



УДК 616.441-008.63

ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗ (БОЛЕЗНЬ ОЛБРАЙТА)

Н.А.Кудрявцева, Е.Ю.Королькова, В.И.Никитинская, Л.В.Сеченева, К.А.Соцкова

PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM (ALBRIGHT SYNDROME)

N.A.Kudriavtseva, E.Iu.Korol'kova, V.I.Nikitinskaia, L.V.Secheneva, K.A.Sotskova

Институт медицинского образования НовГУ, Lyudmila.Secheneva@novsu.ru

Представлен семейный случай синдрома Олбрайта — наследственного псевдогипопаратиреоза с признаками аутосомно-доминантного типа наследования и антиципации (утяжеления) клинических проявлений в нисходящем ряду поколений (мать — сын). У матери пробанда течение заболевания характеризуется минимальными клиническими проявлениями, а у больного — классической клинической картиной.

Ключевые слова: псевдогипопаратиреоз, аутосомно-доминантное наследование, генетическая гетерогенность, тканевая резистентность, паратгормон, клетки мишени, фосфорно-кальциевый обмен, гипокальциемия, гиперфосфатемия, скелетные аномалии, атаксия, тетанические судороги

This paper presents a family case of Albright syndrome (pseudohypoparathyroidism) with signs of anticipation (aggravation) of clinical manifestations in the descend lineage (mother – son). The course of disease is characterized by minimal clinical manifestations in the proband's mother and by a classical clinical picture in the patient.

Keywords: pseudohypoparathyroidism, autosomal dominant inheritance, genetic heterogeneity, tissue resistance, parathormone, target cells, phosphorus-calcium metabolism, hypocalcemia, hyperphosphatemia, skeletal anomalies, ataxy, tetanic spasms

Псевдогипопаратиреоз (врожденная остеодистрофия Олбрайта) — редкий наследственный синдром, характеризующийся тканевой резистентностью к паратгормону, гипокальциемией, увеличением функции паращитовидных желез, низкорослостью и скелетными аномалиями (укорочение пястных и плюсневых костей). Это первое эндокринное заболевание, на примере которого доказана возможность существования феномена нарушения тканевой чувствительности к гормону при неизменном механизме его секреции и нормальном плазменном уровне [1].

Огромное разнообразие наследственных форм патологии, их сходство с приобретенными заболеваниями, а также выраженный внутри- и межсемейный полиморфизм затрудняют раннюю диагностику наследственных болезней у детей. Это в полной мере относится к наследственной остеодистрофии Олбрайта, которая проявляется в первую очередь изменениями скелета и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена [2]. Впервые Ф.Олбрайт и Э.Мартин в 1942 г. дали описание 3 больных с симптомами гипопаратиреоза. Авторы предположили, что при этом заболевании страдает реакция тканей на нормальный уровень гормона и предложили название «псевдогипопаратиреоз» [3].

В настоящее время выделяют 4 патогенетические формы патологии: типы 1А, 1В, 1С, 2. В литературе описано около 300 наблюдений, заболевание

диагностируется чаще в возрасте 5-10 лет. При любых вариантах псевдогипопаратиреоза заболевание носит наследственный характер с аутосомно-доминантным типом наследования [2]. Патология характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, в основе которого лежит генетическая гетерогенность [3]. Ген псевдогипопаратиреоза тип 1А локализован на длинном плече хромосомы 20q13.2. Ген кодирует стимулирующую альфа-субъединицу G белка (Gs альфа), связывающего гуаниновые нуклеотиды. Gs альфа служит посредником между рецепторами гормонов на поверхности клеточной мишени и аденилатциклазой, которая катализирует синтез цАМФ и таким образом запускает реакцию клеток на воздействие гормонов. Мутантные Gs альфа не активируют аденилатциклазу, либо их активность сильно снижена. У больных псевдогипопаратиреозом типа 1А активность Gs альфа в 2 раза ниже, чем у здоровых людей, поэтому реакция клеточной мишени на ПТГ ослаблена.

Помимо резистентности к ПТГ могут быть и другие нарушения, обусловленные дефектом Gs альфа: резистентность к ТТГ (гипотиреоз), резистентность к глюкагону (без клинических проявлений), резистентность к гонадолиберину (аменорея), резистентность к АДГ (нарушение концентрационной функции почек). Органы — мишени паратиреоидного гормона не дают адекватной реакции на

его воздействие; результатом становится нарушение кальциевого и фосфорного обмена.

Патологоанатомических изменений, которые были бы специфичными для данного заболевания, не находят. При сниженном уровне кальция в сыворотке отмечают гиперплазию паращитовидных желез. Иногда выявляют кальцификацию базальных ганглиев [3].

Клинические особенности связаны в первую очередь с изменениями скелета и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Характерны фенотипические признаки (остеодистрофия Олбрайта): лунообразное лицо, короткая шея, низкорослость, ожирение, брахиметафалангизм, гетеротопные подкожные кальцинаты и экзостозы [1,2]. Вследствие гипокальциемии обычно развиваются катаракта и дефект эмали зубов. Нередко наблюдается одновременное вовлечение других эндокринных желез: щитовидной железы (гипофункция), гонад, поджелудочной железы. Со стороны нервной системы часто наблюдаются подкорковые нарушения: хореоформные гиперкинезы, атетоз, лицевой гемиспазм, паркинсонизм и др. Иногда мозжечковые явления: атаксия, нарушение координации. Но наиболее характерны тетанические судороги, описывают и миопатические явления. Умственная отсталость отмечается у многих больных (в 20% случаев), чаще умеренная. Интеллектуальный дефект не прогрессирует. Психические процессы замедлены, отмечается моторная неловкость. Больным свойственна большая утомляемость, они испытывают слабость, головную боль [2].

При биохимическом исследовании выявляются гипокальциемия, гиперфосфатемия, увеличение уровня ПТГ, гипофосфатурия, снижение уровня Gs-белка. При рентгенологическом исследовании костной системы обнаруживаются укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, генерализованная деминерализация, утолщение костей свода черепа [2]. Часты подкожные кальцификаты. На ЭЭГ выявляют дезорганизацию корковой ритмики, спонтанные вспышки медленных волн, иногда свойственные эпилепсии изменения. При медико-генетическом консультировании следует исходить из гипотезы доминантного наследования. Необходимо обследование родителей, так как синдром может проявляться минимальной симптоматикой [3].

При лечении применяют большие дозы витамина D, поскольку действие этого витамина на фосфорно-кальциевый обмен аналогично действию паратиреоидного гормона. Начальная доза при выраженной гипокальциемии до 50000-100000 ЕД/сут с постепенным понижением. При лечении необходимо добиться уровня кальция в сыворотке 2,1-2,3 ммоль/л. Поддерживающие дозы витамина D (12000-24000 ЕД/сут) дают постоянно с обязательным биохимическим контролем. Иногда дополнительно назначают препараты кальция. На интеллектуальное недоразвитие лечение заметного действия не оказывает, но исчезают тетания, ларингоспазм и судорожный синдром. Иногда все же необходима дополнительная неспецифическая противосудорожная терапия [3].

Приводим наше наблюдение.

Подросток А., 17 лет 11 мес., находился на лечении в 5-м детском отделении областной детской клинической больницы с 14.03.14 г. по 25.03.14 г. Поступил в плановом порядке для обследования перед передачей во взрослую поликлинику.

Клинический диагноз: Псевдогипопаратиреоз (с-м Олбрайта), компенсация. Гипотиреоз, компенсация. Резидуально-органическая энцефалопатия. S-образный сколиоз грудопоясничного отдела позвоночника. Подкожные оссификаты.

Анамнез жизни: ребенок от I беременности, протекавшей на фоне гестоза, угрозы прерывания. Роды с преэклампсией (АД 200/120 мм рт. ст. и выше), родился с весом 2850 г, ростом 47 см.

В 3 мес. выставлен диагноз: ПЭП, синдром гипертонической, задержка психо-моторного развития.

Анамнез заболевания: в 3 года на фоне ОРВИ впервые появился судорожный синдром, перенес двустороннюю очаговую пневмонию, выявлена задержка темпа психомоторного развития (ЗТПМР). Лечился стационарно в областной детской больнице с диагнозом «эписиндром», «спазмофилия», «рахит II подострое течение», выявлен низкий уровень Ca^{++} крови, отрицательная проба Сулковича. Заподозрена патология щитовидной железы. Выписан по настоянию матери с рекомендациями приема: фенобарбитала, соннапакса, пантогама, витамина D₂ 1,5 тыс. ЕД в сутки, кальция глюконата 1,5 г в сутки. Рекомендована консультация у эндокринолога.

Далее, с 3 до 13 лет наблюдался у невролога с диагнозом генерализованный эписиндром, получал противосудорожные, ноотропные препараты, нейролептики, однако приступы тонических судорог не прекращались. В 5 лет прошел медико-психолого-педагогическую консультацию, выявлена выраженная задержка психического развития, начаты обучение и воспитание по коррекционной программе детского сада, занятия с логопедом. В 6 лет впервые проходил обследование в областной детской клинической больнице в отделении неврологии. Диагноз: Судорожный синдром (фебрильные судороги). Задержка темпа психического развития. Выявлен синдром удлиненного интервала Q-T. Впервые обозначен уровень Ca^{++} крови — 0,75 ммоль/л. Поставлен на учет у психиатра как инвалид детства с диагнозом: олигофрения, органическое поражение головного мозга, эписиндром.

В 12 лет на МРТ — картина умеренно выраженной кортикальной церебральной атрофии.

Впервые обследован в эндокринологическом отделении областной детской клинической больницы в 13 лет, выставлен диагноз: Псевдогипопаратиреоз (синдром Олбрайта), декомпенсация. Гипотиреоз, декомпенсация. Осложнения: генерализованный эписиндром на резидуально-органическом фоне. Кариес. Пародонтоз. Симптом удлиненного Q-T. Состояние при поступлении тяжелое. Боли в костях, зубная боль, вялый, заторможен. Резко положительный симптом Хвостека с двух сторон, рука «акушера». Физическое развитие — 2SD, диспропорционален, корот-

кая шея. Укорочены фаланги 4-5 пальцев рук и стоп. Щитовидная железа — 0 ст. Брадиаритмия, ЧСС 60-78 уд. в мин, тоны сердца ослабленные. Печень ниже реберной дуги на 2,5 см. Половое развитие соответствует возрасту.

При обследовании в биохимическом анализе крови в динамике: Ca^{++} 0,6-0,73-0,88 ммоль/л (N 0,8-1,2 ммоль/л), фосфор 3,3-2,4 ммоль/л (N 1,2-2,0 ммоль/л), щелочная фосфатаза 2546,0 ммоль/час (N до 1660,0 ммоль/л). Гормоны: ПТГ 32,0-250,09 пг/мл (N 10-65 пг/мл), ТТГ 38,65 мМе/л (N 0,15-4,05 мМе/л), T_4 48,5 нмоль/л (N 58-154 нмоль/л), ПРЛ 5,20 нг/мл (N 20-25 нг/мл). Уровень кортизола, ФСГ, ЛГ в пределах нормы. На ЭКГ брадиаритмия, ЧСС 62-85 уд. в минуту, ЭОС в равновесии. Нарушение процессов реполяризации. Снижение амплитуды зубца Т. Удлинен Q-T 0,42 сек (N 0,38 сек). На УЗИ органов брюшной полости и почек: печень — структура однородная, увеличена за счет правой доли — 15 см (N до 12,5 см). На УЗИ щитовидной железы: объем — 5,4 мл (N 12 мл). Структура однородная. Боковая краниограмма: соотношение лицевого черепа к мозговому 1:2 (N 1:2,5), кости свода широкие, лобная кость укорочена с участками гиперостоза. Турецкое седло 24 мм² (N 9-15 мм²). Основная пазуха воздушная. Рентгенограмма кистей: костный возраст соответствует паспортному. Явления остеопороза. Заключение: хондродиспластические изменения черепа и кистей, остеопороз. Консультация окулиста — патологии не выявлено. Консультация невролога — генерализованный эписиндром на резидуально-органическом фоне. Консультация стоматолога — кариес, пародонтоз.

Терапия: при гипокальциемическом кризе: внутривенно струйно и капельно препарат кальция глюконат 10% 100,0 мл/сут, этиалфа 0,25 мкг (8-12 капсул), L-тироксин 100 мкг/сут.

Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: этиалфа 0,25 3 капсулы 4 раза в сутки под контролем уровня кальция крови (1 раз в неделю); кальций 1,0 г в сутки — длительно, L-тироксин 100 мкг 1 таб. утром натощак под контролем пульса, вальпарин XR 2 капсулы 2 раза в сутки длительно. Контроль ТТГ, T_4 , ПТГ через 2 мес.

На этой терапии больной находится в компенсации по настоящее время. В связи с тем, что приступы судорог с 13 лет больше не повторялись, антиконвульсивная терапия отменена через год.

При обследовании в 17 лет 11 мес.: состояние удовлетворительное, самочувствие не страдает. Обращает на себя внимание гиперстеническое телосложение, низкорослость, диспластичность (короткая шея, круглое лицо, укорочение метакарпальных и метатарзальных костей IV-V пальцев кистей и стоп, т.е. брахиметафалангизм; деформация ушных раковин, «готическое» небо, воронкообразная деформация грудины, глазной гипертелоризм). Подкожные кальцификаты (на нижней трети левого бедра 4×2 см и рубец на правой стопе после удаления второго, который мешал при ходьбе). Ногти всех пальцев короткие и утолщены. Рыжий цвет волос, низкий рост волос на шее, густые брови и ресницы. Выраженная венозная

сеть в области верхней трети грудной клетки по передней поверхности и в области верхних конечностей. Много мелких родимых пятен.

Оволосение по мужскому типу, вторичные половые признаки соответствуют возрасту. На коже верхней трети спины множественные аспаве vulgaris, симптом Франка положительный. Выраженный синдром Рейно. Подкожная клетчатка умеренно избыточная в области туловища. Лимфатические узлы — подчелюстные единичные. Выражена мускулинизация. Обращает на себя внимание множественный кариес и гипоплазия эмали зубов, явления пародонтоза. Окружность головы увеличена (60 см), макроцефальная. Перкуторный тон лёгочный, дыхание везикулярное на протяжении всей поверхности грудной клетки, ЧДД 18 в мин. Верхушечный толчок не пальпируется. Границы сердца соответствуют возрасту. ЧСС 72 уд. в мин, АД 110/80 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный. Печень не увеличена. Язык умеренно обложен белым налетом, умеренно утолщен. Нёбные миндалины за дужками, чистые.

При беседе с мамой и ребенком выяснено, что в течение 10 лет учился на дому по коррекционной программе (получил справку об учебе); с 6 лет является инвалидом детства. В настоящее время отмечаются умственная отсталость, моторная неловкость, психические процессы замедлены. В быту себя обслуживает. Предпочитает упражнения на турнике, игры за компьютером, увлекается фотосъемкой.

Результаты обследований: общий анализ крови, мочи — без патологии. Биохимический анализ крови (18.03.14 г.): Ca^{++} 1,002 ммоль/л, гиперфосфатемия (фосфор — 3,99 ммоль/л), ЩФ, уровень глюкозы, калия, натрия, хлора, общего билирубина, триглицеридов, холестерина, ЛПНП, ЛПВП, креатинина, мочевины в пределах нормы. Сахарная кривая: сахар натощак — 3,3 ммоль/л; после нагрузки — 75,0 ммоль/л; через 60 мин — 11,3 ммоль/л; через 120 мин — 4,0 ммоль/л, т.е. нарушение толерантности к глюкозе.

Радиоизотопные исследования: тестостерон — 20,0 нг/мл (3,0-12,0 нг/мл), ГСПС (глобулин связывающий половые стероиды) — 69,0 нмоль/л (20-70 нмоль/л), т.е. соответствует верхней границе нормы.

УЗИ брюшной полости и почек — без экзогенной патологии. ЭКГ — синусовая брадиаритмия. ЧСС 66-60 уд. в мин, с-м ранней реполяризации желудочков. Интервал Q-T 0,38 сек. На ЭЭГ — в состоянии спокойного бодрствования регистрируется низкоамплитудный альфа-ритм с частотой до 10 Гц. Зональные различия сглажены. Реакция на фотостимуляцию сохранена в виде перестройки ритма. При гипервентиляции — дезорганизация фоновой ритмики с длительным восстановлением. Очагов патологической активности не зарегистрировано, диффузные изменения биоэлектрической активности.

Денситометрия от 21.03.14 г.: показатели плотности костной ткани позвоночника более 120 мг/см³, что соответствует норме.

Консультация невролога: резидуальная органическая энцефалопатия. Рекомендовано: МРТ го-

ловного мозга; наблюдение психиатра; кортексин в/м 20 мг в сутки через 1 день; актовегин в/м 2,0 мг утром, 2,0 мг днем №10; пантогам 0,5×2 раза утром и вечером — 1 мес. Консультация офтальмолога: без патологии. Консультация ЛОР-врача: искривление носовой перегородки без нарушения носового дыхания. Консультация генетика. Семейный анамнез: отец — в семье один, поздний ребенок, рост 163-165 см (со слов), здоров, окончил университет. Мать — рост 152 см, окончила 8 классов, затем училище — повар-кондитер, но последние годы не работает, так как осуществляет уход за сыном. У матери: низкорослость, брахидактилия (укорочение IV-V метакарпальных и II-V плюстных костей), подкожный очаг обезызвращения на бедре 6×4 см. С ее слов, диагноз псевдогипопаратиреоза ей никогда не выставлялся.

У ребенка: низкорослость — 155 см, короткая шея, круглое лицо, брахидактилия (IV-V метакарпальных и метатарзальных костей), участок обезызвращения в наружной трети левого бедра, гипоплазия эмали зубов, умственная отсталость. В биохимическом анализе крови: Ca^{++} — 1,002 ммоль/л, гиперфосфатемия — 3,99 ммоль/л; по ЭКГ склонность к брадиаритмии, симптом ранней реполяризации желудочков. Гормональный профиль приведен выше. Заключение: с учетом анамнестических, биохимических показаний выставлен диагноз псевдогипопаратиреоз, вероятно I типа. Наследование аутосомнодоминантное, так как фенотипические проявления заболевания есть и у матери.

Больной в клинике получал: L-тироксин per os по 125 мкг в пн. и чт., 100 мкг — остальные дни, этальфа 0,25 мкг per os ежедневно: 3 капсулы утром, 2 капсулы на ночь, кальцеин 1 таб. вечером.

Подросток в 18 лет комиссионно будет передан во взрослую сеть, под наблюдение эндокринолога и терапевта поликлиники п. Крестцы.

Заключение: первые клинические симптомы заболевания прослеживаются с 3-х лет, когда появились приступы тонических судорог и потери сознания на фоне ОРВИ (5-6 раз в год), в сочетании с низким уровнем Ca^{++} крови. В последующем к 5 годам уже диагностируется выраженная задержка психического развития, потребовавшая обучения и воспитания по коррекционной программе детского сада и занятий с логопедом. С 6 лет описываются укорочения IV-V

пальцев кистей и стоп, резкое снижение Ca^{++} крови — 0,75 ммоль/л. С 12 лет на МРТ: умеренно выраженная кортикальная церебральная атрофия. С 3 до 13 лет на учете у невролога с диагнозом генерализованный эпизиндром, получает противосудорожную терапию, однако приступы тонических судорог не прекращались.

Впервые в 13 лет обследован в областной детской клинической больнице у эндокринолога; выявлены резкое повышение: фосфор крови — 3,3 ммоль/л (N 1,2-2,0 ммоль/л); ЩФ — 2546,0 нмоль/л (N до 1660,0 нмоль/л); ПТГ 322,0-250,09 пг/мл (N 10-65 пг/л); ТТГ — 38,65 мМе/л (N 0,15-4,05 мМе/л) и снижение Ca^{++} крови 0,6 ммоль/л (N 0,8-1,2 ммоль/л) и T_4 48,5 нмоль/л (N 58-154 нмоль/л).

Ребенок компенсирован на препаратах витамина D, кальция и L-тироксина с регулярным контролем у эндокринолога, что документируется нормализацией Ca^{++} , P, щелочной фосфатазы, ПТГ, ТТГ и T_4 , а также нормализацией костной плотности при денситометрии.

Таким образом, представлен семейный случай синдрома Олбрайта с признаками аутосомнодоминантного типа наследования и антиципации в нисходящем ряду поколения.

1. Дроздов А.А., Дроздова М.В. Эндокринология. М.: Ньютон, 2009. 160 с.
2. Казанцева А.З., Новиков П.В. Наследственная остеодистрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз) у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998. №5. С.43-45.
3. Темина П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 325 с.

References

1. Drozdov A.A., Drozdova M.V. Endokrinologiya [Endocrinology]. Moscow, "Newton" Publ., 2009. 160 p.
2. Kazantseva A.Z., Novikov P.V. Nasledstvennaya osteodistrofiya Olbraita (pseudogipoparatireoz) u detei [Albright's hereditary osteodystrophy (pseudohypoparathyroidism) in children]. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics, 1998, no. 5, pp. 43-45.
3. Temina P.A., Kazantseva L.Z. Nasledstvennye narusheniya nervno-psikhicheskogo razvitiia detei: rukovodstvo dlia vrachei [Hereditary disturbance of neuropsychic development of children. Guidance for doctors]. Moscow, "Meditsina" Publ., 2001. 325 p.