



ALBRIGHT'I PÄRILIK OSTEODÜSTROOFIA

Selles infolehes käsitletakse järgmisi alavorme:

- Pseudohüpoparatüreoidism tüüp Ia (PHP-Ia) ORPHA: 79442 OMIM (MIM 103580)
- Pseudohüpoparatüreoidism tüüp Ib (PHP-Ib) (MIM 603233),
- Pseudohüpoparatüreoidism tüüp Ic (PHP-Ic) (MIM 612462),
- Pseudopseudohüpoparatüreoidism (PPHP) (MIM 612463),
- Progresseeruv luuline heteroplaasia (POH)

Esinemissagedus 1:150 000- 1:295 000

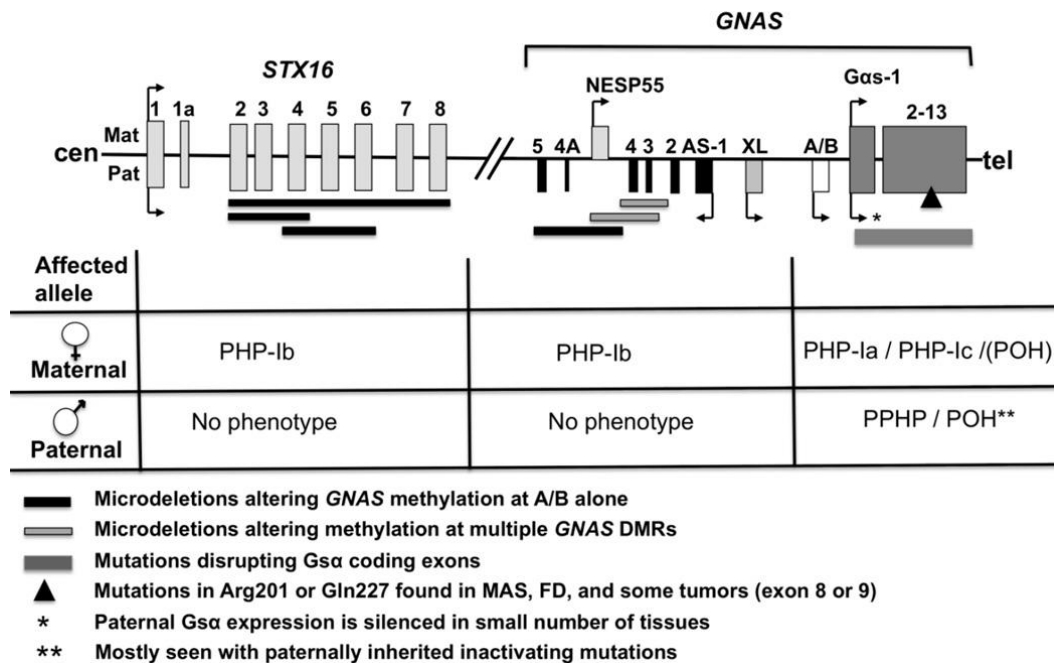
Ülevaade

Mõistet AHO (Albrighti pärilik osteodüstroofia) kasutatakse algselt Albrighti (1942) kirjeldatud kogumi füüsiliste tunnuste tähistamiseks, sealhulgas ümar nägu, lühikest kasvu jässakas kehaehitus, brahhüdaktüülia ja ektoopiline luustumine. Luud ei ole lühikesed kohe sünnil, nende lühisus tuleneb epifüüside enneaegsest sulgemisest, mis põhjustab kasvuperioodi varasemat lõppu. Kuigi kõik luud kipuvad olema lühikesed, on lühenemine kõige märgatavam akraalselt (st kätes ja jalgades). Hiljem lisati AHO lisatunnusena arengupeatetus. Varane rasvumine ja suhteline makrotsefaalia (suur pea võrreldes teiste keha proportsioonidega) võivad olla osa AHO kliinilisest pildist.

Pseudohüpoparatüreoidism on termin, mida kasutatakse heterogeense häirete rühma kohta, mille ühiseks tunnuseks on organite resistentsus paratüreoidhormooni suhtes (PTH; 168450). Lisaks PTH-resistentsusele iseloomustab PHP Ia-d resistentsus teiste hormoonide, sealhulgas kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH; vt TSHB, 188540) ja gonadotropiinide suhtes.

Tekkepõhjused

Haiguse teket põhjustavad *GNAS* geeni (20q13) haigusseoselised muutused. 70–80% juhtudest on PHP-Ia põhjustatud haploinsuffitsientsist (olukord, kus üks geenikoopia on vaigistatud ja teisest geenikoopiast ei piisa terveks olemise tagamiseks) *GNAS*-i geeni emalt päritud heterosügootsete inaktiveerivate mutatsioonide tõttu. Väga vähestel juhtudel on teatatud suurtest deletsioonidest (pärilikkusaine kaost osa või terve geeni ulatuses). On patsientide grupp, kellel on tuvastatud *GNAS* geeni promootorala (ala, kut alustatakse DNA lugemist) tsütosiini (üks neljast DNA nukleotiidist) metülatiooni (vermimise) defektid, mis põhjustavad tavaliselt PHP-Ib alatüüpi. Kui aga sarnased muutused päritakse isapoolt, siis viib see PPHP esinemisele. Täpsemalt saab erinevate mutatsioonide ja pärandumise seost vaadata jooniselt 1.



Joonis 1. *Gnas*-seoseliste häirete pärandumisviisid. Turan et al 2015

Kliiniline pilt

PHP või sellega seotud häireid tuleb kahtlustada, kui leitakse PTH-resistentsus ja/või ektoopilised luustumised ja/või varajane rasvumise algus (enne 2. eluaastat), mis on seotud TSH resistentsusega ja/või AHO. Lisaks muud: seletamatu primaarne hüpötüreoidism, hüperkaltseemia, hüpogonadism, kasvuhormooni (GH) puudulikkus, kognitiivne häire, kuulmiskahjustus, kraniosünoostoos (ühe või mitme koljuluu õmbluse enneagne luustumine) ja neurokirurgilised tunnused, hammaste anküloos, oligodontia, katarakt ja/või kesknärvisüsteemi lupjumine, une apnoe, kõrvapõletikud, astma ja loote kasvus mahajäämus.

Endokriinsed sümptomid ilmnevad lapsepõlves, kuigi on teateid ka vastsündinute sõeluuringul leitud raske hüpötüreoidismi juhtudest. Patsientidel on erineva raskusastmega AHO tunnused (sealhulgas rasvumine). Ektoopiline luustumine võib ulatuda puuduvast kuni ulatuslikuni ja põhjustada tugevat valu. Arengupeatetus on väga varieeruv, isegi sama mutatsiooniga peredes. PTH-resistentsus ei esine tavaliselt sündides, kuid areneb aja jooksul, mõnel patsiendil alates mõne kuu vanusest. Muud hüpokaltseemiaga seotud sümptomid on: tuimus, krambid, tetaania, katarakt või hambaprobleemid. Kerge TSH-resistentsus esineb sageli sünnil ja seda võib diagnoosida kaasasündinud hüpötüreoidismi sõeluuringu kaudu, mida teostatakse vastsündinutele. Tavaliselt sümptomeid ei kaasne. Väga sageli esineb sugunäärmete düsfunktsioon koos hilinenud või mittetäieliku seksuaalse küpsemisega, amenorröa või oligomenorröa (menstruatsiooni puudumine või harv esinemine) ja/või viljatusega. Kasvuhormooni (GH) puudulikkus esineb ligikaudu 60% patsientidest, samas kui resistentsus kaltsitoniini ja adrenaliini suhtes on haruldane. Hormoonresistentsus võib areneda aja jooksul terve elu vältel. Samuti on teatatud reumatoloogilistest tüsistustest. Luu mineralisatsiooni areng jääb ebaselgeks.

PTH-resistentsuse diagnoos põhineb seerumi kaltsiumi-, fosfaadi- ja PTH-taseme mõõtmisel. Pärast biosünteetilise PTH tilkinfusiooni (mis võib rasketel juhtudel olla kasulik) ei suurene nefrogeenne cAMP ja fosfaadi eritumine uriiniga. AHO diagnoositakse nii kliiniliselt kui röntgenpildil, mis näitab tüüpilist 4. sõrme luulist lühenemist. Diagnoosi kinnitab geneetiline test.

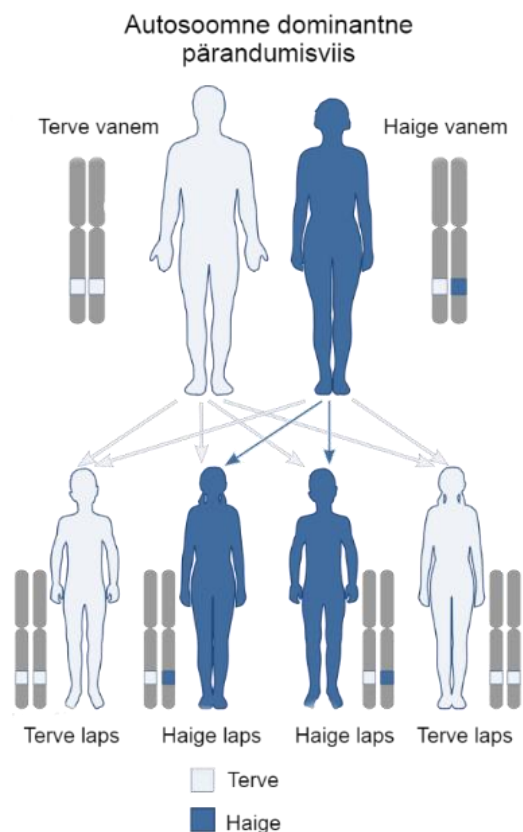
Tabel 1. Haiguse alatüübid ja nende tunnused. Turan et al 2015

	Genetic Defect	Parental origin	PTH resistance	Additional hormone resistance	#AHO features	Urinary cAMP and phosphate to PTH	Erythrocyte Gsα activity
PHP Ia	<i>Gsa coding</i>	Maternal	Yes	Yes	Yes	Blunted	Reduced
PHP Ic	<i>Gsa coding</i>	Maternal	Yes	Yes	Yes	Blunted	Normal ^{***}
PPHP	<i>Gsa coding</i>	Paternal	No	No	Yes	Normal	Reduced
POH ₁ *	<i>Gsa coding</i>	Paternal	No	No	No	Normal	Reduced
PHP Ib ^{**}	Microdeletions (<i>STX16</i> or <i>GNAS</i> NESP55/AS)	Maternal	Yes	No	No	Blunted	Normal

Pärandumine

Tegemist on autosoom-dominantse pärandumisviisiga (vt joonis 2) ehk haiguse tekkeks piisab muutusest ühes geenialleelis. Antud haiguse puhul on ka oluline, kummalt vanemalt päritud alleelis muutus esineb – sellest oleneb haiguse vorm (vt joonis 1 ja tabel 1). Enamik juhtumeid on tekkinud sporaadiliselt ehk kumbalgi vanemal muutust ei esine.

AHOga isik pärandab antud muutuse edasi oma lapsele 50% tõenäosusega sõltumata lapse soost.



Joonis 2. Autosoomne dominantne pärandumisviis. Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023

Jälgimine ja ravi

Raske sümptomaatilise hüpokaltseemia ravi ei erine hüpoparathüroidismi ravist. Kuid ravi, kasutades D-vitamiini aktiveeritud vorme kombineerituna (enamikul juhtudel) suukaudse kaltsiumilisandiga peaks olema suunatud kaltsiumi ja fosfori normi piires hoidmisele, vältides samas hüperkaltsiuriat (uriinis liigse kaltsiumi esinemist); PTH tase peaks olema normi keskmisest kuni 2 korda üle normi ülemise piiri, kuna kõrgem PTH tase võib avaldada negatiivset mõju skeleti mineralisatsioonile või kasvuplaadile ja võib tekitada tertsiaarse hüpoparathüroidism. Olenemata seerumi kaltsiumi tasemest, ravi aktiivsete D-vitamiini analoogidega tuleks kaaluda, kui PTH tase ulatub rohkem kui kaks korda üle normi ülempiiri. Kaaluda tuleks ka kaltsiumipreparaate, sõltuvalt kaltsiumi tarbimine toiduga. D-vitamiini 25-OH normaalset taset peaks hoidma kõigil patsientidel sobiva toidulisandiga.

Prognoos

AHOga isikutel on oodatav eluiga tavapärane. Tõsine rasvumine ja sellest tulenevad tüsistused on eelkõige seotud PHP-1a vormiga.

Kasutatud kirjandus

- 1) G. Mantovani *et al* 2012 "Clinical utility gene card for: Pseudohypoparathyroidism" European Journal of Human Genetics <https://www.nature.com/articles/ejhg2012211>
- 2) Turan *et al* 2015 "GNAS Spectrum of Disorders" Current Osteoporosis Reports <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851935/>
- 3) Mantovani *et al* 2018 "Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement" Nature reviews Endocrinology <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959430/>
- 4) Mantovani *et al* 2020 "Recommendations for Diagnosis and Treatment of Pseudohypoparathyroidism and Related Disorders: An Updated Practical Tool for Physicians and Patients" <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8140671/pdf/nihms-1699566.pdf>