

Pseudohypoparatyreóza: kazuistika

Dana Michalská

Osteocentrum, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Pseudohypoparatyreóza (PHP) je vzácné metabolické onemocnění charakterizované biochemickými známkami hypoparatyreózy (hypokalcemií a hyperfosfatemí), zvýšenou sekrecí parathormonu (PTH) a necitlivostí cílových tkání k biologickému působení PTH. PHP je způsobena genetickými nebo epigenetickými abnormalitami v *GNAS* (gen kódující alfa-podjednotku stimulačního G proteinu) a je klasifikována jako PHP1A nebo PHP1B v závislosti na místě genetické mutace. V naší kazuistice publikujeme případ 31letého muže s pseudohypoparatyreózou typu 1B (PHP1B), která byla náhodně diagnostikována po úrazu hlavy. Pacient neměl známky Albrightovy hereditární osteodystrofie (AHO), ani jiná přidružená onemocnění spojená s PHP. Genetické vyšetření prokázalo delecí exonů 5–7 genu *STX16* a ztrátu metylace *GNAS* A/B.

Klíčová slova: pseudohypoparatyreóza, hypokalcemie, *GNAS*.

Pseudohypoparathyroidism: case report

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a rare metabolic disorder characterized by biochemical signs of hypoparathyroidism (hypocalcemia and hyperphosphatemia), increased secretion of parathyroid hormone (PTH), and resistance in target tissues to the biological action of PTH. PHP is caused by genetic or epigenetic abnormalities in the guanine nucleotide-binding protein alpha-stimulating gene (*GNAS*) and is classified as PHP1A or PHP1B, depending on the site of the genetic abnormality. In our case report, we publish the case of a 31-year-old man with PHP type 1B, which was diagnosed accidentally after a head injury. The patient did not have Albright hereditary osteodystrophy (AHO) or other comorbidities. Genetic examination revealed deletion of exons 5–7 in the *STX16* gene and loss of methylation at *GNAS* A/B.

Key words: pseudohypoparathyroidism, hypocalcemia, *GNAS*.

Úvod

V roce 1942 popsali Albright a kol. pseudohypoparatyreózu jako stav hormonální rezistence, při kterém jsou hypokalcemie a hyperfosfatemie způsobeny sníženou odpovědí na PTH. Pacienti současně vykazovali neobvyklý vzhled charakterizovaný malým vzrůstem, brachydaktylií, obezitou s kulatým obličejem a heterotopickými osifikacemi. To bylo označeno jako AHO.

V roce 1980 byla prokázána klíčová role deficitu Gsa (alfa-podjednotky stimulačního G proteinu) v patofyziologii PHP (1, 2). Navázání parathormonu na receptor PTH/PTHrP (PTH1R) vede k uvolnění Gsa z $\beta\gamma$ -podjednotek, s následnou aktivací Gsa adenylátcyklázy a syntézou intracelulárního messengeru cyklického AMP (cAMP) z ATP. Proteinkináza A (PAK) je primárním cílem působení cAMP a vazba cAMP na regulační podjednotky aktivuje katalytické podjednotky, což vyvolá kaskádu událostí, které ovlivňují různé buněčné funkce, genové

transkripce a exprese proteinů. Gsa kóduje lokus *GNAS* na chromozomu 20q13. 3. Četné genetické a epigenetické abnormality *GNAS* narušují funkci nebo expresi Gsa, což následně vede k poruše post-receptorové signální transdukční dráhy závislé na cAMP v oblastech receptorů spřažených s Gsa. S mutací *GNAS* je kromě PHP spojena také fibrózní dysplazie (FD). Zatímco u PHP se jedná o rezistenci cílových orgánů na PTH, u FD zvýšená aktivita Gsa vede k nahrazení kostní tkáně tkání fibrózní.

Dnes termín pseudohypoparatyreóza popisuje poruchy, které sdílejí biochemické charakteristiky hypoparatyreózy, tj. hypokalcemii a hyperfosfatemii, v důsledku proximální tubulární rezistence na PTH. Někteří pacienti mají rezistenci i na jiné hormony (jako je hormon stimulující štítnou žlázu (TSH) a/nebo gonadotropiny, hormony uvolňující růstový hormon a kalcitonin).

První klasifikace PHP byla založena na odlišné odpovědi cAMP na exogenně podaný PTH. PHP typu 1 měla sníženou reakci cAMP i fosfatu-

rickou odpověď. PHP typu 2 měla zachované zvýšené vylučování cAMP močí, ale fosfaturická odpověď byla nedostatečná. Pacienti s PHP typu 2 nemají další rysy PHP, proto je možné, že v mnoha případech mají tito pacienti nediodagnostikovaný nedostatek vitamínu D (3). PHP typu 1 je dále dělena na PHP1A, PHP1B a PHP1C. Pacienti s PHP1A mají klinické znaky AHO, hormonální rezistenci a nízkou aktivitu Gsα. Pacienti s PHP1C mají nálezy AHO, hormonální rezistenci, ale normální aktivitu Gsα. Pacienti s PHP1B mají většinou izolovanou rezistenci na PTH, normální aktivitu Gsα a typicky nevykazují znaky AHO. Termín pseudopseudohypoparatyreóza (PPHP) označuje stav, kdy jsou přítomny fyzikální znaky AHO, snížená aktivita Gsα při absenci hormonální rezistence na PTH. Klasifikace založená na klinických a biochemických charakteristikách je shrnuta v tabulce 1. Tato klasifikace má však několik omezení. Nedostatečně zahrnuje další poruchy, které se podobají variantám AHO, například progresivní kostní heteroplazie (POH – progressive osseous heteroplasia), nebo které jsou způsobeny mutacemi v dráze PTH1R/Gsα/cAMP, například různé formy akrodysostózy, které sdílejí mnoho znaků kostního a endokrinního fenotypu PHP (5, 6). Z tohoto důvodu bylo v roce 2016 navrženo, aby tyto stavy byly nově označovány jako „inaktivující poruchy signalizace PTH/PTHrP (iPPSD – inactivating PTH/PTHrP signaling disorders), následované číslováním specifickým pro každou základní molekulární změnu (7).

Léčba PHP se neliší od léčby hypoparatyreózy. Zahrnuje léčbu aktivními formami vitamínu D v kombinaci s (ve většině případů) perorální suplementací vápníkem. Léčba by měla vést k normalizaci hladiny vápníku a fosforu a zároveň by nemělo docházet k rozvoji hyperkalciurie. I přes normalizaci kalcemie zůstávají hladiny PTH často zvýšené nad horním referenčním limitem, toleruje se až jeho dvojnásobek. I přes rezistenci by vyšší hladiny PTH mohly mít nepříznivý účinek na mineralizaci kosti nebo na růstovou ploténku a mohly by vést k rozvoji terciární hyperparatyreózy. Stejně jako u hypoparatyreózy by se hladina 25-OH vitamínu D měla udržovat v referenčních mezích.

Kazuistika

Jednatřicetiletý muž byl vyšetřen v 8/2017 v revmatologické ambulanci v Kladně pro nejasný RTG nález na lebce, který byl proveden pro úraz hlavy. Na RTG lebky byla popsána četná sklerotická ložiska a zesílení kalvy podporující diagnózu morbus Paget, diferenciatně diagnosticky zvažována osteopetróza či sklerotická metastatická ložiska. V rámci provedených vy-

šetření v Kladně v 11/2017 laboratorně dominuje významná hypokalcemie (celkový Ca 1,62 mmol/l; iCa 0,81 mmol/l), a vysoká hladina PTH (PTH 86,9 pmol/l), přítomna zvýšená kostní remodelace (Beta-CrossLaps 1 274 ng/l; Osteocalcin 76,1 ug/l). Indikována scintigrafie skeletu, kde byl nález mnohočetných ložisek s vysokou metabolickou kostní aktivitou v kalvě, obdobně větší ložisko patrné v distálním konci levé tibie, naznačené nehomogenity kostní aktivity též v proximální diafýze levého humeru a v žebrech – etiologie nejasná. V kalvě dle LDCT sklerotická ložiska, která nejsou scintigraficky charakteristická ani pro m. Paget a ani pro osteopetrózu.

Pacient byl v 12/2017 odeslán z Kladna do osteocentra na 3. IK VFN v Praze k vyšetření nejasné osteopatie s významnou hypokalcemií. Subjektivně pacient připouští ojedinělé křeče prstů HKK při stresu, jinak je zcela bez obtíží. Neguje bolesti zad či kostí, hmotnost je stabilní, mléčné výrobky jí pravidelně, GIT obtíže neguje. Objektivně výška 177 cm, váha 72 kg, TK 120/80, nález bez významných odchylek.

Z osobní anamnézy pacient v r. 2007 po pádu utrpěl tříštivou zlomeninu humeru PHK, dle dokumentace v místě kostní cysty, vložena kovová destička. V dětství mu byla provedena orchiopechie vpravo pro retenci varlete. V rodinné anamnéze neguje osteopatie či prodělané zlomeniny. Pacient je ženatý, má dvě zdravé děti a pracuje jako projektový manažer.

Výsledky vstupního odběru krve jsou znázorněny v tabulce 2. V nálezech dominuje významná hypokalcemie se současnou výraznou elevací PTH, zároveň přítomna hypovitaminóza D. Markery kostní remodelace prokazují zvýšenou kostní přestavbu. Dle hormonálního vyšetření vyloučena thyreopatie, hypogonadismus, hypokortikalismus. Současně byla vyloučena u pacienta i celiakie. Doplněna dvouenergová rentgenová absorpciometrie (DXA – dual energy x-ray absorptiometry), kde v oblasti bederní páteře je kostní denzita významně snížena vzhledem k věku (Obr. 1), nález v oblasti proximálního femuru (Obr. 2) a celotělový nález (Obr. 3) jsou v mezích variability normy vzhledem k věku. Validita hodnocení DXA proximálního femuru je významně snížena vzhledem k dysplazii kyčle. Indikováno RTG vyšetření lebky (Obr. 4), pánve (Obr. 5), levé tibie (Obr. 6) a humeru – dle scintigrafie patologických oblastí skeletu. Nález na levém humeru je bez patologie. Výsledky RTG vyšetření byly uzavřeny jako obraz blíž nezařazené kostní dysplazie. Doplněno sonografické vyšetření ledvin, kde byl nález bez patologie.

Vzhledem k biochemickým nálezům (obraz hypoparatyreózy a zvýšená hladina PTH v krvi) je naše klinická diagnóza pseudohypoparatyreóza,

Tab. 1. Klasifikace PHP založená na odezvě cAMP na funkční aktivitu PTH a Gsα (upraveno podle (4))

	PHP1A	PHP1C	PPHP	PHP1B	PHP2
Klinické nálezy	AHO	AHO	AHO		AHO
Další nálezy	obezita s časným nástupem astma spánková apnoe	obezita s časným nástupem		obezita s časným nástupem nedostatek pubertálního růstového spurtu	
Hormonální rezistence	PTH, TSH gonadotropiny, kalcitonin	PTH, TSH		PTH, TSH (mírná), kalcitonin	PTH, TSH
In vitro aktivita Gsα	snížení o 50 %	normální	snížení o 50 %	normální	normální
Molekulární změna GNAS	mutace v kódující sekvenci GNAS (mateřská alela)	mutace v kódující sekvenci GNAS (mateřská alela) (přednostně exon 13)	mutace v kódující sekvenci GNAS (otcovská alela)	abnormální metylace na GNAS A/B: TSS-DMR	

t. č. neurčený typ. Zahájena léčba aktivním metabolitem vitamínu D (kalcitriol/Rocatriol 0,25 µg 1-0-1) a vápníkem (Calcichew D3 tbl. 500 mg/400 IU 0-0-1). Při léčbě dokumentujeme pokles PTH a kostní remodelace, vzestup

Tab. 2. Vstupní laboratorní vyšetření

	Hodnota	Norma	Jednotka
Na	142	137–146	mmol/l
K	3,9	3,8–5,0	mmol/l
Cl	98	97–108	mmol/l
Ca	1,59	2,00–2,75	mmol/l
iCa	0,9	1,13–1,32	mmol/l
P	1,6	0,65–1,61	mmol/l
Mg	0,7	0,70–1,00	mmol/l
Urea	2,9	2,8–,00	mmol/l
Kreat	55	44–110	µmol/l
GMT	0,23	0,14–0,84	µkat/l
ALP	1,88	0,66–2,20	µkat/l
ALP-kostní izoenzym	79,2	23,00–75,00	%
beta-CTx	1424	0–584	ng/l
Prokolagen P1NP	110,3	15,13–58,59	µg/l
Osteokalcin	68,6	14,0–42,0	µg/l
PTH (1-84)	66,95	1,58–6,03	pmol/l
Vitamin Dcelk. (25-OH)	17,6	30,0–80,0	ng/ml
1,25-dihydroxyvit. D	52,8	19,0–79,3	ng/ml
ICTP	5,2	1,9–5,7	µg/l
TSH	1,81	0,5–4,900	mIU/l
Testosteron	31,62	5,4–30,4	nmol/l
Kortizol ranní	447	118–618	nmol/l
Anti-endomyzium IgA	Negat.		
Anti-endomyzium IgG	Negat.		
Anti-tTG IgA	< 1,9	0,0–20,0	
Anti-tTG IgG	< 3,8	0,0–20,0	
Glykemie	4,9	3,9–5,6	mmol/l

hladiny vápníku do rozmezí normy (Tab. 3). Během pravidelných kontrol byla upravována léčba dle aktuálních laboratorních nálezů a klinického stavu pacienta. V současné době je pacient na medikaci kalcitriolem (Rocatriol 0,25 µg 1-0-2), dále užívá cholekalciferol (Vigantol oel. 7000 IU /týden) a Calcichew D3 tbl. 500 mg/400 IU 0-0-1 obden.

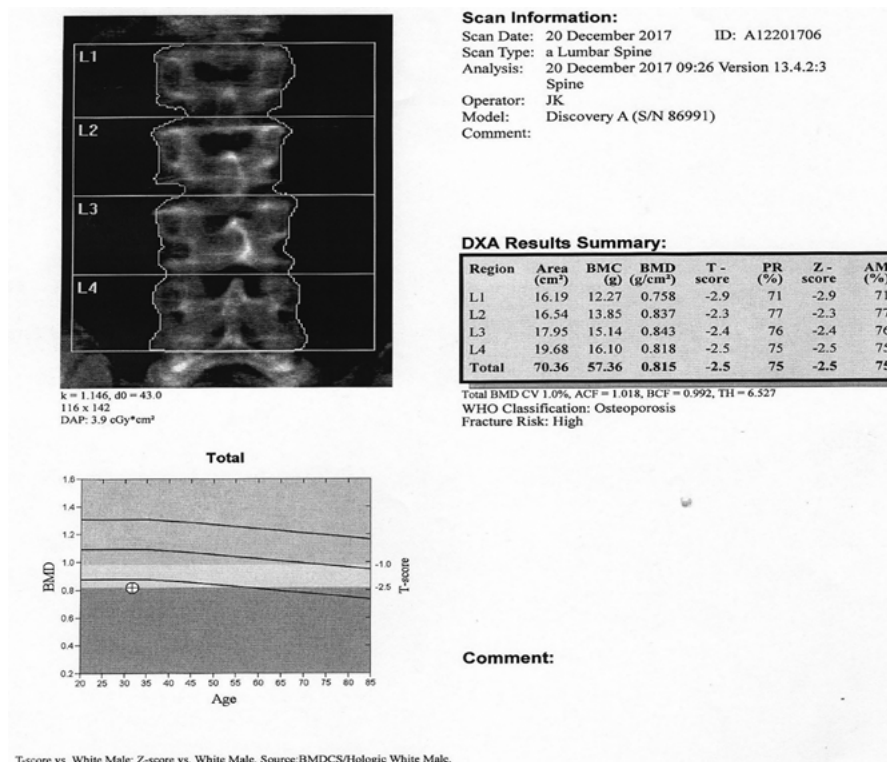
V 9/2018 provedena kontrolní scintigrafie skeletu, kde byla popsána mnohočetná ložiska s vysokou kostní metabolickou aktivitou v kalvě a obličejové části a distální části levé tibie, drobná ložiska s lehce zvýšenou aktivitou v žebrech a v levém humeru. Ve srovnání s vyšetřením v 10/2017 na jiném pracovišti je nález stacionární. Nyní je v plánu provedení kontrolního vyšetření.

Denzitometricky prokazujeme při zavedené léčbě zlepšení DXA nálezu v bederní páteři do pásma normy (Obr. 7). Pacient byl v 6/2021 odeslán na molekulárně-genetické vyšetření (Tab. 4), které prokázalo heterozygotní delecí oblasti 3 exonů genu *STX16* spolu s aberantním metylačním profilem promotoru *GNAS1A* (A/B). Tento nález potvrdil diagnózu pseudohypoparatyreózy 1B. V případě tohoto pacienta se jedná o autozomálně dominantní formu onemocnění PHP1B, u které navíc závisí na původu nalezené delecí. K rozvoji onemocnění dochází v případě, že je alela maternálního původu. Potomci pacienta jsou tedy v 50% riziku, že tuto delecí zdědili. Jelikož by tuto delecí zdědili od otce, nedojde u nich k rozvoji onemocnění. V případě, že by danou delecí zdědila dcera, je riziko, že tato alela bude předána potomkům 50% – v tomto případě by u potomků došlo k rozvoji onemocnění. Bylo doporučeno molekulárně-genetické vyšetření potomků prekonceptčně.

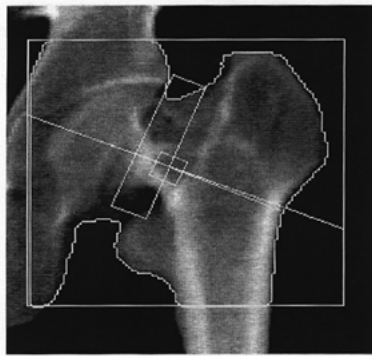
Diskuze

PHP1B byla původně definována jako izolovaná rezistence na PTH, bez přítomnosti AHO a za normální aktivity Gsα. Následné analýzy

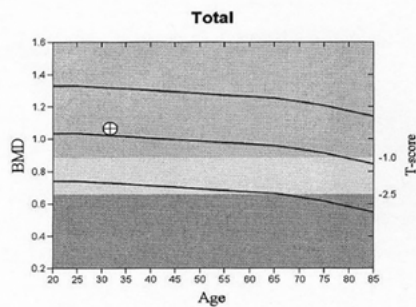
Obr. 1. DXA nález v oblasti bederní páteře



Obr. 2. DXA nález v oblasti proximálního femuru



k = 1.149, d0 = 44.1
109 x 104
NECK: 56 x 13
DAP: 3.1 cGy*cm²



T-score vs. White Male; Z-score vs. White Male. Source: BMDCS/NHANES White Male.

Scan Information:

Scan Date: 20 December 2017 ID: A12201704
Scan Type: a Left Hip
Analysis: 20 December 2017 09:23 Version 13.4.2:3
Hip
Operator: JK
Model: Discovery A (S/N 86991)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	T-score	PR (%)	Z-score	AM (%)
Neck	6.35	6.29	0.991	0.5	107	0.7	110
Troch	22.54	19.33	0.858	0.6	110	0.8	113
Inter	51.99	60.40	1.162	-0.2	97	-0.2	98
Total	80.87	86.02	1.064	0.2	103	0.3	104
Ward's	1.11	1.46	1.318	3.8	168	4.1	179

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.018, BCF = 0.992, TH = 5.796

WHO Classification: Normal

FRAX® WHO Fracture Risk Assessment Tool

10-year Fracture Risk¹

Major Osteoporotic Fracture 1.6%
Hip Fracture < 0.1%

Reported Risk Factors:
Czech, T-score(WHO)=1.1, BMI=23.0
Input outside FRAX® limits. Adjusted to: Age=40

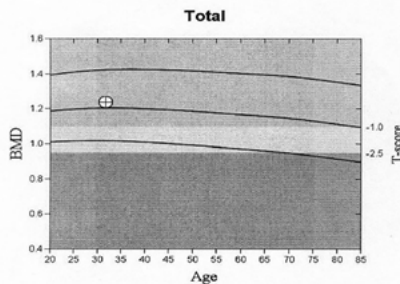
¹ FRAX® Version 3.05. Fracture probability calculated for an untreated patient. Fracture probability may be lower if the patient has received treatment.

Comment:

Obr. 3. Celotělový DXA nález



k = 1.178, d0 = 46.3
327 x 150
DAP: 13.1 cGy*cm²



T-score vs. White Male; Z-score vs. White Male. Source: 2008 NHANES/Hologic White Male.

Scan Information:

Scan Date: 20 December 2017 ID: A12201707
Scan Type: a Whole Body
Analysis: 20 December 2017 09:32 Version 13.4.2:3
Auto Whole Body Fan Beam
Operator: JK
Model: Discovery A (S/N 86991)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	T-score	PR (%)	Z-score	AM (%)
L Arm	273.01	256.15	0.938				
R Arm	279.35	360.53	1.291				
L Ribs	130.36	74.61	0.572				
R Ribs	131.15	78.17	0.596				
T Spine	125.21	81.12	0.648				
L Spine	61.81	51.39	0.831				
Pelvis	253.59	255.29	1.007				
L Leg	406.14	524.12	1.290				
R Leg	417.24	548.40	1.314				
Subtotal	2077.86	2229.78	1.073				
Head	273.01	675.14	2.473				
Total	2350.87	2904.92	1.236	0.4	103	0.3	103

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.018, BCF = 0.992

Comment:

Obr. 4. RTG lebky. Lebka má zesílenou kalvu, frontálně až na 20 mm. Patrna ložiska splývavé sklerotizace, výrazněji pod lebeční klenbou než při basi. Sytá a širší jsou též ramena mandily



Obr. 5. RTG pánve. Obraz obou kyčelních kloubů ukazuje na těžkou dysplasií, postavení v kloubech je symetricky těžce varózní, krčky jsou výrazně zkrácené, hlavice ve směru latero-laterálním zploštělé, kloubní štěrby jsou zúžené. Struktura skeletu pánve a zachycených prox. konců femurů je pravidelná. Pouze v kostech kyčelních podél SI skloubení jsou úzké pásy sklerotizace



Obr. 6. RTG levé tibie. Na levé tibii je ložisko projasnění nad hlezenním kloubem jdoucí celou tloušťkou kosti a síla kortikalis je na zevní ploše kosti nestejněměrná



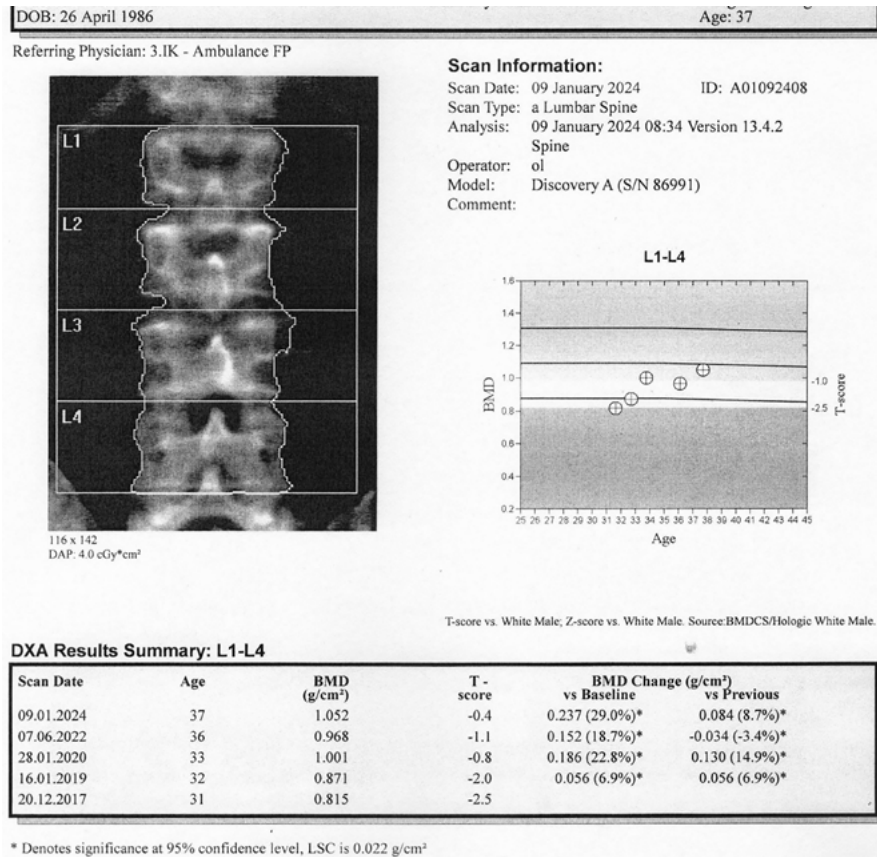
prokázaly, že někteří pacienti s PHP1B vykazují další rysy, které se překrývají s PHP1A. Stejně jako u PHP1A nemusí být rezistence na PTH přítomná při narození, ale vyvíjí se až v průběhu dalších let (8, 9). Byla popsána rezistence na TSH, nadměrný nitroděložní růst či zvýšený nárůst hmotnosti během dětství. Někteří pacienti s PHP1B mají jeden či více příznaků AHO, nejčastější je brachydaktylie (10). Vzhledem k překrývání některých znaků AHO může být u některých pacientů obtížné rozlišit PHP1A a PHP1B. U našeho pacienta nejsou přítomny klinické známky AHO a neprokázali jsme ani jiné hormonální rezistence.

Rezistence vůči PTH může být limitována jen na ledviny, se zachovalou odpovědí kosti na PTH. Pod vlivem vysoké koncentrace PTH v krvi dochází ke změnám na skeletu odpovídajícím hyperparatyreózní osteodystrofií. Tento stav jsme potvrdili u našeho pacienta. Rezistence na PTH je potvrzena při nálezů zvýšených sérových hodnot PTH, hy-

Tab. 3. Přehled vývoje laboratorních ukazatelů

	jednotky	norma	27. 12. 2017	13. 9. 2018	11. 2. 2019	13. 9. 2019	16. 10. 2020	10. 6. 2021	7. 6. 2022	6. 1. 2023	6. 12. 2024
Ca	mmol/l	2,00–2,75	1,59	1,96	2,18	2,33	2,32	2,36	2,31	2,33	2,48
iCa	mmol/l	1,13–1,32	0,9	0,94	1,03	1,22	1,18	1,2	1,27	1,13	1,13
P	mmol/l	0,65–1,61	1,6	1,34	1,16	1,39	1,28	1,08	1,02	1,05	1,00
PTH	pmol/l	1,58–6,03	66,95	51,54	52,45	16,18	36,59	10,81	21,52	28,76	6,86
Vitamin Dcelk (25-OH)	ng/ml	30,0–80,0	17,6	33,3	22,2	30,6	31,1	37,4	32,6	38	35,3
beta-CTx	ng/l	0–584	1424	1098		172	792	189	527	691	194
Prokolagen P1NP	µg/l	15,13–58,59	110,3	134,4		68,54	106	25,84	67,17	113,5	31,7
Ca sbíraná moč / 24 h	mmol/l	0,60–5,50			2,21	2,13		2,07			
Ca odpad	mmol/čas	2,40–7,20			8,4	7,46		6,21			
Fosfor sbíraná moč	mmol/l	10,0–40,0			16	12,8		14,1			
P odpad	mmol/čas	16,0–64,0			60,8	44,8		42,3			

Obr. 7. DXA bederní páteř – změny BMD během léčby



INZERCE

Tab. 4. Výsledky molekulárně-genetického vyšetření

Provedená vyšetření (bioptická laboratoř Plzeň):
<p>1. Molekulárně-genetické vyšetření – analýza mutací velkého rozsahu a metylačního profilu GNAS: Ve vyšetřovaném materiálu BYLA DETEKOVÁNA heterozygotní delece exonů STX16-5, STX16-6 a STX16-7, společně se ztrátou metylace alternativního promotoru GNAS1A (též A/B). Tento náález je asociován s dědičným onemocněním Pseudohypoparatyreóza typu 1B (PHP 1b).</p>
<p>2. Molekulárně-genetické vyšetření – analýza mutací genu GNAS: V analyzovaném materiálu neprokazujeme mutaci genu GNAS.</p>
<p>3. Molekulárně-genetické vyšetření – analýza mutací v oblasti exonu 1 a intronu 1 genu GNAS: V analyzovaném materiálu neprokazujeme mutaci v oblasti exon-intronového spojení exonu 1 genu GNAS.</p>
<p>Závěr: 34letý pacient, sledovaný pro susp. pseudohypoparatyreózu 1B (PHP1b), byl odeslán ke genetické konzultaci pro podezření na dědičný (monogenní) podklad onemocnění. Dostupná rodinná anamnéza klienta je negativní. Provedené molekulárně-genetické vyšetření prokázalo heterozygotní deleci oblasti 3 exonů genu STX16 spolu s aberantním metylačním profilem promotoru GNAS1A (A/B). Tento náález potvrzuje diagnózu pseudohypoparatyreózy 1B.</p>

pokalciemie a hyperfosfatemie, při vyloučení nedostatku vitamínu D a v přítomnosti normálních hladin hořčíku a normální funkce ledvin. Screening a sledování pacientů s rezistencí vůči PTH by měly zahrnovat měření hladiny PTH, 25-OH vitamínu D, vápníku a fosfátů každých 3–6 měsíců u dětí a alespoň 1x ročně u dospělých. Sledování by mělo být častější u symptomatických jedinců a během aktivních fází růstu u dětí, interkurentního onemocnění, těhotenství a kojení, kdy se mohou změnit požadavky na dávkování aktivních metabolitů vitamínu D.

LITERATURA

- Levine MA, Downs RW, Singer M, et al. Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism. *Biochem Biophys Res Commun.* 1980;94:1319-1324.
- Farfel Z, Brickman AS, Kaslow HR, et al. Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 1980;303:237-242.
- Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and relevant disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(8):476-500.
- Linglart A, Levine M, Harald J. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):865-888.
- Michot C, Le Goff C, Goldenberg A, et al. Exome sequencing identifies PDE4D mutations as another cause of acrodysostosis. *Am J Hum Genet.* 2012;90(4):740-5.
- Linglart A, Menguy C, Convineau A, et al. Recurrent PRKAR1A mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2218-2226.
- Thiele S, Mantovani G, Bartolier A, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the Euro-PHP network. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(6):1-17.
- de Lange IM, Verrijn Stuart AA, van der Luijt C, et al. Macrosomia, obesity and macrocephaly as first clinical presentation of PTH1b caused by STX16 deletion. *Am J Med Genet A.* 2016;170:2431-2435.
- Molinaro A, et al. TSH elevation as the first laboratory evidence for pseudohypoparathyroidism type 1 b (PHP-1 b). *J Bone Miner Res.* 2015;30:906-912.
- Mantovani G, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of Albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:651-658.

Závěr

Termín pseudohypoparatyreóza zahrnuje skupinu heterogenních poruch způsobených různými genetickými a/nebo epigenetickými defekty ovlivňujícími signální dráhu PTH/PTHrP. Vzhledem k variabilitě klinického, radiologického a biochemického obrazu má pro pacienty zásadní význam stanovení molekulárně-genetické diagnózy. Uspadňuje léčbu, včetně prevence komplikací, screeningu a léčby endokrinních poruch, podpůrných opatření a vhodného genetického poradenství.