

Epilepsie nebyla epilepsie aneb pseudohypoparathyreóza dvakrát jinak. Kazuistika dvou dětí ze Zlínského kraje

P. ČAMBOROVÁ

Dětské oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

SOUHRN

Čamborová P.: **Epilepsie nebyla epilepsie aneb pseudohypoparathyreóza dvakrát jinak. Kazuistika dvou dětí ze Zlínského kraje**

V krátkém kazuistickém sdělení prezentujeme dva případy dětí ze Zlínského kraje, kde prvním příznakem a důvodem k vyšetřování byl záchvat křečí. Původně zamýšlená diagnóza epilepsie se však na základě dalších vyšetření ukázala jako nesprávná. Laboratorně a následně i geneticky byla u dívky potvrzena pseudohypoparathyreóza typ 1b. U chlapce byla splněna diagnostická kritéria pro Albrightovu hereditární osteodystrofii (PHP 1a). Toto vzácné onemocnění, kterého předpokládaná prevalence je 7 případů na milion obyvatel, se v krátkém časovém období vyskytlo na našem pracovišti.

Klíčová slova: pseudohypoparathyreóza (PHP), parathormon (PTH), GNAS, Albrightova hereditární osteodystrofie

SUMMARY

Čamborová P.: **Epilepsy that was not epilepsy: A case report of two pediatric patients with pseudohypoparathyroidism in the Zlín Region**

This brief case report presents two pediatric patients from the Zlín Region in whom a spasm attack was the first symptom and reason for examination. However, the assumed diagnosis of epilepsy proved to be wrong after additional tests were performed. In a girl, laboratory and genetic tests confirmed pseudohypoparathyroidism type 1b (PHP 1b). A boy met the diagnostic criteria for Albright's hereditary osteodystrophy (PHP 1a). This rare disease, with an estimated prevalence of 7 cases per 1 million population, was encountered in our center over a short period of time.

Keywords: pseudohypoparathyroidism (PHP), parathormone (PTH), GNAS, Albright's hereditary osteodystrophy

Osteologický bulletin 2017; 22(4):152–155

Adresa: MUDr. Petra Čamborová, Ph. D., Dětské oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín, Havlíčkovy nábřeží 600, 762 75 Zlín, e-mail: pcambor@email.cz

Došlo do redakce: 20. 11. 2017

Přijato k tisku: 20. 12. 2017

Úvod

Pseudohypoparathyreóza (PHP) je heterogenní skupina vzácných endokrinních poruch, charakterizovaných normální renální funkcí a rezistencí na parathormon (PTH). Manifestují se hypokalcémií, hyperfosfatémií a zvýšenou hladinou parathormonu. Přesná prevalence onemocnění není známa, odhaduje se na 1–9 případů na 1 milion obyvatel. Pacienti s PHP bývají často diagnostikováni jako epileptici a správná diagnóza často

uniká pozornosti [1–10]. V krátkém sdělení prezentujeme dva případy dětí ze Zlínského kraje, kde prvním příznakem a důvodem k vyšetřování byl záchvat křečí.

Kazuistiky

V první kazuistice popisujeme případ dvanáctileté dívky, která byla v říjnu 2012 nalezena doma matkou v bezvědomí, chrčivě dýchající bez tonicko-klonic-

kých křečích. Spontánně se probírá do 5 minut a je přivezena do spádové nemocnice.

Z anamnézy jde o dítě z fyziologické gravidity, narozeno v termínu s hmotností 3 400 g, délkou 51 cm. Perinatální průběh bez patologie. Již v kojeneckém věku postupně dochází k opožďování psychomotorického vývoje, kdy byla zjištěna hypotyreóza. Od 15 měsíců věku léčena Euthyroxem. Pro častou nemocnost a dechové potíže převzata i do péče dětského alergologa s antiastmatickou léčbou. Pro mentální retardaci s omezenou řečovou složkou sledována neurologem a psychologem, IQ 40. Z rodinné anamnézy stojí za zmínku, že má 3 zdravé sourozence, zdravé rodiče, ale v rodě matky se v několika liniích vyskytují jedinci s těžkou formou mentální retardace.

Objektivně při přijetí se jedná o dívku 158 cm vysokou (50. percentil), s mírnou nadváhou (BMI 23,7), má výraznější obočí, mírný strabismus, bez epikantů, široký kořen nosu, nepravidelné uložení zubů, mírné gotické patro, hrudník a břicho bez patologie, končetiny bez deformit, bez brachydaktylie. Vstupní laboratoř hematologická a základní biochemická je bez patologie, patologické jsou ale hladiny kalcémie 1,69 mmol/l (N 2,20–2,70), fosfatémie 2,84 mmol/l (N 1,16–1,90), parathormonu 184 pg/ml (N 15–65) a 25-OH vitamínu D 50 nmol/l (N 75–200). Ostatní klinická a konziliární vyšetření odhalují mírnou patologii na EEG ve smyslu zpomalení základní aktivity bez epigrafoelementů, normální kardiologické, oční, sonografické vyšetření břicha a štítné žlázy. Rovněž CT krku neprokazuje hyperplazii příštítných tělísek. S diagnózou epilepsie a hyperparathyreózy byla referována k dalšímu došetření na naše pracoviště. Zde se opakují laboratorní nálezy hypokalcémie, hyperfosfatémie, vysoké hladiny parathormonu. Je doplněna denzitometrie, která odpovídá biologickému věku, kostní věk je dle RTG urychlen asi o 3 roky. Z růstové křivky je zjištěn propad mezi 8. rokem věku (kdy výška na 97. percentilu) a 12. rokem na 50. percentil. Soubor laboratorních a klinických nálezů splňuje diagnostická kritéria pro pseudohypoparathyroidismus (PHP). Dívka je odeslána ke genetickému vyšetření, kterého závěr doručen v dubnu 2014 a zní: DNA MLPA analýza neprokázala zárodečnou mutaci velkého rozsahu v *GNAS* komplexu, MS-MLPA analýza však prokazuje aberantní metylační profil *GNAS* komplexu, byla nalezena ztráta metylace exonů NE-SPAS, XLas, 1A a hypometylace exonu NESP55. U pacientky byla geneticky prokázána sporadická pseudohypoparathyreóza PHP typu 1b, byl prokázán aberantní „sternální“ metylační profil komplexu *GNAS*. U pacientů s PHP se může vyskytovat i mentální retardace. Pacientku jsme od listopadu 2012 léčili suplemetací 1 g vápníku 2krát denně a 0,25 ug alfa-kalcidolu. Při této léčbě jsme do října 2014 dosáhli normalizace kalcémie (2,32 mmol/l), fosfatémie (1,7 mmol/l) a hladiny parathormonu těsně nad horní hranicí normy (PTH 88 pg/ml). U pacientky nebyla do příhody se ztrátou vědomí hladina kalcémie nikdy vyšetřena.

Druhý případ se týká chlapce narozeného v březnu roku 2012. Jedná se o dítě ze 2. gravidity narozené v termínu císařským řezem s hmotností 3 600 g, délkou 51 cm. V rodinné anamnéze je údaj o úmrtí prvního sourozence ve 3 měsících věku, příčinu nebylo možné v dokumentaci dohledat a matka pacienta podstoupila v patnácti letech operační odstranění podkožní kalcifikace. Matka měří 154 cm, otec 189 cm. Chlapec je od pátého měsíce věku vyšetřován a sledován pro extrémní váhové přírůstky (v 5 měsících váží 12,5 kg, 70 cm). V deseti měsících věku se přidává hypofunkce štítné žlázy, je nutná substituce thyroxinem. V lednu roku 2016 se ve školce objevuje bezvědomí, učitelka popsala křeče horních končetin, byl pomočený, vyzvracel se. Při přijetí na naše pracoviště je dítě plně při vědomí, v somatickém nálezu je dominantní výrazná obezita (BMI 23,1), výška 112 cm (50. percentil), kulatý obličej, bez dysmorfických rysů, ruce se zdají bez abnormalit (obrázek 1, 2). V základní hematologické a biochemické laboratoři je normální nález, zjišťujeme však hypokalcémii 1,31 mmol/l, hyperfosfatémii 2,26 mmol/l, vysokou hladinu parathormonu 155 pg/ml. Další vyšetření včetně EKG, neurologického, sonografického a očního nálezu je bez patologie. Na EEG abnormní graf pro opakované theta vlny. Na základě klinických a laboratorních nálezů opět splňuje diagnostická kritéria pseudohypoparathyroidismu. Chlapci byla stejně jako předchozí pacientce nasazena léčba kalcie a kalcitriolem a byl odeslán ke genetickému vyšetření. Závěr genetického vyšetření je k dispozici od března roku 2017 se závěrem: normální mužský karyotyp 46XY, přímým sekvenováním genu *GNAS* byla prokázána mutace c.312+1G>A, čímž bylo molekulárně geneticky potvrzeno podezření na pseudohypoparathyreózu PHP typ 1a.

Diskuze

V roce 1942 poprvé použil termín pseudohypoparathyreóza Fuller Albright při popisu tří pacientů, kteří měli křeče, hypokalcémii a hyperfosfatémii. Překvapivě u nich ale podání extraktů příštítných žláz nevedlo ke zvýšení kalcémie. Proto poprvé vyslovil podezření na periferní rezistenci na parathormon [1]. Dalším klinickým nálezem u pacientů byl nízký vzrůst, oválný obličej, obezita, brachydaktylie, kalcifikace měkkých tkání, zkrácení čtvrtého metakarpu; tyto klinické příznaky dnes tvoří obraz Albrightovy hereditární osteodystrofie (AHO). O dekádu později popsal Albright pacienta s klinickým nálezem odpovídajícím osteodystrofii, ale s normální kalcémií a fosfatémií, bez příznaků rezistence na parathormon, a proto nazval tuto jednotku pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP) [2].

Albrightova hypotéza o rezistenci na parathormon a ne o jeho deficitu byla následně potvrzena první detekcí hladiny sérového parathormonu u neléčených PHP pacientů [3]. Pochopení patofyziologického me-

chanizmu pseudohypoparatyreózy později přinesla identifikace receptoru pro parathormon a jeho signální cesty spojené s G proteinem a cAMP. Defekt vedoucí k manifestaci onemocnění není v samotném receptoru, ale v signálním proteinu Gs (α podjednotka G proteinu), který je vázaný se spoustou jiných hormonálních receptorů, spojených s G proteinem a působí stimulačně na tvorbu adenylcyklázy a jejího druhého posla cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) [4].

Obr. 1
Druhý pacient ve věku 5 let



V 80. letech byla prokázána snížená aktivita alfa podjednotky stimulačního G proteinu (Gs) na povrchu erytrocytů pacientů s PHP [5]. Naopak pacienti bez kostních změn měli normální aktivitu G proteinu [6]. Tyto nálezy potvrzují, že snížená aktivita G proteinu je molekulární podstatou periferní rezistence na parathormon u tohoto onemocnění. Protože se G protein nachází i v jiných tkáních a orgánech, byl předpoklad, že jeho snížená aktivita bude vést k dalším endokrinním poruchám. To potvrzují nálezy zvýšených hladin thyroideu stimulujícího hormonu (TSH) u pacientů s PHP spolu s rezistencí štítné žlázy na hypofyzární hormon. Rezistence na parathormon v proximálních renálních tubulech však přesto u PHP dominuje [7].

Koncem 90. let 20. století byl identifikován gen kódující alfa podjednotku G proteinu (Gs), dnes nazývaný *GNAS* [8]. *GNAS* je lokalizovaný na 20. chromozomu (20q13.2 – q13.3) [9]. Metylační defekt *GNAS* lokusu dává vznik mnoha produktům, jako je alfa podjednotka stimulačního G proteinu (Gs), extra velká varianta Gs (XLs), exon A/B, neuroendokrinní protein 55 (NESP55) a další [10].

Obr. 2
Ruka druhého pacienta



Parathormon (PTH) je primárním regulátorem sérové kalcémie. Jeho hlavním místem působení je proximální renální tubulus, kde parathormon stimuluje 1-alfa hydroxylázu, což vede k hydroxylaci 25-hydroxyvitamínu D na aktivní formu 1,25-dihydroxyvitamín D. Ten přímo zvyšuje resorpci vápníku a fosfátů ve střevě. Současně PTH v proximálním tubulu ledviny inhibuje reabsorpci fosfátů a zvyšuje reabsorpci vápníku v distálním tubulu [11]. Defekt v odpovědi ledviny na parathormon je základem všech forem pseudohypoparathyreózy a týká se jenom proximálního renálního tubulu a efekt parathormonu v jiných tkáních (např. kost či distální renální tubulus) zůstává zachován. Proto zůstává zachována antikalcinická funkce ledvin bez zvýšené exkrece vápníku močí a bez rizika tvorby ledvinných kamenů u pacientů s PHP. Pacienti s PHP mohou mít po řadu let zachovanou hladinu kalcémie i při zvýšené hladině sérového parathormonu. Tento efekt je vysvětlován specifickou expresí *GNAS* jenom na buňkách proximálních tubulů.

Geneticky může jít o sporadické mutace nebo autozomálně dominantní typ dědičnosti. *GNAS* mutace děděné po matce se klinicky projevují typickými znaky Albrightovy hereditární osteodystrofie (AHO) s multihormonální rezistencí (parathormon, thyroideu stimulující hormon TSH, liberin růstového hormonu GHRH a gonadotropiny), zatímco alely děděné po otci vedou v klinickém obraze k AHO bez hormonální rezistence (PPHP – pseudopseudohypoparatyreóza) [12]. Tento typ dědičnosti je ve shodě s tkáňovo specifickým typem dědění genu, v expresi se uplatňuje tzv. imprinting, kdy se manifestace onemocnění bude lišit podle toho, od kterého z rodičů se molekulárně-genetický defekt dědí. Gs je exprimovaný bi-alelicky. Ve většině tkání dominuje alela dědaná od matky a otcovská je tlumená zatím neznámým mechanismem. Například renální exprese *GNAS* v proximálních renálních tubulech je daná mateřskou alelou,

proto mutace jenom v mateřské alele bude vést k rezistenci na PTH v proximálním tubulu [13].

Pseudohypoparathyreóza se rozděluje do dvou typů v závislosti na renální tubulární odpovědi na exogenně podaný parathormon. Typ 1 se dále dělí na typ 1a, 1b a 1c.

Pacienti s PHP 1 mají v důsledku mutace *GNAS* genu porušený přenos signálu z receptoru pro parathormon.

Typ PHP 1a je autozomálně dominantně děděná mutace *GNAS* od matky. V klinickém obraze dominují známky Albrightovy hereditární osteodystrofie AHO (kulatý obličej, nízký vzrůst, zkrácení IV. metakarpů, obezita, subkutánní kalcifikace a opožděný vývoj). U těchto pacientů bývá často snižena i funkce štítné žlázy, luteinizačního hormonu, gonadotropinů.

Pseudo-pseudohypoparathyreóza je na rozdíl od předchozího spojena s přenosem mutace otcovskou alelou. Proto mají fenotyp AHO, ale bez postižení funkce receptorů na proximálních renálních tubulech, tudíž s normální funkcí PTH na ledvinu.

Typ PHP 1b je spojený s hypokalcémií, ale bez fenotypu AHO. Rezistence PTH je zdá se omezená pouze na ledvinu, vedoucí k hypokalcémii, hyperfosfatémii a sekundární zvýšení sérové hladiny parathormonu. Tento typ onemocnění je pravděpodobně způsobený metylačními defekty exonu A/B, nebo mutacemi regulačních složek (*NESP55*) spíše než samotného *GNAS*. Přenos je od matky.

Typ PHP 1c tvoří skupiny mutací, postihující spojení G proteinu a receptoru pro parathormon. Schopnost stimulovat tvorbu cAMP zůstává zachována. Fenotypicky jsou tyto pacienti podobní typu PHP 1a.

Typ PHP 2 mají pacienti bez znaků Albrightovy hereditární osteodystrofie. Na exogenně podaný PTH reagují zvýšenou močovou koncentrací cAMP, ale bez odpovídajícího zvýšení exkrece fosfátu. Jeden možný mechanismus je mutace v *PRKAR1A* (protein kinase, cAMP-dependent regulatory type 1 alpha) [14].

U obou našich pacientů byla potvrzena diagnóza PHP. Projevy hypokalcémie, jako kupř. manifestní tetanie a křeče byly iniciálně považovány za projevy epilepsie. Fenotyp obou pacientů spíše nasvědčoval PHP 1a, určitým překvapením pak byla diagnóza PHP 1b u první pacientky.

Závěr

U obou našich pacientů předcházelo diagnóze pseudohypoparathyreózy bezvědomí a křečová aktivita. V rámci diferenciální diagnózy bezvědomí je nevyhnutelné vždy vyšetřit mineralogram, protože jeho opomenutí může vést k mylné diagnóze. Pediatr, který má před sebou dítě s anamnézou bezvědomí či křečí, hypokalcémií a hyperfosfatémií, a navíc zvýšenou hladinou parathormonu, dítě obézní a nízké, by měl i na vzácnou diagnózu pseudohypoparathyreózy pomýšlet. Včasná a adekvátní terapie a její monitorace jsou jedinou cestou, jak ochránit zdraví pacienta.

Literatura

1. Albright F et al. Pseudohypoparathyroidism-an example of „Seabright-Bantam syndrome“. *Endocrinology* 1942; 30:922–932.
2. Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians* 1952; 62:337–350.
3. Tashjian AH Jr, Frantz AG, Lee JB. Pseudohypoparathyroidism: assay of parathyroid hormone and thyrocalcitonin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 56:1138–1142.
4. Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3', 5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1969; 48:1832–1844.
5. Levine MA et al. Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patient with pseudohypoparathyroidism. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 94:1319–1324.
6. Levine MA et al. Activity of the stimulatory guanine nucleotide-binding protein is reduced in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism: biochemical, endocrine and genetic analysis of Albright's hereditary osteodystrophy in six kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:497–502.
7. Levine MA et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidisms. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. *Am J Med* 1983; 74:545–556.
8. Kozasa T et al. Isolation and characterization of the human *Gs* gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:2081–2085.
9. Rao VV, Schnittger S, Hansmann I. G protein *Gs* alpha (*GNAS* 1), the proboscis candidate gene for Albright hereditary osteodystrophy, is assigned to human chromosome 20q12-q13.2. *Genomics* 1991; 10(1):257–261.
10. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10):3020–3030.
11. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005; 18:311–325.
12. 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.
13. Tafaj O, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism: one gene, several syndromes. *J Endocrinol Invest* 2017; 40:347–356.
14. Linglart A, Menguy C, Couvineau A et al. Recurrent *PRKAR1A* mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *N Engl J Med* 2011; 364:2218–2226.