

# Псевдогипопаратиреоз

Н.В. МАКАЗАН\*, к.м.н. Е.М. ОРЛОВА, к.м.н. М.А. КАРЕВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

**Псевдогипопаратиреоз (ПГП) — редкое генетическое заболевание, проявляющееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена, обусловленным резистентностью к паратгормону (ПТГ). Клинический вариант ПГП зависит не только от резистентности к ПТГ; возможен фенотип, обусловленный мультигормональной резистентностью. Резистентность к ПТГ связана с нарушением активности  $\alpha$ -субъединицы G-белка вследствие дефекта гена *GNAS* и эпигенетических сдвигов. Механизм развития этого редкого (орфанного) заболевания очень сложен и до конца не изучен. В обзоре отражены современные представления об этиологии, патогенезе и клиническом разнообразии ПГП.**

*Ключевые слова:* гипокальциемия, гиперфосфатемия, псевдогипопаратиреоз, наследственная остеодистрофия Олбрайта.

## Pseudohypothyroidism

N.V. MAKAZAN\*, E.M. ORLOVA, M.A. KAREVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**Pseudo-hypothyroidism (PHP) is a rare genetic disorder that manifests itself in the form of disturbances of phosphorus and calcium metabolism due to parathyroid hormone (PTH) resistance. The clinical variant of PHP depends not only on PTH resistance: there is a phenotype attributable to multi-hormonal resistance. PTH resistance is associated with the disturbance of activity of the alpha-subunit in G-protein due to a defect in the *GNAS* gene and epigenetic variations. The mechanism underlying the development of this rare (orphan) condition is highly complicated and remains to be elucidated. The present review reflects the modern views of etiology, pathogenesis, and clinical variability of pseudohypothyroidism.**

*Keywords:* hypocalcemia, hyperphosphatemia, pseudo-hypothyroidism, Albright's hereditary osteodystrophy.

doi: 10.14341/probl201561347-56

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: в Японии эпидемиология данного заболевания составляет 1:295 000 [1], в Германии — 1:100 000 [2], в Италии — 1:150 000 (ORPHA79443).

Причиной ПГП является резистентность периферических тканей к ПТГ. ПГП — это первое заболевание, на примере которого было описано явление гормональной резистентности. В 1942 г. F. Albright и соавт. [3] 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. Отсутствие адекватного ответа на введение экзогенного ПТГ (повышение кальция крови и увеличение экскреции фосфора), высокий уровень ПТГ в крови пациентов — все это свидетельствовало о наличии резистентности органов-мишеней к ПТГ.

В дальнейшем были раскрыты причины подобной гормональной резистентности: нарушение механизма внутриклеточной передачи сигнала от активированного рецептора к ядру клетки, обусловленная, как пра-

вило, патологией  $\alpha$ -субъединицы G-белка (*G $\alpha$ s*) или другими нарушениями пострецепторной передачи сигнала. В зависимости от уровня повреждения ПГП делится на два типа: ПГП I типа, при котором имеется снижение или отсутствие активности *G $\alpha$ s*, и ПГП II типа, при котором *G $\alpha$ s* интактна.

Фенотипические особенности, описанные Олбрайтом и объединенные в понятие наследственной остеодистрофии Олбрайта (НОО), наблюдаются при ПГП не всегда: клинически заболевание может ограничиваться нарушениями фосфорно-кальциевого обмена — в этом случае речь идет о ПГП Ib типа или ПГП II. Либо может иметь место НОО в отсутствие каких-либо лабораторных нарушений — псевдопсевдогипопаратиреоз (ППГП). Кроме того, есть две клинически идентичных формы ППГП: ПГП Ia и ПГП Ic. Основанием для их разделения являются особенности активности *G $\alpha$ s* (табл. 1) [4].

Клинической особенностью ПГП является вероятность развития мультигормональной резистентности. *G $\alpha$ s* участвует в передаче сигнала от рецептора в клетку не только в случае с ПТГ, но и от других гормонов, что определяет возможность развития при ПГП нечувствительности к другим гормонам.

Таким образом, ППГП — клинически и генетически гетерогенное заболевание. Особенности молекулярно-генетических дефектов внутриклеточного пострецепторного сигналинга (нарушение актив-

ности Gas или другого звена), условия наследования этих нарушений обуславливают полиморфизм клинических проявлений.

### **ПТГ: регуляция секреции, механизм действия**

ПТГ является основным фактором, отвечающим за гомеостаз кальциевого обмена. Уровень ионизированного кальция крови должен всегда сохраняться в очень узком диапазоне нормальных значений, так как любое отклонение его от нормы немедленно сказывается на состоянии всего организма. Снижение уровня кальция крови приводит к гипервозбудимости нервного волокна и повышенной судорожной готовности, в то время как гиперкальциемия снижает реактивность нервно-мышечного проведения, приводя к комплексу неврологических, психических и гастроинтестинальных нарушений, увеличивает уровень реполяризации кардиомиоцитов, приводя к аритмиям, нарушает функцию почек.

Регуляция секреции ПТГ осуществляется с помощью кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) на поверхности паратиреоидных клеток. При гиперкальциемии CaSR связывает ионы кальция и через G-белок ингибирует секрецию ПТГ. Когда же уровень кальция крови низкий, этот рецептор находится в неактивном состоянии, не препятствуя образованию и секреции ПТГ [5].

В свою очередь ПТГ поддерживает уровень кальция за счет трех основных механизмов: увеличения костной резорбции, повышения абсорбции кальция в почках, активации витамина D.

### **Регуляция костной резорбции**

Ремоделирование костей происходит при участии остеокластов, резорбирующих кость, и остеобластов, отвечающих за формирование костной ткани при непосредственном регулирующем влиянии продуктов экспрессии остеоцитов.

Остеоциты (и в меньшей степени остеобласты) экспрессируют мембранный белок RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand [6]). RANKL, связываясь с рецептором OPG (osteoclastogenesis inhibitory factor [7]), блокирует дифференцировку остеокластов [8, 9], а соединение RANKL с рецептором RANK (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, располагаются на поверхности клеток-предшественников остеокластов) приводит к активации остеокластогенеза и, как следствие, костной резорбции.

ПТГ, действуя на остеоциты, вызывает подавление экспрессии OPG и повышение экспрессии RANKL, что способствует остеокластогенезу и ведет к повышению костной резорбции [10, 11].

Под действием ПТГ снижается экспрессия склеростина, тем самым повышается остеобластогенез; кроме того ПТГ увеличивает образование и секрецию FGF23, что сказывается на экскреции фосфора (повышается) [11].

### **Влияние ПТГ на почки**

В проксимальных почечных канальцах ПТГ способствует увеличению экскреции фосфора и переводит 25-гидроксивитамин-D в активную форму путем 1 $\alpha$  — гидроксилирования. Активная форма витамина D (1,25 — дигидроксивитамин D) способствует увеличению всасывания кальция в тонкой кишке. Кроме того, ПТГ увеличивает реабсорбцию ионов кальция, действуя на дистальные почечные канальцы [12].

Таким образом, ПТГ — основной гормон, отвечающий за гомеостаз кальция, основными органами-мишенями которого являются кости и почки: связываясь с рецепторами, расположенными на поверхности клеток-мишеней, он через сложный механизм внутриклеточного преобразования сигнала приводит к изменению экспрессии генов в соответствии со своими эффектами.

### **Действие ПТГ на клетки-мишени: механизм сигнальной трансдукции**

На поверхности клеток-мишеней расположены рецепторы I типа к ПТГ (PTG1R), связанные с G-белком. G-белок — гетеротример, который включает 3 субъединицы —  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Передача сигнала от лиганда в клетку опосредуется стимулирующей  $\alpha$  субъединицей  $G_s$  (Gas) белка. В неактивном состоянии Gas соединена с гуанидиндифосфатом (ГДФ). Связывание рецептора с лигандом приводит к изменению конформации G-белка:  $\alpha$ -субъединица освобождается из комплекса с ГДФ и соединяется с гуанидинтрифосфатом (ГТФ). Образовавшееся соединение активирует аденилатциклазу, что приводит к повышению цАМФ, активации протеинкиназы A и изменению экспрессии генов, в соответствии с эффектами ПТГ [13]. Таким образом, осуществляется передача сигнала не только от ПТГ, но и от ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ, АДГ, соматолиберина, глюкагона, катехоламинов.

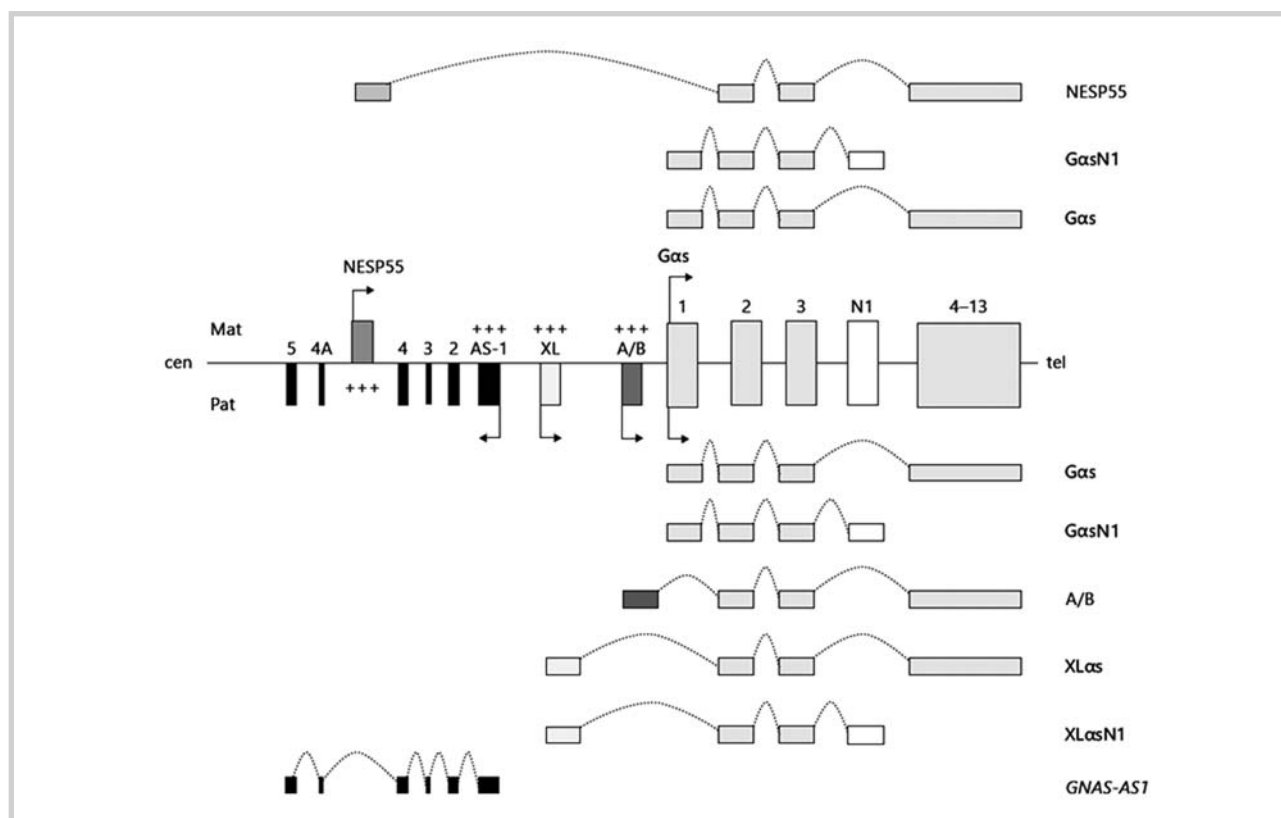
Особенности экспрессии Gas обуславливают вариативность клинических проявлений ПГП.

### **Особенности экспрессии Gas — механизм тканеспецифического импринтинга**

Ген *GNAS* (OMIM \*139320) кодирует стимулирующую  $\alpha$  субъединицу  $G_s$  белка, локализован на длинном плече 20 хромосомы, содержит 13 экзонов, 12 интронов. *GNAS* является комплексным геном.

Активирующие мутации в гене *GNAS* приводят к нерегулируемой продукции цАМФ (при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева [14]). Инактивирующие мутации — к резистентности клеток-мишеней к действию гормонов, т.е. к ПГП.

Ген *GNAS* является комплексным и имеет в своей структуре альтернативные промоторы и несколько первых экзонов, соединяющихся с набором обших последующих экзонов. Благодаря такой слож-



Особенности экспрессии различных продуктов комплексного гена *GNAS* (из статьи Turan S, Bastepe M. The *GNAS* complex locus and human diseases associated with loss-of-function mutations or epimutations within this imprinted gene», *Horm Res Paediatr.* 2013;80(4):229-41.) Квадратами обозначены экзоны, линиями – интроны, знак «+» обозначает ДМР промоторов на материнском (XLas, антисмысловой экзон AS-1, A/B) либо на отцовском (NESP 55) аллелях. Продукты материнского аллеля (Mat) указаны над схематическим изображением *GNAS*, продукты отцовского аллеля (Pat) – под схемой. Экзоны 1–13 кодируют *Gas*, которая экспрессируется биаллельно в большинстве тканей. NESP 55, XLas, A/B – альтернативные 1 экзоны, которые соединяются с набором общих последующих экзонов. Промоторы NESP 55, XLas, A/B, AS-1 содержат дифференциально метилируемые регионы, что обуславливает моноаллельную экспрессию NESP 55, XLas, A/B, AS-1.

ной структуре этот ген может вырабатывать несколько продуктов (белков): сам белок *Gαs*, NESP55 (нейроэндокринный специфический белок массой 55 кДа) и XLas (extra large  $\alpha s$ , изоформа *Gαs*), а также некодирующие транскрипты (антисмысловой транскрипт GNAS-AS-1 и транскрипт A/B). Экспрессия данных белков зависит в том числе от процессов импринтинга. Промотор самого белка *Gαs* не подвергается метилированию, поэтому его экспрессия идет биаллельно. Промотор NESP55 имеет специфический дифференциально метилируемый регион (ДМР) на отцовском аллеле, который подвергается метилированию, поэтому экспрессия идет только с материнского аллеля. Напротив, XLas, GNAS-AS-1 и транскрипт A/B экспрессируются только с отцовского аллеля в виду наличия ДМР на материнском аллеле (см. рисунок).

Функция NESP55, XLas активно изучается. NESP55 участвует в регуляции процессов метилирования ДМР *GNAS*. Что касается продукта NESP55, NESP-55 — хромограниноподобного нейросекреторного пептида, в исследовании на мышах была продемонстрирована роль Nesp 55 в регуляции по-

ведения: при его отсутствии отмечалась ненормальная реакция на изменения условий окружающей среды [15].

XLas способна действовать так же как *Gsa*, вызывая повышение цАМФ [16]. Кроме того, в исследовании на мышах была показана важная роль XLas в механизмах ранней постнатальной адаптации пищевого поведения и регуляции гликемии [17] выявлено участие XLas в процессах формирования костей (по-видимому обусловленным способностью увеличивать цАМФ) [18].

Роль некодирующих транскриптов, по всей видимости, также заключается в участии в механизмах регуляции метилирования *GNAS*.

GNAS-AS-1 — антисмысловой транскрипт, экспрессирующийся с отцовского аллеля. Предполагается, что GNAS-AS-1 участвует в регуляции импринтинга NESP 55, и таким образом косвенно регулирует метилирование других ДМР *GNAS* [19].

A/B может кодировать A/B-пептид [20]. Предполагается, что потеря метилирования A/B на материнском экзоне (и как следствие биаллельная экспрессия A/B), приводит к гиперэкспрессии A/B-

протеина в проксимальных почечных канальцах, где он оказывает ингибирующее действие на ПТГ-опосредованную продукцию цАМФ [21].

Gαs в большинстве тканей экспрессируется биаллельно, однако в некоторых органах наблюдается тканеспецифический импринтинг *Gαs*. В проксимальных почечных канальцах [22], соматотрофах [23], гонадах, щитовидной железе [24], паравентрикулярных ядрах гипоталамуса экспрессия *Gαs* идет только с материнского. Предполагается, что в этих тканях экспрессируется трансктивирующий фактор, который соединяется с неметилируемым промотором A/B отцовского аллеля и подавляет экспрессию *Gαs* на этом аллеле. Подробно эти механизмы до конца не изучены.

Таким образом, снижение активности *Gαs* в тканях может наблюдаться в следующих случаях: инактивирующие мутации *GNAS* и дефекты метилирования ДМР некоторых промоторов в гене *GNAS*.

#### **Генетические и эпигенетические дефекты при различных типах псевдогипопаратиреоза**

##### *Псевдогипопаратиреоз Ia*

Генетической основой ПГП Ia являются инактивирующие мутации в гене *GNAS* материнского аллеля. В большинстве тканей, где *Gαs* экспрессируется биаллельно, инактивирующие мутации *GNAS* не приведут к значительной потере функции и чувствительность клеток к ПТГ сохранится. Но в некоторых тканях 50% активности *Gαs* не достаточно, чтобы обеспечить нормальную функцию рецептора. Следствием подобной гаплонедостаточности является формирование фенотипа, объединенного в понятие наследственной остеодистрофии Олбрайта, развивающейся при любой инактивирующей мутации *GNAS* как на материнском, так и на отцовском аллеле [25].

В тканях, где идет моноаллельная экспрессия *Gα* (соматотрофы, проксимальные почечные канальцы, гонады, щитовидная железа, паравентрикулярные ядра гипоталамуса), инактивирующая мутация *GNAS* материнского аллеля приведет к отсутствию или снижению активности *Gαs* и, как следствие, невозможности передачи сигнала от активированного рецептора в клетку и резистентности к действию гормонов ЛГ, ТТГ, ГР-РГ, ПТГ. Развивается ПГП, гипогонадизм, гипотиреоз, задержка роста.

Таким образом, инактивирующая мутация *GNAS* на материнском аллеле ведет к мультигормональной резистентности и развитию НОО.

##### *Псевдопсевдогипопаратиреоз*

При инактивирующей мутации *GNAS* отцовского аллеля тканеспецифическая экспрессия *Gαs* с материнского аллеля сохранена, мультигормональной резистентности не развивается, но вследствие потери 50% активности *Gαs* функция рецептора все же

оказывается нарушенной, что приводит к формированию НОО. Подобные случаи наличия характерного фенотипа Олбрайта в отсутствие каких-либо лабораторных изменений, причиной которого являются инактивирующие мутации *GNAS*, наследуемые по отцовской линии, обозначены понятием «псевдопсевдогипопаратиреоз».

Как уже было сказано выше, мутации *GNAS* — единственная причина ослабления активности *Gαs*.

##### *Псевдогипопаратиреоз Ib*

ПГП Ib проявляется нарушением фосфорно-кальциевого обмена в отсутствие проявлений НОО. Причинами его развития являются эпимутации, нарушения метилирования ДМР экзона A/B материнского аллеля или других промоторных областей. Результатом таких дефектов становится полная потеря активности *Gαs* в клетках проксимальных почечных канальцев, что приводит к резистентности к действию ПТГ [26]. Спорадические случаи связаны с эпигенетическими нарушениями внутри *GNAS* — нарушения метилирования *NESP55*, *A/B*, *XLas*. Семейные варианты ПГП Ib связаны с микроделециями гена *STX16*, локализованного на 220 кб выше *GNAS* [27]. Кроме того, ПГП Ib может быть обусловлен отцовской дисомией 20 хромосомы: в этом случае обе аллели *GNAS* наследуются от отца и соответственно *Gαs* не экспрессируется в тканях, где в норме идет его образование только с материнского аллеля [28].

Нарушение импринтинга — самая частая причина ПГП Ib, однако в литературе есть описание данной формы заболевания вследствие мутации *GNAS* в 13 экзоне, приведшей к экспрессии *Gαs* (I382), не способной связываться с рецептором к ПТГ, однако нормально взаимодействующей с другими G-протеинсвязанными рецепторами [29].

Последние исследования показали, что дефекты метилирования могут приводить к мягкому течению ПГП Ia, когда проявления НОО стерты, а из мультигормональной резистентности есть лишь нечувствительность к ПТГ и ТТГ. Кроме того, эти данные доказывают, что не только мутации в самом гене *GNAS* ответственны за формирование фенотипа НОО [30].

##### *Псевдогипопаратиреоз Ic*

ПГП Ic клинически соответствует ПГП Ia, тест Элсворта—Говарда демонстрирует сниженную экспрессию цАМФ и фосфора, как и при ПГП Ia. Но если мутации *GNAS* при ПГП Ia ведут к снижению способности *Gαs* активировать цАМФ (что доказывается в биохимических исследованиях функции эритроцитов [31]), то при ПГП Ic *Gαs* сохраняет способность активировать цАМФ напрямую, рецептор-независимым путем, но неспособна реагировать на активацию рецептора. Этот тип ПГП описан при мутациях *GNAS* в 13 экзоне, соответствующих С-терминальному концу протеина, что ведет к

экспрессии субъединицы с избирательным дефектом рецептор-опосредованной активации Gαs цАМФ [32]. Кроме того, при ПГП Ic могут быть мутации в других генах.

### *Псевдогипопаратиреоз II*

Эта форма ПГП была выделена на основании результатов теста Элсворта—Говарда, отличных от ожидаемых при ПГП I. В ответ на введение экзогенного ПТГ в соответствии с его эффектами, ожидаемо увеличение экскреции с мочой фосфатов и цАМФ. При ПГП I типа в ответ на введение ПТГ отмечается отсутствие эффекта, в то время как при ПГП II экскреция цАМФ адекватно повышается, а экскреция фосфора все же снижена.

Таким образом, при ПГП II нарушена передача сигнала после образования цАМФ — от цАМФ к протеинкиназе А. ПГП II изучен много меньше, чем ПГП I, и в литературе есть описания лишь нескольких случаев с подобным диагнозом.

В 2014 г. Т. Murakami и соавт. [33] опубликовали описание клинического случая ПГП II у пожилой женщины, перенесшей субтотальную тиреоидэктомию по поводу болезни Грейвса. Пациентка была направлена на обследование в связи с наличием гипокальцемических судорог. В возрасте 26 лет она перенесла субтотальную тиреоидэктомию по поводу болезни Грейвса, в 62 года был диагностирован синдром Шегрена. За 2 года до возникновения судорожного синдрома уровень кальция крови был в пределах нормы (8,7 мг/дл при норме 8,5—10). При осмотре никаких фенотипических особенностей, характерных для НОО, не отмечалось. При обследовании была выявлена умеренная гипокальцемия (8,3 мг/дл), нормофосфатемия (3,7 мг/дл при норме 2,5—4,5 мг/дл). Состояние было расценено как последствия послеоперационного гипопаратиреоза. Пациентке был назначен препарат альфакальцидола в дозе 0,5 мкг/сут. Однако при обследовании через 1,5 мес гипокальцемия сохранялась (7,9 мг/дл), уровень ПТГ при этом был в пределах нормы (41 пг/дл при норме 10—65). В ответ на введение препарата рПТГ (1—34) (тест Элсворта—Говарда) выявил сниженную фосфатурию на фоне адекватно повышенной экскреции цАМФ, что характерно для ПГП II типа.

ПГП II может быть клинически сходен с акродисостозом. В 2011 г. А. Linglart и соавт. [34] представили описание 3 пациентов, у которых наблюдалась мультигормональная резистентность в сочетании с клиническими проявлениями акродисостоза (скелетная дисплазия, более тяжелая, чем наблюдаемая при фенотипе Олбрайта). Тест Элсворта—Говарда показал нормальный ответ цАМФ при сниженной фосфатурии. Генетический анализ выявил мутацию гена, кодирующего Iα регуляторную субъединицу протеинкиназы А (cAMP — dependent protein kinase

(PKA) type Iα regulatory subunit — PRKARIA). У пациентов был диагностирован акродисостоз I типа. Ген PRKARIA также ответственен за развитие Карни-комплекса, однако при акродисостозе описаны только миссенс-мутации, соответствующие положению 335—373 аминокислотной последовательности (OMIM #101800), которые приводят к снижению активности протеинкиназы А, в то время как инактивирующие мутации, ответственные за развитие Карни-комплекса, приводят к повышению цАМФ стимулированной активности протеинкиназы А.

Сложные генетические механизмы, приводящие к развитию ПГП, обуславливают трудности генетической верификации диагноза. Во многих случаях диагноз устанавливается только на основании характерных клинических проявлений.

### **Клинические особенности наследственной остеодистрофии Олбрайта и мультигормональной резистентности при ПГП**

ПГП Ia характеризуется клинико-лабораторными признаками ПГП (гипокальцемия, гиперфосфатемия, высокий уровень ПТГ) и комплексом фенотипических особенностей, объединенных в понятие наследственная остеодистрофия Олбрайта (низкий рост, гиперстеническое телосложение, лунообразное лицо с уплощенной переносицей, короткая шея, поражение зубов, брахидактилия, гиперпигментация, ожирение, низкорослость, эктопическая кальцификация). В случае отсутствия признаков мультигормональной резистентности у пациентов с фенотипом Олбрайта устанавливается диагноз ППГП. Представляют интерес причины возникновения и вариабельность проявлений отдельных признаков НОО.

#### **Брахидактилия и подкожные кальцификаты**

Наиболее часто встречающимися признаками НОО являются брахидактилия (в виде укорочения III, IV, V пястных костей и I дистальной фаланг) и подкожные кальцификаты.

Появление подкожных кальцификатов не зависит от уровня кальция и фосфора (так как встречаются и при ППГП, при котором лабораторно показатели фосфорно-кальциевого обмена в норме), в то время как возникновение интракраниальных кальцификатов видимо обусловлено именно нарушением фосфорно-кальциевого соотношения и наблюдается при ПГП Ia и при ПГП Ib [35].

Наличие подкожных кальцификатов может потребовать дифференциальной диагностики с саркоидозом, дерматомиозитом. Кроме того, инактивирующие мутации GNAS, наследуемые по отцовской линии, могут быть причиной не только псевдопсевдогипопаратиреоза, но и прогрессирующей костной гетероплазии (OMIM #166350), при которой эктопическая кальцификация, как правило,

ведущий и единственный клинический признак. При этом заболевании подкожные кальфикаты распространяются глубже в мышцы и сухожилия, повреждая суставы, вызывая болевой синдром и иммобилизацию [36].

### Ожирение

Ожирение, появляющееся с младенчества, — характерная составляющая фенотипа НОО, нередко именно с этой жалобой впервые обращаются родители детей с ПГП Ia или ППГП.

Первопричины раннего развития ожирения при ПГП остаются до конца не изученными. Возможным механизмом, объясняющим его развитие, является резко сниженный расход энергии покоя (РЭП) по сравнению с детьми с конституционально-экзогенным ожирением [37]. В экспериментальных моделях на мышах и сравнительных исследованиях людей с ПГП Ia и ППГП было показано, что ожирение более выражено у пациентов с ПГП Ia, чем при ППГП [38, 39], что доказывает важную роль отцовского импринтинга *GNAS* в развитии ожирения при данном заболевании. Однако в жировой ткани экспрессия *Gαs* идет биаллельно, следовательно, отцовский импринтинг *GNAS* в другой ткани является причиной ожирения при ПГП Ia. Как было сказано выше, механизм отцовского импринтинга наблюдается в щитовидной железе и гипофизе. Дефицит гормона роста и гипотиреоз могут способствовать ожирению, но, как правило, при ПГП Ia гипотиреоз носит субклинический характер и хорошо компенсирован, а дефицит гормона роста встречается не всегда и, несмотря на это, наблюдается выраженное ожирение. Возможным механизмом, ответственным за развитие ожирения при ПГП Ia, является предполагаемое наличие резистентности меланокортиновых рецепторов 4 типа (MC4R). MC4R — *Gαs*-связанный рецептор, играющий важную роль в энергетическом обмене. Мутации данного рецептора приводят к возникновению раннего ожирения, инсулинорезистентности и высокорослости [40], при этом отмечается также значительное снижение РЭП по сравнению с контрольной группой, также как и при ожирении, обусловленном ПГП Ia [41]. Хотя для человека характер экспрессии *Gαs* в гипоталамусе не установлен, доказано наличие отцовского импринтинга *GNAS* в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса у мышей, зоне, где расположены MC4R [42]. При исследованиях групп мышей, нокаутированных по *mc4r* и 1 экзону *GNAS* материнской аллели, в обеих группах отмечалось снижение РЭП, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам [43].

### Умственная отсталость

Распространенным признаком НОО является умственная отсталость, тяжесть которой варьирует

от тяжелой олигофрении до сохранной способности к обучению. Как правило, умственная отсталость при НОО проявляется с ранних лет. Отсроченная манифестация психо-неврологических нарушений при НОО может быть обусловлена таким осложнением длительной гипокальцемии, как синдром Фара — отложение кальцификатов в базальных ганглиях [44]. При этом часто отмечается сочетание психических нарушений с рецидивирующим судорожным синдромом (обусловленным гипокальциемией). В то же время по нашим наблюдениям среди пациентов с синдромом Фара (на фоне гипопаратиреоза и ПГП) неврологической симптоматики при компенсированной гипокальциемии не наблюдалось. В 2005 г. группой ученых в Японии (К. Maeda и соавт. [45]) был описан необычный случай ППГП, отличающийся поздней манифестацией прогрессирующей ювенильной деменции, не связанной с синдромом Фара. Пациентка была обследована в 24 года в связи с прогрессирующим снижением умственных способностей, манифестировавших двумя годами ранее. До 22 лет анамнез был без особенностей: окончила среднюю школу, выучилась на повара и получила работу. Вскоре во время работы пациентка стала допускать ошибки, в связи с чем была уволена. К 24 годам отмечалось значимое снижение памяти и проблемы при решении поставленных задач, на момент обследования уровень IQ соответствовал 46 баллам. При обследовании была выявлена брахидактилия, очаг фиброзной дисплазии левой лобной кости (отмечался с рождения), наличие синдрома Фара исключено. Также были исключены мультигормональная резистентность, нарушения фосфорно-кальциевого обмена (уровень кальция, фосфора, ПТГ в пределах нормы, нормальный ответ цАМФ и фосфатурии на тесте Элсворта—Говарда). На основании сочетания брахидактилии и умственной отсталости был установлен диагноз ППГП. Данных о проведении молекулярно-генетического исследования в статье нет.

В свете вышеизложенного клинического случая уместно упомянуть об одном заболевании, которое необходимо иметь в виду при постановке диагноза ППГП — синдром брахидактилии и умственной отсталости (OMIM #600430). Клинически данное заболевание очень сходно с ППГП в силу наличия составляющих НОО (ожирение, низкорослость, брахидактилия, лунообразное лицо, умственная отсталость), но может отличаться более широким спектром психических нарушений (агрессивность, аутизм, гиперактивность), наличием неврологических особенностей (сниженная болевая чувствительность, гипорефлексия), экземы и сердечно-сосудистой патологии (аритмии и субклапанный аортальный стеноз). Манифестирует с рождения, причиной является гетерозиготные мутации гена, кодирующего гистоновую деацетилазу 4 (Hystone deacetylase 4;

HDAC 4), локализованного на хромосоме 2q37.2. Обычно диагноз может быть установлен при кариотипировании, однако в некоторых случаях для подтверждения диагноза требуется проведение FISH-метода [46].

### **Низкорослость**

Низкорослость при ПГП Ia обусловлена нарушением моноаллельной экспрессии *Gas* в гипофизе, где наблюдается импринтинг отцовского аллеля [23]. Дефицит *Gas* в соматотрофах гипофиза ведет к резистентности к соматотропину, и как следствие — задержке роста. Как было показано в исследовании G. Mantovani и соавт. [47], при инициировании ростостимулирующей терапией в допубертатный период ростовой прогноз у детей с СТГ-дефицитом на фоне ПГП Ia улучшается. Маловероятно решающая роль дефицита гормона роста в развитии задержки роста у пациентов с ПГП Ia [48]. Но и при ПГП Ia низкорослость не всегда объяснима СТГ-дефицитом: уровень ИФР у наблюдавшихся нами детей с выраженной задержкой роста был в пределах нормы, оснований для постановки СТГ-дефицита не было. Возможным объяснением как брахидактилии так и задержки роста при ПГП Ia и ПГП Ib может быть преждевременное закрытие эпифизов вследствие нарушения механизма сигнальной трансдукции в хондроцитах, обусловленного гаплонедостаточностью *GNAS* [49].

### **Гипергонадотропный гипогонадизм**

Учитывая *Gsα*-связанный характер рецепторов к ЛГ и ФСГ, гипергонадотропный гипогонадизм ожидаем при псевдогипопаратиреозе Ia, тем не менее, по данным литературы, он встречается не часто.

В 2013 г. E. Fernández-Rebollo и соавт. [28] опубликовали данные клинико-генетического исследования большой группы пациентов с различными вариантами ПГП в Испании: из 63 пациентов (из них 29 с ПГП Ia) гипогонадизм не был выявлен ни у одного, однако 15 пациентов на момент обследования находились в допубертатном возрасте.

### **Гипотиреоз**

Соответственно этому же исследованию (E. Fernández-Rebollo и соавт.), более характерным и распространенным признаком мультигормональной резистентности, наблюдаемой при псевдогипопаратиреозе, является гипотиреоз. При этом в отличие от СТГ-дефицита и гипогонадизма, проявления резистентности к ТТГ могут встречаться как при ПГП Ia так и при ПГП Ib.

При анализе данных, полученных при исследовании E. Fernández-Rebollo и соавт. [28] было установлено, что наиболее распространенными вариантами заболевания являются ПГП Ia и ПГП Ib. Кроме того, на основании результатов молекулярно-гене-

тического исследования было предложено выделить еще один тип заболевания — ПГП Ia с мягким течением. Данный тип ПГП клинически характеризует стертая и неполная картина НОО в комбинации с характерными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, причиной которой является эпимутации — дефекты метилирования.

### **Резистентность к другим гормонам**

Как уже было сказано выше, *Gas* — посредник при передаче сигнала не только от ПТГ, ТТГ, соматотропина, ЛГ, ФСГ, но и от АКТГ, вазопрессина, глюкагона, катехоламинов.

Здесь следует отметить, что, несмотря на несколько сниженный уровень цАМФ в ответ на введение глюкагона, в целом наблюдается нормальный физиологический ответ в виде повышения гликемии, так как имеющегося повышения цАМФ достаточно [50]. Также при ПГП не отмечается резистентности к вазопрессину. Последний факт можно объяснить тем, что механизм избирательного импринтинга *GNAS* работает в проксимальных почечных канальцах, тогда как в дистальных почечных канальцах (где расположены рецепторы к вазопрессину) экспрессия *Gas* идет биаллельно [31]. В коре надпочечников *Gas* также экспрессируется с двух аллелей, что объясняет отсутствие надпочечниковой недостаточности при ПГП. Однако в литературе есть описания ПГП в сочетании с надпочечниковой недостаточностью.

В 1989 г. K. Tsai и соавт. [51] при обследовании 2 пациентов с ПГП Ia (резистентность к ПТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ) выявили у одного из них лабораторные признаки первичной надпочечниковой недостаточности. В 1990 г. P. Ridderskamp и соавт. [52] опубликовали клинический случай: пациент 31 года был обследован в связи с клиническими признаками гипопаратиреоза, ходе обследования выявлена резистентность к ПТГ и первичная надпочечниковая недостаточность. Последнее сообщение было опубликовано недавно: в 2014 г. S. Chaubey, K. Sangla [53] описали клинический случай ПГП Ia с первичной надпочечниковой недостаточностью. В описываемом случае впервые пациентка была обследована в 11 лет в связи с признаками острой надпочечниковой недостаточности. При осмотре обращали внимание гиперпигментация кожи, лунообразное лицо, подкожные кальцификаты, брахидактилия, задержка роста (менее 10 перцентили в 11 лет). При обследовании выявлена первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН), резистентность к ПТГ, первичный гипотиреоз, СТГ-дефицит. Для уточнения причины ПНН был уточнен семейный анамнез — случаев надпочечниковой недостаточности не было, и проведено исследование антител к 21-гидроксилазе — обнаружены не были. В течение 6 мес получала препарат рГР, однако положительного ростового

эффекта получено не было. Конечный рост составил 144,5 см. Несмотря на менархе в 13 лет, впоследствии отмечалась олигоменорея и бесплодие, при обследовании в 31 год выявлен высокий уровень ФСГ. Молекулярно-генетический анализ *GNAS* выявил гетерозиготную мутацию в 11 экзоне, с.857-858delCT, результатом которой стало образование преждевременного стоп-кодона. Дополнительных дефектов метилирования обнаружено не было.

Таким образом, остается открытым вопрос о возможности формирования ПНН при ПГП.

## Диагностика и лечение

Диагноз ПГП устанавливается на основании совокупности клинико-лабораторных признаков. Для ПГП Ia это сочетание фенотипа НОО с резистентностью к ПТГ.

Наличие фенотипа Олбрайта при отсутствии мультигормональной резистентности — основание для постановки диагноза ППГП. В этом случае необходимо обследование членов семьи: указанные генетические предпосылки заболевания обуславливают возможность наличия в одной семье ППГП и ПГП. При отсутствии мутаций *GNAS* следует иметь в виду НОО-подобный синдром, обусловленный повреждениями хромосомы 2q37.2.

Причиной обращения к врачу при ПГП может быть как проявления НОО (ожирение, умственная отсталость), так и судорожный синдром на фоне гипокальциемии. Повышенный ПТГ, гипокальциемия и гиперфосфатемия и отсутствие при осмотре каких-либо проявлений фенотипа Олбрайта свидетельствуют о ПГП Ib. Что касается ПГП Ic, то как уже было сказано, клинически он неотличим от ПГП Ia.

Гипокальциемия требует обследования с целью исключения осложнений: синдрома Фара, катаракты, нефропатии.

В настоящее время основным методом лечения нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ПГП является терапия активными формами витамина D, не требующими 1-α-гидроксилирования в почках: альфакальцидол и кальцитриол. Резистентность к другим гормонам требует назначения соответствующей заместительной терапии — L-тироксин при гипотиреозе, рГР при резистентности соматотрофов к соматотропину, половые стероиды при гипогонадизме.

## Заключение

ПГП — редкое, генетически гетерогенное и клинически полиморфное заболевание, диагностика которого на данный момент основывается в основном на клинической картине.

Патогенез ПГП связан с пострецепторным нарушением передачи сигнала от гормонов к ядру

клетки. Одним из ключевых элементов в механизме пострецепторного сигналинга является *Gas* (α-субъединица G-белка). (Эпи)генетические мутации гена *GNAS*, кодирующего ее, являются основными причинами развития GUG. Как правило, структурные мутации *GNAS* обуславливают развитие ПГП Ia либо ППГП (в зависимости от механизма наследования — материнский или отцовский соответственно), дефекты метилирования приводят к формированию ПГП Ib. Кроме того, описан генетический перекрест между ПГП Ia и ПГП Ib: стертое течение НОО и резистентность к ПТГ на фоне дефектов метилирования в отсутствие мутаций *GNAS*. Такая форма ПГП относится к мягкому типу ПГП Ia [28].

При постановке диагноза следует иметь в виду последовательность появления отдельных признаков фенотипа Олбрайта и гормональной резистентности. Первые жалобы могут быть связаны с ожирением и задержкой развития, в то время как гипокальциемия будет развиваться позднее. В связи с этим, детям, в фенотипе которых присутствуют хотя бы два признака НОО, следует проводить исследования уровня ПТГ, кальция и фосфора в динамике. С другой стороны, наличие длительной гипокальциемии, ведущей к развитию болезни Фара, может привести пациента в первую очередь на прием к психиатру [44, 45]. В этом случае возможным ключом к правильному диагнозу может быть рецидивирующий судорожный синдром, резистентный к терапии антиконвульсантами и/или характерные для НОО фенотипические особенности.

Лечение нарушений фосфорно-кальциевого обмена сводится к терапии активными формами витамина D. При наличии резистентности к другим гормонам должна быть назначена адекватная заместительная терапия.

Пациенты требуют постоянного наблюдения и регулярного контроля эффективности терапии, а их члены семьи — обследования с целью исключения семейных случаев и генетического консультирования. Особенности генотип-фенотипической корреляции обуславливают необходимость дальнейших клинико-генетических исследований пациентов с различными вариантами псевдогипопаратиреоза. Кроме того, остается много неясностей в механизме развития тех или иных составляющих НОО. Все это в совокупности делает перспективными и актуальными дальнейшие исследования пациентов с ПГП.

Особенности экспрессии различных продуктов комплексного гена *GNAS* (из статьи Turan S, Bastepe M. The *GNAS* complex locus and human diseases associated with loss-of-function mutations or epimutations within this imprinted gene». *Horm Res Paediatr.* 2013;80(4):229-241.) Квадратами обозначены экзоны, линиями — интроны, знак «+» обозначает ДМР промоторов на материнском (*XLas*, анти-



смысловой экзон *AS-1, A/B*) либо на отцовском (*NESP 55*) аллелях. Продукты материнского аллеля (Mat) указаны над схематическим изображением *GNAS*, продукты отцовского аллеля (Pat) — под схемой. Экзоны 1–13 кодируют Gαs, которая экспрессируется биаллельно в большинстве тканей. *NESP*

*55, XLas, A/B* — альтернативные 1 экзоны, которые соединяются с набором общих последующих экзонов. Промоторы *NESP 55, XLas, A/B, AS-1* содержат дифференциально метилируемые регионы, что обуславливает моноаллельную экспрессию *NESP 55, XLas, A/B, AS-1*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol.* 2000;10(1):29–33. doi: 10.2188/jea.10.29.
2. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of hypo- and pseudohypoparathyroidism in Denmark. *Bone.* 2012;50:s171. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.536.
3. Burnett C, Smith P, Parson W. Pseudohypoparathyroidism — an example of seabright-bantam syndrome. *Endocrinology.* 1942;30:922–932.
4. Mantovani G, Spada A. Mutations in the *gs alpha* gene causing hormone resistance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;20(4):501–513. doi: 10.1016/j.beem.2006.09.00.
5. Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *American journal of physiology — renal physiology.* 2004;286(6):1005–1011. doi: 10.1152/ajprenal.00013.2004.
6. The American Society for Bone and Mineral Research President's Committee on Nomenclature. Proposed standard nomenclature for new tumor necrosis factor family members involved in the regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15(12):2293–2296. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.12.2293.
7. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S-I, et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;234(1):137–142. doi: 10.1006/bbrc.1997.6603.
8. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through rankl expression. *Nat Med.* 2011;17(10):1231–1234. doi: 10.1038/nm.2452.
9. Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, et al. Rank is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;253(2):395–400. doi: 10.1006/bbrc.1998.9788.
10. Huang JC, Sakata T, Pflieger LL, et al. PTH Differentially Regulates Expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res.* 2003;19(2):235–244. doi: 10.1359/jbmr.0301226.
11. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone.* 2013;54(2):250–257. doi: 10.1016/j.bone.2012.09.016.
12. Weinstein LS, Yu S, Ecelbarger CA. Variable imprinting of the heterotrimeric G protein Gα-subunit within different segments of the nephron. *American Journal of Physiology Renal Physiology.* 2000;278(4):F507–F514.
13. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine Manifestations of Stimulatory G Protein α-Subunit Mutations and the Role of Genomic Imprinting. *Endocr Rev.* 2001;22(5):675–705. doi: 10.1210/edrv.22.5.0439.
14. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al. Activating Mutations of the Stimulatory G Protein in the McCune — Albright Syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325(24):1688–1695. doi: 10.1056/nejm199112123252403.
15. Chotalia M, Smallwood SA, Ruf N, et al. Transcription is required for establishment of germline methylation marks at imprinted genes. *Genes Dev.* 2009;23(1):105–117. doi: 10.1101/gad.495809.
16. Liu Z, Segawa H, Aydin C, et al. Transgenic Overexpression of the Extra-Large Gα Variant *xlas* Enhances Gα-Mediated Responses in the Mouse Renal Proximal Tubule in Vivo. *Endocrinology.* 2011;152(4):1222–1233. doi: 10.1210/en.2010-1034.
17. Plagge A, Gordon E, Dean W, et al. The imprinted signaling protein *xlas* is required for postnatal adaptation to feeding. *Nat Genet.* 2004;36(8):818–826. doi: 10.1038/ng1397.
18. Eaton SA, Williamson CM, Ball ST, et al. New Mutations at the Imprinted *Gnas* Cluster Show Gene Dosage Effects of Gs in Postnatal Growth and Implicate XLs in Bone and Fat Metabolism but Not in Suckling. *Mol Cell Biol.* 2012;32(5):1017–1029. doi: 10.1128/mcb.06174-11.
19. Chillambhi S, Turan S, Hwang D-Y, et al. Deletion of the noncoding *gnas* antisense Transcript Causes Pseudohypoparathyroidism Type 1b and Biparental Defects of *gnas* methylation in cis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3993–4002. doi: 10.1210/jc.2009-2205.
20. Ishikawa Y, Bianchi C, Nadal-Ginard B, Homcy CJ. Alternative promoter and 5' exon generate a novel Gs alpha mRNA. *J Biol Chem.* 1990;265(15):8458–8462.
21. Puzhko S, Goodyer CG, Kerachian MA, et al. Parathyroid hormone signaling via Gαs is selectively inhibited by an NH2-terminally truncated Gαs: Implications for pseudohypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2473–2485. doi: 10.1002/jbmr.461.
22. 10.1210/jc.2011-1048.
23. Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, et al. Imprinting of the *Gnas* gene *GNAS1* in the pathogenesis of acromegaly. *J Clin Invest.* 2001;107(6):R31–R36. doi: 10.1172/jci11887.
24. Mantovani G, Ballare E, Giammona E, et al. The Gα Gene: Predominant Maternal Origin of Transcription in Human Thyroid Gland and Gonads. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4736–4740. doi: 10.1210/jc.2002-020183.
25. Bastepe M, Uuml, ppner H. *GNAS* Locus and Pseudohypoparathyroidism. *Horm Res.* 2005;63(2):65–74. doi: 10.1159/000083895.
26. Liu J, Litman D, Rosenberg MJ, et al. A *GNAS1* imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Invest.* 2000;106(9):1167–1174. doi: 10.1172/jci10431.

27. Linglart A, Gensure RC, Olney RC, et al. A Novel STX16 Deletion in Autosomal Dominant Pseudohypoparathyroidism Type Ib Redefines the Boundaries of a cis-Acting Imprinting Control Element of GNAS. *The American Journal of Human Genetics*. 2005;76(5):804-814. doi: 10.1086/429932.
28. Fernandez-Rebollo E, Lecumberri B, Garin I, et al. New mechanisms involved in paternal 20q disomy associated with pseudohypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(6):953-962. doi: 10.1530/eje-10-0435.
29. Wu WI, Schwindinger WF, Aparicio LF, Levine MA. Selective Resistance to Parathyroid Hormone Caused by a Novel Uncoupling Mutation in the Carboxyl Terminus of  $\alpha$ s. A cause of pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Biol Chem*. 2000;276(1):165-171. doi: 10.1074/jbc.M006032200.
30. Fernández-Rebollo E, Lecumberri B, Gaztambide S, et al. Endocrine Profile and Phenotype-(Epi)Genotype Correlation in Spanish Patients with Pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):E996-E1006. doi: 10.1210/jc.2012-4164.
31. Farfel Z, Brickman AS, Kaslow HR, et al. Defect of Receptor-Cyclase Coupling Protein in Pseudohypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 1980;303(5):237-242. doi: 10.1056/nejm198007313030501.
32. Thiele S, de Sanctis L, Werner R, et al. Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively  $\text{G}\alpha$ -receptor interaction. *Hum Mutat*. 2011;32(6):653-660. doi: 10.1002/humu.21489.
33. Murakami T, Nambu T, Morimoto Y, et al. Pseudohypoparathyroidism Type II in a Woman with a History of Thyroid Surgery. *Intern Med*. 2014;53(7):743-747. doi: 10.2169/internalmedicine.53.1617.
34. Linglart A, Menguy C, Couvineau A, et al. Recurrent  $\text{prkar1a}$  mutation in Acrodysostosis with Hormone Resistance. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2218-2226. doi: 10.1056/nejmoa1012717.
35. Wilson LC, Trembath RC. Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet*. 1994;31(10):779-784.
36. Kaplan FS, Shore EM. Progressive Osseous Heteroplasia. *J Bone Miner Res*. 2000;15(11):2084-2094. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.11.2084.
37. Shoemaker AH, Lomenick JP, Saville BR, et al. Energy expenditure in obese children with pseudohypoparathyroidism type Ia. *Int J Obes*. 2012;37(8):1147-1153. doi: 10.1038/ijo.2012.200.
38. Germain-Lee EL, Schwindinger W, Crane JL, et al. A Mouse Model of Albright Hereditary Osteodystrophy Generated by Targeted Disruption of Exon 1 of the  $\text{gnas}$  gene. *Endocrinology*. 2005;146(11):4697-4709. doi: 10.1210/en.2005-0681.
39. Long DN, McGuire S, Levine MA, et al. Body Mass Index Differences in Pseudohypoparathyroidism Type Ia versus pseudopseudohypoparathyroidism May Implicate Paternal Imprinting of  $\text{G}\alpha$  in the Development of Human Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1073-1079. doi: 10.1210/jc.2006-1497.
40. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, et al. Clinical Spectrum of Obesity and Mutations in the Melanocortin 4 Receptor Gene. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1085-1095. doi: 10.1056/nejmoa022050.
41. Krakoff J, Ma L, Kobes S, et al. Lower Metabolic Rate in Individuals Heterozygous for Either a Frameshift or a Functional Missense MC4R Variant. *Diabetes*. 2008;57(12):3267-3272. doi: 10.2337/db08-0577.
42. Chen M, Wang J, Dickerson KE, et al. Central Nervous System Imprinting of the G Protein  $\text{G}\alpha$  and Its Role in Metabolic Regulation. *Cell Metab*. 2009;9(6):548-555. doi: 10.1016/j.cmet.2009.05.004.
43. Chen M, Gavrilova O, Liu J, et al. Alternative  $\text{Gnas}$  gene products have opposite effects on glucose and lipid metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(20):7386-7391. doi: 10.1073/pnas.0408268102.
44. Otheman Y, Khalloufi H, Benhima I, Ouanass A. Manifestations neuropsychiatriques révélant une pseudohypoparathyroïdie avec un syndrome de Fahr. *L'Encéphale*. 2011;37(1):54-58. doi: 10.1016/j.encep.2010.03.001.
45. Maeda K, Shirayama Y, Nagami T, et al. Case of pseudo-pseudohypoparathyroidism associated with juvenile dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59(1):111-111. doi: 10.1111/j.1440-1819.2005.01339.x.
46. Hacıhamdioğlu B, Arslan M, Sarı E, et al. Brachydactyly mental retardation syndrome in differential diagnosis of pseudopseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(7-8). doi: 10.1515/jpem-2012-0375.
47. Mantovani G, Ferrante E, Giavoli C, et al. Recombinant Human GH Replacement Therapy in Children with Pseudohypoparathyroidism Type Ia: First Study on the Effect on Growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5011-5017. doi: 10.1210/jc.2010-1649.
48. Mantovani G, Maghnie M, Weber G, et al. Growth Hormone-Releasing Hormone Resistance in Pseudohypoparathyroidism Type Ia: New Evidence for Imprinting of the  $\text{G}\alpha$  Gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4070-4074. doi: 10.1210/jc.2002-022028.
49. Bastepe M, Weinstein LS, Ogata N, et al. Stimulatory G protein directly regulates hypertrophic differentiation of growth plate cartilage in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(41):14794-14799. doi: 10.1073/pnas.0405091101.
50. Farfel Z, Brothers VM, Brickman AS, et al. Pseudohypoparathyroidism: inheritance of deficient receptor-cyclase coupling activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(5):3098-3102. doi: 10.1073/pnas.78.5.3098.
51. Tsai KS, Chang CC, Wu DJ, et al. Deficient erythrocyte membrane  $\text{G}\alpha$  activity and resistance to trophic hormones of multiple endocrine organs in two cases of pseudohypoparathyroidism. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi*. 1989;88(5):450-455.
52. Ridderskamp P, Schlaghecke R. Pseudohypoparathyreoidismus und Nebennierenrindeninsuffizienz. *Klin Wochenschr*. 1990;68(18):927-931. doi: 10.1007/bf01649041.
53. Chaubey S, Sangla K. A Sporadic Case of Pseudohypoparathyroidism Type I and Idiopathic Primary Adrenal Insufficiency Associated with a Novel Mutation in the  $\text{gnas}$  gene. *Endocr Pract*. 2014;20(10):e202-e206. doi: 10.4158/ep14020.cr.