

假性甲状旁腺功能减退症及相关疾病的临床特点*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 乐文竹 余学锋*, 武汉 430030

关键词 假性甲状旁腺功能减退症; GNAS 基因; 基因印记

中图分类号 R582+.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190407

一位 31 岁女性患者,因骨骼发育异常收住院。入院后我们发现该患者先天智力低下,身材矮小(身高 150 cm)、肥胖(体重 60 kg, BMI 26.67 kg/m²),特殊体貌,表现为圆脸,眼距宽,四肢短小,指过短。双侧耳廓皮下结节(异位骨化)。乳房发育正常,无腋毛、阴毛。辅助检查发现甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平增高(PTH 122.00 ↑ pg/mL,参考范围 15 ~ 65 pg/mL),血钙、血磷水平正常(钙 2.30 mmol/L,参考范围 2.15 ~ 2.50 mmol/L;磷 1.06 mmol/L,参考范围 0.81 ~ 1.45 mmol/L)。头颅 CT 平扫提示大脑镰及颅顶脑沟散在钙化。诊断考虑假性甲状旁腺功能减退症 1A 型。

假性甲状旁腺功能减退症(pseudohypoparathyroidism, PHP)是以一系列异常体征、神经认知异常和内分泌异常为特征性疾病;主要发病机制为依赖刺激性 G 蛋白耦联受体 α 亚基(G_sα)发挥作用的信号传导通路异常(G_sα 活性降低或下游信号通路中其它成分异常),导致激素信号传递受阻,靶组织无反应性^[1]。临床表现为 PTH 抵抗,即有甲状旁腺功能减退的生化特征(低血钙、高血磷),血清 PTH 水平升高;还可伴有其它也通过 G_sα 发挥作用的激素抵抗[例如促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、促性腺激素、促生长激素释放激素、降钙素];有些亚型具有特殊的体征,称为 Albright 遗传性骨营养不良(Albright hereditary osteodystrophy, AHO),包括生长板和短骨过早闭合、身材矮小、体格健壮、异位骨化和其他无法定义的异常。此外,根据 AHO 体征的数量、异位骨化的程度,患者还可以被归类为假假性甲旁减(pseudopseudohypoparathyroidism, PPHP),和进行性骨发育异常(progressive osseous heteroplasia, POH)。“假性”是指具有甲状旁腺功能减退的生化异常,但并没有 PTH 合成分泌减少,而是 PTH 不敏感;“假假性”是指存在假性甲状旁腺功能减退的特殊体征,但缺乏相应的生化与

代谢异常。

PHP 和 PPHP 最初是由 Albright^[2,3] 分别于 1942 年和 1952 年描述和报道,POH 于 1994 年由 Kaplan^[4] 首次报道。由于对该病缺乏认识,常常延误诊断。本文对 PHP 进行综述,探讨其分子学基础、遗传学、基因与表型的关系、临床治疗。

发病率

PHP 确切的患病率不详,日本学者 2000 年发表的一项研究报道本国 PHP 患病率为 3.4/百万人^[5],而另一项在丹麦进行、发表于 2016 年的研究报道 PHP 患病率为 11/百万人^[6],但上述两个研究都没有行基因诊断来确诊。PPHP 和 PHP 存在一定程度的重叠,因此前者的患病率很难估算。POH 的患病率无从知晓,无相关的流行病学研究报道,这种疾病非常罕见,截止 2016 年 12 月,世界范围内报告的病例少于 60 例^[1]。

发病机制

PHP 的主要发病机制是负责编码 G_sα 的基因——GNAS 基因——发生突变或者表观遗传修饰,导致 G_sα 活性降低,无法激活下游的腺苷酸环化酶系统,进而无法生成作为第二信使的 cAMP,使得 PTH 无法发挥作用,即出现抵抗/不敏感。

上述是 PHP 最常见的发病机制,涉及到各个亚型,发病的分子机制略有不同,后面会详述。

临床分型和临床表现

PHP 患者的临床表现和疾病严重程度在不同个体之间差异性很大,即便携带了相同的基因,患者表型也可有很大差异。最初 PHP 的分型是根据是否存在 AHO 体征、有无激素抵抗以及 G_sα 的活性来划分的^[7,8]。PHP 可分为 1 型和 2 型,1 型是最常见的类型,1 型又包含 1A、1B、1C 三种亚型。

PHP1A 最初被定义为多种激素(包括 PTH 和 TSH)抵抗,具有 AHO 的体征,以及体外实验可证

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81570740)

*通信作者:余学锋, E-mail:xfyu188@163.com

实的 $G_s\alpha$ 活性降低^[9]。通常 PTH 抵抗表现为低血钙、高血磷、血 PTH 水平升高,前提是没有维生素 D 缺乏,血镁水平正常,肾功能正常。但在疑似 PHP 的患者,若维生素 D 水平正常、血磷升高,PTH 水平处于或高于正常上限,即使没有明显的低钙血症,也应考虑 PTH 抵抗,因为 PTH 抵抗可以导致血钙、血磷、PTH 水平动态变化,多次检测是有必要的。

PHP1B 最初被定义为仅有 PTH 抵抗,无 AHO 体征, $G_s\alpha$ 活性正常。随后的研究发现,部分 PHP1B 患者可以表现出 PHP1A 患者具有的体征,即 1 个或多个 AHO 体征,最常见的是指过短^[10,11]。因此,PHP1B 和 PHP1A 的鉴别有时也存在困难。

PHP1C 具有 PHP1A 所有的体征,但是体外实验 $G_s\alpha$ 活性是正常的^[12],推测可能是 G 蛋白信号通路中的其它成分受损引起。由于在临床实践中很少测定 $G_s\alpha$ 活性,因此临床上很难区分 PHP1C 和 PHP1A,有些文献会把 PHP1C 列为 PHP1A 的变体 (variant)^[1]。

正常人以及甲状旁腺功能减退症的患者,输注外源性 PTH 后尿 cAMP 水平快速上升,肾小管对磷的重吸收率 (tubular reabsorption of phosphate, TRP) 降低,尿磷排泄增加。PHP1 患者输注外源性 PTH 后尿 cAMP 无明显上升,TRP 下降不明显^[13]。PHP2 患者输注外源性 PTH 后尿 cAMP 水平升高,而 TRP 下降不明显 (和正常人相比)^[14]。因此 PTH 兴奋实验可以鉴别 PHP1 和 PHP2。

PPHP 指的是,有 AHO 体征, $G_s\alpha$ 活性降低,没有 PTH 抵抗。但有个别患者,生化检测提示存在轻度的 PTH 抵抗和 TSH 抵抗^[1]。POH 指存在异位骨化,且是进行性的,可以深达结缔组织,患者通常没有

其它的 AHO 体征,对 PTH 的反应性正常^[1],见表 1。

上述临床分型方法很难区分 PHP 的各种亚型,因为各亚型之间的临床表现有重叠的部分;基于 PHP 发病的分子机制,分子遗传学检测是诊断及分型的金标准^[15]。

分子遗传学研究

编码 $G_s\alpha$ 的基因——GNAS 基因——是一种印记基因,位于 20 号染色体长臂 (chromosome 20q13.3)。它在大多数组织中表现为双等位基因表达,而在一些特定的组织 (肾近端小管、甲状腺、垂体和卵巢) 中表现为母本等位基因表达^[1]。GNAS 这种特定组织单等位基因表达,以及表达的亲本选择性,可以解释绝大部分的临床表现。例如:来自父本的 $G_s\alpha$ 等位基因在肾近端小管是沉默的,在这条等位基因上发生的 GNAS 突变不会影响 $G_s\alpha$ 的活性;与此相反,如果 GNAS 突变遗传自母方,或者是母本等位基因上的新发突变 (de novo mutations),则 $G_s\alpha$ 的活性会大幅降低,导致肾近端小管对 PTH 出现抵抗。

各亚型对应的分子遗传学异常 PHP1A 和 1B 的发病机制都是 $G_s\alpha$ 功能缺失,但基因层面存在差异:PHP1A 是由于母本 GNAS 基因出现功能丧失性突变,PHP1B 是由于母本 GNAS 基因甲基化缺失导致母本 $G_s\alpha$ 表达被沉默^[16,17],属于表观遗传修饰。PHP1C 体外实验中 $G_s\alpha$ 活性是正常的,推测病因可能是 G 蛋白信号通路中的其它成分受损引起;有学者在个别 PHP1C 患者中发现了 GNAS 基因的异常甲基化^[18],也即表观遗传变异;总之,关于 PHP1C 的发病机制,学术界目前尚无定论。

PHP2 发病具体的分子机制尚不明确,PTH 兴

表 1 PHP 及相关疾病的主要临床特征

特征	PHP1A	PHP1B	PPHP	POH
生长	生长速度递减 成人身材矮小	巨大胎儿 成人中等身材	小于胎龄儿 生长速度递减 成人身材矮小	小于胎龄儿
肥胖	早发	早发	正常体重或偏瘦	正常体重或偏瘦
指过短 (%)	70 ~ 80	15 ~ 33	< 30	罕见
骨龄超前 (%)	70 ~ 80	15 ~ 33	未知	未知
异位骨化 (%)	30 ~ 60	0 ~ 40	18 ~ 100	100
PTH 抵抗% (进行性)	100	100	罕见且程度较轻	无
TSH 抵抗 (%)	100	30 ~ 100	罕见且程度较轻	无
神经症状	神经认知障碍 大脑钙化灶	大脑钙化灶	未知	未知
生殖腺	促性腺激素抵抗	正常	正常	未知

注: * PHP1C 具有 PHP1A 所有的体征。PHP2 非常罕见,故未列出临床表现

奋实验可以测得尿 cAMP 升高,推测可能是细胞内 cAMP 信号通路出现异常,不能引起后续的代谢反应^[14],也有研究者认为其可能是继发于维生素 D 缺乏^[19]。

PPHP 和 POH 是由于父本 GNAS 基因突变所致^[17,20],由于父本 GNAS 基因在肾近端小管和激素的靶组织中不表达,因此患者没有激素抵抗的表现,但在其他组织中双等位基因表达,从而引起其它的

症状如异位骨化。异位骨化并非钙化,和血钙、血磷的水平无关,它是间充质干细胞 $G_s\alpha$ 缺陷的一种表现。 $G_s\alpha$ 是成骨细胞分化过程中的关键调节因子, $G_s\alpha$ 活性降低可以激活 Hedgehog 信号通路促进异位成骨细胞分化,在真皮和皮下脂肪中形成异位骨岛^[21,22]。但为什么父本 GNAS 突变在一部分人中引起 PPHP,而在另一部分人中引起 POH,机制尚不明确,见表 2。

表 2 PHP 各型的分子遗传学特征^[23]

	PHP1A	PHP1B	PHP1C	PHP2	PPHP	POH
GNAS 缺陷模式	母本基因失活性突变	印记缺陷,母本 $G_s\alpha$ 表达沉默	无定论	无	父本基因失活性突变	父本基因失活性突变
体外 $G_s\alpha$ 活性	降低	正常	正常	正常	降低	正常或降低
遗传方式	AD	AD 或散发	AD	散发	AD	AD 或散发

注:AD:常染色体显性遗传

基因型与表型的关系^[1] GNAS 基因突变的类型和疾病的发生、激素抵抗严重程度、神经认知、AHO 体征的数量没有明确的关联性;父母的表型和子代的表型没有相关性,同一家系内部不同个体之间、不同家系的个体之间即便携带相同的突变,表型也可以差别很大;因此遗传咨询具有挑战性。大致来说,患者将基因突变遗传给子代的概率为 50%,根据患者的性别不同,子代的结局也不同:当患者为男性时,子代会出现 PPHP 或者 POH;当患者为女性时,子代出现 PHP1A 或 PHP1C。

诊断与治疗^[1]

诊断 临床诊断标准:PTH 抵抗;和/或皮下骨化(包括更深处的骨化);和/或早发(2 岁以前)肥胖伴 TSH 抵抗或伴上述中的任一条;和/或 AHO 体征;有/无家族史。分子遗传诊断:金标准用于确证临床诊断,并协助分型。主要围绕 GNAS 基因展开检测,检测内容包括 DNA 测序、甲基化、拷贝数。

治疗 各型 PHP 的治疗原则相同。严重的有症状的低血钙需要立即纠正,可以静脉使用钙盐,同时使用活性维生素 D。PTH 抵抗所致的慢性低钙血症的治疗目标是将血钙和血磷维持在正常范围同时避免高尿钙(以免出现肾脏钙化),并且将 PTH 水平控制在正常上限的 2 倍以内(过高的 PTH 对骨矿化有副作用),推荐服用活性维生素 D 伴或不伴钙剂,不应使用 PTH 或 PTH 类似物。治疗期间,无症状的患者应每 6 个月监测一次血 PTH、血钙、血磷,根据临床需要可提高监测频率。

针对 TSH 抵抗,目前无循证医学经验,治疗的

指征、药物、剂量、TSH 和 T4 的控制目标同甲减和亚临床甲减。

小 结

PHP 及相关疾病发病率低,临床医师缺乏对其的认识,但是患者通常具有独特的外貌及生化特征,应考虑该病的可能。结合分子遗传检测手段做出诊断不难。治疗以维持正常钙磷水平为目标。

参 考 文 献

- 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.
- Albright F, Burnett CH, Smith PH, et al. Pseudohypoparathyroidism-an example of Seabright-Bantam syndrome[J]. Endocrinology, 1942, 30:922-932.
- Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudo-pseudohypoparathyroidism[J]. Transactions of the Association of American Physicians, 1952, 65:337-350.
- Kaplan FS, Craver R, MacEwen GD, et al. Progressive osseous heteroplasia: a distinct developmental disorder of heterotopic ossification. Two new case reports and follow-up of three previously reported cases [J]. J Bone Joint Surg Am, 1994, 76(3):425-436.
- Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan [J]. J Epidemiol, 2000, 10(1):29-33.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Pseudohypoparathyroidism - epidemiology, mortality and risk of complications[J]. Clin Endocrinol, 2016, 84(6):904-911.
- Levine MA, Downs RW, Jr., Moses AM, et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein[J]. Am J Med, 1983, 74(4):545-556.

(下转第 291 页)

- 20 Zhou X, Chen J, Li Q, et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 2923-2930.
- 21 Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(12): 1228-1237.
- 22 连立飞, 梁钧昱, 许峰, 等. 微创术后血肿内应用重组组织型纤溶酶原激活剂对脑出血后癫痫发作的影响[J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(4): 272-274.
- 23 Scaggiante J, Zhang X, Mocco J, et al. Minimally Invasive Surgery for Intracerebral Hemorrhage An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Stroke*, 2018, 49(11): 2612-2620.
- 24 Li Y, Yang R, Li Z, et al. Urokinase vs tissue-type plasminogen activator for thrombolytic evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage in basal ganglia [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 371.
- 25 Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10175): 1021-1032.
- 26 Monteith SJ, Harnof S, Medel R, et al. Minimally invasive treatment of intracerebral hemorrhage with magnetic resonance-guided focused ultrasound [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(5): 1035-1045.
- 27 Newell DW, Shah MM, Wilcox R, et al. Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sonothrombolysis clinical article [J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(3): 592-601.
- 28 Fung C, Murek M, Z Graggen WJ, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3207-3211.
- 29 Heuts SG, Bruce SS, Zacharia BE, et al. Decompressive hemicraniectomy without clot evacuation in dominant-sided intracerebral hemorrhage with ICP crisis [J]. *Neurosurg Focus*, 2013, 34(5): E4.
- 30 Rasras S, Safari H, Zeinali M, et al. Decompressive hemicraniectomy without clot evacuation in supratentorial deep-seated intracerebral hemorrhage [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 174: 1-6.

(2019-07-01 收稿)

(上接第 287 页)

- 8 Farfel Z, Brickman AS, Kaslow HR, et al. Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism [J]. *N Engl J Med*, 1980, 303(5): 237-242.
- 9 Levine MA, Downs RW, Jr., Singer M, et al. Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1980, 94(4): 1319-1324.
- 10 de Nancrales GP, Fernandez-Rebollo E, Santin I, et al. Epigenetic defects of GNAS in patients with pseudohypoparathyroidism and mild features of Albright's hereditary osteodystrophy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6): 2370-2373.
- 11 Mantovani G, de Sanctis L, Barbieri AM, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2): 651-658.
- 12 Elli FM, Bordini P, de Sanctis L, et al. Screening of PRKAR1A and PDE4D in a large Italian series of patients clinically diagnosed with albright hereditary osteodystrophy and/or pseudohypoparathyroidism [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(6): 1215-1224.
- 13 Kruse K, Kracht U. A simplified diagnostic test in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism type I with synthetic 1-38 fragment of human parathyroid hormone [J]. *Eur J Pediatr*, 1987, 146(4): 373-377.
- 14 Drezner M, Neelon FA, Lebovitz HE. Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal [J]. *N Engl J Med* 1973, 289(20): 1056-1060.
- 15 Elli FM, Linglart A, Garin I, et al. The prevalence of GNAS deficiency-related diseases in a large cohort of patients characterized by the EuroPHP network [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(10): 3657-3668.
- 16 Bastepe M, Juppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism [J]. *Horm Res*, 2005, 63(2): 65-74.
- 17 Weinstein LS, Chen M, Liu J. Gs(alpha) mutations and imprinting defects in human disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 968: 173-197.
- 18 Brix B, Werner R, Staedt P, et al. Different pattern of epigenetic changes of the GNAS gene locus in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic confirm the heterogeneity of underlying pathomechanisms in this subgroup of pseudohypoparathyroidism and the demand for a new classification of GNAS-related disorders [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): E1564-E1570.
- 19 Rao DS, Parfitt AM, Kleerekoper M, et al. Dissociation between the effects of endogenous parathyroid hormone on adenosine 3',5'-monophosphate generation and phosphate reabsorption in hypocalcemia due to vitamin D depletion: an acquired disorder resembling pseudohypoparathyroidism type II [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 61(2): 285-290.
- 20 Shore EM, Ahn J, Jan de Beur S, et al. Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 99-106.
- 21 Pignolo RJ, Xu M, Russell E, et al. Heterozygous inactivation of Gnas in adipose-derived mesenchymal progenitor cells enhances osteoblast differentiation and promotes heterotopic ossification [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(11): 2647-2655.
- 22 Regard JB, Malhotra D, Gvozdenovic-Jeremic J, et al. Activation of Hedgehog signaling by loss of GNAS causes heterotopic ossification [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1505-1512.
- 23 Lemos MC, Thakker RV. GNAS mutations in Pseudohypoparathyroidism type Ia and related disorders [J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(1): 11-19.

(2019-08-03 收稿)