

Danica Stamenković-Pejković^{1,2}, Ana Gligić²,
Goran Cvijović^{1,2}, Svetlana Zorić², Danka Jeremić A²,
Snežana Polovina², Aleksandra Kendereški^{1,2},
Dragan Micić¹, Mirjana Šumarac-Dumanović^{1,2}

PSEUDOPSEUDOHIPOPARATIREOIDIZAM ILI ALBRAJTOVA HEREDITARNA OSTEODISTROFIJA LIKE SYNDROME

Kratak sadržaj

Uvod: pseudohipoparadrtireoidizam (PHP) je sindrom hormonske rezistencije koji je prvi opisao Albright sa saradnicima 1942. godine. Svi ovi pacijenti su imali visok nivo PTH i specifične skeletne deformitete koji su kasnije označeni kao Albrightova hereditarna osteodistrofija (AHO). PTH svoje efekte ostvaruje preko alpha subjediniice G proteina. GNAS 1 gen kodira sintezu alpha subjediniice G proteina i molekularni defekti na nivou ovog gena dovode do nastanka najmanje 4 različita oblika ovog sindroma. Pseudopseudohipoparadrtireoidizma (PPHP) je forma PHP koja se karakteriše prisustvom fenotipskih karakteristika AHO, ali bez rezistencije na delovanje PTH. Albrightova hereditarna osteodistrofija like syndrome (AHO like syndrome) ima neke zajedničke karakteristike sa AHO ali ovaj sindrom nije povezan sa molekularnim defektima u GNAS 1 genu.

Prikaz slučaja: prikazali smo pacijentkinju sa fenotipskim karakteristikama AHO (brahidaktilija, nizak rast, intelektualni deficit, genu varum) ali bez rezistencije na delovanje PTH. PPHP se uglavnom javlja u porodicama u kojima postoji PHP tip 1a i prenosi se od oca što nije slučaj kod naše pacijentkinje. Postoji teoretska mogućnost da je mutacija na nivou GNAS 1 gena kod pacijentkinje nastala de novo ali bez genetskog testiranja, u ovom slučaju, nije moguće isključiti prisustvo 2q37 delecije odnosno dijagnozu AHO like syndroma.

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

² Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

Zaključak: u nekim slučajevima PPHP potrebno je razmotriti diferencijalno dijagnostički AHO *like syndrome*, ali jedini način u takvim situacijama je genetsko testiranje.

Ključne reči: pseudopseudohypoparatiroidizam, Albrajtova hereditarna osteodistrofija, Albrajtova hereditarna osteodistrofija *like syndrome*, GNAS 1 gene

Prikaz slučaja

Pacijentkinja stara 18 godina hospitalizovana je pod sumnjom na pseudopseudohypoparatiroidizam radi dopunskog endokrinološkog testiranja.

Pacijentkinja je prvo dete iz uredno kontrolisane trudnoće. Rođena je u terminu sa navodno normalnom telesnom težinom. Postnatalni razvoj je bio uredan, ali od rođenja ima skraćenje 4. i 5. prsta leve i desne šake i deformisan i kraći 4. prst desnog stopala. Krive "O" noge ima od ranog detinjstva. Sa polaskom u školu zaostaje u rastu i navodi da je uvek bila najniža u odeljenju. Majka i otac su normalne visine. Zbog problema sa učenjem napustila je dalje školovanje u 5. razredu osnovne škole. Prva menstruacija je bila u 11. godini života. Ciklusi su uvek bili redovni na 30 dana. Navodi normalan razvoj sekundarnih seksualnih karakteristika. Od 10. godine života ima česta izčašenja čašica zbog čega je januara meseca ove godine bila hospitalizovana u Institutu za ortopediju Banjica. Tom prilikom su između ostalog registrovane uredne vrednosti TSH, PTH i jonizovanog kalcijuma. Urađena je osteodenzitometrija koja je pokazala značajno smanjenje koštane gustine (osteoporoza, Z scor vrat butne kosti -2.8 i Z scor L1-L4 -3.3). Pre odluke o hirurškom lečenju levog kolena zbog ponovljenih izčašenja čašice pacijentkinja je upućena endokrinologu radi dalje dijagnostike i lečenja osteoporoze. U ličnoj anamnezi negira druge hronične bolesti. U porodičnoj anamnezi otac i mlađa sestra imaju krive noge (O), majka i starija sestra imaju problem sa čestim izčašenjem čašice kolena, ujak ima kraći IV i V prst šaka. Navodno niko u porodici nije imao problema sa nižim vrednostima kalcijuma u krvi.

Objektivno pacijentkinja je nižeg rasta (< 3d percentil) i na donjoj granici za normalnu uhranjenost (TM 37.5 kg, TV 140.5 cm, ITM 18.9 kg/m²). U razgovoru sa pacijentkinjom dobija se utisak prisustva blažeg intelektualnog deficita. Prisutno je skraćenje IV i V prsta obe šake (slika 1). Skraćen i deformisan IV prst desnog stopala (slika 2). Pacijentkinja ima izražen stepen genu varum (slika 3). Nalaz po sistemima organa uredan.

U rutinskim analizama_sve uzete rutinske biohemijske analize u granicama normale uključujući i vrednosti fosfata, jonizovanog kalcijuma, ukupnog kalcijuma i magnezijuma u serumu. Kalcijureza u granicama normale. U hormonskim analizama dobijene uredne vrednosti PTH. Vitamin D značajno snižen. T4 i TSH u granicama normale. Kalcitonin uredan. Vrednosti hormona rasta u profilu u granicama normale.



Slika 1



Slika 2



Slika 3

Dobijen adekvatan odgovor hormona rasta u ITT-u. Vrednosti FSH, LH, estradiola, testosterona, SHBG, DHEAS, androstendiona u granicama normale. Karitip 46, XX (registrovan je normalan ženski kariotip). Na rtg-u šaka vidi se skraćenje IV i V metakarpalne kosti na obe šake (slika 4). Na rtg-u stopala vidi se skraćenje IV metatarzalne kosti desnog stopala kao i skraćenje IV proksimalne, intermidijarne i distalne falange desnog stopala (slika 5). EHO pregledi abdomena, karlice i štitaste žlezde su bili uredni.



Slika 4



Slika 5

Diskusija

Albright je 1942. god. otkrio sindrom koji je nazvao PHP i tom prilikom je opisao nekoliko pacijenata sa hipokalcijemijom, hiperfosfatemijom i povišenim nivom PTH odnosno rezistencijom na delovanje ovog hormona koji su bili udruženi sa specifičnim koštanim defektima kasnije označenim kao AHO. Primena egzogenog PTH kod ovih pacijenata bila je praćena izostankom očekivane fosfaturije kao i stimulacije renalne produkcije cAMP (1). Molekularni defekti u genu (GNAS1) koji kodira sintezu alfa subjedinice stimulatornog G proteina (G_{α}) dovode do nastanka najmanje 4 različita oblika ovog sindroma: PHP Ia, PHP Ib, PHP Ic i PPHP. S obzirom da nekoliko drugih peptidnih hormona kao što su TSH, ADH, gonadotropini, glukagon, ACTH i GHRH koriste takođe alpha subjedinicu stimulatornog G proteina za ostvarivanje svojih efekata neke forme PHP pokazuju i rezistenciju na delovanje ovih hormona pored rezistencije na delovanje PTH (2). Osnovne karakteristike različitih oblika PHP prikazane su u tabeli 1.

Tablela 1. Klasifikacija PHP

	AHO	Hormonska rezistencija	Heterotopične osifikacije	PTH infuzija	GNAS defekt
PHP Ia	da	PTH, TSH, Gn, GHRH	da površne	↓cAMP ↓ fosfaturija	mutacija majčin alel
PPHP	da	ne	da površne	normalan	očev alel
PHP Ib	ne	PTH, TSH	ne	↓cAMP ↓ fosfaturija	imprinting disregulacija
PHP Ic	da	PTH, TSH, Gn	da površne	↓cAMP ↓ fosfaturija	N e k o l i k o imprinting m.

Gn-gonadotropini;

Jedan od oblika PHP je PPHP. U jednoj istoj porodici, neki članovi sa molekularnim defektom u GNAS1 genu imaju rezistenciju na delovanje PTH i AHO dok drugi članovi te iste porodice pokazuju iste fenotipske karakteristike u smislu postojanja AHO ali nemaju rezistenciju na delovanje PTH. Prisutvo fenotipskih karakteristika AHO bez znakova rezistencije na delovanje PTH predstavljaju osnovne karakteristike PPHP. Ispitivanja su pokazala da jedna ista mutacija u porodici na nivou GNAS1 gena ako se nasledi od majke dovodi do nastanka PHP Ia, a u koliko se nasledi od oca dovodi do razvoja PPHP. G_{α} se sintetiše u većini

ćelija zahvaljujući prisutvu oba alela (očev i majčin). Međutim u nekim ćelijama kao što su ćelije na nivou proksimalnog renalnog tubula, somatotropne ćelije, tireociti, ćelije gonada, *Gsa* se primarno sintetise zahvaljujući majčinom alelu. Fenomen genskog *imprintinga* podrazumeva selektivnu inaktivaciju bilo majčinog ili očevog alela. U slučaju *GNAS1* gena u normalnim okolnostima dešava se očev *imprinting* dela *GNAS1* gena zaduženog za sintezu Alpha subjediničice na nivou proksimalnog tubula. Iz tih razloga nasleđivanje *GNAS1* mutacije od oca neće dovesti do rezistencije PTH na nivou proksimalnog tubula ali genski *imprinting* je tkivno specifičan i ne dešava se u svim tkivima zbog čega će se mutacija nasleđena od oca ispoljiti u drugim tkivima čime se može objasniti nastanak AHO (3).

AHO obuhvata skup razvojnih i skeletnih poremećaja: brahimetakarpalija, brahimetatarzalija, nizak rast, zdepast izgled, gojaznost, okruglo lice, dentalna hipoplazija, kalcifikacije mekog tkiva i raličit stepen intelektualnog deficita. Brahidaktilija je najvažniji znak AHO. Nekoliko drugih skeletnih deformiteta su opisani kod pacijenata sa AHO: kratka ulna, iskrivljen radijus, deformiteti lakta, cubitus valgus, coxa vara, coxa valga, genu varum i genu valgum (4).

Kliničke karakteristike PPHP se mogu uočiti u nekim porodicama gde nema PHP Ia. U ovim slučajevima dijagnoza PPHP je diskutabilna zato što su neke karakteristike AHO nespecifične i prisutne su u drugim poremećajima. AHO like sindrom predstavlja entitet koji se karakteriše pre svega brahidaktilijom i mentalnom retardacijom zbog čega se još naziva i brahidaktilija-mentalna retardacija sindrom (BDMR) (5). Ovi pacijenti sa AHO like fenotipom imaju normalnu funkciju alfa subjediničice stimulatornog G proteina. Ovaj sindrom nastaje kao posledica terminalne delecije na nivou hromozoma 2q37. U slučaju AHO like sindroma pored brahidaktilije i mentalne retardacije opisuju se i drugi poremećaji kao što su poremećaji ponašanja uključujući autizam, epi napadi, poremećaji spavanja, gojaznost, nizak rast, kraniofacijalni dismorfizam, srčani, gastro-intestinalni i genito-urinarni defekti. Do sada je opisano nešto više od 100 slučajeva sa 2q37 delecijom različite veličine. Većina ovih slučajeva se javlja kao de novo delecija i familijarni slučajevi su retki pre svega zbog toga što je mikrodelecija 2q37 povezana sa intelektualnim poremećajima mada su relativno skoro opisani i porodični slučajevi sa brahidaktilijom i niskim rastom ali bez intelektualnih poremećaja takođe sa 2q37.3 delecijom (6).

Zaključak

Prikazana je pacijentkinja starosti 18 god. kod koje su registrovane fenotipske karakteristike AHO (brahidaktilija, nizak rast, intelektualni deficit, genu varum), ali bez rezistencije na delovanje PTH kao i drugih peptidnih hormona čije je delovanje vezano za alpha subjediničicu stimulatornog G proteina. U porodičnoj anamnezi ujak

ima kraći IV i V prst šaka, ali verovatno nema PHP Ia sobzirom da ne uzima nikakvu supstitucionu terapiju kalcijumom i vitaminom D. PPHP se uglavnom javlja u porodicama u kojima postoji PHP tip 1a i prenosi se od oca što nije slučaj kod naše pacijentkinje. Postoji teoretska mogućnost da je mutacija na nivou GNAS 1 gena kod pacijentkinje nastala de novo, ali isto tako bez genetskog ispitivanja ne može se sa sigurnošću isključiti ni delecija na nivou 2q37 hromozoma odnosno AHO like sindrom.

Reference:

1. Albright F, Burnett CH, Smith CH, Parson WW. Pseudohypoparathyroidism: an example of Seabright Bantam syndrome. *Endocrinology*, 1942; 30: 922-932.
2. Michael A Levine. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012; 19(6): 443-451.
3. Merlin G Butler. Genomic imprinting disorders in humans: a mini review. *J Assist Reprod Genet*, 2009; 26: 477-486.
4. Giovanna Mantovani. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96(10): 3020-3030.
5. Wilson LC, Leverton K, Luttikhuis O et al. Brachydactyly and Mental Retardation: An Albright Hereditary Osteodystrophy-like Syndrome Localized to 2q37. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995; 56: 400-407.
6. Jean-Marcais N, Decamp M, Ge´rard M et al. The First Familial Case of Inherited 2q37.3 Interstitial Deletion with Isolated Skeletal Abnormalities Including Brachydactyly Type E and Short Stature. *Am J Med Genet*, 2015; 167A:185–189.