



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.019

· 病例报告 ·

假性甲状旁腺功能减退症 Ib 型一例

王小玉 朱瑶君 程宗佑 刘精东 宋薇

[关键词] 假性甲状旁腺功能减退症 Ib 型; *GNAS* 基因

[中图分类号] R582+.2

[文献标识码] B

患者,女,14岁,因“发作性四肢抽搐5月,加重3天”于2022年2月25日来我院就诊。5个月前,患者军训后突发双下肢、左上肢僵直抽搐,双眼向左凝视,头偏向左侧,上述症状持续1~2秒,后可自行缓解,短时间内再无发作,无意识障碍、嘴角流涎、舌咬伤、大小便失禁等不适,平均3~4天发作1次,多于感冒、情绪紧张时发作。于当地医院就诊,诊断为“神经官能症”,未予特殊治疗。3日前,患者上述症状发作频次增加,每天发作5~6次,为进一步诊治,门诊以“癫痫”收入我科。患者足月顺产,生长发育智力均正常,14岁初潮,既往无内分泌相关疾病史。父系及母系均无近亲婚配,直系亲属均无类似症状。体格检查:身高156 cm,体重43 kg,无短指/趾、颈短、圆脸、身材矮小、皮下钙化,面神经叩击征、束臂加压试验均阴性。实验室检查结果:血甲状旁腺激素(PTH)310.40 pg/ml,血磷2.44 mmol/L,血钙1.01 mmol/L,血离子钙0.70 mmol/L,24小时尿磷5.1 mmol/24 h(22.6~48.5 mmol/24 h,括号内为正常参考值范围,以下相同),24小时尿钙0.2 mmol/24 h(1.3~10.0 mmol/24 h)。血清镁、甲状腺功能及抗体(甲状腺微粒体抗体、促甲状腺素受体抗体)、性激素[孕酮、促卵泡生长激素(FSH)、睾酮、雌二醇、泌乳素、黄体生成素(LH)]、皮质醇(8am、4pm、12mn)昼夜节律、促肾上腺皮质激素、生长激素、血镁、血糖、胰岛素、C肽水平均正常。骨代谢标记物:总I型胶原氨基端延长肽395.30 ng/ml(15.13~58.19 μg/L),骨源性碱性磷酸酶248.00 U/L(<200 U/L),β-胶原特殊序列1.810 ng/ml(0.030~0.573 ng/ml),骨钙素48.87 ng/ml(11.00~48.00 ng/ml),总维生素D3 21.31 ng/ml(>30.00 ng/ml),25-羟基维生素D正常。影像学检查结果:甲状腺、甲状旁腺、泌尿系、子宫及附件彩超未见明显异常。心电图检查结果:窦性心律,Q-T间期延长。颅脑CT结果:双侧半卵圆中心、双侧侧脑室旁及基底节区、双侧小脑半球多发对称性钙化,Fahr综合征可能。颅脑MRI结果:双侧尾状核头部、豆状核及尾状核尾部对称分布弧形短T1稍长T2信号、Flair呈稍高信号,见图1。骨密度检查结果:低于同龄人。视力、眼压、眼底检查均正常。基因测序结果:患者外周血送检*GNAS*基因检测,通过*GNAS*基因靶向二代测序,分析受检者*GNAS*基因全部外显子及毗邻剪接区域,未发现*GNAS*基因的致病/可能致病SNV

或小的Indel变异。MLPA拷贝数检测结果显示受检者拷贝数无异常。MLPA甲基化检测结果显示受检者甲基化异常。患者母系*GNAS*基因上A/B、XL、AS DMR区域甲基化缺失及NESP55DMR区域过度甲基化,*STX16*基因区域正常。入院后诊断:假性甲状旁腺功能减退症(PHP)Ib型。予静脉补充10%葡萄糖酸钙注射液(每日30 ml)及维生素D(每日800单位)后,患者抽搐症状明显好转。于2022年3月5日出院后继续口服钙尔奇每日1200 mg、阿法骨化醇每日0.25 μg。2022年6月23日来我院门诊复查,血离子钙0.99 mmol/L,血PTH311.90 pg/ml,总维生素D3 25.83 ng/ml,24小时尿钙0.78 mmol/24 h,24小时尿磷11.07 mmol/24 h。自诉出院至此复诊,抽搐症状未再发作。调整患者药物剂量为钙尔奇每日1200 mg,骨化三醇软胶囊每日0.50 μg,嘱患者半年后门诊再次复查。

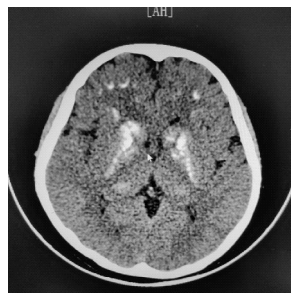


图1 2022年2月27日患者颅脑MRI结果

讨论

PHP是一组以低血钙、高血磷及PTH抵抗为特征的罕见病,是由于编码鸟苷酸结合蛋白(G蛋白)刺激性α亚单位(*Gsa*)的*GNAS*基因发生失活性突变或其上游外显子异常甲基化所致。PHP为常染色体遗传病,是最早被认识的激素不应症。通过靶器官对PTH的反应异常与环磷酸腺苷的产生次序进行比较,PHP可分为I型和II型,PHP I型又可分为Ia型、Ib型、Ic型^[1]。PHP Ia型、PHP Ic型患者还具有圆脸、骨骺过早闭合、身材矮小、掌骨和跖骨短小、肥胖、神经认知障碍和其它不明确的异常,即Albright遗传性骨营养不良(AHO)等表现。PHP Ib型通常不具备AHO体征,临床表现更为隐匿。

根据地理位置不同,PHP发病率估计为0.3~1.1/10万^[2,3]。在PHP的所有分型中,既往认为PHP Ia型是最常见的。但最近发现,PHP Ib型的发生率与PHP Ia型相近,两者在临床表

作者单位:330006 南昌,江西省人民医院(南昌医学院第一附属医院)内分泌科

通讯作者:宋薇,E-mail:songweivivi@yeah.net

型与生化上也存在重叠^[4]。PHP I b 型最初被定义为单纯的 PTH 抵抗,其 $Gs\alpha$ 活性正常,无明显的 AHO 体征或其他激素抵抗。而 I a 型患者不仅存在 PTH 抵抗,还会有促甲状腺激素 (TSH) 抵抗、LH/FSH 抵抗和促性腺激素释放激素 (GHRH) 抵抗,一般具有 AHO 体征,红细胞的 $Gs\alpha$ 活性下降 50%^[5]。但后续研究证明,PHP I b 型患者也可出现轻度 AHO 表型,甚至表现出与 PHP I a 或假 PHP (PPHP) 患者难以区分的骨骼异常^[6-7]。因此,2018 年制定的 PHP 和其相关疾病的诊断和管理的第一份国际共识声明中,就强调了分子分型的重要性^[2]。同样在临床工作中,我们不可单纯依据患者的临床表型推测其基因型,而是要根据其基因检测的具体结果。PHP I a 与 PHP I b 之间有很多临床和遗传学共同点在逐渐被发现,可能原因与两者的分子机制都是沉默或缩短了 $Gs\alpha$ 转录本,影响 $Gs\alpha$ -环磷酸腺苷 (cAMP) 信号通路有关^[8]。因此,有学者提出将 PHP、PPHP、进行性异位骨化症、肢端发育不全等 PTH/甲状旁腺激素相关蛋白 (PTHrP) 信号传导障碍类疾病统一归类为 PTH/PTHrP 信号通路失活障碍 (IPPSD)^[9]。

GNAS 是位于染色体 20q13.3 的复杂印记基因,*GNAS-AS*、*GNAS-XL α s*、*GNAS-A/B* 和 *GNAS-NESP55* 的启动子均位于 *GNAS* 的差异甲基化区域 (DMR),即 *AS*、*XL α s*、*A/B* 转录本只能由父系 *GNAS* 基因表达,*NESP55* 则由母系 *GNAS* 基因表达^[10]。

PHP I b 型可分为家族性和散发性。目前认为,家族性 PHP I b 型最常见的原因是母系 *GNAS* 基因上 A/B-DMR 区域甲基化缺失,也有研究显示为 *STX16* 基因外显子缺失、母系 *GNAS* 基因的 *AS* 外显子甲基化缺失而导致家族性 PHP I b^[10-11]。*STX16* 基因位于 *GNAS* 基因上游,编码突出融合蛋白 16。多项研究表明,位于母系等位基因上的 *STX16* 的基因缺失与 *GNAS* A/B DMR 的甲基化缺失有关,而与 *AS* 和 *XL* DMR 的甲基化缺失无关^[12-14]。散发性 PHP I b 型目前的发病机制不明,本例患者的 *GNAS* 基因检测结果提示,其母系 *GNAS* 基因上 A/B、XL、*AS* DMR 区域甲基化缺失,而 *NESP55* DMR 区域过度甲基化,*STX16* 基因区域正常,目前也认为这是散发性 PHP I b 型的主要原因。

正确的诊断对 PHP 的治疗具有极其重要的意义,其能够早期筛查和治疗内分泌并发症,如 PTH 和 TSH 耐药性,预防和处理肥胖及身材矮小、异味骨化,并提供准确的遗传和产前咨询。PHP 需要长期补充活性维生素 D 及钙剂,通过调整剂量使钙保持在正常范围的低值^[15]。除检查血钙水平外,24 小时尿钙水平应保持在低至中等正常范围内,以避免肾结石和肾功能损害;PTH 应降至正常范围或尽可能的接近正常范围上限,以减少骨吸收和骨质疏松的发生^[16]。

本例患者以癫痫起病,临床表现、查体均无明显特征,极易

误诊、漏诊,故结合文献复习,提高对 PHP 的认识。PHP I b 与 PHP I a/c 在临床表型与生化上存在重叠,因此对于临床怀疑为 PHP 的患者,基因检测非常重要且必要。PHP 还可累积多个系统,导致白内障、牙齿损害、泌尿系结石等,因此需要进行多学科综合治疗。

参 考 文 献

- [1] 桑艳红,甄月巧,李爽,等. 假性甲状旁腺功能减退症家系临床特点及基因变异分析[J]. 临床内科杂志,2021,38(12):842-844.
- [2] Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(8):476-500.
- [3] Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Pseudohypoparathyroidism - epidemiology, mortality and risk of complications[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 84(6):904-911.
- [4] Ucciferro P, Anastasopoulou C. Pseudohypoparathyroidism[M]. In StatPearls. StatPearls Publishing. 2023.
- [5] 赵平平,刘靖芳. 假性甲状旁腺功能减退症的临床特点和分子遗传学机制研究进展[J]. 基础医学与临床,2021,41(04):584-588.
- [6] Sanchez J, Perera E, Jan DBS, et al. Madelung-like deformity in pseudohypoparathyroidism type 1b[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(9):E1507-E1511.
- [7] Sharma A, Phillips AJ, Juppner H. Hypoplastic Metatarsals--Beyond Cosmesis[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22):2189-2190.
- [8] Zazo C, Thiele S, Martin C, et al. Gs α activity is reduced in erythrocyte membranes of patients with pseudohypoparathyroidism due to epigenetic alterations at the *GNAS* locus[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(8):1864-1870.
- [9] Thiele S, Mantovani G, Barlier A, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175(6):P1-P17.
- [10] Turan S, Bastepe M. *GNAS* Spectrum of Disorders[J]. Curr Osteoporos Rep, 2015, 13(3):146-158.
- [11] Linglart A, Levine MA, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47(4):865-888.
- [12] Linglart A, Gensure RC, Olney RC, et al. A novel *STX16* deletion in autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b redefines the boundaries of a cis-acting imprinting control element of *GNAS*[J]. Am J Hum Genet, 2005, 76(5):804-814.
- [13] Elli FM, de Sanctis L, Peverelli E, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b: a novel inherited deletion ablating *STX16* causes loss of imprinting at the A/B DMR[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(4):E724-E728.
- [14] Yang Y, Chu X, Nie M, et al. A novel long-range deletion spanning *STX16* and *NPEPL1* causing imprinting defects of the *GNAS* locus discovered in a patient with autosomal-dominant pseudohypoparathyroidism type 1B[J]. Endocrine, 2020, 69(1):212-219.
- [15] Antoun J, Williamson D, Hubler M, et al. Calcitriol and Levothyroxine Dosing for Patients With Pseudohypoparathyroidism[J]. J Endocr Soc, 2021, 5(12):b161.
- [16] Neary NM, El-Maouche D, Hopkins R, et al. Development and treatment of tertiary hyperparathyroidism in patients with pseudohypoparathyroidism type 1B[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9):3025-3030.

(收稿日期:2023-01-02)

(本文编辑:李丹青)