

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Pseudohipoparatirozė: klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga

Pseudohypoparathyroidism: Case Description and Literature Review

Viktorija Pivoriūnaitė VI kursas, 12 gr.

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Klinikinės medicinos institutas Vidaus ligų ir šeimos medicinos klinika

Darbo vadovas

Klinikos vadovas

asist. dr. Agnė Abraitienė

prof. Vytautas Kasiulevičius

2024-05-10

viktorija.pivoriunaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRUMPOS	3
2. SANTRAUKA	1
3. ĮVADAS	2
4. PSEUDOHIPOPARATIROZĖS TEORINIS PAGRINDAS	3
4.1 Epidemiologija, etiologija ir klasifikacija	3
4.1.1 Epidemiologija ir etiologija	3
4.1.2 Klasifikacija ir genetinės mutacijos	4
4.2 Klinikinės manifestacijos	5
4.2.1 Rezistentiškumas parathormonui	5
4.2.2 Ektopinis kaulėjimas	7
4.2.3 Brachidaktilija.....	7
4.2.4 Nutukimas.....	7
4.2.5 Metabolinis sindromas	8
4.2.6 Somatotropinio hormono deficitas.....	8
4.2.7 Kognityvinės funkcijos	8
4.2.8 Rezistentiškumas tiotropinui	9
4.2.9 Gonadų funkcijų pakitimai	10
4.3 Diagnozė	12
4.4 Ligos valdymas ir gydymas	13
5. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	16
6. APTARIMAS.....	19
7. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	21
7.1 Išvados	21
7.2 Pasiūlymai	21
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS	22

1. SANTRUMPOS

AD-PHP1B - pseudohipoparatirozės 1B tipo autosominė dominantinė forma

ADHD - dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimas

AHO - *Albright* paveldima osteodistrofija

AHRH - augimo hormono „*releasing*“ hormonas

ATP - adenzino trifosfatas

cAMP - ciklinis adenzino monofosfatas

CNS - centrinė nervų sistema

FSH - folikulus stimuliuojantis hormonas

G baltymas - guanino nukleotidą surišantis baltymas

GNAS - guanino nukleotidą surišantis baltymas, alfa stimuliuojantis

G_sα - guanino nukleotidą surišančio baltymo alfa subvienetas

IQ - intelekto koeficientas

LH - liuteinizuojantis hormonas

ODD - prieštaraujančio nepaklusnumo sutrikimas

PHP - pseudohipoparatirozė

PHP1A - pseudohipoparatirozės 1A tipas

PHP1B - pseudohipoparatirozės 1B tipas

PHP1C - pseudohipoparatirozės 1C tipas

PHPII - pseudohipoparatirozės 2-as tipas

PTH - parathormonas

rhGH - rekombinantinis žmogaus augimo hormonas

sporPHP1B - pseudohipoparatirozės 1B tipo sporadinė forma

STH - somatotropinis hormonas arba augimo hormonas

STX16 genas - sintaksino 16 genas

T₃ - trijodtironinas

LT3 - laisvas trijodtironinas

T₄ - tiroksinas

LT4 - laisvas tiroksinas

TSH – tiotropinas arba skydliaukę stimuliuojantis hormonas

1,25-OH vitaminas D - 1,25-dihidroksivitaminas D arba kalcitriolis

25-OH vitaminas D - 25-hidroksivitaminas D arba kalcifediolis

2. SANTRAUKA

Kontekstas: Pseudohipoparatirozė yra reta endokrininė liga, kurios paplitimas yra apie 1 atvejį 100,000-iai gyventojų. Bene svarbiausias ligos požymis yra organų rezistencija daugeliui hormonų, tokių kaip tirotropinas, gonadotropinai, tačiau svarbiausias iš jų – rezistentiškumas parathormonui. Šie endokrininiai pokyčiai dažnai lemia augimo sulėtėjimą, neurokognityvinį sutrikimą, traukulius ar elgesio pokyčius ir gali smarkiai paveikti žmogaus gyvenimo kokybę. Liga gali pasižymėti ir specifiniais fenotipiniais požymiais, bendrai pavadintais *Albright* paveldima osteodistrofija, kuriai būdingas kresnas kūno sudėjimas, brachidaktilija ir ektopinės osifikacijos įvairiose kūno vietose. Nepaisant daugėjančių studijų, išlieka daug neaiškumų, tad kiekvienas naujas atvejis padeda geriau suprasti ligą ir pritaikyti geresnį gydymą. Šiuo darbu siekiama atlikti literatūros apžvalgą ir palyginti ją su pristatomu nauju pseudohipoparatirozės atveju.

Metodai: atliekama literatūros apžvalgą ir pristatomas klinikinis atvejis.

Atvejo pristatymas: 26 metų pacientė daugiau nei 20 metų gydoma alfakalcidoliu dėl pseudohipoparatirozės. Ji skundžiasi riešo skausmu, ap sunkintu jo mobilumu, negebėjimu susilaukti vaikų. Pacientė vienintelė serga šia liga šeimoje. Objektyviai, pacientė yra hipersteninio kūno sudėjimo, žemo ūgio, stebimos ektopinės osifikacijos. Laboratoriniai tyrimai parodo aukštą parathormono kiekį ir ties viršutine riba esantį tirotropino kiekį. Nepaisant tipišku pseudohipoparatirozės simptomų, molekuliniai genetiniai tyrimai negali patvirtinti ligos diagnozės. Pacientė nuolat vartoja ne tik alfakalcidolį, bet ir levotiroksiną, metforminą, vitaminą D, aktyviai stebima ginekologų, vaisingumo klinikos specialistų ir ortopedų.

Išvados: Pseudohipoparatirozė yra liga, reikalaujanti nuodugnaus paciento stebėjimo nuo pat vaikystės iki suaugusio amžiaus, ligos simptomai pasireiškia ne iš karto ir simptomų sunkumas varijuoja tarp individų, net ir turinčių tą patį genetinį pažeidimą.

Raktažodžiai: pseudohipoparatirozė, GNAS, *Albright* paveldima osteodistrofija.

Background: Pseudohypoparathyroidism is a rare endocrine disorder with a prevalence of about 1 case per 100,000 population. The most important feature of the disease is end-organ resistance to hormones, such as thyrotropin and gonadotropins, the most important being resistance to parathyroid hormone. These endocrine changes lead to delayed growth, neurocognitive impairment, seizures or behavioural changes, and can significantly impact

quality of life. The disease may also have specific phenotypic features, collectively termed Albright's hereditary osteodystrophy, which is characterised by a stocky physique, brachydactyly and ectopic ossifications. Despite the growing number of studies, uncertainties remain, and new cases contribute to a better understanding and improved treatment. The aim of this study is to review the literature and compare it with a new case of pseudohypoparathyroidism presented here.

Methods: literature review and clinical case presentation.

Case presentation: A 26-year-old female has been treated with alfacalcidol for pseudohypoparathyroidism for over 20 years. She complains of wrist pain, impaired mobility and inability to conceive children. No other family member has this condition. Objectively, the patient has hypersthenic physique, short stature, ectopic ossifications. Laboratory tests show high parathyroid hormone levels and thyrotropin levels nearing upper limit. Despite the typical symptoms of pseudohypoparathyroidism, genetic tests cannot confirm the diagnosis. The patient is taking alfacalcidol, levothyroxine, metformin, vitamin D, and is being monitored by gynaecologists, fertility specialists and orthopaedists.

Conclusion: pseudohypoparathyroidism is a disease requiring close follow-ups from childhood to adulthood, with symptoms that don't present immediately and with variations in severity between individuals, even with identical genetic mutations.

Keywords: pseudohypoparathyroidism, GNAS, Albright hereditary osteodystrophy.

3. ĮVADAS

Pseudohipoparatirozė yra reta endokrininė liga, kurios paplitimas yra vos 1 atvejis 100,000-iui gyventojų. Liga gali pasireikšti ne tik organų rezistencija daugeliui hormonų, iš kurių svarbiausia yra rezistencija parathormonui, bet gali pasižymėti ir specifiniais fenotipiniais požymiais, bendrai pavadintais *Albright* paveldima osteodistrofija. Nors pseudohipoparatirozės atvejo analizių skaičius pastaruoju metu vis auga, kiekvienas naujas klinikinis atvejis yra svarbus, nes gali atskleisti unikalius ligos pasireiškimo ypatumus, neaprašytus literatūroje, taip prisidedant prie bendro mūsų supratimo apie ligą ir jos valdymą. Be to, augantis tyrimų skaičius reikalauja nuolatinės literatūros apžvalgos, siekiant sistemizuoti esamas žinias ir atskirti pasenusią informaciją nuo naujovių, kurios gali keisti ligos gydymo praktikas. Todėl šio darbo tikslas yra atlikti pseudohipoparatirozės literatūros apžvalgą, pristatyti naują klinikinį atvejį ir palyginti juos tarpusavyje.

4. PSEUDOHIPOPARATIROZĖS TEORINIS PAGRINDAS

4.1 Epidemiologija, etiologija ir klasifikacija

4.1.1 Epidemiologija ir etiologija

Pseudohipoparatirozė (PHP) yra reta liga, kurios tikslus paplitimas nėra žinomas⁽¹⁾. 2000-ais metais Japonijoje ligos paplitimas buvo 0,34 atvejo 100,000-iui gyventojų⁽²⁾. Danijoje 2016-ais metais paplitimas siekė 1,1 atvejį 100,000-iui gyventojų⁽³⁾. PHP etiologija yra sudėtinga sąveika tarp epigenetinių veiksnių ir genetinių mutacijų, bei modifikacijų guanino nukleotidą surišančio baltymo, alfa stimuliuojančio (GNAS) komplekso lokuse, esančio 20q13.3 chromosomos regione^(4,5). GNAS komplekso lokuse yra GNAS genas, kuris koduoja guanino nukleotidą surišančio baltymo (G baltymo) alfa subvienetą ($G_s\alpha$), kuris yra svarbus signalinis baltymas, medijuojantis daugybę hormonų, neurotransmiterių, autokriniškus ir parakriniškus faktorius per ciklinį adenosino monofosfatą (cAMP). Normos atveju, susidarius hormono-receptorius kompleksui ląstelės paviršiuje, $G_s\alpha$ atsikabina nuo G baltymo β ir γ subvienetų ir sąveikauja su fermentu adenilo ciklaze, kuri skatina adenosino trifosfato (ATP) konversiją į cAMP – antrinį signalinį baltymą, kuris sustiprina pradinį signalą. cAMP taip pat aktyvuoja proteinkinazę A, kuri fosforilina baltymus ląstelėje. Tokia veiksnių kaskada leidžia ląstelei atsakyti į prisijungusį hormoną ir atitinkamai reaguoti – pakeisti genų ekspresiją, fermentų aktyvumą ar jonų kanalų pralaidumą. PHP atveju genetinės mutacijos, bei epigenetiniai pokyčiai sutrikdo funkciją ir produkciją $G_s\alpha$ baltymo, sudarkoma veiksnių kaskada, kurios pasekmė – neadekvati cAMP produkcija, lemianti ląstelių negebėjimą atsakyti į hormoninius signalus⁽⁶⁾. GNAS yra vienas iš nedaugelio genetinių lokusų, kuriam būdingas nuo tėvų priklausomas deoksiribonukleorūgšties (DNR) metilinimas, kuris apriboja baltymų ekspresiją vienam iš tėvų alelių⁽⁵⁾. Tai vadinama genominiu imprintingu – metilijuojamas alelis lieka nuslopintas, o aktyvus alelis nebūna metilijuojamas ir nuo jo vyksta transkripcija⁽⁷⁾. Didžiojoje dalyje audinių, $G_s\alpha$ ekspresuojamas bialeliškai, tačiau proksimaliniuose inkstų kanalėliuose, skyd liaukėje, gonadose, hipofizėje, rudajame riebaliniame audinyje, bei tam tikrose centrinės nervų sistemos (CNS) dalyse $G_s\alpha$ daugiausia ekspresuojamas iš motininio alelio^(1,5,8). Tokia monoaleliška ir audiniams specifiška ekspresija paaiškina pasireiškiančius klinikinius simptomus, kurie priklauso nuo GNAS geno mutacijos tėvinės kilmės. Pavyzdžiui, kadangi proksimaliniuose inkstų kanalėliuose tėvinis $G_s\alpha$ alelis yra „nutildomas“, įvykus GNAS geno mutacijai šiame alelyje, $G_s\alpha$ aktyvumas nebus paveiktas. Skirtingai, įvykus *de novo* mutacijai motininiam alelyje ar paveldėjus iš motinos pusės jau mutavusį GNAS geną, $G_s\alpha$ aktyvumas

bus žymiai prislopintas ir tai sukels parathormono (PTH) rezistenciją proksimaliniuose inkstų kanalėliuose⁽¹⁾.

4.1.2 Klasifikacija ir genetinės mutacijos

PHP klasifikuojamas į kelis tipus priklausomai nuo genetinių mutacijų, rezistentiškumo hormonams ir *Albright* paveldimos osteodistrofijos (AHO) požymių buvimo⁽⁴⁾.

- Pseudohipoparatirozės 1A tipas (PHP1A) sukiamas heterozigotinių mutacijų viename iš 13 egzonų, koduojančių $G_{s\alpha}$. Tai gali būti nukleotidų pokyčiai, visą GNAS geno regioną apimančios delecijos arba insercijos, bei delecijos, paveikiančios egzonus, intronus arba tarpus, skiriančius intronus nuo egzonų (angl. „*splice junctions*“) (8). $G_{s\alpha}$ kodavimo mutacija yra inaktyvuojanti ir paveldima iš motininio alelio. PHP1A būdinga tai, jog suleidus egzogeninio PTH, šlapimo cAMP ir fosfato šlapime ekskrecija nepadidėja. Skirtingai nuo kitų PHP tipų, eritrocitų $G_{s\alpha}$ aktyvumas būna sumažėjęs⁽⁹⁾ - bioaktyvumas, lyginant su sveika kontrole, yra tik 50%⁽⁴⁾. Pacientams ne tik būdinga rezistencija daugybei hormonų (PTH, tirotropinui (TSH), gonadotropinams, gliukagonui ir kt.), bet ir pasireiškia tipiniai fenotipiniai požymiai, bendrai pavadinti *Albright* paveldima osteodistrofija, kuriai būdingas žemas ūgis, apvalus veidas, nutukimas, brachidaktilija, poodinės osifikacijos ir lengvo ar vidutinio sunkumo protinis atsilikimas^(1,10).
- Pseudohipoparatirozės 1B tipas (PHP1B) gali pasireikšti kaip autosominė dominantinė (AD-PHP1B) arba sporadinė liga (sporPHP1B). AD-PHP1B sukelia iš motinos alelio paveldėta 3-kb delecija sintaksino 16 (STX16) gene arba GNAS gene, kurie yra asocijuojami su metilinimo praradimu egzonuose, kuriuose normos atveju vyksta metilinimas iš motinos alelio. Be delecijos gali būti ir duplikacijos, inversijos. SporPHP1B taip pat būdingas metilinimo praradimas, tačiau tikslūs molekuliniai mechanizmai nėra žinomi⁽⁵⁾. PHP1B, panašiai kaip PHP1A, būdingas PTH, TSH rezistentiškumas, negebėjimas padidinti cAMP ir fosfato šlapime ekskrecijos kaip atsako į egzogeninį PTH, tačiau eritrocitų $G_{s\alpha}$ bioaktyvumas išlieka normalus⁽⁹⁾. Nors senesnėje literatūroje buvo vienareikšmiškai teigiama, jog AHO nėra būdinga^(4,8,10), naujos studijos, atvejų analizės parodė, jog retais atvejais PHP1B pacientai gali turėti AHO fenotipinius požymius^(1,5,9,11). Iš visų AHO požymių, PHP1B pacientams dažniausiai stebima brachidaktilija, o subkutaninės osifikacijos būna labai retos⁽¹⁾. Pastebėtina, jog PHP1B pacientams, turintiems AHO požymius, taip pat nustatomas sumažėjęs $G_{s\alpha}$ aktyvumas^(1,5).

- Pseudohipoparatirozės 1C tipas (PHP1C) yra beveik identiškas PHP1A, išskyrus tai, jog PHP1C pacientų $G_s\alpha$ bioaktyvumas išlieka normalus⁽⁴⁾. Linglart ir kt., 2002-ų metų klinikinėje studijoje buvo tiriama genetinių mutacijų skirtumai tarp PHP1A ir PHP1C pacientų. Studijoje PHP1C pacientas turėjo normalų $G_s\alpha$ aktyvumą ir rezistenciją hormonams (PTH, TSH). Tokius klinikiškus požymius galėjo paaiškinti rasta *nonsense* tipo mutacija GNAS gene, kuri nepaveikė adenilo ciklazės aktyvumo, bet trukdė hormono-receptorius aktyvacijai⁽¹²⁾.
- Pseudohipoparatirozės 2-as tipas (PHPII) yra rečiausiai pasitaikantis ir tipiškai sporadinis, nors yra aprašytas vienas šeiminis atvejis. Pacientams nėra būdingi AHO požymiai. Būdinga normali cAMP ekskrecija kaip atsakas į PTH, tačiau neadekvati fosfato ekskrecija per inkstus. Manoma, jog PHPII tipas labiau siejamas su kalcio deficitu, kadangi kai kuriems pacientams atstačius serumo kalcio kiekį (naudojant vitaminą D ar kalcio infuziją) fosfaturinis atsakas tapo normalus⁽¹⁰⁾.

4.2 Klinikinės manifestacijos

4.2.1 Rezistentiškumas parathormonui

PHP1A rezistencija PTH išsivysto per gyvenimą, pradedant nuo maždaug 2,4 mėnesio iki 22 metų ir nėra stebima tik gimus⁽¹⁾. Panašius rezultatus gavo ir Usardi ir kt., 2017-ais metais atliktoje retrospektyvinėje studijoje, kurioje buvo pastebėta, jog 7 mėnesių amžiaus PHP1A pacientai turėjo normalų šlapimo cAMP ekskrecinį atsaką į PTH, tačiau atlikus tą patį tyrimą 3,9 metų, ekskrecija žymiai suprastėjo. Padaryta išvada, jog $G_s\alpha$ ekspresijos slopinimas ir dėl to atsirandanti PTH rezistencija proksimaliniame inkstų kanalėlyje atsiranda palaipsniui⁽¹⁷⁾. Pokyčiai kraujyje vystosi lėtai, bet prasideda ankstyvoje vaikystėje, ypač greito augimo perioduose dėl padidėjusio kalcio ir vitamino D poreikio. Pirmieji pokyčiai kraujyje yra padidėjęs PTH ir fosforo kiekis. Po maždaug 4,5 metų atsirada hipokalcemija, šlapime kalcio kiekis būna žemas, o kalcitriolio kiekis gali būti normalus ar kiek žemesnis. Vitamino D nepakankamumas nėra būdingas, magnio kiekis išlieka normalus ir nestebimas inkstų nepakankamumas. Pacientams su PHP1B pasireiškia įvairaus sunkumo PTH rezistencija, stebima hipokalcemija ar normokalcemija⁽¹⁾. Neary ir kt., 2012-ų metų studijoje padaryta išvada, jog vidutiniškai praėjus 34 metams po PHP1B diagnozės, pacientams pasireiškia tretinis hiperparatiroidizmas (autonominis paratiroidinių liaukų navikas, kuriam būdinga hiperkalcemija ir didelis PTH kiekis). Tai nutinka dėl antrinės hiperparatirozės, atsiradusios dėl ilgalaikės hipokalcemijos ir PTH rezistencijos, žemo 1,25-OH vitamino D (kalcitriolio) kiekio⁽¹⁸⁾.

PHP pacientams retai pasireiškia hiperkalciurija ar nefrokalcinozė dėl išlaikyto PTH jautrumo distaliniame vingiuotame kanalėlyje. Ilgalaikė hipokalcemija su hiperfosfatemija skatina kalciofosfato junginių kiekio padidėjimą, kurie sukelia ektopinę kalcifikaciją. Ektopinė kalcifikacija skiriasi nuo AHO būdingo ektopinio kaulėjimo (osifikacijos), kuri atsiranda nepriklausomai nuo fosforo ar kalcio koncentracijos⁽¹¹⁾. PHP būdinga kalcifikacija smegenyse daugiausia pasireiškia baziniuose ganglijuose, subžievinėje baltojoje medžiagoje ir gumbure, tačiau kalcifikacijos nebūtinai koreliuoja su neurologiniais simptomais⁽¹⁹⁾.

PHP metu sutrikusi kalcio ir fosforo apykaita gali sukelti kataraktą, tačiau nustatyta ir kitų galimų akių sutrikimų, būdingų PHP – geltonosios dėmės degeneracija, nistagmas, anizokorija, regos nervo disko edema (papiledema), mikroftalmija⁽²⁰⁾.

Būdingos ir dantų problemos, dažniausiai PHP pacientams pasireiškia emalio hipoplazija, danties dygimo sutrikimai (atsilikęs dygimas, įstrigimas, retencija), bei danties šaknies morfologijos pokyčiai (trumpa ar plona šaknis, nepilnas šaknies susiformavimas). Rečiau, tačiau būdinga mikrodontija, hipodontija, buka šaknies viršūnės forma, emalio drumstumas, pulpos pokyčiai (kalcifikuota ar išplatėjusi pulpa), kietosios plokštelės (lot. „*lamina dura*“) sustorėjimas ar praradimas. Manoma, jog šiuos pokyčius lemia hipokalcemija. Šios dantų būklės dažniau stebimos nuolatinuose dantyse negu pieniniuose. Emalio defektai dažniau stebimi vaikams, kurie patyrė naujagimių tetaninius traukulius dėl hipokalcemijos. Kiti rezultatai rodo, kad visi emalio hipoplazijos atvejai buvo susiję su hipokalcemija. Keliami hipotezė, jog emalio hipoplazija yra ankstyvas ir jautresnis hipokalcemijos žymuo nei tradiciniai neurologiniai simptomai, pvz.: tetaniniai traukuliai⁽²¹⁾. Be jau paminėtų stomatologinių radinių, PHP būdingi blankiai balti dantys su įdubimais, dantenų hiperplazija, gingivitas su spontaniniu kraujavimu ir skausmu, dažniausiai neišdygsta kapliai, dantys prarandami anksti dėl karieso, žandikauliai būna trumpi ir platūs^(11,22).

Kadangi PTH netiesiogiai aktyvina osteoklastus, kurie vykdo kaulo rezorbciją, atsiranda rizika atsirasti osteoporozei, tačiau tikslus jos dažnis pacientams su PHP nėra nustatytas. Manoma, jog kaulo tankio praradimas gali įvykti dėl negydyto hipogonadizmo, ilgalaikio perteklinio PTH kiekio, somatotropinio hormono (STH) trūkumo ar fiziologinės menopauzės. Rizika didesnė tiems, kurių PTH kiekis išlieka padidėjęs net ir gydant kalciumu ar vitaminu D. Nepaisant to, kaulų tankis PHP1A, ypač turinčių ne per aukštą PTH kiekį, būna normalus ar net padidėjęs⁽¹⁾.

4.2.2 Ektopinis kaulėjimas

Paviršinis ektopinis kaulėjimas dažniau aptinkamas PHP1A tipo pacientams (30-70%). Tarp PHP1B tipo pacientų pasitaiko sporadiniai atvejai⁽¹¹⁾. Ektopinė osifikacija nėra kalcifikacija, todėl nepriklauso nuo kalcio ar fosforo kiekio kraujyje⁽¹⁾. Kuomet iš riebalinio audinio kilusiose mezochiminėse kamieninėse ląstelėse įvyksta heterozigotinė inaktyvacija GNAS gene, pakinta šių ląstelių diferenciacija. Dėl sumažėjusio $G_s\alpha$ kiekio skatinama osteoblastogenezė vietoje adipogenezės ir taip atsiranda ektopinė osifikacija tokiose vietose (pvz.: riebaliniame audinyje), kuriose ji nebūdinga⁽²³⁾. Ektopinis kaulėjimas dažniau atsiranda vietose, patiriančiose didesnę spaudimą (pvz.: kulne)^(11,13). Vyrams ši osifikacija pasireiškia blogiau negu moterims ir prastėja su amžiumi⁽¹³⁾. Įrodymų, jog kaulėjimą skatina uždegimas, trauma, virusinės infekcijos ar imunizacija, kol kas nėra^(1,11).

4.2.3 Brachidaktilija

Brachidaktilija nėra specifinė PHP išraiška, bet yra labiau paplitusi tarp PHP1A pacientų (70-80%). PHP1B tipui paplitimas yra 15-33%⁽¹¹⁾. Pacientams būdinga E tipo brachidaktilija, kuri gali būti įvairaus sunkumo⁽¹¹⁾. E tipo brachidaktilija yra apibūdinama kaip delnakaulių sutrumpėjimas, paprastai esant normalaus ilgio pirštakauliams, nors dažnai pasitaiko distalinių pirštakaulių sutrumpėjimas. Toks ilgio pokytis įvyksta dėl susijungusių delnakaulių epifizijų. Rečiau, tačiau galimas ir padikaulių sutrumpėjimas⁽²⁴⁾. Studijoje, kurią atliko De Sanctis ir kt., 2004-ais metais buvo ištirta 14 genetiškai patvirtintų PHP1A tipo pacientų brachidaktilija, dėl galimos koreliacijos tarp genotipo ir fenotipo. Rezultatai parodė, jog egzistuoja labai didelis kaulų sutrumpėjimo variabilumas ne tik tarp pacientų, bet ir tarp rankos segmentų. Didžiausias ilgio kintamumas buvo nustatytas III-IV delnakauliuose, bei I-IV distaliniuose pirštakauliuose. Studija negalėjo įrodyti aiškios genotipo-fenotipo koreliacijos dėl sudėtingos sąveikos tarp GNAS geno mutacijos ir kitų epigenetinių ar genetinių faktorių⁽²⁵⁾. Brachidaktilija atsiranda palaipsniui per gyvenimą ir gali nepasireikšti kūdikystės metu, todėl reikalingas reguliarus paciento stebėjimas⁽¹⁾. Nustatyta, jog dėl brachidaktilijos padidėja riešo kanalo sindromo rizika⁽¹³⁾.

4.2.4 Nutukimas

Tiek PHP1A, tiek PHP1B pacientams išsivysto ankstyvas nutukimas, maždaug pirmaisiais ar antraisiais gyvenimo metais⁽¹¹⁾. PHP1A vaikams būdingas sumažėjęs energijos sunaudojimas ramybės būsenoje, hiperfagijos simptomai, tačiau šie požymiai augant silpnėja, todėl suaugusiems nutukimas būna mažiau išreikštas⁽¹⁾. Dažna nutukimo komplikacija – miego apnėja – žymiai dažniau pasitaiko PHP1A tipo pacientams dėl būdingo AHO fenotipiškumo –

apvalaus veido, suplokštėjusio nosies tilto, maksiliarinės hipoplazijos⁽¹¹⁾. Keli patogeneziniai mechanizmai prisideda prie svorio augimo – nuo $G_s\alpha$ priklausomo melanokortino signalo kelio defektas, kuris, tikėtina, ir sukelia hiperfaginius simptomus bei sumažėjusį energijos išnaudojimą ramybės metu. Prie svorio augimo taip pat prisideda silpnesnė simpatinės nervų sistemos veikla, sumažėjusi lipolizė, augimo hormono rezistencija hipofizėje⁽¹¹⁾.

4.2.5 Metabolinis sindromas

Muniyappa ir kt., 2013-ų metų studijoje nustatyta, jog suaugę, turintys PHP1A, lyginant su sveika kontroline grupe, turi sumažėjusį jautrumą insulinui, sumažėjusią kasos β -ląstelių funkciją, aukštesnę alkio gliukozę ir gliukoto hemoglobino kiekį. PHP1A grupės lipidų profilis irgi šiek tiek skiriasi – rastas padidėjęs trigliceridų kiekis, tačiau bendro cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL), didelio tankio lipoproteinų (DTL) ir laisvųjų riebalų rūgščių kiekiai išlieka normalūs⁽²⁶⁾. Hipertenzijos paplitimas tarp sergančių PHP nėra gerai ištirtas ir pirmą kartą buvo nagrinėjamas Brickman ir kt., 1988-ais metais. Atlikto tyrimo rezultatai parodė, jog iš 46 tiriamųjų, sergančių PHP, 39% turėjo hipertenziją, kuri pasireiškė dažniau tarp asmenų, turinčių didelio laipsnio nutukimą. Visi tyrimo dalyviai, sirgę PHP, turėjo hipokalcemiją, tačiau studijai nepavyko atrasti ryšio tarp hipokalcemijos ir hipotiroidizmo su hipertenzija. Studijoje padaryta išvada, kad PHP hipertenzija yra susijusi su nutukimu, kuris yra dažnas klinikinis PHP požymis, tačiau lyginant hormonų profilius, PHP sukelta hipertenzija skiriasi nuo nutukimo sukeltos hipertenzijos bendrojoje populiacijoje⁽²⁷⁾.

4.2.6 Somatotropinio hormono deficitas

Didžioji dalis PHP1A pacientų yra žemo ūgio, nepaisant to, jog vaikystėje buvo normalaus ūgio. PHP1A tipo pacientai taip pat patiria greitą augimą kūdikystės metu. PHP1B tipo pacientų ūgis išlieka panašus į bendrosios populiacijos, kadangi rezistencija augimo hormono „releasing“ hormonui (AHRH) nebūdinga^(1,11,13,28). Manoma, jog PHP1A atveju, ankstyvą augimo sustojimą ir žemą ūgį suaugus lemia rezistentiškumas AHRH, ir dėl to atsirandantis STH deficitas⁽¹¹⁾.

4.2.7 Kognityvinės funkcijos

Kognityvinės funkcijos pažeidimas nustatomas 40-70% pacientų su PHP1A, o PHP1B pacientams toks pažeidimas nustatomas retai⁽¹¹⁾. Perez K. ir kt., 2017-ais metais atliktame perspektyviniame kohortiniame tyrime buvo siekiama sistemingai tirti vaikų, kuriems diagnozuotas PHP1A, kognicijos ir elgesio ypatumus. Tyrimu buvo siekiama išsiaiškinti, ar yra pastebimų intelekto koeficiento (IQ) balų ir vykdomųjų funkcijų skirtumų tarp vaikų, sergančių PHP1A, jų nepaveiktų brolių ar seserų, bei kontrolinės grupės. Be to, studijoje

buvo siekiama įvertinti dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimo (ADHD), prieštaraujančio nepaklusnumo sutrikimo (ODD) ir nerimo paplitimą, bei PHP1A pobūdį grupėje, lyginant su kontrolinėmis grupėmis. Kohortos studijos rezultatai parodė, kad vaikų, sergančių PHP1A, IQ balai buvo žymiai mažesni, lyginant su atitinkamomis kontrolinėmis grupėmis, nepaveiktais broliais ar seserimis. 25% PHP1A grupės IQ balas buvo mažesnis nei 70. Tai rodo ryškų pažinimo trūkumą, viršijantį 2 standartinius nuokrypius žemiau standartinio IQ vidurkio. Didžioji dauguma (93%) PHP1A grupės naudojo specialiojo ugdymo paslaugomis. Iš jų 36% lankė kalbos terapiją, 57% fizinę terapiją, o 43% ergoterapiją. Be to, PHP1A grupėje buvo stebimi vykdomosios funkcijos trūkumai ir didesnis elgesio problemų paplitimas, įskaitant ADHD, emocinių problemų ir nerimo dažnį. Lyginant visas tiriamąsias grupes, nebuvo pastebėtas didesnis ODD dažnis⁽²⁹⁾. Kita multicentrinė retrospektyvi studija, atlikta Miyakawa Y., ir kt., 2019-ais metais, siekė išanalizuoti vaikų, sergančių PHP1A, kalbos ir motorinių gebėjimų atsilikimą, vertindama 3 augimo etapus – pirmo reikšmingo žodžio ištarimą, pirmo reikšmingo sakinio iš dviejų ar daugiau žodžių ištarimą ir vaikščiojimą be pagalbos. Tyrimas parodė, jog PHP1A vaikų kalbos raida, lyginant su motorine, žymiai labiau vėluoja. Tačiau, sulyginus laiko tarpą nuo pirmo reikšmingo žodžio ištarimo iki pirmo reikšmingo sakinio iš dviejų ar daugiau žodžių ištarimo buvo pastebėta, jog PHP1A vaikų kalbos įgūdžiai jiems augant „pasiveja“ nesergančių vaikų kalbos gebėjimus⁽³⁰⁾. Neurologiniai ir neuropsichiatriniai simptomai gali būti siejami su $G_{s\alpha}$ funkcija ir įtaka smegenų formavimuisi, bei su kitais CNS pokyčiais, kaip Chiari 1 malformacija ar ilgais hipokalcemijos periodais⁽¹¹⁾.

4.2.8 Rezistentiškumas tirotropinui

PHP metu dažnai stebima įvairaus sunkumo rezistencija TSH. Manoma, jog dalinis tėvo alelio imprintingas GNAS gene gali sukelti dalinį TSH rezistentiškumą PHP1A pacientams. $G_{s\alpha}$ baltymas yra ypatingai svarbus TSH atsakui ir yra daugiausiai paveldimas iš motinos GNAS geno alelio. Tėvo alelis prie geno ekspresijos prisideda mažiau, jo transkriptai $G_{s\alpha}$ informacinėje ribonukleino rūgštyje (iRNR) sudaro nuo 25,9% iki 40,4%. Manoma, jog įvykus daliniam tėvo alelio imprintingui, sumažėja $G_{s\alpha}$ baltymo prieinamumas ir tai sukelia padidėjusį TSH kiekį gimus. TSH rezistentiškumas, lyginant su rezistentiškumu PTH, yra mažiau išreikštas ir atsiranda anksčiau⁽³¹⁾. PHP1A ir PHP1B pacientai neturi cirkuliuojančių antikūnių prieš skydliaukę, todėl jiems autoimuninis tiroiditas neišsivysto, nors ir TSH kiekis būna padidėjęs^(1,32). Pabrėžtina, jog TSH būna nedaug pakilęs, o serumo trijodtironino (T_3), tiroksino (T_4) kiekiai išlieka normalūs ar kiek sumažėję⁽³²⁾. PHP1B pacientams TSH kiekis

būna padidėjęs arba siekia viršutinę normos ribą, o PHP1A pacientų TSH kiekis beveik visada būna normalus arba vos sumažėjęs, o padidėjęs būna paprastai tik gimus⁽¹⁾.

4.2.9 Gonadų funkcijų pakitimai

PHP1A pacientų rezistentiškumas gonadotropiniams hormonams yra žymiai subtilesnis negu rezistencija TSH ar PTH. Liuteinizuojančio hormono (LH), bei folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) kiekiai paprastai nebūna padidėję⁽¹³⁾. Kliniškai, mergaitėms gali pasireikšti menstruacinio ciklo nereguliarumai (amenorėja, oligomenorėja), berniukams kriptorchizmas^(11,13). Pubertinis augimas prasideda įprastu laiku abiem lytim, tačiau sulėtėja Tanner III-IV stadijose⁽¹³⁾. PHP1B pacientų gonadinė funkcija išlieka nepakitus⁽¹¹⁾. Yra nustatyti nekomplikuoti sėkmingi nėštumai moterims su PHP1A ir AD-PHP1B⁽¹⁾.

1-oji lentelė apibendrina šį skyrių, palygindama įvairių autorių nurodomus PHP tipų skirtumus ir būdingus bruožus.

1 lentelė: įvairių literatūros šaltinių nurodomi PHP tipų skirtumai.

	PHP1A	PHP1B	PHP1C	PHPII
Molekulinis defektas	Heterozigotinė inaktyvuojanti mutacija GNAS gene ^(4,9,10,13,14) Retai dėl GNAS imprintingo defekto ⁽¹³⁾	Metiliavimo defektas ^(4,9,13,14) Mikrodelecijos (STX16 arba GNAS neuroendokrininiai me sekreciniame baltyme (NESP55) arba <i>antisense</i> transkripte (AS)) ^(6,13) GNAS regiono inversija ⁽¹³⁾	Nežinomas ^(4,10) <i>Nonsense</i> tipo mutacija GNAS gene ⁽¹²⁾ G _s α kodavimo inaktyvuojanti mutacija ^(4,6,9,14)	Nežinomas ^(4,10) Heterogeninis ⁽⁴⁾
Mutavusio alelio kilmė	Motininis alelis ^(4,6,9,13,14)	Motininis alelis ^(4,6,9,13)	Motininis alelis ^(6,9)	
Paveldimumas	Autosominis dominantis ⁽¹⁰⁾	Autosominis dominantis ^(5,10) Sporadinis ⁽⁵⁾	Nežinomas ⁽¹⁰⁾	Šeiminis ⁽¹⁰⁾ Sporadinis ⁽¹⁰⁾
Reakcija į egzogeninę PTH infuziją	↓ cAMP, ↓ fosfaturinis atsakas ^(4,6,9,10,14)	↓ cAMP, ↓ fosfaturinis atsakas ^(4,6,9,10,14)	↓ cAMP, ↓ fosfaturinis atsakas ^(4,6,9,10,14)	cAMP norma, ↓ fosfaturinis atsakas ^(4,10)
Eritrocitų G _s α	Sumažėjęs ^(4,6,9,10)	Normalus ^(4,6,9,10)	Normalus ^(4,6,9,10)	Normalus ^(4,10)

	PHP1A	PHP1B	PHP1C	PHPII
bioaktyvumas	(50% ↓ lyginant su sveika kontrole) ⁽⁴⁾	Retais atvejis gali būti sumažėjęs ^(1,11)		
Rezistencija hormonams	PTH, TSH ^(1,4,6,9,11,13,14) Gonadotropinams Kalcitoninui AHRH ^(1,6,9,13,14) Gliukagonui ⁽¹³⁾	PTH, TSH ^(1,4,6,9,11,13,14) TSH 30-100%, lengvos išraiškos ^(1,11,13) Kalcitoninui ⁽¹³⁾	PTH, TSH ^(4,6,9,14) Gonadotropinams Kalcitoninui AHRH ^(6,9,14)	PTH ⁽¹⁰⁾
AHO požymiai	Yra ^(4,6,9)	Rečiau, bet gali būti stebimi AHO požymiai, dažniausiai brachidaktilija ^(1,5,9,11) Nėra ^(4,6,8,10)	Yra ^(4,6,9)	Nėra ⁽¹⁰⁾
Nutukimas	Anksti prasidedantis ^(1,11) Sunkaus laipsnio ⁽¹³⁾	Anksti prasidedantis ^(1,11) Labiau suaugusiems ir mažiau išreikštas negu PHP1A ⁽¹³⁾	Nespecifinis simptomas ⁽¹⁾	
Brachidaktilija	70–80% ^(1,11)	15–33% ^(1,11)	Būdinga ⁽¹⁵⁾	
Augimas	Augimo greitis progresyviai lėtėja ⁽¹⁾ Kiek mažesnio gimimo svorio ⁽¹³⁾ Suaugę būna žemo ūgio ^(1,11)	Makrosomija ^(1,11) Suaugę būna standartinio ūgio ^(1,11)	Žemo ūgio ⁽¹⁵⁾	
Paspartėjęs kaulų amžius	70–80% ^(1,11)	15–33% ^(1,11)		
Ektopinės osifikacijos	30–60% ^(1,11) Būdingos paviršinės ⁽¹⁴⁾ , bet gali būti ir giluminės ⁽¹⁾	0–40% ^(1,11) Retos ⁽¹³⁾ Būdingos paviršinės ⁽¹⁴⁾	Būdingos paviršinės ⁽¹⁴⁾	
Neurologiniai simptomai	Smegenų kalcifikacijos ^(1,11)	Smegenų kalcifikacijos ^(1,11)		Tetaniniai traukuliai ⁽¹⁶⁾

	PHP1A	PHP1B	PHP1C	PHPII
	Neurokognityvinis sutrikimas ^(1,11,13)	Nėra kognityvinio sutrikimo ⁽¹³⁾		Mėšlungiai, rankų, kojų spazmai ⁽¹⁶⁾
Kiti simptomai	<p>Miego apnėja^(1,11,13)</p> <p>Sumažėjęs jautrumas insulinui, susilpnėjusi kasos β-ląstelių funkcija⁽¹⁾</p> <p>Katarakta, geltonosios dėmės degeneracija, nistagmas, anizokorija, regos nervo disko edema (papiledema), mikroftalmija.⁽²⁰⁾</p> <p>Dantų problemos (emalio hipoplazija, danties dygimo ir morfologijos pokyčiai)⁽²¹⁾</p>	<p>Dantų problemos (emalio hipoplazija, danties dygimo ir morfologijos pokyčiai)⁽²¹⁾</p> <p>Katarakta, geltonosios dėmės degeneracija, nistagmas, anizokorija, regos nervo disko edema (papiledema), mikroftalmija.⁽²⁰⁾</p>		<p>Dantų problemos⁽¹⁶⁾</p> <p>Katarakta⁽¹⁶⁾</p>

Šaltinis: sudaryta autorės remiantis įvairiais autoriais

4.3 Diagnozė

Net tarp individų, turinčių tą pačią geno mutaciją, liga gali pasireikšti varijuojančiu sunkumu, todėl diagnozė turėtų būti paremta klinikiniais simptomais ir biocheminiais rezultatais, o kartais ir šeimine anamneze^(1,11). Visų pirma, diagnozės nustatymą ir tolimesnę ligos priežiūrą turėtų atlikti multidisciplininė specialistų komanda⁽¹⁾. 25-OH vitamino D (kalcifediolio) ir magnio kiekiai turi būti normos ribose, siekiant užtikrinti tiksliausius rezultatus.⁽¹³⁾

Norint diagnozuoti AHO, rekomenduojama remtis didžiaisiais klinikinių požymių kriterijais: E tipo brachidaktilija, žemu tiriamojo asmens ūgiu suaugus, lyginant su sveiku nepaveiktu tėvu, bei pagalbiniais kriterijais: kresnas sudėjimas, apvalus veidas (jei įmanoma, lyginant su broliais ar seserimis ir atsižvelgiant į nutukimo laipsnį), ektopinės osifikacijos (dažniausiai subkutaninės)⁽¹⁾.

Naujausioje literatūroje ekspertai pabrėžia, jog diagnozuojant PHP, rekomenduojama remtis didžiaisiais biocheminiais kriterijais: PTH rezistentiškumas ir / arba ektopinis kaulėjimas (dažniausiai subkutaninis, tačiau galimos ir gilesnės osifikacijos⁽¹⁾) ir / arba ankstyvas nutukimas (iki 2 metų amžiaus), susijęs su TSH rezistencija, ir / arba vien AHO požymiais^(1,11). Be išvardintų požymių, galima remtis pagalbiniais, mažaisiais kriterijais: nepaaiškinamas pirminis hipotirodizmas, hiperkalcitoninemia, hipogonadizmas, augimo hormono deficitas, kognityvinių funkcijų sutrikimas, klausos sutrikimas, kraniosinostozė, dantų ankilozė, oligodontija, katarakta (su ar be CNS kalcifikacijomis), miego apnėja, ausų infekcijos, astma ir / arba sulėtėjęs vaisiaus augimas.

Kliniškai įtarūs PHP, ypač svarbi yra molekulinė diagnostika ir genetinis ištyrimas, kurie patvirtintų diagnozę ir nustatytų PHP tipą. Dėl pažengusios genetinės diagnostikos, vis rečiau diagnozei patvirtinti atliekama egzogeninė PTH injekcija ar $G_s\alpha$ bioaktyvumo tyrimai^(1,11). Molekulinė diagnostika taip pat turi savo trūkumų, pavyzdžiui, GNAS egzonas 1 turi didelį kiekį guanino ir citozino, todėl polimerazės grandininė reakcija (PGR) gali būti netinkamas metodas analizuoti šiai sričiai. Molekuliai genetiniai tyrimo metodai kaip Sanger sekoskaita ar naujos kartos sekoskaita ne visada gali aptikti mikrodelecijas viename ar keliuose GNAS egzonuose, tokiu atveju tinkamesnis metodas būtų sudėtinė liguojamų zondų amplifikacija (angl. *Multiplex ligation-dependent probe amplification*), kuri gali įvertinti abiejų tėvų alelius⁽³³⁾.

4.4 Ligos valdymas ir gydymas

Įtariant PHP, geriausia pradėti nuo 3 metų stebėti augimą, ūgį, skeleto brendimą, STH ir AHRH kiekius, kadangi kaulų epifizės gali pradėti susilieti anksti^(1,11,13). Taip pat rekomenduojama vaikams kas 3-6 mėnesius tikrinti PTH, kalcifediolio, kalcio ir fosforo koncentracijas. Suaugusiems patikrinimas rekomenduojamas kasmet. Simptominiams pacientams, vaikams ar paaugliams aktyvaus augimo šuolio metu, pacientams nėštumo ar žindymo metu monitoravimas turėtų vykti dažniau⁽¹¹⁾.

PTH rezistencijos valdymas

Rekomenduojama pakilusį PTH kiekį gydyti aktyvia vitamino D forma (kalcitrioliu) *per os* 2 kartus per dieną su ar be kalcio papildais. Kalcitriolis gali būti duodamas skysta forma, ypač jei yra poreikis titruoti dozę tiksliai arba jei yra problemų praryjant kapsules⁽¹³⁾. Sprendimas pridėti kalcio papildus priimamas atsižvelgiant į paciento serumo kalcio kiekį ir suvartojamą kalcį su maistu^(11,13,18). Serumo kalcio koncentracija turėtų būti žemesnėje normos riboje.⁽³³⁾

PTH neturėtų būti padidėjęs daugiau nei 2 kartus viršutinės normos ribos, siekiant išvengti nepageidaujamų pokyčių skeleto mineralizacijai, rezorbcijai, ar augimo plokštelei, bei rizikai pasireikšti tretiniam hiperparatiroidizmui^(13,18). Neary, ir kt., 2012-ų metų studija rekomenduoja atsiradus tretiniam hiperparatiroidizmui šalinti liaukas chirurginiais metodais, bei pooperaciniu laikotarpiu atidžiai kontroliuoti PTH rezistenciją *per os* kalciumu ir vitamino D terapija⁽¹⁸⁾. Jeigu PTH kiekis yra dvigubai didesnis negu viršutinė normos riba, gydymas aktyviais vitamino D analogais turėtų būti apsvarstytas⁽¹¹⁾. Esant žemam PTH kiekiui, gali pasireikšti hiperkalciurija, tačiau tai nėra labai pavojinga būklė PHP atveju, kadangi kalcis vis dar reabsorbuojamas distaliniuose kanalėliuose⁽¹³⁾. Išliekant aukštam fosforo kiekiui, rekomenduojama vengti maisto produktų, turinčių daug fosforo (pvz.: mėsos, pieno produktų)⁽¹³⁾, o esant ypač didelei hiperfosfatemijai, rekomenduojama skirti fosforo rišiklius, pavyzdžiui, CaCO₃⁽³³⁾. Inkstų akmenys retai pasitaiko PHP, tačiau kreatinino ir kalcio ekskrecija šlapime turėtų būti tikrinama kasmet, o hiperkalciurijos metu ne tik dažniau tikrinama, bet taip pat panaudojamos ir instrumentinės inkstų vaizdinimo priemonės^(11,13).

Hipotirozės kontroliavimas

TSH pakilimas yra pirmas požymis, jog vystosi hipotirozė, nors laisvo tiroksino kiekis gali būti žemas ar normalus. Hipotirozei gydyti skiriamas levotiroksinas⁽¹⁾. Gydymo tikslas yra palaikyti TSH ir laisvo tiroksino kiekius normos ribose. Skydliaukė turėtų būti tikrinama kas 3 mėnesius augantiems vaikams, po to galima ilginti laiką tarp patikrų⁽¹³⁾.

Ektopinė osifikacija

Atradus ektopinį kaulėjimą, reiktų atlikti biocheminius tyrimus, siekiant nustatyti PTH ar TSH rezistentiškumą. Odos biopsija nėra rekomenduojama, nebent neaiškiais atvejais. Tolimesnių vizitų metu šie paviršiniai kauliniai dariniai turėtų būti stebimi, vertinamas jų poveikis sąnariams, judėjimui, ypač pacientui sulaukus augimo šuolio. Kompiuterinė tomografija ar magnetinio rezonanso tomografija turėtų būti atliekamos tik tais atvejais, kuomet pacientas patiria skausmą dėl ektopinio kaulo formavimosi, ar dėl jų yra įtariamas pavojus vidaus organams, arba kuomet svarstoma apie chirurginį pašalinimą^(1,11). Svarbiausia komplikacijų prevencija dėl ektopinio kaulėjimo, yra fizinė terapija ir atidi, bei kruopšti odos priežiūra^(1,11). Jeigu kaulėjimas apima sąnarius, jų negalima imobilizuoti, siekiant išvengti ankilozės. Net ir pašalinus, osifikacijos dažnai sugrįžta ir būna didesnės, todėl chirurginis kaulinio darinio pašalinimas rekomenduojamas tik tais atvejais, kuomet ektopinis kaulas yra paviršiuje ar sukelia skausmą, apunkina mobilumą. Kitų priemonių (bifosfonatų, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, steroidų) nauda ir veiksmingumas gydant ektopinį kaulėjimą nėra įrodytas^(1,11,13).

Brachidaktilija

Kadangi brachidaktilija išsivysto per ilgą laiką ir dažnai vaikams gali būti nepastebima, rekomenduojama reguliariai atlikti radiologinę ir klinikinę rankų bei kojų patikrą, pradedant ankstyva vaikyste⁽¹¹⁾. Atsiradus brachidaktilijai, rekomenduojama fizinė terapija, ergoterapija, ortopedinės intervencijos⁽¹³⁾.

Somatotropinio hormono deficitas

Pacientai, kurie gimė mažo svorio ir nespėjo pasivyti bendros populiacijos ūgio procentilės, arba tie, kurie turi augimo hormono deficitą, turėtų būti kuo greičiau gydomi rekombinantiniu žmogaus augimo hormonu (rhGH)⁽¹¹⁾. Standartinė pradedamoji dozė rhGH yra 0.3mg/kg/sav., padalinta į 7 dalis ir vartojama kasdien. rhGH titravimas priklauso nuo į insuliną panašaus augimo faktoriaus arba somatomedino C (IGF-1) kiekio ir paciento augimo greičio, kurie turėtų būti tikrinamas kas 3-4 mėnesius⁽¹³⁾. Jeigu pacientas yra nutukęs ir / arba knarkia, reiktų atlikti ausų, nosies ir gerklės tyrimus, bei polisomnografiją, siekiant nuspręsti, ar verta atlikti tonsilektomiją ar adenoidektomiją prieš pradedant gydymą rhGH, kadangi toks gydymas gali sukelti tonzilių ir adenoidų hipertrofiją⁽¹³⁾.

Nutukimas ir metabolinis sindromas

Ankstyvas nutukimas, paprastai atsirandantis pirmaisiais dviem gyvenimo metais, yra pirmasis ir dažnai vienintelis simptomas iki kol diagnozė nustatoma paauglystės metu ar suaugus⁽¹¹⁾. Dieta ir fizinis aktyvumas gali padėti, tačiau pacientams paprastai būdingas sumažėjęs energijos sunaudojimas ramybės būsenoje, todėl nutukimą sunku kontroliuoti^(1,13). Rekomenduojamas reguliarus alkio gliukozės, gliukuoto hemoglobino stebėjimas dėl disglukemijos ar metabolinio sindromo⁽¹³⁾. Pacientai su PHP turėtų būti stebimi dėl knarkimo, mieguistumo dienos metu, dėmesingumo sutrikimo, aptikus tokius požymius, rekomenduojama polisomnografija⁽¹¹⁾.

Kitų simptomų kontrolė

Jeigu mergaitėms pasireiškia amenorėja ar oligomenorėja, galimas gydymas estrogenais, tačiau reikia atsižvelgti ir vertinti giliųjų venų trombozės riziką⁽¹³⁾.

Didžiąją dalį pacientų, turinčių kognityvinių ar neurologinių problemų, rekomenduojama galvos kompiuterinė tomografija, specialios mokymo priemonės, kalbos, fizinė terapija, bei ergoterapija^(11,13,29).

Rekomenduojama reguliari oftalmologinė apžiūra siekiant diagnozuoti ir valdyti kataraktą⁽¹¹⁾. Kas 6-12 mėnesius tikrintis dantis, ypač vaikystės metu⁽¹¹⁾.

5. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

26 metų moteriai nuo gimimo nustatyta hipotirozė ir *Albright* paveldima osteodistrofija. Pseudohipoparatirozės diagnozė nustatyta 5 metų amžiaus. Šiuo metu skundžiasi dešinio riešo skausmu, nevaisingumu (daugiau nei 3 metus negali pastoti), galūnių šalimu.

Anamnezė

Žinoma, jog anksčiau pacientei buvo atliktas molekulinis GNAS geno tyrimas, tačiau geno mutacijų nebuvo nustatyta.

Iš gyvenimo anamnezės žinome, jog pacientė gimė I nėštumo ir gimdymo. Motina sunkiai pastojo, sirgo kiaušidžių policistoze, nėštumo metu grėسė persileidimas. Pacientė gimė 38 sav., gimdymas buvo skatintas, gimė natūraliais takais 3,2 kg, 50 cm ūgio, Apgar 8-9, galvoje buvo stebėta didelė hematoma, paryškėjusi gelta.

Postnataliniame laikotarpyje mažai verkė. Vaikystėje neturėjo sotumo jausmo, dėl to priaugo daug svorio. Pacientės psichomotorinė raida vėlavo, sėdėti pradėjo 9 mėn., vaikščioti nuo 3 metų, kalbėti pradėjo laiku. Elgesio problemų pacientė neturėjusi, tačiau mokslai sekėsi sunkiai, mokėsi pagal specialią programą.

Pacientei buvo nustatytas strabizmas, trumparegystė, dėl strabizmo atlikta operacija.

Menarchės pradžios nežino, tačiau menstruacijos ilgą laiką buvo nereguliarios.

Iš pacientės šeiminės anamnezės sužinome, jog brolis sveikas, mama ir teta serga hipotiroze, o senelis hipertiroze.

Objektyvūs duomenys

Apžiūrint pacientę stebimas hipersteninis kūno sudėjimas, ūgis 155 cm, svoris 78 kg, KMI 32 kg/m² (I* nutukimas). Veidas apvalus, kaklas trumpas. Apžiūrint dantis matoma apatinių kandžių diastema, hipodontija (dantys buvo ištraukti), bei keletas karieso paveiktų dantų.

Pacientės krūtinė plati, pažastų srityse stebimos akantozės. Ant dešinio riešo ir žasto matomi kalcinatai. Kiek riboti aktyvūs, bei pasyvūs judesiai dešinio riešo sąnario srityje, matomi randiniai pakitimai. Tarp I-II kojos pirštų platus tarpas. Arterinis kraujo spaudimas 120/80 mm/Hg, širdies susitraukimų dažnis 72k./min., širdies veikla ritmiška. Pėdų rentgenologiniame tyrime matoma, jog kairės pėdos IV ir V padikauliai storesni nei priešingos pusės. Dešinės pėdos II piršto pamatiniame pirštakaulyje matoma kaulinė išauga – egzostozė/osteochondroma.

2-a lentelė nurodo svarbiausius pacientės laboratorinius duomenis. Dėmesį reiktų atkreipti į PTH kiekį, kuris tyrimo metu yra žemiausias per visą gydymo eigą (detalesnis PTH kitimas nurodomas 1-oje diagramoje, kurioje matoma, jog ilgą laiką PTH viršijo maksimalią rekomenduojamą ribą). Laboratorijos rezultatai taip pat rodo tinkamą hipotirozės kontrolę -

TSH kiekis normos riboje, o laisvo tiroksino kiekis nežymiai pakilęs virš normos ribos. 2-a diagrama detaliau parodo, kaip kito TSH kiekis gydymo metu, joje matoma, jog TSH kiekis palaikomas normos ribose su TSH tendencija būti ties aukštesne normos riba.

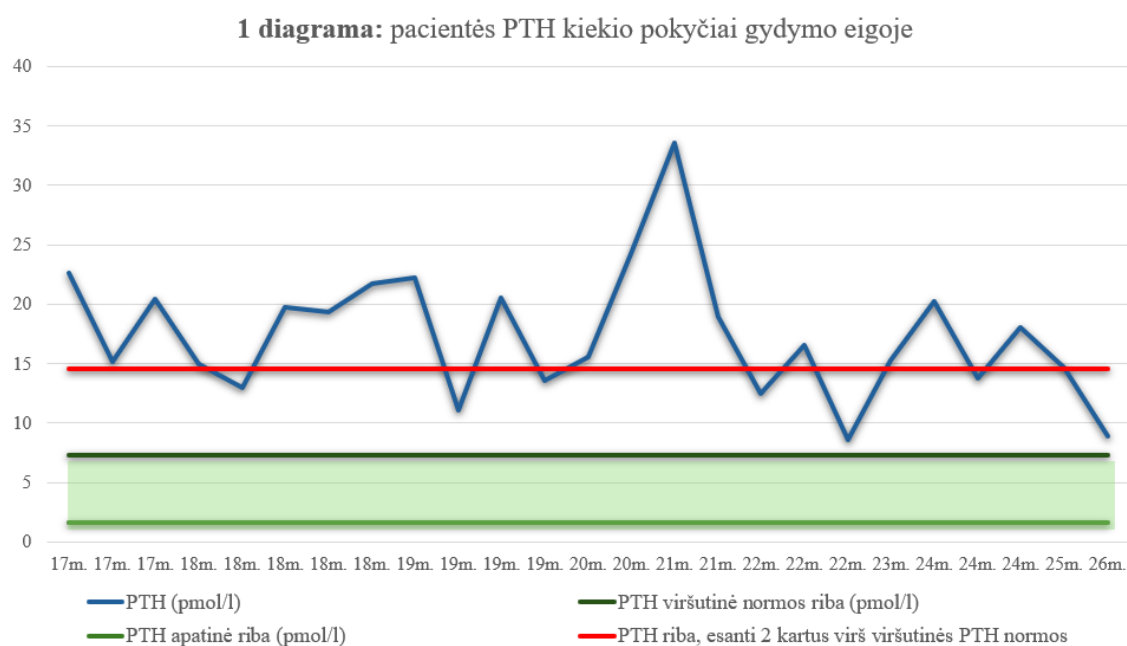
2 lentelė: svarbiausi pacientės laboratoriniai rodikliai

	Tyrimas	Rezultatas	Norma
Serumas	PTH (pmol/l) serumas	8,85	1,6-7,3
	TSH (mU/l) serumas	1,145	0,4-4,0
	Jonizuotas Ca (mmol/l) serumas	1,18	1,05-1,30
	P (mmol/l) serumas	1,28	0,74-1,52
	Glu (mmol/l)serumas	4,5	4,2-6,1
	LT4 (pmol/l)	22,82	9,0-19,0
	FSH (U/l)*	10,6	folikulinė ciklo fazė 3–12 U/l ciklo viduryje 5–35 U/l liuteininė fazė 2–10 U/l
	LH (U/l)*	9,6	folikulinė ciklo fazė 1,6–10,2 U/l ciklo viduryje 7,4–65 U/l liuteininė fazė 0,9–14 U/l
Šlapimas	Ca (mmol/l) šlapimas	1,7	
	Ca (mmol/24h) šlapimas	2,635	2,5-7,5
	Diurezė (ml) šlapimas	1550	

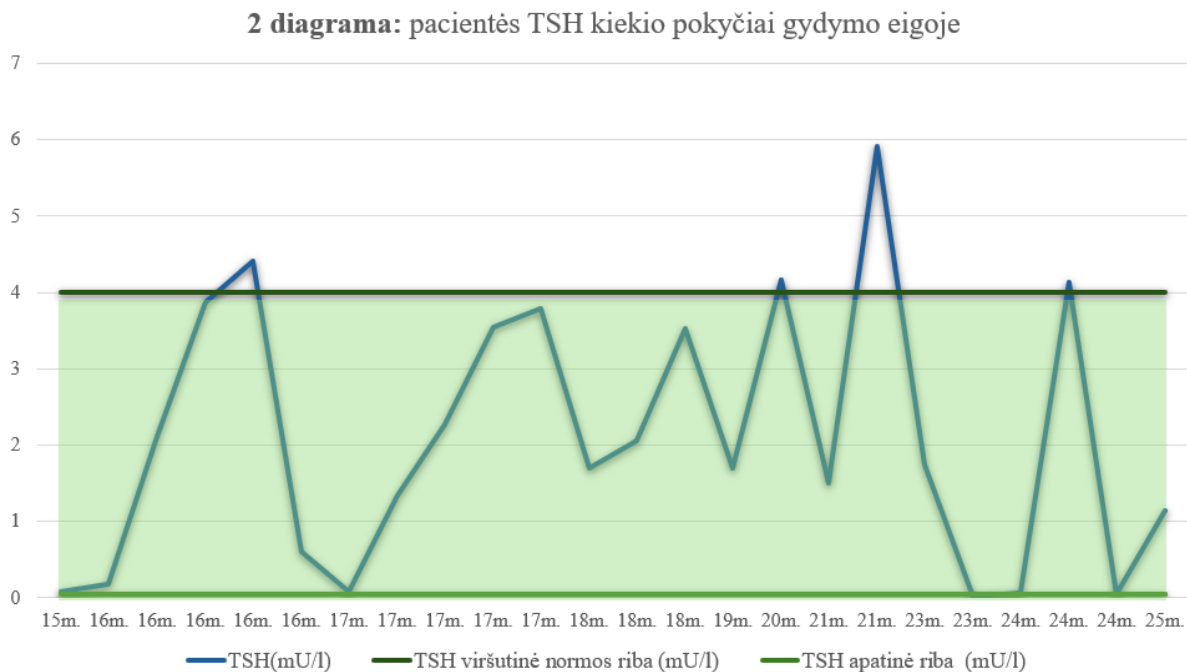
PTH – parathormonas, TSH – tiotropinas, Ca – kalcis, P – fosforas, Glu – gliukozė, LT4 – tiroksinas, FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas, LH - liuteinizuojantis hormonas.

*Nedokumentuota, kurio ciklo metu atliktas tyrimas.

1 diagrama: pacientės PTH kiekio pokyčiai gydymo eigoje.



2 diagrama: pacientės TSH kiekio pokyčiai gydymo eigoje.



Gydymas

Pacientė vartoja alfacalcidolį 1 μ /d., vitaminą D 1000TV x 1k./d., levotiroksiną 100 μ /125 μ /d. pakaitomis (100 μ /d. 4d./sav., 125 μ /d. 3d./sav.), metforminą 850mg x 2k./d. Anksčiau vartojo kalcio papildus, tačiau vartojimą nutraukė dėl hiperkalciurijos, vėliau bandyta vėl pridėti kalcio ir vitamino D3 (cholecalciferolio) papildus, tačiau vartojimą taip pat teko nutraukti dėl pykinimo, skausmo epigastriumo srityje. Reguliariai vartodavo dydrogesteroną arba etinylestradiolą/drospironą, tačiau susiregulius menstruacijoms vartojimas buvo nutrauktas.

Dėl riešo skausmo ir mobilumo sumažėjimo pacientė buvo nukreipta ortopedinei konsultacijai, numatoma riešo operacija.

Dėl nevaisingumo pacientė buvo stebima ginekologų, bei nusiųsta į vaisingumo kliniką, kurioje bandyta pastoti medikamentų pagalba (vartojo letrozolį ir chorioninį alfa gonadotropiną), tačiau tam nepavykus, nuspręsta atlikti *in vitro* fertilizaciją.

Siekiant patvirtinti genetinę diagnozę ir išsiaiškinti ligos paveldimumą buvo atliktas viso egzomo sekoskaitos tyrimas Sanger metodu, kapiliarine elektroforeze, tačiau patogeninių genomo variantų nebuvo rasta, patvirtinta tik *Albright* paveldimos osteodistrofijos diagnozė.

6. APTARIMAS

Pristatytas atvejis yra unikalus tuo, jog pacientės simptomai ir jų eiga sutampa su literatūroje aprašomais PHP pasireiškimais, tačiau, tiriant genetiškai, nustatyti tikslaus PHP tipo nepavyko.

Pacientei patvirtinta AHO ir kliniškai tai taip pat yra matoma – pacientė atitinka vieną iš literatūroje nurodomų didžiųjų kriterijų – žemas ūgis lyginant su sveikais tėvais, bei pagalbinius arba mažuosius kriterijus – apvalus veidas, ant riešo, bei žasto susiformavusios ektopinės osifikacijos. Pacientė taip pat turi simptomus, kurie neįeina į diagnostikos kriterijus, bet yra būdingi AHO, tai būtų matomi dantų pokyčiai – hipodontija, apatinių kandžių diastema, kariesas, anksti prasidėjęs nutukimas, bei vaikystės metu stebėtas psichomotorinės raidos atsilikimas. Įdomu tai, jog pacientė neturi brachidaktilijos, kuri literatūroje nurodoma kaip dažnas AHO požymis ir ypač dažnai matoma PHP1A tipe, bei kiek rečiau 1B ir 1C tipuose. Brachidaktilija taip pat naudojama kaip vienas iš didžiųjų kriterijų siekiant kliniškai diagnozuoti AHO. AHO ligai dažniau stebima E tipo brachidaktilija, kuriai būdingas ne tik delnakaulių, bet ir padikaulių sutrumpėjimas, dažniausiai stebimas III-IV pirštuose, o vieninteliai rentgenologiškai nustatyti pacientės kauliniai pakitimai yra vienos kojos IV-V padikaulių sustorėjimas – sutampa pokyčių lokalizacija, bet ne pats pokytis. Svarbu paminėti, jog AHO apima tik fenotipinius požymius, o pacientei yra ryški PTH rezistencija, kuri yra kertinis PHP simptomas, todėl vien AHO diagnozė negalėtų paaiškinti visų pacientės simptomų, kadangi į AHO neįeina rezistencija PTH, TSH, lytiniams, bei kitiems hormonams. Genetinis ligos tipo nustatymas nėra PHP diagnozės kriterijus, tačiau šiuo atveju viso egzomo sekoskaitos tyrimas Sanger metodu buvo reikalingas siekiant ne tik vėl pabandyti nustatyti PHP tipą, bet ir sužinoti ligos paveldimumą, kadangi pacientė norėjo susilaukti vaikų. Kaip ir minima literatūroje, nėra vieno genetinio metodo, tinkančio visoms mutacijoms nustatyti. Pavyzdžiui, šiuo atveju naudotas Sanger metodas turi trūkumą, jog ne visada gali nustatyti mikrodelecijas, kurios yra viena iš galimų molekulinų defektų PHP1B tipui pasireikšti. Negalėjimas pastoti sergant PHP yra aprašytas literatūroje, kadangi PHP sukeliančios epigenetinės ir genetinės mutacijos sutrikdo $G_s\alpha$ baltymo funkciją, o tai lemia ląstelių negebėjimą atsakyti į hormoninius signalus, šiuo atveju – į lytinius (LH, FSH) hormonus. Nors yra literatūroje aprašyti sėkmingo pastojimo atvejai, dažnai moterim prireikia pagalbinių priemonių – vaistų ar pagalbinių reprodukcinių technologijų.

Bene svarbiausias gydymo tikslas yra PTH kiekio palaikymas žemiau 2 kartus viršutinės normos ribos. Tai daroma gydant kalcitrioliu – aktyvia vitamino D forma. Žiūrint į 1-ą

diagramą, matoma, jog pacientės PTH kiekis labai dažnai viršija maksimalią rekomenduojamą ribą, o tai, remiantis gydymo rekomendacijomis, jau reikalauja gydymo vitamino D analogais, kaip pavyzdžiui pacientės vartojamu alfacalcidoliu. Be vitamino D analogų, rekomenduojama pridėti kalcio papildus, tai padėtų efektyviau mažinti PTH kiekį. Pacientei buvo bandyta kelis kartus skirti kalcio papildus, tačiau ji prastai juos toleravo, pasireiškėdavo pykinimas, epigastriumo skausmai, hiperkalciurija. Kalcio papildų netoleravimas galėtų paaiškinti, kodėl nepavyksta palaikyti PTH kiekio žemiau rekomenduojamos ribos, tokiu atveju bandoma gauti papildomo kalcio iš maisto, pavyzdžiui, pieno produktų ar lapinių daržovių. Ilgai išliekantis aukštas PTH gali turėti neigiamų pasekmių. Anot literatūros, gali būti paveikta skeleto mineralizacija, rezorbcija, bei vėliau gyvenime išsivystyti tretinis hiperparatiroidizmas. Nors pacientė ir netoleruoja kalcio papildų, jos serumo kalcio kiekis stabiliai išlieka ties žemesne normos riba, kaip ir siūlo rekomendacijos, o fosforo kiekis – ties viršutine riba. Rekomenduojama stebėti fosforo kiekį, kadangi jo didėjimas gali sukelti hipokalcemiją, skatinti netirpaus kalcio fosfato susidarymą, kuris gali nusėsti smegenyse ar akių lęšiuje.

Siekiant kontroliuoti hipotirozę, kuri atsiranda dėl TSH rezistencijos, pacientė vartoja levotiroksiną, 2-oje diagramoje matome, jog TSH kiekis beveik visą laiką išlieka normos ribose, labiau ties viršutine riba, kuri labiau būtų būdinga PHP1B tipui. Pacientės hipotirozė yra sėkmingai kontroliuojama levotiroksinu ir pasiekta medikamentinė eutirozė.

Ektopinės osifikacijos yra labai būdingos AHO ir PHP1A, bei kiek rečiau 1B ir 1C tipams. Jos nepriklauso nuo serumo kalcio ar fosforo kiekio, kadangi jų susidarymo mechanizmas glūdi ląstelių diferenciacijos stadijoje. Pacientė turi šias osifikacijas ant riešo ir žasto, jos riboja riešo mobilumą ir sukelia skausmą. Šiuo metu nėra specifinio medikamentinio gydymo ektopinėms osifikacijoms, todėl literatūroje rekomenduojamas vienintelis būdas – chirurginis pašalinimas. Svarbu žinoti, jog chirurginis osifikacijų šalinimas gali sukelti priešingą efektą – osifikacijos gali ne tik sugrįžti, bet ir tapti didesnėmis, todėl rekomenduojama chirurginių veiksmų imtis tik kai jaučiamas didelis diskomfortas ar skausmas, yra paveikiamas mobilumas ar, esant giluminėms osifikacijoms, gresia pavojus vidaus organams. Pacientės atveju, buvo priimtas sprendimas operuoti riešą.

Ankstyvas svorio augimas taip pat yra dažna problema sergantiems PHP. Griežta dieta ir reguliarus fizinis aktyvumas gali padėti, tačiau ne visada yra veiksmingi, kadangi PHP mažina energijos sunaudojimą ramybės būsenoje ir, ypač jauname amžiuje, skatina hiperfagiją. Tokius simptomus jautė ir pacientė, anot jos mamos, vaikystėje ji priaugo daug svorio, retai jautė sotumo jausmą pavalgis. Pacientei kontroliuoti svorį taip pat apsunkina

metabolinis sindromas, angliavandenių toleravimo sutrikimas. Žinoma, jog PHP metu mažėja ne tik kasos β -ląstelių funkcija, bet ir jautrumas insulinui, dažniau aptinkama aukštesnė alkio gliukozė.

7. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

7.1 Išvados

- Pseudohipoparatirozė yra reta ir nevisiškai suprasta endokrininė liga, todėl norint tobulinti diagnostikos ir gydymo strategijas, būtina atlikti tolesnes studijas, ypač susijusias su mažiau ištirtais simptomais, kaip hipertenzija ar metabolinis sindromas.
- Ligos simptomai pasireiškia ne iš karto, o vystosi palaipsniui nuo kūdikystės iki suaugusio amžiaus. Rutininės medicininės patikros yra būtinos siekiant ne tik laiku diagnozuoti ligą, bet ir anksti paskirti tinkamą gydymą.
- Pseudohipoparatirozė gali pasireikšti ne tik skirtingais simptomais, bet gali įvairuoti ir simptomų sunkumas tarp atskirų asmenų, net ir tarp turinčių tą patį genetinį pažeidimą. Tokie simptomai kaip traukuliai, kognityvinis atsilikimas ar mobilumo sutrikimas gali rimtai paveikti žmogaus gyvenimo kokybę.
- Pseudohipoparatirozė skirstoma į kelis tipus, kuriems būdingos skirtingos genetinės mutacijos, paveldėjimo tipai ir atsparumas hormonams. 1A ir 1B pseudohipoparatirozės tipai yra gana gerai suprasti, o 1C ir II tipai yra mažiau ištirti.
- Pseudohipoparatirozė nėra išgydoma liga, taikomas tik simptominis gydymas. Multidisciplininė komanda yra būtina siekiant kontroliuoti pseudohipoparatirozės simptomus.
- Genetiniai tyrimai pseudohipoparatirozės atveju yra sudėtingi, brangūs ir ne visada duoda rezultatus, tačiau atlieka labai svarbų vaidmenį nustatant konkretų ligos tipą ir yra nepakeičiami sergantiems asmenims, planuojantiems šeimą.

7.2 Pasiūlymai

- Kas 3-6 mėnesius atlikti profilaktines patikras, jų metu matuoti PTH, TSH, gliukozę, kalcio ir fosforo kiekius serume, bei kalcio kiekį šlapime. Atsiradus didelei hiperfosfatemijai, skirti CaCO_3 ar kitų fosforo rišiklių. Jei išlieka hiperkalciurija, atlikti inkstų echoskopiją ar kompiuterinę tomografiją dėl inkstų akmenų.
- Tęsti alfakalcidolio vartojimą, bandyti įvairių formų (pvz.: skystos) ar skirtingų gamintojų kalcio papildus, tačiau jeigu netoleravimas vis tiek išlieka, nutraukti kalcio

papildų vartojimą, didinti gaunamo kalcio kiekį su maistu, pvz.: lapinėmis daržovėmis ar pieno produktais.

- Po riešo operacijos stebėti, ar kaulinis darinys neatsirado vėl, skirti fizioterapiją dėl riešo mobilumo, esant skausmui paskirti nesteroidinių vaistų nuo uždegimo.
- Pakartoti genetinius tyrimus, orientuotis į metodus, galinčius aptikti mikrodelecijas GNAS egzonuose, kaip sudėtinė liguojamų zondų amplifikacija.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, De Sanctis L, Thiele S, Usardi A, ir kt. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 m. rugpjūčio;14(8):476–500.
2. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, ir kt. Prevalence of Idiopathic Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol* [Prieiga per internetą]. 10(1). Adresas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10695258/>
3. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism – epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 m. birželio;84(6):904–11.
4. Wilson LC, Hall CM. Albright’s Hereditary Osteodystrophy and Pseudohypoparathyroidism. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002 m.;06(4):273–84.
5. Jüppner H. Molecular Definition of Pseudohypoparathyroidism Variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 m. gegužės 13 d.;106(6):1541–52.
6. Turan S, Bastepe M. GNAS Spectrum of Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2015 m. birželio;13(3):146–58.
7. Bajrami E, Spiroski M. Genomic Imprinting. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016 m. vasario 4 d.;4(1):181–4.
8. Jüppner H, Bastepe M. Different Mutations Within or Upstream of the GNAS Locus Cause Distinct Forms of Pseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Prieiga per internetą]. 2006 m. sausio [žiūrėta 2024 m. vasario 20 d.];19(Supplement). Adresas: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2006.19.S2.641/html>
9. Turan S. Current Nomenclature of Pseudohypoparathyroidism: Inactivating Parathyroid Hormone/Parathyroid Hormone-Related Protein Signaling Disorder. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 m. sausio 15 d.;58–68.
10. Levine MA. Clinical Spectrum and Pathogenesis of Pseudohypoparathyroidism.
11. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Ahmed SF, ir kt. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Pseudohypoparathyroidism and Related Disorders: An Updated Practical Tool for Physicians and Patients. *Horm Res Paediatr*. 2020 m.;93(3):182–96.
12. Linglart A, Carel JC, Garabédian M, Lé T, Mallet E, Kottler ML. GNAS1 Lesions in Pseudohypoparathyroidism Ia and Ic: Genotype Phenotype Relationship and Evidence of the Maternal Transmission of the Hormonal Resistance.
13. Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Pediatr*. 2019 m. rugpjūčio;31(4):537–49.
14. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 m. spalio 1 d.;96(10):3020–30.

15. Ucciferro P, Anastasopoulou C. Pseudohypoparathyroidism. StatPearls [Internet] [Prieiga per internetą]. StatPearls Publishing; 2023 [žiūrėta 2024 m. balandžio 3 d.]. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547709/>
16. Mantovani G. Orphanet: Pseudohypoparathyroidism type 2 [Prieiga per internetą]. 2014 [žiūrėta 2024 m. balandžio 3 d.]. Adresas: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/94090#menu>
17. Usardi A, Mamoune A, Nattes E, Carel JC, Rothenbuhler A, Linglart A. Progressive Development of PTH Resistance in Patients With Inactivating Mutations on the Maternal Allele of GNAS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 m. birželio 1 d.;102(6):1844–50.
18. Neary NM, El-Maouche D, Hopkins R, Libutti SK, Moses AM, Weinstein LS. Development and Treatment of Tertiary Hyperparathyroidism in Patients with Pseudohypoparathyroidism Type 1B. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 m. rugsėjo 1 d.;97(9):3025–30.
19. Monfrini E, Arienti F, Rinchetti P, Lotti F, Riboldi GM. Brain Calcifications: Genetic, Molecular, and Clinical Aspects. *Int J Mol Sci.* 2023 m. gegužės 19 d.;24(10):8995.
20. Grajewski RS, Koch KR, Koch HR, Ciotu IM, Cursiefen C, Heindl LM. Cataract in pseudohypoparathyroidism. *J Cataract Refract Surg.* 2016 m. liepos;42(7):1094–6.
21. Hejlesen J, Underbjerg L, Gjørup H, Bloch-Zupan A, Sikjaer T, Rejnmark L, ir kt. Dental Findings in Patients With Non-surgical Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism: A Systematic Review. *Front Physiol.* 2018 m. birželio 19 d.;9:701.
22. Ritchie GM. Dental manifestations of pseudohypoparathyroidism. *Arch Dis Child.* 1965 m. spalio 1 d.;40(213):565–72.
23. Pignolo RJ, Xu M, Russell E, Richardson A, Kaplan J, Billings PC, ir kt. Heterozygous inactivation of *Gnas* in adipose-derived mesenchymal progenitor cells enhances osteoblast differentiation and promotes heterotopic ossification. *J Bone Miner Res.* 2011 m. lapkričio 1 d.;26(11):2647–55.
24. Temtamy SA, Aglan MS. Brachydactyly. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 m. gruodžio;3(1):15.
25. De Sanctis L, Vai S, Andreo MR, Romagnolo D, Silvestro L, Sanctis CD. Brachydactyly in 14 Genetically Characterized Pseudohypoparathyroidism Type Ia Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 m. balandžio;89(4):1650–5.
26. Muniyappa R, Warren MA, Zhao X, Aney SC, Courville AB, Chen KY, ir kt. Reduced Insulin Sensitivity in Adults With Pseudohypoparathyroidism Type 1a. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 m. lapkričio;98(11):E1796–801.
27. Brickman AS, Stern N, Sowers JR. Hypertension in pseudohypoparathyroidism type I. *Am J Med.* 1988 m. gruodžio;85(6):785–92.
28. Mantovani G, Bondioni S, Linglart A, Maghnie M, Cisternino M, Corbetta S, ir kt. Genetic Analysis and Evaluation of Resistance to Thyrotropin and Growth Hormone-Releasing Hormone in Pseudohypoparathyroidism Type Ib. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 m. rugsėjo 1 d.;92(9):3738–42.
29. Perez KM, Lee EB, Kahanda S, Duis J, Reyes M, Jüppner H, ir kt. Cognitive and behavioral phenotype of children with pseudohypoparathyroidism type 1A. *Am J Med Genet A.* 2018 m. vasario;176(2):283–9.
30. Miyakawa Y, Takasawa K, Matsubara Y, Ihara K, Ohtsu Y, Kamasaki H, ir kt. Language delay and developmental catch-up would be a clinical feature of pseudohypoparathyroidism type 1A during childhood. *Endocr J.* 2019 m.;66(3):215–21.
31. Germain-Lee EL, Ding CL, Deng Z, Crane JL, Saji M, Ringel MD, ir kt. Paternal imprinting of *Gas* in the human thyroid as the basis of TSH resistance in pseudohypoparathyroidism type 1a. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 m.;
32. Levine MA, Downs RW. Resistance to Multiple Hormones in Patients with Pseudohypoparathyroidism.

33. Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 m. gruodžio;47(4):865–88.