

1A típusú pszeudohipoparatiroidizis esete

Szántó Zsuzsanna, Kun Imre Zoltán

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Un caz de pseudohipoparatiroidie tip 1a.

Pseudohipoparatiroidia (PHP) este o boală genetică rară (3,4 cazuri/milion), indusă de scăderea sensibilității receptorilor la parathormon (PTH). În decembrie 2007, un bărbat de 38 ani a prezentat o criză grand mal, CT cranian efectuat cu această ocazie evidențiind multiple calcificări intracerebrale. S-a ridicat suspiciunea unui PHP pe baza fenotipului caracteristic de osteodistrofie ereditară Albright (OEA): statură mică (înălțime 164 cm), obezitate (IMC=35 kg/m²), față rotundă, gât scurt, brachidactilie ușoară, noduli subcutanați duri în țesuturile moi, genu valgum, retard mintal ușor/moderat. Nivelul crescut de PTH intact (iPTH: 175,5 pg/ml, vn: 15-65) s-a asociat cu hipocalcemie (Ca²⁺: 1,46 mmol/l, vn: 2,1-2,55), hipocalciurie (0,02 mmol/24 h, vn:2,5-8), tendință la hiperfosfatemie (1,51 mmol/l, vn: 0,74-1,52) precum și cu hipotiroidie primară (TSH: 5,75 mUI/L, vn: 0,27-4,2 și FT₄: 0,87 ng/dL, vn: 0,93-1,71). Radiografia mâinilor și a picioarelor a identificat calcificări de părți moi. Prezența manifestărilor clinice caracteristice OEA, valoarea crescută de iPTH, pe lângă o hipocalcemie și hipocalciurie, multiplele calcificări în țesuturile moi, asociate cu retardul mintal și o altă endocrinopatie (hipotiroidie primară) susțin diagnosticul de PHP tip 1a. Tratatamentul vizează normalizarea calcemiei, a nivelului de iPTH, însă în cazul nostru suplimentarea de calciu și de vitamina D₃ nu a reușit să controleze corespunzător iPTH pe termen lung, astfel am administrat o scurtă perioadă de timp calcimimeticul cinacalcet în regim „off-label”. Am asociat terapie substitutivă cu levotiroxină.

Cuvinte cheie: pseudohipoparatiroidie, osteodistrofie ereditară Albright, calcificări ectopice, cinacalcet.

A case of pseudohypoparathyroidism type-1a

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a rare genetic disease (3.4 cases/million), caused by a reduced sensitivity of parathyroid hormone receptors (PTH). The 38-years-old male presented a grand mal seizure in December 2007, CT-scan showing multiple brain calcifications. The suspicion of PHP arose due to characteristic phenotype of Albright's hereditary osteodystrophy (AHO): short stature (height 164cm), obesity (BMI 35kg/m²), round face, short neck, brachydactyly, subcutaneous firm nodules in soft tissues, genu valgum, mild/moderate mental retardation. The laboratory showed a high intact PTH level (iPTH: 175.5 pg/ml, normal: 15-65) associated with hypocalcemia (Ca²⁺: 1.46 mmol/l, n: 2.1-2.55), low urinary calcium (0.02 mmol/24h, n: 2.5-8), a tendency to hyperphosphatemia (1.51mmol/l, n: 0.74-1.52), as well as primary hypothyroidism (TSH: 5.75 mUI/L, n: 0.27-4.2 and FT₄: 0.87 ng/dL, n: 0.93-1.71). Hand and foot X-rays identified soft tissue calcifications. The presence of clinical picture of AHO, the high iPTH level beside hypocalcemia and low urinary calcium excretion, multiple soft tissue calcifications, associated with mental retardation and other endocrinopathy (primary hypothyroidism) sustain the diagnosis of PHP type-1a. Treatment targets the normalisation of serum calcium and iPTH levels, but supplementation with calcium and vitamin D₃ could not control successfully iPTH, so we tried "off-label" use of calcimimetic cinacalcet for a short period of time. We also applied levothyroxine substitution.

Keywords: pseudohypoparathyroidism, Albright's hereditary osteodystrophy, ectopic calcifications, cinacalcet.

Orvostudományi Értesítő, 2011, 84 (2): 71-75

www.orvtudert.ro

A pszeudohipoparatiroidizis (PHP) ritka kalcium-foszfor anyagcsereszavar. A parathormon (PTH) – noha fokozott mértékben termelődik – nem tudja kifejteni biológiai hatásait a PTH-receptorok károsodása miatt, azaz PTH-rezisztencia szindróma alakul ki [5, 8]. Az első epidemiológiai tanulmány alapján a kórkép prevalenciáját 3,4/millió lakosra becsülték Japánban [14], azonban a gyakoriság felméréseiben nehézséget okozhat a fenotípus variabilitása a GNAS1-génmutációkra jellemző „imprinting” jelenség miatt [4, 3, 10]. A klasszikus kezelésnek számító kalcium- és D-vitaminbevitel célja az ionizált kalcium- és intakt parathormon-(iPTH)-szint normalizálása, elkerülve a kalcium fokozott ürítését és lerakódását a lágy szövetekbe. A hormon szintjét

nem mindig sikerül csökkenteni, ezért felmerül a kérdés, hogy a szekundér hipoparatiroidizis terápiájában újabban sikeresen alkalmazott calcimimetikum (cinacalcet) hatékony lenne-e Ia típusú pszeudohipoparatiroidizisban. A szakirodalomban nincs erre vonatkozó adat. Célunk bemutatni e ritka betegség klinikai képét, felismerésének körülményeit, valamint terápiás tapasztalatainkat a négy éves követés során.

Esetbemutató

2007 novemberében a 38 éves férfinél tónusos-klónusos roham lépett fel, és ekkor derült fény az agyi meszes góccok jelenlétére a sürgősségi CT vizsgálat során, valamint a nagyon alacsony szérumszintre. A beteg néhány évvel azelőtt észlelte az ágyéki gerinc mozgásának fokozatos beszűkülését, merevségét, a végtagok lágy szövetekben szétszórtan jelentkező kemény csomókat és az időnként fellépő izolált izomgörcsöket (lábszár, comb). Fontos kórelőzményi adatok a tanulási nehézségek és a csökkent szellemi képesség, melyek a négy elemi osztályos végzettségben is tükröződnek.

Dr. Szántó Zsuzsanna

540064 Marosvásárhely - Târgu Mureș

str. Kogălniceanu 15

e-mail: szantozsuzsanna@freemail.hu

Dr. Kun Imre Zoltán

Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika

540095 Marosvásárhely - Târgu Mureș

str. N. Grigorescu 28/9

e-mail: kunimre@gmail.com



1. ábra. Rövid kézujjak

A klinikai vizsgálat során android elhízás (magasság 164 cm, testsúly 94,5 kg, testtömeg-index 35,26 kg/m², derék/csípő-arány 116/110=1,05), alacsonynövés, holdvilágarc, rövid nyak, rövid kéz- és lábujjak, különböző méretű, kemény tapintatú bőralatti csomók a végtagokon és az ágyéki régióban, kemény, nehezen körülhatárolt, rögzült, fájdalmas 2 cm-es képlet a jobb lábszár hátsó felszínén, merev ágyéki gerinc, X-láb, általános ízületi moz-

gáskorlátozottság, 62/perces szívfrekvencia és kétoldali pozitív Chvostek-tünet észlelhető (1. és 2. ábra).

A jellegzetes klinikai kép az *Albright-féle hereditaer osteodystrophia (AHO)* gyanúját kelti, amely a hipokalcémiával és pozitív Chvostek-tünettel együtt pszeudohipoparatiroidizásra utal.

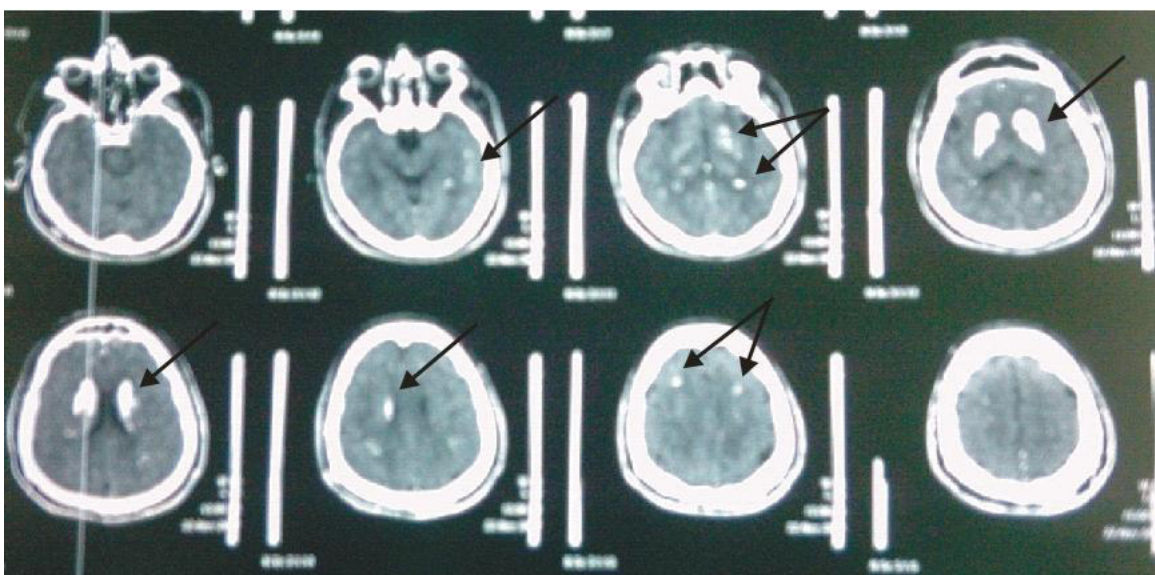
A laboratórium ismételten nagyon alacsony szérumszintű és vizelet-kalciumkoncentrációt (se-Ca: 1,56/1,87/1,46 mmol/l, normálérték – NÉ: 2,1-2,55; Ca-uria: 0,01/0,02 mmol/24h, NÉ: 2,5-8) mért, amelyhez a normális felső határát megközelítő szérumszintű foszforszint (se-P: 1,51/1,15/1,38 mmol/l, NÉ: 0,74-1,52), alacsony-normális vizelet-foszforkoncentráció (P-uria: 43,1/13,5 mmol/l, NÉ: 35-80) és magas *iPTH*-érték (134, majd 175,5 pg/ml, NÉ: 15-65) társult. A szérumszintű magnéziumszint ismételten alacsony (0,76/0,82 mmol/l, NÉ: 0,85-1,15) volt.

A képalkotó eljárások kimutatták a körülírt elmeszesedett góccokat a törzsdúcokban és szétszórtan az agyszövetben (3. ábra), valamint a végtagok lágy szöveteiben (4. és 5. ábra).

A társuló endokrin betegségek kórismézésére végzett



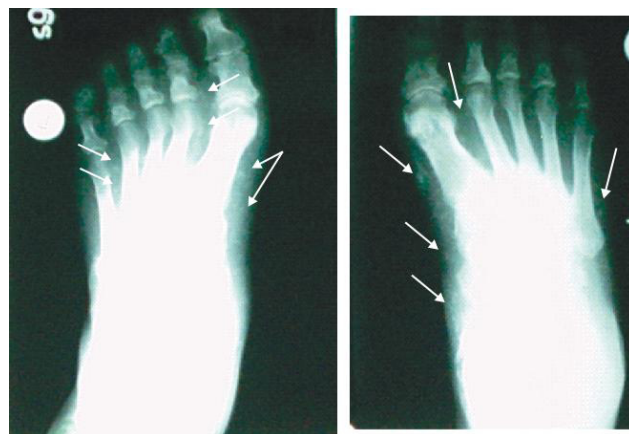
2. ábra. Rövid lábfejek és lábujjak



3. ábra. Elmeszesedett törzsdúcok és egyéb körülhatárolt meszes csomók szétszórtan az agyszövetben (koponya CT vizsgálat)



4. ábra. A kéz röntgenfelvételén elmeszesedett gókok a lágyszövetben



5. ábra. Meszes csomók a láb lágyszövetében

specifikus véranalízisek kimutatták a manifeszt primer pajzsmirigy-elégtelenséget (TSH: 5,75 mNE/l, NÉ: 0,27-4,2; szabad-T₄: 0,87 ng/dl, NÉ: 0,92-1,71; anti-tireoidperoxidáz ellentestek – ATPO: negatív). Az ultrahang-vizsgálaton a pajzsmirigy normális kinézetű, a mellékpajzsmirigyek nem látszanak.

Az 55 pontos intelligencia-hányados bizonyította az *enyhe/közepes szellemi fogyatékos*sgot. A szemészeti vizsgálat *tok alatti szürkehályogot* kórismézett.

Az AHO-ra utaló klinikai kép, a szellemi visszamaradottság és a társuló manifeszt primer pajzsmirigy-elégtelenség, illetve a latens tetánia, a magas PTH-szint és az ektópiás kalcifikációk (bőralatti lágyyszövetekben, agyszövetben – törzsdúcokban) alapján a *pozitív kórisme: Ia típusú pszeudohipoparatiroidózis, Albright-féle hereditaer osteodystrophia, mentális retardáció, manifeszt primer hipotireózis, grand mal epilepsziás roham, android elhízás, metabolikus szindróma*.

A napi 0,6-0,8 g elemi kalciummal és 200-400NE D₃-vitaminnal kezdett *kezelés* hatására a kalcémia 7,2-7,9 mg/dl közötti értékekre emelkedett (NÉ: 9-11), ellenben a Ca-uria (11,43 mg/24h, NÉ:100-400) és az iPTH-szint (177-180 pg/ml) gyakorlatilag nem módosult. A gyógyszeradagok emelésével (1,2-1,8 g/nap elemi kalcium és 880-1000 NE/nap D₃-vitamin), a se-Ca-szint 8,2-9,6 mg/dl értékekre növekedett, de az iPTH-koncentráció csak enyhén csökkent (147 pg/ml). 2009-ben három hónapig (január-március) cinacalcet-terápiát társítottunk viszonylag kis adagban (30-60 mg/nap), de az iPTH értéke ekkor sem normalizálódott. A négy éves követés során az iPTH-szintet nem sikerült normalizálni, de legalább csökkent az értéke (132-147 pg/ml közé). 2011 októberében végzett ellenőrzés során az albumin-korrigált se-Ca-szint 6,68mg/dl, mivel a beteg lecsökkentette a kalcium és D-vitamin adagját. A Ca×P-szorzat (26-38 mg²/dl²) mindvégig jóval a maximális megengedett érték (55 mg²/dl²) alatt volt, elkerülve a lágyszövetek további elmeszesedé-

sét. Magnézium-pótlást alkalmaztunk a magnéziumszint függvényében.

Az enyhe formának tűnő primer pajzsmirigy-elégtelenséget 25 µg/nap levotiroxin-nátriummal (NaLT₄) kezeltük, de egyre nagyobb NaLT₄-adagokra volt szükség, mivel a hormonszintek nem javultak (25 µg/nap NaLT₄ adaggal TSH: 3,87 mNE/l és FT₄: 0,85 ng/dl; 100µg/nap NaLT₄ alatt TSH: 4,5 mNE/l és FT₄: 0,99 ng/dl; 112,5 µg/nap NaLT₄ adaggal TSH: 4,57 mNE/l és FT₄: 0,93 ng/dl). 2011 októberében a beteg megszakitotta a gyógyszereszedést, egy hónap múlva az FT₄: 0,44 ng/dl-re csökkent.

Megbeszélés

A pszeudohipoparatiroidózis kórisméjét az *Albright-féle hereditaer osteodystrophiára* jellemző *klinikai kép* (alacsony növés, elhízás, holdvilágarc, rövid nyak, X-láb stb.), az *ektópiás kalcium-lerakódások* (a törzsdúcokban, egyéb agyi régiókban és a végtagok lágyszövetekben), a *szürkehályog*, a *latens/manifeszt tetánia*, a *hipokalcémia* és az *emelkedett iPTH-szint* alapján állapítottuk meg. AHO fenotípus jelentkezik az Ia, Ic altípusokban és pszeudopszeudohipoparatiroidózisban (PPHP), a szellemi fogyatékossg és egyéb endokrin betegségek (pl. pajzsmirigy-, gonádelégtelenség) az Ia PHP altípusra jellemzőek, ezért soroltuk esetünket ebbe az alcsoportba. Az Ia PHP és az egyéb endokrin megbetegedések, az elhízás, valamint az esetek 50-75%-ában társuló mentális érintettség közös nevezője a G_s-protein kóros α-alegysége, amelyet a GNAS1-gén inaktíváló mutációi okoznak [19, 20, 11]. Számos hormonreceptor G-proteinhez kötött (pl. PTH, TSH, gonadotropinok, glukagon), ezért a kóros G_s-fehérje hormonrezisztenciát okozhat több endokrin mirigyben [12, 11]. PPHP-ban az AHO mellett nincs kóros laboratóriumi érték, ezért ezt a formát gyakorlatilag kizártuk [1, 5].

Esetünk sajátossága a megbetegedés késői és véletlenszerű kórismézése a 38 éves férfinél az első grand roham kapcsán, amikor fény derült az agyban (többek között a törzsdúcokban) és más lágyszövetben lévő számos elmeszesedett góc jelenlétére és a nagyon alacsony kalciumszintre. Hasonló esetet írtak le az irodalomban egy epilepsziás nőbetegnél, akit 27 évesen diagnosztizáltak kétoldali szimmetrikus agyi kalcifikációkkal és ebből kiindulva kórismézték később a PHP-t [7]. Ugyanakkor leírták a későn, felnőttkorban jelentkező epilepsziát az Ia típusú PHP első tüneteként. Általában a PHP-t gyermekkorban kórismézik, a tetániás görcsök vagy a rutinszerűen meghatározott kalcium alacsony értéke alapján.

A kórisméhez szükséges lett volna még a vizelet-cAMP-szint meghatározása, a PTH-próba (módosított Ellsworth-Howard-teszt) elvégzése, és nem utolsósorban a GNAS1-gén mutációinak kimutatása genetikai vizsgálatokkal.

Az *elkülönítő kórismében* felmerül a foszfor-kalcium anyagcserét érintő veleszületett és szerzett megbetegedések lehetősége, gyermekeknél elsősorban az angolkór és felnőtteknél az oszteomalácia, illetve kizárandók a mellékpajzsmirigy egyéb betegségei (hipoparatiroidizmus, PHP többi variánsa, pszeudo-pszeudohipoparatiroidizmus és a hiperparatiroidizmus mindhárom formája).

A kezelés célja a kalcémia emelése a normális alsó határáig, az iPTH-szint csökkentése a normális tartományba, elkerülve így a fokozott Ca-uriát és az ektópiás kalcifikációt. Betegünknel az 1,2-1,8 g/nap elemi kalcium- és 880-1000 NE/nap D₃-vitamin-pótlás a kalcémiát a normális szint alsó határa körüli értékekre emelte, de az iPTH-szintet nem befolyásolta. Ekkor felvetődött a calcimimeticus cinacalcet hatásának kipróbálása ebben a kórképben is, mivel hatékonyan bizonyult a hiperparatiroidizmus mindhárom formájában [15, 16, 13, 18], és jó eredményekről számoltak be egy Ib típusú PHP-ban szenvedő betegnél is a gyógyszer „off-label” használata során [9]. A cinacalcet érzékennyé teszi a Ca-szenzort a mellékpajzsmirigyekben, ezáltal csökkentheti az iPTH-szintet. A három hónapig alkalmazott kis adag (30, majd 60mg/nap) cinacalcet nagyon enyhén csökkentette, de nem normalizálta az iPTH-értéket. A következő lépés a gyógyszeradag emelése lenne. A hiperparatiroidizmus esetében használt dózisokat vehetnénk alapul (kezdetben 30-60 mg/nap, szükség szerint emelve 3×60 mg/nap adagig) [15, 16, 6], tekintve, hogy a szakirodalomban nincsenek adatok cinacalcet-kezelésre vonatkozóan Ia típusú PHP-ban. Primer hiperparatiroidizmusban a 2×30-50 mg/nap gyógyszeradagolás során az iPTH-szint csökkent, de jelentős ingadozást is mutatott [15, 17], egy újabb tanulmány szerint pedig nem sikerült azt normális tartományba hozni 30-60 mg/nap cinacalcetrel [2].

Következtetések

Az ismertetett esetben az Ia típusú pszeudohipoparatiroidizmus későn, 38 éves korban kórismézték, első tünete a felnőttkorban megnyilvánuló grand mal roham volt.

A pszeudohipoparatiroidizmus Ia típusában a napi 1,2-1,8g kalcium és 880-1000 NE D₃-vitamin a normális alsó határáig emelte a kalcémiát, de a magas iPTH-szintet nem normalizálta. Az iPTH-érték nem változott kis adag (30-60 mg/nap) cinacalcet társítása során. Valószínűleg, a calcimimeticum adagja elégtelen és használatának időtartama rövid volt, ezért a dózis növelése lehet a következő terápiás lépés.

Irodalom

1. Albright F. - Pseudohypoparathyroidism an example of „Seabright-Bantam syndrome” *Endocrinology* 1942, 30:922.
2. Cetani F, Saponaro F, Banti C. et al. - Cinacalcet efficacy in patients with moderately severe primary hyperparathyroidism according to the European Medicine Agency prescription labeling. *J Endocrinol Invest* 2011, Szept 30, nyomtatás alatt.
3. Davies S.J., Hughes H.E. - Imprinting in Albright’s Hereditary Osteodystrophy. *J Med Genet* 1993, 30:101-103.
4. Farfel Z., Bourne H.R., Iiri T. - The expanding spectrum of G protein diseases. *N Engl J Med* 1999, 340:1012-1020.
5. Fischer J.A., Egert F., Werder E. et al. - An inherited mutation associated with functional deficiency of the alpha-subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs in pseudo- and pseudopseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:935-938.
6. Fishbane S, Shapiro W.B., Corry D.B. et al. - Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3(6):1718-1725.
7. Islam M.N., Hoque M.A., Kader S.A. - Bilateral, symmetrical and extensive cerebral calcification in pseudohypoparathyroidism. *Mymensingh Med J* 2011, 20(4): 728-733.
8. Kanatani M., Sugimoto T., Kaji H. et al. - Skeletal responsiveness to parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001, 144:263-269.
9. Koch M., Kohnle M. - Successful off-label use of cinacalcet HCl after standard therapy failure in a young man with pseudohypoparathyroidism Type 1b and vitamin D intoxication sequelae. *Clin Nephrol* 2008, 70(5): 439-444.
10. Lalande M. - Imprints of disease at GNAS1. *J Clin Invest* 2001, 107:793-794.
11. Lania A., Mantovani G., Spada A. - G protein mutations in endocrine diseases. *Eur J Endocrinol* 2001, 145:543-559.
12. Lui J., Erlichman B., Weinstein L.S. - The stimulatory G protein (alpha)-subunit Gs(alpha) is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types 1A and 1B. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:4336-4343.
13. Messa P., Macario F., Zqqoob M. et al. - The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment

- algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3(1):36-45.
14. Nakamura Y., Matsumoto T., Tamakoshi A. et al. - Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol* 2000, 10:29-33.
 15. Peacock M., Bilezikian J.P., Klassen P.S. et al. - Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(1):135-141.
 16. Peacock M., Bolognese M.A., Borofsky M. et al. - Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(12):4860-4867.
 17. Shoback D.M., Bilezikian J.P., Turner S.A. et al. - The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5644-5649.
 18. Tilman B.D., Ritz E. - Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4:234-241.
 19. Weinstein L.S., Liu J., Sakamoto A. et al. - Minireview: GNAS: Normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004, 145:5459-5464.
 20. Weinstein L.S., Shuhua Y., Warner D.R. et al. - Endocrine manifestations of stimulatory G protein α -subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endoc Rev* 2001, 22:675-705.