

О. А. Герасименко, Л. К. Дзеранова, Л. Я. Рожинская

## ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов), Москва

В обзоре литературы подробно освещены вопросы генетики, особенностей наследования, клинической картины и лечения заболеваний группы псевдогипопаратиреоза (ПГПТ). В практической деятельности клиницисты чаще имеют дело с типом 1а ПГПТ, и диагностика этого типа не вызывает значительных сложностей. Однако, несмотря на малую распространенность остальных типов ПГПТ — 1b, 1c и 2, заболевания могут протекать с выраженной клинической симптоматикой и представлять значительную проблему в плане диагностики и лечения. Данный обзор может представлять интерес как для клиницистов, так и для генетиков, интересующихся этой проблемой.

**Ключевые слова:** гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, псевдо-псевдогипопаратиреоз, гиперкальциемия, остеопороз, генетические аспекты.

O. A. Gerasimenko, L. K. Dzeranova, L. Ya. Rozhinskaya

## PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM: GENETIC ASPECTS

Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Sciences, Moscow

The review of literature details the issues of genetics, the specific features of inheritance, the clinical picture and treatment of pseudohypoparathyroidisms (PHPT). In practice, clinicians more frequently deal with type 1 PHPT and the diagnosis of this type creates no significant problems. However, despite the low prevalence of the other types of PHPT — 1b, 1c, and 2, the diseases may run with noticeably clinical symptoms and present a significant problem in the context of diagnosis and treatment. This review may be of concern to both clinicians and geneticists who are interested in this problem.

**Key words:** hypoparathyroidism, pseudohypoparathyroidism, pseudo-pseudohypoparathyroidism, hypercalcemia, osteoporosis, genetic aspects.

Псевдогипопаратиреоз (ПГПТ) — группа заболеваний, главной особенностью которых является резистентность органов-мишеней к действию паратиреоидного гормона (ПТГ). Интересно, что это первое эндокринное заболевание, при котором было выявлено нарушение чувствительности органов-мишеней к гормону. В настоящее время выделяют следующие типы ПГПТ — 1a, 1b, 1c и 2, отличающиеся клинической картиной и патогенезом (Online Mendelian Inheritance in Man 103580, 603233).

Впервые заболевание было описано F. Albright в 1942 г. на примере трех пациентов с гипокальциемией, гиперфосфатемией, сохранной функцией почек, не отвечающих на введение экстракта коровьих паратиреоидных желез. Он предположил, что клинические проявления обусловлены скорее резистентностью к ПТГ, чем его недостаточностью, и назвал заболевание "псевдогипопаратиреозом". У всех пациентов наблюдались сходные внешние признаки, включая ожирение, низкий рост, округлое лицо и укороченные пястные кости [5, 9].

ПТГ реализует свое действие в органах-мишенях за счет связывания с трансмембранным кальций-чувствительным рецептором. В 1977 г. было показано, что рецепторный комплекс состоит по меньшей мере из 3 компонентов: рецептора, каталитического фермента аденилатциклазы и Gs протеина (пептида суперсемейства гуанозин-связывающих протеинов).

Gs состоит из  $\alpha$ ,  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц. Так как Gs протеин является важнейшей сигнальной молекулой и обеспечивает передачу сигналов множества внеклеточных мессенджеров, то изменения в структуре данного белка приводят к целому спектру патологий [4, 6]. Развитие ПГПТ связывают с молекулярным дефектом гена GNAS1, расположенного на длинном плече хромосомы 20q13.2. Этот ген кодирует  $\alpha$ -субъединицу G-протеина. В табл. 1 представлены примеры мутаций гена GNAS, приводящих к различным типам ПГПТ [2, 11, 15, 17].

Два других варианта ПГПТ — тип 1c и тип 2 — гораздо менее изучены, чем предыдущие. Пациенты с типом 1c не имеют явного дефекта Gs протеина, несмотря на наличие клинических и лабораторных признаков, схожих с таковыми у пациентов с типом 1a. Пациенты с типом 2 имеют патологию скелета и дефекты развития, так же как и пациенты с 1b типом, но в противоположность им демонстрируют нормальный ответ на введение ПТГ в виде усиления экскреции цАМФ с мочой [18].

Пациенты с ПГПТ типа 1a имеют, как правило, достаточно характерный фенотип: низкий рост, коренастое телосложение, ожирение, отставание в развитии, округлое лицо, гипоплазию десен, укорочение метакarpальных и метатарзальных костей, кальцификацию мягких тканей [3, 18]. Гипокальциемия у взрослых и детей часто протекает бессимптомно, однако у многих больных могут развиваться парестезии, мышечные подергивания, тетания, судорожный синдром. Пациенты с типом 1a могут страдать нарушением вкуса, обоняния, зрения и слуха (табл. 2).

Нарушения репродуктивной системы чаще встречаются у пациентов с ПГПТ типа 1a, у женщин могут иметь место задержка полового созре-

## Информация для контактов:

Герасименко Ольга Александровна, клинический ординатор отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий  
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11  
Телефон: 8-499-124-43-02  
E-mail: olga84J@ayandex. ru



Таблица 1

## Примеры мутаций гена GNAS1, приводящие к различным типам ПГП [2, 11, 15, 17]

| Исследователи         | Год        | Описание мутации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| J. Patten и соавт.    | 1989, 1990 | В семье, где мать и сын страдали ПГПТ1а, было установлено наличие мутации в гетерозиготном состоянии гена GNAS1 — замена аденина на гуанин в 1-м экзоне гена; впервые было показано, что мутация локуса гена GNAS1 приводит к остеодистрофии Олбрайта                                                                                           |
| L. Weinstein и соавт. | 1990       | Определение гетерозиготной мутации у 4 сестер, страдающих ПГПТ1а, — замена гуанина на цитозин в 10-м интроне гена GNAS1, приводящая к мутации в участке сплайсинга; интересно, что у матери пациенток также была выявлена мутация в гетерозиготном состоянии — делеция гуанина в 10-м экзоне гена GNAS1, приводящая к сдвигу "рамки считывания" |
| L. Weinstein и соавт. | 1992       | Определение мутации в гетерозиготном состоянии в виде 4-бр делеции в 7-м экзоне гена GNAS1 у пациента с ПГПТ1а, приводящая к сдвигу "рамки считывания" и возникновению преждевременного стоп-кодона                                                                                                                                             |
| M. Aldred и соавт.    | 2000       | Подтверждено, что повторяющиеся 4-бр делеции в 7-м экзоне GNAS1 гена распространены у пациентов с ПГПТ1а; также была выявлена мутация в гетерозиготном состоянии в виде 12-бр вставки в 13-м экзоне GNAS1 гена, приводящая к ПГПТ1а                                                                                                             |
| G. Mantovani и соавт. | 2000       | Открытие двух новых делеций со сдвигом рамки считывания, приводящих к ПГПТ1а; в одном случае была выявлена делеция 1-бр внутри 38-го кодона 1-го экзона GNAS1 гена, в другом — 2-бр делеция внутри 287-го кодона 11-го экзона того же гена                                                                                                      |
| A. Linglart и соавт.  | 2002       | Исследованы 17 пациентов с клинической картиной ПГПТ1а; 14 из них являлись гетерозиготами по мутации GNAS1 гена; было выявлено 11 новых мутаций и определена мутагенная "горячая точка" (участок хромосомы, характеризующийся повышенной частотой спонтанных мутаций), включающая 189—190-й кодоны                                              |
|                       |            | У пациентки с ПГПТ1с была выявлена мутация в гетерозиготном состоянии 13-го экзона GNAS1 гена                                                                                                                                                                                                                                                   |

вания, олигоменорея, бесплодие. При типе 1а у лиц мужского пола может развиваться тестостоксикоз — гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие, что было описано у двоих мальчиков с типом 1а [14]. Обычно пациенты с ПГПТ типа 1а страдают резистентностью к ЛГ, что в дальнейшем приводит к первичному гипогонадизму. Парадоксальный тестостоксикоз, описанный у этих пациентов, возник в результате точечной мутации гена GNAS1, которая привела одновременно к снижению и возрастанию функции Gs протеина. ПГПТ типа 1а характеризуется снижением функции Gs протеина вследствие температурной инактивации мутантного белка при температуре тела. Тестостоксикоз указывает на органоспецифическое усиление функции Gs протеина из-за экспрессии мутантного белка. Пониженная температура яичек предохраняет мутантный белок от термической инактивации.

Снижение интеллекта, памяти отмечается примерно в половине случаев ПГПТ типа 1а и связано больше с недостаточностью Gs протеина, чем с хронической гипокальциемией, потому что у больных с другими формами ПГПТ и гипокальциемией умственные функции сохранены [5, 16].

В настоящее время известно несколько вариантов ПГПТ, наиболее изучен тип 1а. Изначально считалось, что ПГПТ и остеодистрофия Олбрайта наследуются по X-сцепленному доминантному механизму. Это предположение базировалось на наблюдении, что женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. Тем не менее J. Mapp и соавт. в 1962 г. [10] обнаружили, что только 4 из 36 больных женщин страдали неполной формой заболевания, 6 из 14 больных мужчин не имели полного проявления. Эта находка, в противоположность остальным X-сцепленным заболеваниям, показала, что заболевание наследуется в действительности по типу связанного с полом доминирования (т. е. доминирования аутосомного аллеля в зависимости от пола —

доминирование у самцов и рецессивность у самок и наоборот).

Несколько других пептидных гормонов, включая тиреотропин, антидиуретический гормон, гонадотропины, глюкагон, АКТГ и соматолиберин, также реализуют свое действие в тканях-мишенях посредством  $\alpha$ -субъединицы Gs протеина [6]. У пациентов с ПГПТ типа 1а может быть резистентность и к этим гормонам, хотя, как правило, чувствительность к АКТГ и глюкагону сохранена. Установлено, что при ПГПТ типа 1а снижен ответ соматотрофов на действие соматолиберина, и, как следствие, дефицит соматотропного гормона гипофиза, что может обуславливать такие клинические признаки, как низкий рост, ожирение [7, 13]. Доказано, что доминантный тип наследования ПГПТ типа 1а связан с неполным доминированием гена

Таблица 2

## Распространенность клинических симптомов при ПГПТ типа 1а по D. Cole и соавт. [5]

| Клинический симптом                           | Частота, % |
|-----------------------------------------------|------------|
| Низкий рост                                   | 80         |
| Ожирение                                      | 50         |
| Округлое лицо                                 | 92         |
| <sup>b</sup> Помутнение хрусталика            | 44         |
| Стробизм                                      | 10         |
| <sup>b</sup> Гипоплазия десен                 | 51         |
| <sup>b</sup> Кальцификация базальных ганглиев | 50         |
| Гиперостоз костей свода черепа                | 62         |
| Нарушение мышления                            | 75         |
| Укорочение метакarpальных костей              | 68         |
| Укорочение метатарзальных костей              | 43         |
| Укорочение пальцев                            | 50         |
| Снижение МПКТ                                 | 15         |
| Эктопическая оссификация                      | 56         |
| <sup>b</sup> Подкожная кальцификация          | 55         |

Примечание. <sup>b</sup>Признаки, встречающиеся и при других формах гипопаратиреоидной гипокальциемии; МПКТ — минеральная плотность костной ткани.



GNAS1. Это означает, что протеин, продуцируемый с единственного неизмененного аллеля, не может обеспечить адекватное функционирование Gs белка, хотя достаточен для выживания. При наличии неизмененного аллеля также сохраняется чувствительность к таким гормонам, как глюкагон и АКТГ.

В последующих исследованиях получены новые интересные данные. Было замечено, что среди членов одной семьи могут быть носители мутантного GNAS-гена, имеющие резистентность к ПТГ, тогда как у остальных членов присутствует характерный фенотип остеодистрофии Олбрайта, но отсутствует резистентность к ПТГ; последняя группа была названа псевдо-псевдогипопаратиреоз (П-ПГПТ). В 1993 г. были проанализированы родословные пациентов, страдающих ПГПТ и П-ПГПТ, и установлено, что лица, наследующие дефектный ген от отца, имели в дальнейшем П-ПГПТ, потому что мутировавший ген не экспрессировался и продукт одиночного материнского гена сохранял нормальный ответ на воздействие ПТГ и тиреотропина. Тем не менее наличие фенотипа дистрофии Олбрайта у пациентов с П-ПГПТ указывает на то, что экспрессия единственного гена GNAS1 не является достаточной для всех тканей.

Пациенты с типом 1b имеют определенную генетическую и биохимическую картину заболевания, у них отсутствуют или слабо выражены фенотипические признаки остеодистрофии Олбрайта, нормальный уровень продукции G-протеина и ограниченная резистентность к ПТГ в органах-мишенях. Резистентность к ПТГ может наблюдаться только в почках, а в костной ткани может сохраняться адекватный ответ на воздействие гормона [5].

Исследователи предположили, что наследование ПГПТ типа 1b происходит по аутосомно-доминантному типу, но мутация, приводящая к заболеванию, не была обнаружена ни в гене, кодирующем ПТГ, ни в его рецепторе. В 1998 г. были обследованы 4 пациента с ПГПТ типа 1b, являющиеся членами одной семьи. В результате были получены данные, согласно которым неизвестный ген был импринтирован по отцовской линии и расположен на небольшом участке 20q13.3, очень близко к GNAS1 гену. Геномный импринтинг является формой неменделевского эпигенетического наследования, которое характеризуется дифференциальной экспрессией гена в зависимости от его родительского происхождения — матери или отца. Известно уже около 60 импринтированных генов, многие из которых оказывают существенное влияние на рост и развитие плода. Основным эпигенетическим модификатором генома является метилирование участков ДНК, за счет чего процесс считывания информации с этих участков становится невозможным [1].

При дальнейших исследованиях было установлено, что мутация промотора или энхансера гена GNAS вызывает нарушение процессов метилирования этого гена и соответственно нарушение процесса импринтинга, в результате отсутствует экспрессия Gs протеина в почках, но не в других тканях, что приводит к почечной резистентности к

ПТГ. В 2001 г. W. Wu и соавт. [19] исследовали новую открытую мутацию 3'-конца гена GNAS1 у 3 пациентов с ПГПТ типа 1b. Эта же мутация была обнаружена у матери пациентов и у отца матери, хотя клинические признаки заболевания не определялись. Отсутствие резистентности к ПТГ у лиц, которые являлись носителями той же самой мутации, согласовывалось с текущей моделью родительского импринтинга гена [19]. Окончательно установлено, что ПГПТ типа 1b связан с отсутствием метилирования экзона A/B материнского гена GNAS1 вследствие микроделеции на участке STX16 гена.

При объективном осмотре могут быть выявлены признаки гипокальциемии в виде положительных симптомов Труссо, Хвостека. Самым характерным признаком остеодистрофии Олбрайта является брахидактилия, она может быть как симметричной, так и асимметричной, может поражать одну или две конечности. Укорочение метакarpальных костей приводит к укорочению пальцев, особенно IV и V. Указанный симптом может быть установлен при осмотре, а также при проведении рентгенографии кистей рук, в дополнение данное исследование помогает обнаружить кальцификацию мягких тканей [5].

Характерным клиническим симптомом ПГПТ является выраженный остеопороз, так как чувствительность рецепторов костной ткани к ПТГ остается сохранной.

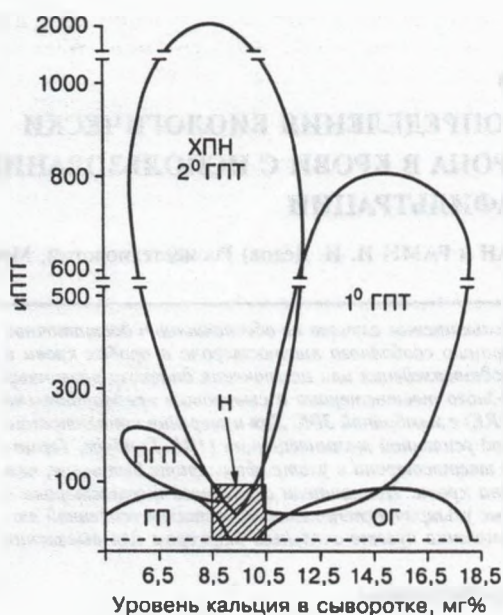
У пациентов с П-ПГПТ также имеются признаки, характерные для остеодистрофии Олбрайта, но отклонения в биохимических параметрах отсутствуют.

Для пациентов ПГПТ типа 1b характерна гипокальциемия, но признаков остеодистрофии Олбрайта нет, выраженность гипокальциемии может значительно варьировать среди членов одной семьи.

Что касается данных лабораторных исследований, то для ПГПТ характерно следующее: снижение концентрации кальция в крови (как общего, так и ионизированного), увеличение содержания фосфора, повышение уровня ПТГ (следует отметить, что если при наличии гипокальциемии определяется повышение уровня ПТГ, то дифференциальный диагноз проводится между какой-либо формой ПГПТ и вторичным гиперпаратиреозом (см. рисунок).

Для оценки чувствительности тканей к ПТГ рекомендуется проводить следующую пробу: в течение 5–10 мин в/в вводят 200 ед. терипаратида (синтетический человеческий ПТГ), определяют концентрацию цАМФ и фосфата в суточной моче. У здоровых людей после введения терипаратида концентрация цАМФ в моче возрастает в 10–30 раз; экскреция фосфата усиливается более чем в 2 раза. При ПГПТ типа 1a концентрации цАМФ и фосфата не увеличиваются. При ПГПТ типов 1b и 1c концентрация цАМФ не повышается или увеличивается незначительно, концентрация фосфата не изменяется или незначительно повышается. При ПГПТ типа 2 и П-ПГПТ концентрация цАМФ растет, а содержание фосфата остается прежним [16]. Для подтверждения диагноза необходимо также





Результаты, полученные при одновременном определении уровня иммунореактивного паратиреоидного гормона (иПТГ, произвольные единицы) и кальция в сыворотке крови при различных патологических состояниях фосфорно-кальциевого обмена.

Н — данные, полученные у здоровых людей, ОГ — у пациентов с опухолевой гиперкальциемией, ГП — у больных гипопаратиреозом, ПГПТ — псевдогиперпаратиреозом, ХПН, 2° ГПТ — хронической почечной недостаточностью и вторичным гиперпаратиреозом, 1° ГПТ — первичным гиперпаратиреозом (по Potts J. и соавт.).

проведение генетического анализа — определение молекулярной структуры гена GNAS1.

Что касается лечения ПГПТ, то, согласно общепринятому мнению исследователей, необходимыми компонентами являются препараты кальция, активные метаболиты витамина D и их аналоги. В процессе терапии необходимо постоянно мониторировать биохимические показатели крови. Рекомендованная доза элементарного кальция составляет от 1 до 3 г в сутки, доза кальцитриола — от 0,25 мг 2 раза в сутки до 0,5 мг 4 раза в сутки [9]. При сохранении высокого уровня фосфатов крови рекомендовано использование гипофосфатной диеты и назначение препаратов, связывающих фосфор, таких как карбонат кальция, ацетат кальция. Пациентам, у которых имеются эктопические кальцифики, в ряде случаев необходимо хирургическое лечение. Доказано, что при ПГПТ имеется недостаточность секреции гормона роста, что может обуславливать такие клинические проявления заболевания, как низкий рост, ожирение [12]. Согласно изложенным фактам, терапия препаратами гормона роста является необходимым компонентом. Для уточнения вопроса о целесообразности такой тера-

пии запланировано проведение клинического исследования "Изучение использования гормона роста при лечении ПГПТ тип 1a и П-ПГПТ" (Clinical trials.gov. identifier NCT00209235).

Таким образом, ПГПТ — достаточно редкое заболевание. Если диагностика ПГПТ типа 1a не представляет особенных трудностей, то распознать наличие ПГПТ типа 2 часто бывает достаточно сложно ввиду отсутствия характерных клинических симптомов, поэтому данное заболевание может долгое время оставаться недиагностированным и нелеченным. Это в свою очередь приводит к выраженному ухудшению состояния пациента и прогрессированию патологических изменений органов и систем. Изучение генетики ПГПТ является обязательным для лучшего понимания механизма наследования данной патологии, молекулярных изменений генома, приводящих к нарушениям процесса биосинтеза. Однако генетическое исследование является дорогостоящим и должно выполняться строго по показаниям.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко С. А. // Бюл. сиб. мед. — 2004. — № 3. — С. 8—16.
2. Aldred M. A., Bagshaw R. J., MacDermot K. et al. // J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 37. — P. e35.
3. Bastepe M., Juppner H. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2000. — Vol. 29, N 3. — P. 569—589.
4. Bastepe M., Pincus J., Sugimoto T. et al. // Hum. Mol. Genet. — 2001. — Vol. 10. — P. 1231—1241.
5. Cole D. E. C., Carpenter T. O., Goltzman D. // Pediatric Endocrinology. — 2nd ed. — New York, 1989. — P. 509—580.
6. Farfel Z., Bourne H. R., Iiri T. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 1012.
7. Germain-Lee E., Groman J., Crane J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 4059—4069.
8. Levine M. A. // Endocrinology / Eds J. DeGroot et al. — 4th Ed. — Philadelphia, 2001. — P. 1133—1153.
9. Maeda S., Fortes E., Oliveira U. et al. // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 50, N 4. — P. 45—52.
10. Mann J. B., Alterman S., Hill A. G. // Ann. Intern. Med. — 1962. — Vol. 56. — P. 315—342.
11. Mantovani G., Romoli R., Weber G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 4243—4248.
12. Mantovani G., Maghnie M., Weber G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 9. — P. 4070—4074.
13. Mantovani G., Bondioni S., Linglart A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 9. — P. 3738—3742.
14. Nakamoto J., Zimmerma D., Jones E. et al. // Biochem. Mol. Med. — 1996. — Vol. 58. — P. 18—24.
15. Patten J. L., Smallwood P. M., Eil C. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1989. — Vol. 45. — Suppl. — A212.
16. Root A. W., Diamond F. B. Jr., Mimouni F. B. // Pediatric Endocrinology. — Philadelphia, 1996. — P. 477—507.
17. Weinstein L. S., Gejman P. V., Friedman E. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1990. — VI. 87. — P. 8287—8290.
18. Wilson L. C., Trembath R. C. // J. Med. Genet. — 1994. — Vol. 31. — P. 779—784.
19. Wu W., Schwindinger W., Aparicio L., Levine M. // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 165—171.

Поступила 16.12.08