

Статья поступила в редакцию 31.10.2021 г.

Алексеева А.Д., Жданова Н.А., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б.,
Центер Я.

ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия
Медицинский центр Сорока,
Беэр Шева, Израиль

РЕДКОЕ НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: ПСЕВДОГИПОПАРАТЕРИОЗ 1А ТИПА В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА

Псевдогипопаратиреоз (ПГП) – это редкое наследственное заболевание, характеризующееся клинико-лабораторными признаками гипопаратиреоза на фоне повышенного уровня паратгормона (ПТГ) в крови. Распространенность ПГП изучена в отдельных странах и составляет 1 : 100000 – 1 : 295000.

В 1942 г. F. Albright и соавторы описали группу пациентов с характерными особенностями фенотипа (ожирение, задержка роста, лунообразное лицо, подкожные кальцификаты, брахидактилия, умственная отсталость) на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена – гипокальциемия, гиперфосфатемия. Причиной ПГП является резистентность периферических тканей к ПТГ в результате нарушения механизма внутриклеточной передачи сигнала от активированного рецептора к ядру клетки, обусловленная, как правило, патологией α -субъединицы G-белка (Gas) или другими нарушениями пострецепторной передачи сигнала.

Генетической основой ПГП 1а типа является инактивирующая мутация в гене GNAS материнского аллеля. Следствием этого является формирование фенотипа, объединенного в понятие наследственной остеодистрофии Олбрайта (НОО), развивающейся при любой инактивирующей мутации в гене GNAS как на материнской, так и на отцовской аллеле.

В представленной статье описан редкий клинический случай наследственного заболевания псевдогипопаратиреоза 1а типа (болезнь Олбрайта) у девочки.

Ключевые слова: псевдогипопаратиреоз; болезнь; болезнь Олбрайта; мутация гена

Alekseeva A.D., Zhdanova N.A., Bolgova I.V., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Mozes K.B., Tsenter Y.

Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,
Soroka Medical Centre, Be'er Sheva, Israel

A RARE HEREDITARY DISEASE: PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM TYPE 1A IN THE PRACTICE OF A PEDIATRIC ENDOCRINOLOGIST

Pseudohypoparathyroidism (PGP) is a rare hereditary disease characterized by clinical and laboratory signs of hypoparathyroidism against the background of an increased level of parathyroid hormone (PTH) in the blood. The prevalence of GWP has been studied in individual countries and is – 1 : 100000 – 1 : 295000.

In 1942, F. Albright et al. we described a group of patients with characteristic features of the phenotype (obesity, growth retardation, moon-shaped face, subcutaneous calcifications, brachydactyly, mental retardation) against the background of a violation of phosphorus-calcium metabolism-hypocalcemia, hyperphosphatemia. The cause of PGP is the resistance of peripheral tissues to PTH, as a result of a violation of the mechanism of intracellular signal transmission from the activated receptor to the cell nucleus, usually due to pathology of the α -subunit of the G-protein (Gas) or other disorders of post-receptor signal transmission.

The genetic basis of type 1a PGP is an inactivating mutation in the GNAS gene of the maternal allele. The consequence of this is the formation of a phenotype combined in the concept of hereditary Albright osteodystrophy (LEO), which develops with any inactivating mutation in the GNAS gene on both the maternal and paternal allele.

This article describes a rare clinical case of a hereditary disease of pseudohypoparathyroidism type 1a (Albright's disease) in a girl.

Key words: pseudohypoparathyroidism; disease; Albright's disease; gene mutation

Псевдогипопаратиреоз (ПГП) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся клинико-лабораторными признаками гипопаратиреоза на фоне повышенного уровня паратгормона (ПТГ) в крови. Распространенность ПГП изучена в отдельных странах и составляет 1 : 100000 – 1 : 295000 [1-4].

В 1942 году F. Albright и соавторы описали группу пациентов с характерными особенностями фенотипа (ожирение, задержка роста, лунообразное лицо, подкожные кальцификаты, брахидактилия, умственная отсталость) на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена – гипокальциемия, гипер-

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-75-78

Алексеева А.Д., Жданова Н.А., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Центер Я. Редкое наследственное заболевание: псевдогипопаратиреоз 1А типа в практике детского эндокринолога // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 75-78.

фосфатемия. Причиной ППП является резистентность периферических тканей к ПТГ в результате нарушения механизма внутриклеточной передачи сигнала от активированного рецептора к ядру клетки, обусловленная, как правило, патологией α -субъединицы G-белка (*Gas*) или другими нарушениями пострецепторной передачи сигнала [5-8].

Генетической основой ППП 1а типа является инактивирующая мутация в гене GNAS материнского аллеля. В большинстве тканей, где α -субъединицы G-белка (*Gas*) экспрессируются биаллельно, инактивирующие мутации GNAS не приведут к значительной потере функции и чувствительность клеток к ПТГ сохранится [9-11]. Но в некоторых тканях 50 % активности *Gas* недостаточно, чтобы обеспечить нормальную функцию рецептора. Следствием этого является формирование фенотипа, объединенного в понятие наследственной остеоидистрофии Олбрайта (НОО), развивающейся при любой инактивирующей мутации в гене GNAS как на материнской, так и на отцовской аллеле. В тканях, где идет моноаллельная экспрессия *Gas* (соматотрофы – клетки передней доли гипофиза, секреторирующие гормон роста; проксимальные почечные канальцы, гонады, щитовидная железа, паравентрикулярные ядра гипоталамуса), инактивирующая мутация GNAS материнского аллеля приведет к отсутствию или снижению активности α -субъединицы G-белка (*Gas*) и, как следствие, невозможности передачи сигнала от активированных рецепторов в клетку и резистентности к действию гормонов ЛГ, ТТГ, ГР-РГ, ПТГ. Развивается псевдогипопаратиреоз, гипогонадизм, гипотиреоз, задержка роста [12-15].

Таким образом, развивается мультигормональная резистентность и формирование фенотипа наследственной остеоидистрофии Олбрайта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Девочка П., 2009 года рождения, наблюдающаяся с раннего возраста в детской поликлинике ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ребенок от первой беременности. Беременность протекала на фоне осложненного течения перинатального периода (грипп в первой половине беременности, преэклампсия во второй половине беременности, гестационная анемия, хроническая фетоплацентарная недостаточность). Мама носитель ЦМВ, ВПГ. Роды в 38 недель, самостоятельные. Вес при рождении 3770 г, рост 51 см, массо-ростовой коэффициент 73,9 %, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов.

В возрасте 1,5 месяцев выявлен первичный гипотиреоз (клинически пролонгированная желтуха, нарастающий вес, ТТГ 12,5 мкМе/мл (норма 0,5-6,7 мкМе/мл), Т4св. 11,5 пкмоль/л (норма 9,4-30,0 пкмоль/л). Назначена заместительная терапия L-тироксинам. До года регистрировалось отста-

вание психомоторного развития. Наблюдалась параллельно у невролога с диагнозом «Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, задержка психомоторного развития». Получала курсами ноотропную терапию. В дошкольном возрасте диагноз был пересмотрен в «Резидуально-органическое поражение ЦНС, эмоционально-волевые и поведенческие нарушения». Была консультирована генетиком, проведено кариотипирование (кариотип 46XX).

Физическое развитие среднее, но дисгармоничное, отмечается прогрессирующая избыточная масса с младенческого возраста. К 2,5 годам у девочки ИМТ = 25 кг/м² с формированием висцеро-абдоминальной формы ожирения III степени.

Заболевание манифестировало в возрасте 6 лет – появились приступы спастических судорог с кратковременной потерей сознания. Была экстренно госпитализирована в психоневрологическое отделение с диагнозом «Резидуальная энцефалопатия. Симптоматическая фокальная (лобная) эпилепсия (вторично генерализованный судорожный синдром). Когнитивные нарушения. Стертая дизартрия. Врожденный гипотиреоз».

Назначена противосудорожная терапия. После проведенного комплексного обследования выявлено снижение общего кальция 1,54 ммоль/л (норма 2,2-2,7 ммоль/л), ионизированного кальция до 0,58-0,88 ммоль (норма 1,04-1,35 ммоль/л), гиперфосфатемия до 2,4 ммоль (норма 1,45-1,78 ммоль/л), значительное повышение паратиреоидного гормона до 556 пг/мл (норма 16-46 пг/мл). Уровень Mg в пределах референсных значений 0,83 ммоль/л (норма 0,6-1,07 ммоль/л), 25ОН Вит Д 36,14 нг/мл (норма 30-100 нг/мл).

Документирован Псевдогипопаратиреоз 1а типа (остеоидистрофия Олбрайта). Отменена противосудорожная терапия и назначен альфакальцидол 0,3/с и цитрат кальция 1,0/с. Подбор дозы гидроксилированного витамина Д проводился по ионизированному кальцию, на дозе альфакальцидола 1,5 мкг в день уровень Са ион 1,2 м/л (1,09-1,35 м/л).

Учитывая наследственный анамнез (у мамы и бабушки гипотиреоз, у мамы гипокальцемический синдром, не обследована), было проведено молекулярно-генетическое исследование гена GNAS; в результате секвенирования по Сэнгеру кодирующей последовательности и области экзон-интронных соединений гена GNAS в экзоне 10 обнаружен патогенный вариант с.565_568delGACT (p.Asp189Metfs*14) в гетерозиготном состоянии.

Клинически у девочки в возрасте 11 лет 3 месяца (март 2021 года) среднее физическое развитие (вес 56 кг, рост 143 см (40 перцентиль), ИМТ – 26,4 кг/м²) ОТ 90 см, ОБ 91 см, ОТ/ОБ = 0,94; АД 80/40 мм рт. ст.), гиперстеничное телосложение, висцеро-абдоминальное отложение жировой клетчатки (ОТ/ОБ – 0,9). Половое развитие допубертатное Таннер 1. Множественные микроаномалии развития: короткая шея, лунообразное лицо, дисплазия средней части, уплощение переносья, приоткрытый рот,

короткий нос, гипоплазия крыльев носа. Гипертелоризм грудных сосков. Акромикрия. Брахидактилия кистей и стоп, отечность стоп, плоскостопие.

Кожные покровы бледные, пониженной эластичности, тонкие и ломкие ногтевые пластины, нарушение прикуса, склонность к кариесу, истерченность зубной эмали. Рентгенологически определяется околоушной остеопороз. Укорочение 4-х и 5-х пястных костей обеих кистей и стоп и средней фаланги 2-го пальца левой кисти, отсутствие ростковых зон в дистальных фалангах всех пальцев и в средних фалангах 2-х и 5-х пальцев обеих кистей. Внешний вид девочки представлен на фото 1, 2.

В процессе обследования выявлены гипоплазия щитовидной железы, недоразвитие матки и яичников, нарушение липидного обмена с гиперхолестеринемией (7,1 ммоль/л), повышением ХЛНП (5,25 ммоль/л). Однако такие осложнения, как оссификация базальных ганглиев, катаракта и патология почек не выявлены. Учитывая хорошие темпы

роста на фоне лечения, исключена резистентность к соматотропному гормону.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует, что инактивирующая мутация в 10 экзоне гена GNAS в данной семье у девочки проявилась в виде фенотипа Олбрайта с нарушением фосфорно-кальциевого обмена и резистентностью к действию паратормона, гонадотропным гормонам и тиреотропному гормону гипопифиза с развитием у ребенка гипотиреоза и гипогонадизма.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Фото 1

Девочка 11 лет с диагнозом – псевдогипопаратиреоз 1а типа (остеодистрофия Олбрайта).

Figure 1

An 11-year-old girl with a diagnosis of pseudohypoparathyroidism type 1a (Albright osteodystrophy).



Фото 2

Девочка 11 лет с диагнозом Псевдогипопаратиреоз 1а типа (остеодистрофия Олбрайта)

Figure 2

An 11-year-old girl with a diagnosis of pseudohypoparathyroidism type 1a (Albright osteodystrophy)



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; 7: 172. doi: 10.3389/fendo.2016.00172.
2. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6): 2284-2299. doi: 10.1210/jc.2015-3908.
3. Cirocchi R, Trastulli S, Randolph J, Guarino S, Di RG. Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multi-nodular non-toxic goitre in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (8): CD010370. doi: 10.1002/14651858.CD010370.pub2.
4. Ritter K, Eifenbein D, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *J Surg Res*. 2015; 197(2): 348-353. doi: 10.1016/j.jss.2015.04.059.
5. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): G1-20. doi: 10.1530/EJE-15-0628.
6. Elgina SI, Ushakova GA, Nikulina EN. The reproductive system of full-term and premature newborn girls. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016; 1(3): 39-45. Russian (Елгина С.И., Ушакова Г.А., Никулина Е.Н. Репродуктивная система

- доношенных и недоношенных новорожденных девочек //Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т. 1, № 3. С. 39-45.)
7. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10): 3607-3618. doi: 10.1210/jc.2014-1417.
 8. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Sliney J, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(12): 2018-2024. doi: 10.1359/jbmr.080803.
 9. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2313-2324. doi: 10.1210/jc.2015-3910.
 10. Elgina SI. The reproductive system of girls at the time of birth and prevention of violations of its formation in the postnatal period: author. dis. ... doct. med. sciences. Omsk, 2009. 38 p. Russian (Елгина С.И. Репродуктивная система девочек на момент рождения и профилактика нарушений ее становления в постнатальном периоде: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Омск, 2009. 38 с.)
 11. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016; 62(4): 60-84. Russian (Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых //Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62, № 4. С. 60-84.) doi: 10.14341/probl201662460-84.
 12. Garrahy A, Murphy MS, Sheahan P. Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Head Neck.* 2016; 38(4): 613-619. doi: 10.1002/hed.23937.
 13. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2273-2283. doi: 10.1210/jc.2015-3907.
 14. Grebennikova TA, Larina II, Belaya ZhE, Rozhinskaya LY. Clinical case of teriparatide use for the treatment of postoperative hypoparathyroidism with uncontrolled hypocalcemia combined with severe osteoporosis. *Osteoporosis and Osteopathy.* 2016; 19(3): 37-40. Russian (Гребенникова Т.А., Ларина И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза с неконтролируемой гипокальциемией в сочетании с тяжелым остеопорозом //Остеопороз и остеопатии. 2016. Т. 19, № 3. С. 37-40.) doi: 10.14341/osteo2016337-40.
 15. Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, Valkusz Z. An open-label extension study of parathyroid hormone RHP(1-84) in adults with hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2016; 22(5): 523-532. doi: 10.4158/EP15936.OR.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна,

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АЛЕКСЕЕВА Алла Дмитриевна, врач детский эндокринолог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. | ALEKSEEVA Alla Dmitrievna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. |
| ЖДАНОВА Наталья Александровна, врач детский эндокринолог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. | ZHDANOVA Natalia Alexandrovna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. |
| БОЛГОВА Ирина Владимировна, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. | BOLGOVA Irina Vladimirovna, head of the children's polyclinic, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. |
| ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru | ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru |
| МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru | MOSES Vadim Gelevich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru |
| РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru | RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru |
| МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru | MOSES Kira Borisovna, assistant of the department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru |
| ЦЕНТЕР Яэль, патологоанатом, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль. E-mail: vadimmoses@mail.ru | CENTER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beersheba, Israel. E-mail: vadimmoses@mail.ru |