

SOP Pseudohypoparathyreoidismus 1A (PHP1A)

Genetik, Pathophysiologie und Epidemiologie:

Maternal autosomal-dominante Multisystemerkrankung mit disproportioniertem Kleinwuchs, Dismorphien, Hormonresistenz(en) und Intelligenzminderung mit einer geschätzten Inzidenz von 1:100.000 Geburten.

Ursächlich sind heterozygote loss-of-function-Varianten im *GNAS*-Gen (codiert für G α ; G-Protein-Bestandteil) auf dem maternalen Allel (Varianten auf dem paternalen Allel \rightarrow Pseudopseudohypoparathyreoidismus, meist ohne Hormonresistenz). *GNAS*-Allele sind durch Imprinting gewebespezifisch aktiv, z.B. ist in der Niere das paternale Allel inaktiviert; bei maternalem loss-of-function kommt es zum vollständiger Funktionsausfall in der Niere = PTH-Resistenz-

GNAS-Variante \rightarrow G α -Funktionsverlust (gewebespezifisch) \rightarrow Signaltransduktion gekoppelter Rezeptoren gestört (zB: PTHR, TSHR, GHRHR, LHR, FSHR, Neurotransmitter-Rezeptoren, etc.) \rightarrow Hormonresistenzen / Intelligenzminderung.

Klinik:

- Albright'sche hereditäre Osteodystrophie
 - o Rundes Gesicht, disproportionierte Kleinwuchs mit Brachymetakarpien / -tarsien (insbes. [aber nicht immer nur] des 4. Strahls), Adipositas
- Hormonresistenzen (variabler Beginn; ab Säuglingsalter möglich, oft später)
 - o Vs. PTH = Pseudohypoparathyreoidismus \rightarrow PTH \uparrow , Ca \downarrow , Phosphat \uparrow
 - o Vs. TSH = TSH \uparrow , fT4 \downarrow
 - o Vs. GHRH = Sonderform des Wachstumshormonmangels
 - o Vs. MC4R = Adipositas
 - o Vs. LH/FSH = Hypogonadismus / Pubertäts- und Zyklusstörungen
 - o Vs. Neurotransmitter = Verhaltensauffälligkeiten und IQ \downarrow
- Selten: Ausgeprägte Diarrhoen im Säuglingsalter
- Katarakt

Komplikationen und extraskeletale Manifestationen:

- Ausgeprägte IQ- bei (unbehandelter) infantiler TSH-Resistenz / Hypothyreose
- Kutane Kalzifizierungen = bläuliche kutane Knötchen
- Kalzifizierungen der Basalganglien
- Hypokalzämische Tetanie / Krampfanfälle
- Nephrokalzinose bis hin zur Nierenfunktionseinschränkung
- Skeletalalterakzeleration
- Ausgeprägte Adipositas / metabolisches Syndrom

Diagnostik:

- Genetik
 - o NGS-Panel \rightarrow *GNAS*-Veränderungen + ggfs. Elterndiagnostik /-Beratung
 - o Ggfs. Imprinting-Diagnostik
- Labor: (Ionisiertes) Kalzium, Phosphat, AP, Kreatinin, 25OHD, 1,25-OH $_2$ -Vit. D, PTH, LH, FSH, Testo, Östradiol, IGF1, IGFBP3, TSH, fT4, HbA1c, Calcium/Krea im Urin.

CeSER SOP	Änderung	durch	Freigabe	durch	
ID: PHP1A	25.08.2023	Munteanu	30.08.2023	Prof. C. Grasemann	Rev: 1
SOP UK				Seite 1 von 2	

Standard Operating Procedure (SOP)

- Bei V.a. GHRH-Resistenz → geeignete WH-Stimulationsteste (über GHRH-Aktivierung), insbesondere Clonidintest-
- Anamnese: Säuglingszeit: Diarrhoen / Gedeihstörung / Kalziumauffälligkeiten? Frühkindliche Entwicklung? Tetanie / Krampfanfälle? Müdigkeit / Haarausfall / Obstipation (Hypothyreose)? Tastbare Kalzifizierungen?
- Bildgebung:
 - Röntgen linke Hand (Brachmetakarpie? Knochenalter?)
 - Ggfs.: Röntgen Fuß (Brachymetatarsie?)

Therapie je nach Hormonresistenzen:

- PTH-Resistenz
 - Einalphacalcidiol 1x tgl. p.o.; individuelle Dosierung. Ziel: Hochnormales PTH
 - Ausreichende Kalziumzufuhr (sobald PTH normwertig)
 - Therapie der Komplikationen (Nierensteine, etc.)
- TSH-Resistenz
 - L-Thyroxin 1x tgl. p.o., Dosis je nach Alter.
 - < 24 Monate (3-)5-10µg/kg KG (wie konnatale Hypothyreose)
 - > 24 Monate 2 µg/kg KG (zum Teil höhere Dosen erforderlich)
- GHRH-Resistenz
 - Wachstumshormon; 0,035 mg/kg KG/d 1x tgl. s.c.
- LH- / FSH-Resistenz
 - Therapie mit Östrogen/Gestagen oder Testosteron (s. Leitlinie Hypogonadismus)
- Neurotransmitter-Resistenz
 - Intelligenzminderung: SPZ-Anbindung, (Früh-)Förderung, adäquate Beschulung, Schwerbehindertenausweis, Pflegegrad,
 - Verhaltensauffälligkeiten: Ggfs. Stimulantientherapie (bei ADHS-Symptomatik)
- Adipositas
 - Ernährungsberatung
 - Individuelle Pharmakotherapie diskutieren (GLP-1-Agonisten? Setmelanotide? [= Experimentell!])
 - Metabolische Anbindung / Überwachung

Anbindung

- K/J-Endokrinologie → Halbjährliche Vorstellung (Wachstum? Hormonstatus? Etc.)
- SPZ / Neuropädiatrie → Halbjährliche Vorstellung (Entwicklung / Förderbedarf?)
- Augenarzt → Jährliche Vorstellung (Katarakt?)
- Ggfs. Diabetologie
- Ggfs. Nephrologie

CeSER SOP	Änderung	durch	Freigabe	durch	
ID: PHP1A	25.08.2023	Munteanu	30.08.2023	Prof. C. Grasemann	Rev: 1
SOP UK				Seite 2 von 2	