

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 2.— С. 43—47.

# Клінічний випадок псевдогіпопаратиреозу в дитини

**Г. В. Іваненко<sup>1</sup>, Л. О. Яцунь<sup>1</sup>, Є. В. Глоба<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України, Київ<sup>2</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Описано клінічний випадок лікування дитини із псевдогіпопаратиреозом — патологією, яка характеризується порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, специфічним фенотипом, а також часто супроводжується затримкою фізичного та інтелектуального розвитку. Представлено історію хвороби дитини, яка звернулася до ендокринолога з попереднім діагнозом вродженого гіпотиреозу. Описано клінічні вияви захворювання в пацієнтки, етапність їх виникнення, ретроспективну динаміку лабораторних показників на тлі попереднього лікування, результати генетичного дослідження, що дало змогу підтвердити діагноз псевдогіпопаратиреозу. Наголошується на важливості диференційної діагностики порушень фосфорно-кальцієвого обміну у дітей, зокрема з ознаками гормональної резистентності.

**Ключові слова:** псевдогіпопаратиреоз, остеодистрофія Олбрайта, гіпотиреоз, резистентність, генетичне дослідження, ген GNAS.

Псевдогіпопаратиреоз (pseudohypoparathyroidism, РНР) — гетерогенна група ендокринних розладів, що характеризується резистентністю органів-мішеней (зокрема скелета й нирок) до дії паратгормона (ПТГ) [1]. Залежно від відмінностей у патогенезі і фенотипі його розподіляють на такі підтипи: РНР типу 1а (РНР-1а), РНР типу 1b (РНР-1b), РНР типу 1с (РНР-1с), РНР типу 2 (РНР-2) і псевдопсевдогіпопаратиреоз (РНРП) [3]. З них РНР-1а трапляється найчастіше і становить близько 70 % усіх випадків РНР [16].

Причиною РНР-1а, РНР-1b, РНР-1с та РНРП є молекулярні дефекти в одному локусі гена GNAS (20q13.2-q13.3), що кодує альфа-субодиницю стимуляційного G-білка [14]. Окрім ПТГ-резистентності, типовими ознаками РНР-1а є такі ендокринопатії, як гіпотиреоз та гіпогонадизм [9]. Також пацієнти з РНР-1а мають специфічний фенотип, що визначає низький зріст, округле обличчя, коротку шию, абдомінальне ожиріння, брахідактилію (особливо виражене вкорочення першої, четвертої та п'ятої п'ясткових і плюсневих кісток), наявність підшкірних кальцинатів та розумову відсталість, що зрахову-

ють до класичного фенотипу спадкової остеодистрофії Олбрайта (Albright's Hereditary Osteodystrophy, АНО) [1]. Пацієнти, які успадковують РНР від матері, демонструють усі ознаки АНО з резистентністю до багатьох гормонів, у той час як пацієнти, що успадковують хворобу від батька, мають ознаки АНО без гормональної резистентності (псевдопсевдогіпопаратиреоз, РНРП) [2, 4–5].

Фенотип АНО та множинна гормональна резистентність (зокрема до тиреотропного гормону (ТТГ), гонадотропінів (фолікулостимулювального (ФСГ) і лютеїнізувального (ЛГ) гормонів), релізинг-гормона гормону росту (GHRH), антидіуретичного, адреналокортикотропного гормону (АКТГ), глюкагону, кальцитоніну) властива підтипам РНР-1а та РНР-1с [11], у той час як для РНР-1b симптомокомплекс АНО не характерний [15] і наявна лише резистентність до ПТГ та ТТГ. Резистентність до ТТГ зазвичай помірна, може виявлятися під час неонатального скринінгу на гіпотиреоз та може бути помилково розцінена як вроджений гіпотиреоз. Для неї не характерний розвиток зоба чи поява антитиреоїдних автоантитіл. Резистентність

Стаття надійшла до редакції 18 квітня 2018 р.

Яцунь Лариса Олександрівна, лікар-інтерн  
01135, м. Київ, вул. Чорновола, 28/1  
Тел. (044) 236-69-42. E-mail: [larysa.iatsun@gmail.com](mailto:larysa.iatsun@gmail.com)

Таблиця 1  
Класифікація псевдогіпаратиреозу [14]

	АНО	Резистентність до гормонів	Гетеротопічна осифікація	GNAS-дефект
RHP-1a	+	Множинна: ПТГ, ТТГ, ФСГ/ЛГ, GHRH	+	Гетерозиготні інактиваційні мутації в материнській алелі гена GNAS
RHP-1b	–	ПТГ, ТТГ	–	Дефекти метилювання гена GNAS (90 %), епігенетичні зміни
RHP-1c	+	Множинна: ПТГ, ТТГ, ФСГ/ЛГ	+	Гетерозиготні інактиваційні мутації гена GNAS
RHP -2	–	ПТГ з тяжкою гіпокальціємією	–	Немає
RRHP	+	–	+	Гетерозиготні інактиваційні мутації в батьківській алелі гена GNAS

до статевих гормонів виявляється пізніше затримкою статевого розвитку, оліго- та аменореєю у дівчат, безпліддям. Резистентність до різних гормонів може розвиватися поступово, аж до пізнього підліткового віку.

Різні підтипи РНР наведено в табл. 1.

Усі симптоми РНР зазвичай з'являються в дитинстві, надто за значної гіпокальціємії [6]. Симптоми, пов'язані з низьким рівнем кальцію, можуть охоплювати парестезії, оніміння, судоми та тетанію [12]. Деякі форми РНР можуть залишитися непоміченими, якщо пацієнти не мають значної гіпокальціємії або якщо її неправильно діагностують та лікують як «судомний синдром» [17]. Підшкірні кальцифікати – дуже рідкісний симптом у ранньому дитячому віці, пізніше їх виявляють при кістковій гетероплазії або РНР, гіперпаратиреозі, саркоїдозі, синдромі Елерса–Данлоса, дерматоміозиті та склеродермії [9]. Причину їх появи при РНР досі не з'ясовано, але це не наслідок гіпокальціємії або гіперфосфатемії, оскільки при первинному гіпаратиреозі з аналогічними порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну підшкірні кальцифікати зазвичай відсутні. При РНР-1а вони є найбільш раннім симптомом, і частота їх виявлення становить 25–50 % [9].

Інтелектуальна неповноцінність майже завжди присутня при РНР-1а та РНР-1с [19]. Також повідомляють про порушення нюху у пацієнтів з РНР-1а, але не при RRHP або РНР-1b [15]. РНР-2 асоціюють з нирковою резистентністю до дії ПТГ і відсутністю фенотипу АНО; однак генетичні зміни, що викликають РНР-2, досі залишаються не з'ясованими [7].

Пізними ускладненнями РНР є катаракта, стоматологічні порушення (затримка прорізування зубів, гіоплазія зубної емалі), обструктивні апное уві сні та внутрішньочерепні кальцифікати (двобічний стріопалідарний кальциноз або хвороба Фара) [13, 18].

Слід зазначити, що РНР з фенотипом АНО не слід плутати з фіброзною дисплазією або синдромом Мак-К'юна–Олбрайта, для якого, на відміну від АНО,

характерна наявність на шкірі плям за типом «кави з молоком», множинна фіброзна остеодисплазія (частіше уражені довгі трубчасті кістки нижніх кінцівок), передчасний статевий розвиток та інша ендокринна гіперфункція [19]; однак причиною цього синдрому стають, навпаки, активаційні мутації в гені GNAS, що призводить до нерегульованого синтезу цАМФ з наступною гіперпродукцією одного чи кількох гормонів гіпофіза: адренкортикотропного гормону (АКТГ), ТТГ, гормону росту (СТГ), ФСГ і ЛГ.

Точна поширеність РНР у світі невідома. РНР спостерігають удвічі частіше у жінок, ніж у чоловіків. Поширеність РНР-1а, 1b та RRHP в Італії – 1 : 150 000 [15], у Японії – 1 : 295 000 (РНР підтипів 1а і 1b) [17].

У зв'язку з такою рідкісною патологією, труднощами діагностики та принципів лікування це захворювання становить собою значний інтерес для ендокринологів.

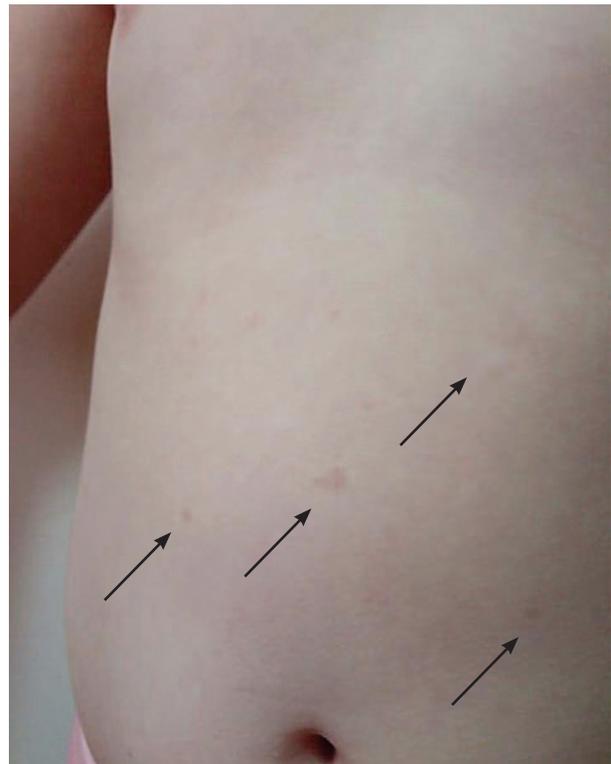
Наводимо приклад власного спостереження за дитиною з РНР.

*Дівчинка В.* у віці 4 місяці була скерована в консультативно-діагностичну поліклініку (КДП) Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «Охматдит» у 2009 році до дерматолога зі скаргами на висипку неясного генезу. Після огляду встановлено діагноз «проліферативні зміни після перенесеного везикулопустульозу».

У віці 2 роки 8 місяців повторно скерована до КДП НДСЛ «Охматдит» уже до ендокринолога з попереднім діагнозом «вроджений гіпотиреоз» (ТТГ уперше становив 6,7 мкМО/мл (норма 0,3–6,16 мкМО/мл), за місцем проживання був призначений левотироксин у дозі 12,5 мкг на добу). Скарги на момент огляду: закрепи (> 2 діб) та відставання мовного розвитку. Об'єктивно: зріст 89 см (–1SD), маса тіла 15 кг (+1,94 SD), індекс маси тіла (ІМТ) 18,75 кг/м<sup>2</sup> (> 85-го перцентилу відповідно до віку і статі). Під час лабораторного обстеження повторно виявлено підвищений ТТГ – 9,5 мкМО/мл (норма 0,3–6,16 мкМО/мл). Підтверджено діагноз вродженого гіпотиреозу, призначено збільшення дози левотироксину до



А



Б



В



Г

Рис. 1. Пацієнтка, 9 років. А — загальний вигляд, Б, В — підшкірні кальцинати, Г — рентгенографія кистей

37,5 мкг на добу (2,5 мкг/кг), рекомендовано режим харчування, щоденну фізичну активність, контроль маси тіла.

У подальшому на тлі постійного лікування левотироксином компенсації гіпотиреозу досягнути не вдалося, ТТГ становив 9,5–9,97 мкМО/мл (норма 0,4–4,0 мкМО/мл); у цьому зв'язку дозу левотироксину поступово збільшили до 100 мкг/добу (6,6 мкг/кг/добу).

У віці 5 років 7 місяців з'явилися скарги на утворення підшкірних кальцинатів, у зв'язку з чим дитина була скерована до дерматолога на патогістологічне дослідження, яке підтвердило діагноз кальцинозу шкіри, дисемінованих кальцинатів тулуба (рис. 1Б–Г). Після цього дівчинка

знову отримала консультацію ендокринолога КДП НДСЛ «Охматдит» і поліклініки Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин (УНПЦЕХ, ТЕОіТ) МОЗ України, а також було проведено комплексне обстеження. Об'єктивно: зріст 110 см (–0,44SD), маса тіла 22 кг (+1 SD), ІМТ 18,2 кг/м<sup>2</sup> (> 85-го перцентиля). Множинні підшкірні кальцинати на тулубі і кінцівках. Під час огляду: округле обличчя, коротка шия (рис. 1А), відставання мовного розвитку. Статевий розвиток відповідає 1-й стадії за Таннером (1969): P1Aх1Ma1Me1.

Здійснено лабораторне обстеження, яке не виявило патологічних змін у загальних аналізах крові й сечі. Гормональне обстеження: ТТГ – 1,2 мкМО/мл

(норма 0,4–4,0), вільний Т<sub>4</sub> (вТ<sub>4</sub>) — 1,75 нг/дл (норма 0,6–1,4) на тлі прийому 100 мкг левотироксину; загальний кальцій (Са) — 1,9 ммоль/л (норма 2,19–2,69); іонізований Са (Са<sup>++</sup>) — 0,97 ммоль/л (норма 1,09–1,35); фосфор (Р) — 1,7 ммоль/л (норма 1,42–2,24); паратгормон (ПТГ) — 1194 пг/мл (норма 15–63), вітамін D (25(OH)D) — 60,6 нмоль/л (норма > 75). Дитина отримала консультацію офтальмолога, виявлено гіперметропію середнього ступеня, рекомендовано постійне носіння окулярів. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, нирок та щитоподібної залози не виявило їх структурних змін. Під час ЕхоКГ виявили задовільну скоротливість міокарда та аномальну хорду в порожнині лівого шлуночка. За даними рентгенографії кистей рук біологічний вік відповідав шести рокам і збігався з паспортним (згідно з атласом Greulich and Pyle). Призначено терапію препаратами кальцію (кальцію карбонат 1200 мг/добу) та вітаміну D (холекальциферол у дозі 800 МО). На тлі такого лікування через 3 місяці показники Са і Са<sup>++</sup> нормалізувалися, але ПТГ зріс до 2114,7 пг/мл, у зв'язку із чим препарати кальцію відмінили та призначили альфакальцидол у дозі 2 мкг/добу. На тлі такого лікування через 3 міс ПТГ знизився до 998,4 пг/мл.

На підставі даних клінічного (специфічний фенотип АНО) та лабораторного обстеження (високий рівень ПТГ, гіпокальціємія, гіпотиреоз із підвищеним рівнем вТ<sub>4</sub> на тлі замісної терапії) припустили наявність РНР, і дитина у віці 7 років була скерована на генетичне обстеження в молекулярно-генетичну лабораторію м. Оденсе (Данія). Проведений аналіз дав змогу встановити гетерозиготну мутацію в гені GNAS1, с.1107\_1108del (р. Asp371Hisfs\*10), що підтвердило діагноз РНР.

Отже, у цьому випадку діагноз РНР встановлений на підставі таких класичних ознак, як наявність підшкірних кальцинатів, округлого обличчя, короткої шиї, надлишкової маси тіла, затримки розумового розвитку, брахідактилії із вкороченням кінцевих фаланг та середніх фаланг п'ятих пальців кистей (рис. 1Г) (специфічний фенотип АНО), а також ознак гіпофункції щитоподібної залози та гіперпаратиреозу із резистентністю до ПТГ і ТТГ, хоча слід зазначити, що низькорослості та ожиріння в дитини не було.

Пацієнти з підтвердженим діагнозом РНР мають деякі особливості в спостереженні та проведенні замісної терапії. Враховуючи, що гіпокальціємія та гіперфосфатемія можуть виникати пізніше, після тривало підвищеного рівня ПТГ, першочерговим завданням лікаря є нормалізація рівнів кальцію та

фосфору за допомогою препаратів кальцію та вітаміну D (кальцитріол, альфакальцидол). У подальшому, після нормалізації показників фосфорно-кальцієвого обміну, препарати кальцію можна відмінити. У зв'язку із резистентністю до ПТГ його зниження до нормативних значень необов'язкове, однак слід прагнути до його максимального зниження, оскільки стійке персистентне підвищення ПТГ (> 100 пг/мл) може призводити до активної резорбції кісток [10]. У дітей рекомендовано контролювати показники фосфорно-кальцієвого обміну кожних 3 місяці.

У разі низькорослості слід провести відповідне обстеження для виявлення дефіциту СТГ (стимуляційні тести, визначення інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), ІФР-1-зв'язувального білка-3 (ІФР-1-ЗБ-3) та вчасного початку відповідної терапії.

Підшкірні кальцинати підлягають хірургічному видаленню лише у випадку їх великих розмірів чи болюсності або дискомфорту, що вони спричиняють [10].

У нашому випадку повторне обстеження дитини у віці 7 років і 7 місяців на тлі прийому левотироксину 75 мкг/добу показало нормальний рівень ТТГ, але підвищений рівень вТ<sub>4</sub> — 26,4 пмоль/л (норма 12,5–21,5 пмоль/л), нормальні показники фосфорно-кальцієвого обміну; на тлі прийому 1 мкг альфакальцидолу рівень ПТГ становив 117,3 пг/мл. Завдяки генетично підтвердженому діагнозу та рекомендаціям щодо особливостей замісної терапії РНР вдалося надалі зменшити дозу левотироксину до 50 мкг на добу. Завдяки такому лікуванню показники вТ<sub>4</sub>, ТТГ та фосфорно-кальцієвого обміну нормалізувалися.

## Висновки

Представлений клінічний випадок РНР демонструє складності диференційно-діагностичного пошуку, важливість своєчасного дослідження простих біохімічних параметрів (скринінг показників фосфорно-кальцієвого обміну), необхідність інтегрувати окремі клінічні ознаки в загальний фенотип того чи того патологічного стану для цілеспрямованої своєчасної верифікації окремих форм спадкових захворювань.

Своєчасна діагностика, уточнення генезу кожного синдрому, що супроводжуються розладами кальцієвого обміну, надто важливі, оскільки дають змогу знайти оптимальний підхід до їх лікування, профілактики можливих ускладнень, прогнозувати повторне виникнення спадкових хвороб у сім'ях з високим ризиком розвитку РНР та необхідність проведення медико-генетичного консультування.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція дослідження, редагування статті — Г. В. Іваненко; збір матеріалу, обробка, аналіз літературних даних, написання тексту — Л. О. Яцунь; редагування статті, співпраця з генетичною лабораторією — Є. В. Глоба.

**Подяка:** автори висловлюють вдячність за можливість генетичного дослідження професору Henrik Thybo Christesen (Hans Christian Andersen Children's Hospital, Odense University Hospital, Оденсе, Данія).

## ЛІТЕРАТУРА

- Albright F., Burnett C. H., Smith P. H., Parson W. pediatric endocrinology, Washington 2017. Meet the expert Pseudohypoparathyroidism — an example of 'Seabright-Bantam syndrome' // *Endocrinology*. — 1942. — N 30. — P. 922–932.
- Albright F., Forbes A., Henneman P. Pseudo—pseudohypoparathyroidism // *Trans. Assoc. Am. Physicians*. — 1952. — N 65. — P. 47–50.
- Bastepe M., Juppner H. Pseudohypoparathyroidism // *New insights into an old disease. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. — 2000. — N 29. — P. 569–589.
- Bastepe M. Genetics and epigenetics of parathyroid hormone resistance // *Endocr. Dev.* — 2013. — N 24. — P. 153–158.
- Bastepe M. GNAS mutations and heterotopic ossification // *Bone*. — 2017. — N 7. — P. 23–27.
- Chen R. A., Goodman W. G. Role of the calcium—sensing receptor in parathyroid gland physiology // *American journal of physiology — renal physiology*. — 2004. — N 286. — P. 1005–1011.
- Clarke B. L., Brown E. M., Collins M. T. et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — N 101. — P. 84–99.
- De Sanctis L., Romagnolo D., Olivero M. et al. Molecular analysis of the GNAS1 gene for the correct diagnosis of Albright hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism // *Pediatric Research*. — 2003. — N 53. — P. 749–755.
- Felix G., Riepe, Wiebke Ahrens, Nils Krone et al. Early manifestation of calcinosis cutis in pseudohypoparathyroidism type Ia associated with a novel mutation in the GNAS gene // *European Journal of Endocrinology*. — 2005. — N 152. — P. 515–519.
- Germain-Lee E. Diagnosis and management of Pseudohypoparathyroidism and related conditions. 10th International meeting of handhouts.
- Inessa M. Gelfand, Erica A. Eugster, Linda A. Dimeglio. Presentation and clinical progression of pseudohypoparathyroidism with multihormone resistance and Albright hereditary osteodystrophy: acaseseries // *J. Pediatr.* — 2006. — N 149. — P. 80.
- Kayemba-Kay's S., Tripon C., Heron A., Hindmarsh P. 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. — N 4. — P. 432–438.
- Kuzel A. R., Lodhi M. U., Rahim M. Classic and Non-Classic Features in Pseudohypoparathyroidism: Case Study and Brief Literature Review // *Cureus*. — 2017. — N 9. — P. 67–74.
- Levine M. A. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2012. — N 19 (6). — P. 43–51.
- Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2011. — N 96. — P. 3020–3030.
- Mantovani G., Linglart A., Garin I. et al. Clinical utility gene card for: pseudohypoparathyroidism // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2013. — N 21 (6). — P. 24–28.
- Nakamura Y., Matsumoto T., Tamakoshi A. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan // *J. Epidemiol.* — 2000. — N 10. — P. 29–33.
- Wemeau F., Wemeau J. L. The mouth of patients with hypo- and pseudohypoparathyroidism // *Presse Med.* — 2017. — N 9. — P. 838–844. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/albrights-hereditary-osteodystrophy>.

## Клинический случай псевдогипопаратиреоза у ребенка

Г. В. Іваненко<sup>1</sup>, Л. А. Яцунь<sup>1</sup>, Е. В. Глоба<sup>2</sup><sup>1</sup> Национальная детская специализированная больница «Охматдет» МЗ Украины, Киев<sup>2</sup> Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

Описан случай наблюдения за ребенком с псевдогипопаратиреозом — патологией, которая характеризуется нарушением фосфорно-кальциевого обмена, специфическим фенотипом, а также часто сопровождается задержкой физического и интеллектуального развития. Представлена история болезни ребенка, который обратился к эндокринологу с предварительным диагнозом «врожденный гипотиреоз». Описаны клинические проявления заболевания, этапность их возникновения, ретроспективная динамика лабораторных показателей на фоне предшествующего лечения, результаты генетического исследования, что позволило подтвердить диагноз псевдогипопаратиреоза. Отмечается важность дифференциальной диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей, в том числе с признаками гормональной резистентности.

**Ключевые слова:** псевдогипопаратиреоз, остеодистрофия Олбрайта, гипотиреоз, резистентность, генетическое исследование, ген GNAS.

## Clinical case of pseudohypoparathyroidism in a child

G. V. Ivanenko<sup>1</sup>, L. O. Iatsun<sup>1</sup>, E. V. Globa<sup>2</sup><sup>1</sup> National Children's Specialized Hospital «Oxmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv<sup>2</sup> Ukrainian Science and Practice Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

We have described a clinical case of treatment of a child with pseudohypoparathyroidism — pathology characterized by calcium and phosphate metabolic disorder, specific phenotype, as well as often accompanied by delay in physical and intellectual development. Presented is the case record of a child who consulted an endocrinologist and had been previously diagnosed with congenital hypothyroidism. We have described clinical aspects of disease in the patient, phasing of their emergence, retrospective dynamics of lab values against the background of previous treatment, results of genetic research, which enabled us to confirm the diagnosis of pseudohypoparathyroidism. Emphasis is placed on importance of differential diagnostics of calcium and phosphate metabolic disorders in children, particularly in those with signs of hormone resistance.

**Key words:** pseudohypoparathyroidism, Albright's hereditary osteodystrophy, hypothyroidism, resistance, genetic research, GNAS gene.