

## Pseudohypoparathyreoidie, een bijzondere oorzaak van hypocalciëmie

M.B. KOK, C.R. van ROOIJEN<sup>2</sup>, E. ten BOEKEL<sup>1</sup> en F. STAM<sup>2</sup>

Een 18-jarige negroïde vrouw met een blanco voorgeschiedenis presenteert zich op de spoedeisende hulp met sinds enkele dagen progressieve kramp in beide handen. Ze is geboren in Jamaica en woont sinds 8 maanden in Nederland. Bij lichamelijk onderzoek wordt een jonge vrouw met een normaal postuur gezien. Behoudens verkrampde vingers met een positief teken van Trousseau worden geen andere afwijkingen geconstateerd. Bij het teken van Trousseau trekken de onderarmspieren samen tijdens het oppompen van de bloeddrukmanchet. Het teken van Chvostek, waarbij na stimulatie van de nervus facialis de aangezichtsspieren contraheren, was negatief. Beide tekens, zijn indien positief, indicatief voor hypocalciëmie.

Laboratoriumonderzoek (zie tabel 1) laat een ernstige hypocalciëmie en hyperfosfatemie zien. De uitscheiding van fosfaat en calcium in urine is laag. Er is sprake van een secundaire hyperparathyreoïdie bij een normaal 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine D en een verlaagd 25-OH-vitamine D. De verhoogde parathyroidhormoon (PTH) concentratie past goed bij de ernstige hypocalciëmie. PTH speelt een belangrijke rol in de calciumregulatie en heeft een direct effect op de resorptie van calcium in de nieren. Verder stimuleert PTH de 1 $\alpha$ -hydroxylering van 25-OH-vitamine D. Het gevormde 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine D is verantwoordelijk voor de opname van calcium in de darmen. Een hoog PTH leidt ook tot botresorptie, waardoor zowel calcium als fosfaat worden gemobiliseerd. Het overschot aan fosfaat wordt gecompenseerd doordat PTH de fosfaatuitscheiding bevordert. In deze patiënt was het compensatoir verhoogde PTH echter niet in staat om de hypocalciëmie te corrigeren en was er evenmin sprake van een verlaagd fosfaat, hetgeen bij een verhoogd PTH verwacht zou worden. De laboratoriumuitlagen passen bij pseudohypoparathyreoïdie (PHP), een aandoening waarbij het weefsel resistent is voor PTH. De labresultaten laten een lage fosfaatexcretie zien, ondanks een hoge fosfaatconcentratie in het bloed en een zeer laag calcium dat niet kan worden genormaliseerd onder invloed van PTH. Met behulp van een DEXA-scan werd de botdichtheid bepaald om te bepalen of het verhoogde PTH tot botresorptie leidde. De DEXA-scan liet geen afwijkingen zien. Ondanks de hoge waarde van PTH zijn er geen aanwijzingen

voor mobilisatie van calcium uit de botten. Het niet-afwijkend serum alkalische fosfatase, welke verhoogd zou zijn bij verhoogde bot-turnover, ondersteunt deze gedachte. DNA analyse naar mutaties in het GNAS-gen, een gen dat is geassocieerd met PHP, laat geen afwijkingen zien. PHP kan worden aangetoond met behulp van de Ellsworth-Howard test. Hierbij wordt synthetisch PTH toegediend en wordt gemeten of de fosfaat excretie in urine toeneemt. De test liet een minimale (vijfvoudig, normaal is groter dan honderdvoudig) toename in fosfaatexcretie in urine zien, wat de diagnose PHP ondersteunt (1).

### Pseudohypoparathyreoidie

Pseudohypoparathyreoidie (PHP) is een congenitale aandoening waarbij zowel de klinische als laboratoriumtechnische kenmerken overeenkomen met hypoparathyreoidie. Bij PHP is er sprake van weefselresistentie voor PTH. Hierdoor is de calciumresorptie en fosfaat-excretie in de nieren en botresorptie verlaagd. Daarnaast is de 1 $\alpha$ -hydroxylering van 25-OH-vitamine D verminderd. Er zijn verschillende typen PHP, die allen gerelateerd zijn aan dysfunctie van het GNAS-gen (zie tabel 2). Dit gen codeert voor een subunit van het guanine nucleotide-binding proteïne (G-proteïne). Dit eiwit speelt een essentiële rol in de signaaltransductie na activatie van de PTH receptor. Bij type 1a (Albright's hereditary osteodystrophy) bevindt zich een mutatie in het GNAS-gen. Naast de biochemische kenmerken ontstaat een fenotype met een kort, gedrongen postuur en korte vingers, met name de ringvinger. Bij type 1b is het GNAS-gen zelf niet gemuteerd, maar vindt er geen gentranscriptie plaats door een verandering in de methylering van het maternale allel. Aangezien in alle weefsels met uitzondering van de proximale tubulus beide allelen worden afgelezen is alleen de nier resistent voor PTH. Hierdoor ontstaat er wel hypocalciëmie en een hyperfosfatemie, maar niet het kenmerkende fenotype. PHP type 2 wordt gekenmerkt door een verlaagde fosfaatexcretie gemeten bij de Ellsworth-Howard test, ondanks hoge PTH waarde bij hypocalciëmie. Type 2 wordt niet veroorzaakt door PTH resistentie, maar door problemen bij de vorming van cyclisch AMP in de signaaltransductie na activatie van de PTH-receptor. Naast type 1a, 1b en 2 bestaat ook pseudopseudohypoparathyreoidie (pseudopPHP). PseudopPHP wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van het fenotype passend bij Albright's hereditary osteodystrophy (PHP type 1a), echter zonder de aanwezigheid van elektrolytstoornissen (2).

*Laboratorium KCHI<sup>1</sup> en Afdeling Interne Geneeskunde<sup>2</sup>, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar*

E-mail: m.b.kok@mca.nl

**Tabel 1.** Laboratoriumuitslagen

	Plasma	Referentie- waarden	Eenheid
Calcium	1,16	2,1-2,5	mmol/L
Albumine	36	35-50	g/L
Magnesium	0,6	0,7-1,0	mmol/L
AF	93	0-120	U/L
Fosfaat	2,0	0,7-1,4	mmol/L
PTH	22,1	1,3-6,9	pmol/L
25-OH-vitamine D	31	50-280	nmol/L
1,25-(OH) <sub>2</sub> -vitamine D	69	48-161	pmol/L
<i>Urine</i>			
Calcium	0,8	2,5-7,5	mmol/24u
Fosfaat	5	10-50	mmol/24u
<i>Ellsworth-Howard test fosfaat excretie</i>			
Voor toediening PTH	0,5	5-50	mmol/L
Na toediening PTH	2,6	5-50	mmol/L

**Tabel 2.** Vier verschillende typen pseudohypoparathyreoidie (PHP) en hun kenmerken

	PHP type 1a	PHP type 1b	PHP type 2	pseudo- PHP
Fenotypische kenmerken	ja	nee	mogelijk	ja
Oorzaak	GNAS	Defect GNAS	cAMP	GNAS
	mutatie	transcriptie	dysfunctie	mutatie
PTH resistentie	+	nieren	-	+
Ellsworth				
Howard test	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ↓	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ↓	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ↓	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ↑
Electrolyt- stoornis	ja	ja	ja	nee

## Conclusie

In dit artikel werd een patiënte beschreven met pseudohypoparathyreoidie (PHP). DNA-onderzoek bij deze patiënte liet geen mutatie in het GNAS-gen zien. Aangezien de patiënte geen fenotypische kenmerken passend bij PHP vertoonde en geen mutatie in het GNAS-gen kon worden aangetoond is PHP type 1b het meest waarschijnlijk. PHP type 2 kan echter niet worden uitgesloten, maar is een zeer zeldzaam ziektebeeld en om deze reden minder waarschijnlijk. De behandeling van PHP bestaat uit levenslange calcium en 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine D suppletie. Tijdens ziekenhuisopname leidde suppletie tot een snelle afname van de klachten en tot een stijging van het calcium in plasma tot waarden net onder de ondergrens van de referentiewaarden. Na ontslag werd bij diverse controles een erg wisselend beloop van de calciumconcentratie waargenomen. Dit kan worden gewijd aan verminderde therapietrouw. Waarschijnlijk heeft de patiënte pas klachten ontwikkeld op het moment dat ze naar Nederland emigreerde, waarop zij in Nederland met haar donkere huidskleur een tekort aan vitamine D ontwikkelde. Voor de verhuizing naar Nederland kan een verhoogd 25-OH-vitamine D en een 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamine D hebben geleid tot (gedeeltelijke) compensatie van het verlies aan calcium. Het wegvallen van dit compensatiemechanisme voor hypocalciëmie heeft hoogstwaarschijnlijk geleid tot de presentatie van de klachten.

## Referenties

1. Favus MJ, et al. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 1996, 3e editie, Hfd. 39, pp 223-227.
2. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006; 50: 664-673.