nov.— 19 (11).— P. 1505–1512.
55. Huso D.L., Edie S., Levine M.A., Schwindinger W., Wang Y., Juppner H. et al. Heterotopic ossifications in a mouse model of Albright hereditary osteodystrophy // *PLoS One.*— 2011.— 6 (6).— e21755.
56. Convente M.R., Wang H., Pignolo R.J., Kaplan F.S., Shore E.M. The immunological contribution to heterotopic ossification disorders // *Curr. Osteoporos. Rep.*— 2015 Apr.— 13 (2).— P. 116–124.
57. Pignolo R.J., Ramaswamy G., Fong J.T., Shore E.M., Kaplan FS. Progressive osseous heteroplasia: diagnosis, treatment, and prognosis // *Appl. Clin. Genet.*— 2015 Jan.— 8.— P. 37–48.
58. Schrandt D.E., Welting T.J., Caron M.M., Schrandt J.J., van Rhijn L.W., Ko rver-Keularts I. et al. Endochondral ossification in a case of progressive osseous heteroplasia in a young female child // *J. Pediatr.— Orthop B.* 2014 Sep; 23 (5).— P. 477–484.
59. de Sanctis L., Vai S., Andreo M.R., Romagnolo D., Silvestro L., de Sanctis C. Brachydactyly in 14 genetically characterized pseudohypoparathyroidism type 1a patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004 Apr.— 89 (4).— P. 1650–1655.
60. Viragh K., To ke J., Sallai A., Jakab Z., Ra cz K., To th M. Gradual development of brachydactyly in pseudohypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2014 Jun.— 99 (6).— P. 1945–1946.
61. Joseph A.W., Shoemaker A.H., Germain-Lee EL. Increased prevalence of carpal tunnel syndrome in Albright hereditary osteodystrophy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2011 Jul.— 96 (7).— P. 2065–2073.
62. Sanchez J., Perera E., Jan de Beur S., Ding C., Dang A., Berkovitz G.D. et al. Madelung-like deformity in pseudohypoparathyroidism type 1b // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2011 Sep; 96 (9):E1507–1511.
63. Okada K., Iida K., Sakusabe N., Saitoh H., Abe E., Sato K. Pseudohypoparathyroidism-associated spinal stenosis // *Spine.*— 1994 May.— 19 (10 Supplement):1186–1189.
64. Garci a Garci a E., Rivero Garvi a M., Alonso Luengo O. Craniosynostosis as the first manifestation of an Albright's osteodystrophy associated with pseudohypoparathyroidism type 1A // *Med. Clin. (Barc).*— 2017.— 149 (4).— P. 184–185.
65. Mantovani G., Ferrante E., Giavoli C., Linglart A., Cappa M., Cisternino M. et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type 1a: first study on the effect on growth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2010 Nov.— 95 (11).— P. 5011–5017.
66. Kinoshita K., Minagawa M., Anzai M., Sato Y., Kazukawa I., Shimohashi K. et al. Characteristic Height Growth Pattern in Patients with Pseudohypoparathyroidism: comparison between Type 1a and Type 1b // *Clin. Pediatr. Endocrinol.*— 2007.— 16 (1).— P. 31–36.

67. Long D. N., McGuire S., Levine M. A., Weinstein L. S., Germain-Lee E. L. 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 Mar; 92 (3).— P. 1073–1079.
68. Wang L., Shoemaker AH. Eating behaviors in obese children with pseudohypoparathyroidism type 1a: a cross-sectional study // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*— 2014.— 2014 (1).— P. 21.
69. Perez K. M., Curley K. L., Slaughter J. C., Shoemaker AH. Glucose homeostasis and energy balance in children with pseudohypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2018 Nov; 103 (11).— P. 4265–4274.
70. Roizen J. D., Danzig J., Groleau V., McCormack S., Casella A., Harrington J. et al. Resting Energy Expenditure Is Decreased in Pseudohypoparathyroidism Type 1A // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2016 Mar.— 101 (3).— P. 880–888.
71. Shoemaker A. H., Lomenick J. P., Saville B. R., Wang W., Buchowski M. S., Cone RD. Energy expenditure in obese children with pseudohypoparathyroidism typ 1a // *Int. J. Obes.*— 2013 Aug.— 37 (8).— P. 1147–1153.
72. Carel J. C., Le Stunff C., Condamine L., Mallet E., Chaussain J. L., Adnot P. et al. Resistance to the lipolytic action of epinephrine: a new feature of protein Gs deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1999 Nov.— 84 (11).— P. 4127–4131.
73. 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 Sep.— 88 (9).— P. 4070–4074.
74. Germain-Lee E. L., Groman J., Crane J. L., Jan de Beur S. M., Levine MA. Growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type 1a: another manifestation of multihormone resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2003 Sep; 88 (9).— P. 4059–4069.
75. Liu J. J., Russell E., Zhang D., Kaplan F. S., Pignolo R. J., Shore EM. Paternally inherited gs mutation impairs adipogenesis and potentiates a lean phenotype in vivo // *Stem. Cells.*— 2012 Jul; 30 (7).— P. 1477–1485.
76. Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism // *Curr. Opin. Pediatr.*— 2019 Aug.— 31 (4).— P. 537–549.
77. Landreth H., Malow B. A., Shoemaker AH. Increased Prevalence of Sleep Apnea in Children with Pseudohypoparathyroidism Type 1a // *Horm. Res. Paediatr.*— 2015.— 84 (1).— P. 1–5.
78. Curley K. L., Kahanda S., Perez K. M., Malow B. A., Shoemaker AH. Obstructive Sleep Apnea and Otolaryngologic Manifestations in Children with Pseudohypoparathyroidism // *Horm. Res. Paediatr.*— 2018.— 89 (3).— P. 178–183.
79. Muniyappa R., Warren M. A., Zhao X., Aney S. C., Courville A. B., Chen K. Y. et al. Reduced insulin sensitivity in adults with pseudohypoparathyroidism type 1a // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2013 Nov.— 98 (11).— E1796–1801.
80. Underbjerg L., Sikjaer T., Rejnmark L. Cardio-vascular findings in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: A cohort study // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*— 2019 Apr.— 90 (4).— P. 592–600.
81. Brickman A. S., Stern N., Sowers JR. Hypertension in pseudohypoparathyroidism type I // *Am. J. Med.*— 1988 Dec.— 85 (6).— P. 785–92.
82. Mouallem M., Shaharabany M., Weintrob N., Shalitin S., Nagelberg N., Shapira H. et al. Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type Ia, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsalpha // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*— 2008 Feb.— 68 (2).— P. 233–239.
83. Farfel Z., Friedman E. Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-protein deficiency // *Ann. Intern. Med.*— 1986 Aug.— 105 (2).— P. 197–199.
84. Chen M., Wang J., Dickerson K. E., Kelleher J., Xie T., Gupta D. et al. Central nervous system imprinting of the G protein G (s)alpha and its role in metabolic regulation. *Cell Metab.* 2009 Jun.— 9 (6).— P. 548–555.
85. Marti nez-Lage J. F., Guille n-Navarro E., Lopez-Guerrero A. L., Almagro M. J., Cuartero-Perez B., de la Rosa P. Chiari type 1 anomaly in pseudohypoparathyroidism type Ia: pathogenetic hypothesis // *Childs Nerv. Syst.*— 2011 Dec; 27 (12).— P. 2035–2039.
86. Kashani P., Roy M., Gillis L., Ajani O., Samaan MC. The Association of Pseudohypoparathyroidism Type Ia with Chiari Malformation Type I: A Coincidence or a Common Link? // *Case Rep. Med.*— 2016.— 2016.— P. 7645938.
87. Visconti P., Posar A., Scaduto M. C., Russo A., Tamburrino F., Mazzanti L. Neuropsychiatric phenotype in a child with pseudohypoparathyroidism // *J. Pediatr. Neurosci.*— 2016 Jul-Sep; 11 (3).— P. 267–270.
88. Germain-Lee E. L., Ding C. L., Deng Z., Crane J. L., Saji M., Ringel M. D. et al. Paternal imprinting of Galpha (s) in the human thyroid as the basis of TSH resistance in pseudohypoparathyroidism type 1a // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2002 Aug.— 296 (1).— P. 67–72.
89. Mantovani G., Ballare E., Giammona E., Beck-Peccoz P., Spada A. The gsalpha gene: pre-dominant maternal origin of transcription in human thyroid gland and gonads // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2002 Oct.— 87 (10).— P. 4736–4740.
90. 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 pseudohypo-parathyroidism types 1A and 1B // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2003 Sep.— 88 (9).— P. 4336–4341.
91. Lazarus J., Brown R. S., Daumerie C., Hubalewska-Dydejczyk A., Negro R., Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children // *Eur. Thyroid. J.*— 2014 Jun.— 3 (2).— P. 76–94.
92. Namnoum A. B., Merriam G. R., Moses A. M., Levine MA. Reproductive dysfunction in women with Albright's hereditary osteodystrophy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1998 Mar; 83 (3).— P. 824–829.
93. Linglart A., Carel J. C., 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 Jan.— 87 (1).— P. 189–197.
94. Mantovani G., Bondioni S., Linglart A., Maghnie M., Cisternino M., Corbetta S. et al. Genetic analysis and evaluation of resistance to thyrotropin and growth hormone-releasing hormone in pseudohypoparathyroidism type Ib // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2007 Sep.— 92 (9).— P. 3738–3742.
95. Takatani R., Molinaro A., Grigelioniene G., Tafaj O., Watanabe T., Reyes M. et al. Analysis of Multiple Families With Single Individuals Affected by Pseudohypoparathyroidism Type Ib (PHP1B) Reveals Only One Novel Maternally Inherited GNAS Deletion // *J. Bone Miner. Res.*— 2016 Apr.— 31 (4).— P. 796–805.
96. Long D. N., Levine M. A., Germain-Lee EL. Bone mineral density in pseudohypoparathyroidism type 1a // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2010 Sep.— 95 (9).— P. 4465–4475.
97. Underbjerg L., Malmstroem S., Sikjaer T., Rejnmark L. Bone Status Among Patients With Nonsurgical Hypoparathyroidism, Autosomal Dominant Hypocalcaemia, and Pseudohypoparathyroidism: A Cohort Study // *J. Bone Miner. Res.*— 2018 Mar.— 33 (3).— P. 467–477.
98. Wang G., Lehtivuori J., Salve n I., Backman R., Sivula A. Pseudohypoparathyroidism associated with hypercalcaemia // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*— 1980 Jan.— 93 (1).— P. 43–48.
99. Vlaeminck-Guillem V., D'herbomez M, Pigny P, Fayard A., Bateurs C., Decoux M. et al. Pseudohypoparathyroidism Ia and hypercalcaemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2001 Jul.— 86 (7).— P. 3091–3306.
100. Levine M. A., Downs RW Jr, Moses A. M., Breslau NA, Marx S. J., Lasker R. D. et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein // *Am. J. Med.*— 1983 Apr; 74 (4).— P. 545–556.
101. Garin I., Elli F. M., Linglart A., Silve C., de Sanctis L, Bordogna P. et al. Novel microdeletions affecting the GNAS locus in pseudohypoparathyroidism: characterization of the underlying mechanisms // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2015 Apr.— 100 (4).— E681–687.
102. Turan S., Thiele S., Tafaj O., Brix B., Atay Z., Abali S. et al. Evidence of hormone resistance in a pseudo-pseudohypoparathyroidism patient with a novel paternal mutation in GNAS // *Bone.*— 2015 Feb.— 71.— P. 53–57.
103. Liu J., Litman D., Rosenberg M. J., Yu S., Biesecker LG, Weinstein LS. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type IB // *J. Clin. Invest.*— 2000 Nov.— 106 (9).— P. 1167–1174.
104. Liu J., Nealon J. G., Weinstein LS. Distinct patterns of abnormal GNAS imprinting in familial and sporadic pseudohypoparathyroidism type IB // *Hum. Mol. Genet.*— 2005 Jan; 14 (1).— P. 95–102.
105. Takatani R., Minagawa M., Molinaro A., Reyes M., Kinoshita K., Takatani T. et al. Similar frequency of paternal uniparental disomy involving chromosome 20q (patUPD20q) in Japanese and Caucasian patients affected by sporadic pseudohypo-parathyroidism type Ib (sporPHP1B) // *Bone.*— 2015 Oct.— 79.— P. 15–20.
106. Bastepe M., Lane A. H., Juppner H. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 20q—and the resulting changes in GNAS1 methylation—as a plausible cause of pseudo-hypoparathyroidism // *Am. J. Hum. Genet.*— 2001 May.— 68 (5).— P. 1283–1289.
107. Alsum Z., Abu Safieh L., Nygren A. O., Al-Hamed M. A., Alkurayy FS. Methylation-specific multiplex-ligation-dependent probe amplification as a rapid molecular diagnostic tool for pseudohypoparathyroidism type 1b // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.*— 2010 Feb; 14 (1).— P. 135–139.

Рекомендации по диагностике и лечению псевдогипопаратиреоза и связанных с ним расстройств: обновленный практический инструмент для врачей и пациентов

Пациенты, пострадавшие от псевдогипопаратиреоза или связанных с ним расстройств, характеризуются такими физическими признаками, как брахидактилия, невысокий рост, коренастое телосложение, ожирение с ранним началом, эктопическая оссификация, задержка неврологического развития, а также резистентностью к гормонам, наиболее выраженной к паратиреоидному гормону. Кроме того, у пациентов может возникать резистентность к другим гормонам, что приводит к манифестному или субклиническому гипотиреозу, гипогонадизму и дефициту гормона роста, нарушению роста без доказательств гормональных отклонений по результатам измерений, диабету 2 типа и проблемам со скелетом с потенциально серьезным ограничением подвижности. Псевдогипопаратиреоз и сопутствующие расстройства — это прежде всего клинический диагноз. Учитывая изменчивость клинического, рентгенологического и биохимического состояния, установление молекулярного диагноза имеет решающее значение для пациентов. Это облегчает лечение, в том числе профилактику осложнений, скрининг и лечение эндокринных дефицитов, поддерживающие мероприятия и соответствующие генетические консультации. На основе первого международного консенсусного заявления по упомянутым расстройствам эта статья предлагает обновленный и готовый к использованию инструмент, который поможет врачам и пациентам определить соответствующие вмешательства и их сроки.

Рекомендуется применять скоординированный в течение всей жизни мультидисциплинарный подход, начиная, насколько это возможно, в раннем детстве и продолжая в течение всей взрослой жизни с соответствующим и своевременным переходом от педиатрической ко взрослой медицинской помощи.

Ключевые слова: акродизостоз, расстройства костей, брахидактилия, обмен кальция и фосфатов, консенсус, диагностика, управление, оссификация, паратиреоидный гормон, псевдогипопаратиреоз, лечение.

Recommendations for diagnosis and treatment of pseudohypoparathyroidism and related disorders: an updated practical tool for physicians and patients

Patients affected by pseudohypoparathyroidism or related disorders are characterized by physical findings that may include brachydactyly, a short stature, a stocky build, early-onset obesity, ectopic ossifications, and neurodevelopmental deficits, as well as hormonal resistance most prominently to parathyroid hormone. In addition to these alterations, patients may develop other hormonal resistances, leading to overt or subclinical hypothyroidism, hypogonadism and growth hormone deficiency, impaired growth without measurable evidence for hormonal abnormalities, type 2 diabetes, and skeletal issues with potentially severe limitation of mobility. Pseudohypoparathyroidism and related disorders are primarily clinical diagnoses. Given the variability of the clinical, radiological, and biochemical presentation, establishment of the molecular diagnosis is of critical importance for patients. It facilitates management, including prevention of complications, screening and treatment of endocrine deficits, supportive measures, and appropriate genetic counselling. Based on the first international consensus statement for these disorders, this article provides an updated and ready to use tool to help physicians and patients outlining relevant interventions and their timing.

A life-long coordinated and multidisciplinary approach is recommended, starting as far as possible in early infancy and continuing throughout adulthood with an appropriate and timely transition from pediatric to adult care.

Key words: acrodysostosis, bone disorders, brachydactyly, calcium and phosphate metabolism, consensus, diagnosis, management, ossification, parathyroid hormone, pseudohypoparathyroidism, treatment.