

Albrightova hereditární osteodystrofie

MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Dmitry V. Kazakov, Ph.D.^{1,2}, Mgr. Jana Němcová^{1,2},
RNDr. Tomáš Vaněček, Ph.D.^{1,2}, prof. MUDr. Michal Michal^{1,2}

¹Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň

²Šiklův patologicko-anatomický ústav, Fakultní nemocnice a Lékařská Fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň

Kožní osteomy představují přítomnost kostní tkáně v kůži. Primární kožní osteomy vznikají de novo, zatímco sekundární osteomy představují osifikaci ložisek nádorového, zánětlivého či traumatického původu. Primární osteomy kůže mohou být asociovány s Albrightovou hereditární osteodystrofií (AHO), která zahrnuje pseudohypoparatyreodizmus (PHP) typu Ia, Ic a pseudopseudohypoparatyreodizmus (PPHP). Toto přehledné sdělení stručně shrnuje patogenezi PHP a klade důraz na klinické a histopatologické nálezy u AHO. V závěru sdělení je popsána kazuistika 4letého chlapce a jeho matky, kteří měli kožní, biochemické, histopatologické nálezy PHP typu Ia a PPHP. V této rodině byla zjištěna nová mutace *GNAS1* genu.

Klíčová slova: Albrightova hereditární osteodystrofie, mnohočetné kožní osteomy, kalcifikace, *GNAS1* gen.

Albright hereditary osteodystrophy

Osteoma cutis is the formation of normal bone in the skin. Primary osteoma cutis occurs de novo, whereas the secondary type develops in association with the underlying tumorous, inflammatory, or traumatic conditions. Primary osteomas may also be associated with Albright's hereditary osteodystrophy (AHO), which includes hypoparathyroidism (PHP) type Ia and Ic, and pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP). This review summarizes pathogenesis of PHP and emphasizes on clinical and histopathological findings in AHO. In addition, a case of osteoma cutis involving in a 4-year-old boy and his mother who had cutaneous, biochemical and histopathological features of PHP type Ia and PPHP is described. In this family, a novel mutation in the *GNAS1* gene was also identified.

Key words: Albright hereditary osteodystrophy, multiple osteoma cutis, calcification, *GNAS1* gene.

Dermatol. praxi 2009; 3(2): 78–82

Úvod

Pseudohypoparatyreodizmus (PHP), poprvé popsán v roce 1942 Albrightem a kol (1), představuje heterogenní skupinu onemocnění, jejímž společným znakem je rezistence k parathormonu (PTH) (2). Na základě patogeneze a odlišného fenotypu se PHP dělí do 4 typů, a to na PHP typu Ia, Ib, Ic a II (3, 4, 5). Společným biochemickým nálezem u všech podskupin je zvýšená hladina PTH, snížená či normální hladina vápníku a zvýšená hladina fosfátu v krvi.

Znalost účinku PTH, jeho receptoru a signální transdukční kaskády je nezbytná k porozumění patofyziologie PHP.

Parathormon, PTH receptor

PTH je hormon příštítných tělísek, který hraje důležitou roli v metabolismu vápníku a fosfátu. Jde o hormon hyperkalcemizující, který udržuje koncentraci kalcia v plazmě jeho mobilizací z kostí, redukcí jeho vylučování ledvinami a nepřímo se podílí i na jeho zvýšeném vstřebávání ve střevě. V ledvinách PTH zvyšuje zpětnou tubulární resorpci kalcia a naopak snižuje zpětnou tubulární resorpci fosfátu. Sekrece PTH je řízena hladinou vápenatých iontů v krvi.

Na buněčné úrovni efekt PTH vede ke stimulaci cytosolického enzymu **adenylát cyklá-**

za, který je zodpovědný za přeměnu adenosin-trifosfátu (ATP) na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP). Zjistilo se však, že tento enzym není aktivován přímo receptorem po jeho vazbě s příslušným ligandem (v našem případě PTH), ale prostřednictvím G proteinu, který je receptorem aktivován a následně stimuluje adenylát cyklázu k produkci druhého posla, tj. cAMP. Jedná se o tzv. heterotrimerický G protein, který je asociován se specifickými membránovými receptory hormonů (např. pro PTH, tyreoidu stimulující hormon (TSH), folikuly stimulující hormon (FSH)) a který je složen ze 3 podjednotek, tj. alfa (α) a těsně svázaných beta (β) a gamma (γ).

Klasifikace PHP

Na základě odlišné patogeneze a fenotypu se PHP dělí do 4 typů (viz. výše). Z dermatologického hlediska je třeba vzít v úvahu zejména PHP Ia a PHP Ic, které jsou spojeny s kožním nálezem. Pro celkový přehled jsou krátce zmíněny i ostatní typy PHP (tabulka 1).

PHP Ia a tzv.

Pseudopseudohypoparatyreodizmus

PHP Ia je onemocnění charakterizované typickým fenotypem nazývaným Albrightova hereditární osteodystrofie (AHO) a mnohočetnou hormonální rezistencí. AHO fenotyp je prezentován malou postavou, kulatým obličejem,

Tabulka 1. Biochemické, klinické a molekulárně biologické nálezy u pseudohypoparatyreodizmu (PHP), pseudopseudohypoparatyreodizmu (PPHP)

	PHP Ia	PHP Ib	PHP Ic	PHP II	PPHP
PTH rezistence	ano	ano	ano	ano	ne
PTH v séru (pg/ml)	↑	↑	↑	↑	normal
Ca ²⁺ v séru (mg/dl)	↓/normal	↓/normal	↓/normal	↓	normal
PO ₄ ³⁻ v séru (mg/dl)	↑	↑	↑	↑	normal
Přidružená hormon. rezistence	ano	v některých případech	ano	ne	ne
AHO příznaky	ano	ne	ano	ne	ano
<i>GNAS1</i> mutace	ano	ano	ne	ne	ano

PTH – parathormon; Ca²⁺ – vápník; PO₄³⁻ – fosfáty; AHO – Albrightova hereditární osteodystrofie

oploštělou nosní přepážkou, obezitou, krátkýma „buclatýma“ rukama s brachydaktylií a mnohočetnými kožními osteomy a/nebo kalcifikacemi. Systémová manifestace AHO může zahrnovat mentální retardaci, kataraktu, zubní defekty a kalcifikace bazálních ganglií (6, 7)

Pseudopseudohypoparathyreodizmus (PPHP) je termín popisující pacienty s izolovanými AHO projevy, avšak se zcela normálním metabolizmem kalcia a normální hladinou PTH.

Za vznik PHP la a PPHP je zodpovědná heterozygotní inaktivační mutace genu *GNAS1* kódujícího stimulační α -podjednotku G proteinu (Gsa) asociovaného s hormonálními receptory. V případě PHP la a PPHP je redukována bioaktivita α -podjednotky G proteinu na 50 % (8–12). Vzhledem k asociaci G proteinu s receptory pro různé hormony je PHP la často doprovázen mnohočetnou hormonální rezistencí, a to nejčastěji k TSH a gonadotropinům (GT).

PHP Ib

PHP Ib je charakterizován renální rezistencí k PTH bez nálezu dalších endokrinologických a fyzických abnormalit (10, 13). Následkem neschopnosti ledvin udržet kalcium dochází k hyperkalciurii, hypofosfaturii, hypokalcémii a hyperfosfatemii. Rezistence k jiným hormonům než k PTH není přítomna. Defekt se vyskytuje obvykle sporadicky, ale jsou známy

Tabulka 2. Klasifikace kožních osteomů

I. Primární kožní osifikace
A. Albrightova hereditární osteodystrofie
B. „Pravé“ kožní osteomy
II. Sekundární a metaplastické kožní osifikace
A. Sekundárně vznikající v kožních tumorech
1. Melanocytové névy (tzv. Nantův osteonevus)
2. Bazocelulární karcinom
3. Chondroidní syringom
4. Pilomatrixom
5. Hemangiom
B. Jizvy
C. Chronická žilní insuficience
D. Sekundárně vznikající při zánětlivých stavech
1. Sklerodermie
2. Dermatomyositida
3. Progresivní osifikující myositida
4. Poinjekční vpich
5. Folikulitida
6. Akné
7. Granuloma pyogenicum
8. Mozol

i případy familiárního výskytu s autosomálně dominantním přenosem. Genetický lokus pro PHP Ib je umístěn v *GNAS1* genu (14). Popisuje se defekt imprintingu mající za následek paternální epigenotyp obou alel genu (15). Bioaktivita α -podjednotky G proteinu není redukována (10).

PHP Ic

PHP Ic představuje malou skupinu pacientů s klinickými a biochemickými nálezy jako u PHP Ia, avšak bez přítomnosti redukovévané aktivity α -podjednotky G proteinu (11). Tito pacienti mají klasický AHO fenotyp s nálezem mnohočetné hormonální rezistence (5, 16).

PHP II

PHP II zahrnuje pacienty s oslabenou fosfaturickou reakcí na exogenně podaný PTH. Typická je absence klasického AHO fenotypu a rezistence k ostatním hormonům s výjimkou PTH. Gen *GNAS1* není postižen. Bioaktivita α -podjednotky G proteinu je normální (5, 16).

Klinické spektrum AHO
Růst a hmotnost

Dospělí pacienti jsou typicky malého vzrůstu s předčasným uzavíráním epifýz (17, 18). Ačkoliv bývají postiženy všechny kosti, nejvýraznější zkrácení je lokalizováno akrálně. Brachydaktylie obvykle postihuje metakarpy, metatarsy či falangy a je ve většině případů asymetrická. Nejčastěji je zjištěno zkrácení distálního falangu palce a metakarpů 3., 4. a 5. prstu rukou. Podobné nálezy jsou ve více než 70 % přítomny i na nohou, s nejčastějším zkrácením 3. a 4. metatarsu (5).

Obezita bývá velmi běžným nálezem, zvláště v dětském věku (5, 19).

Obvod hlavy je normální či zvětšený; mikrocefalie není znakem AHO.

Obličej a krk

Obvyklými nálezy jsou kulatý obličej s oploštělou nosní přepážkou, hypertelorismus a krátký krk.

Ektopická osifikace a/nebo kalcifikace

Nejčastějším místem ektopické osifikace u AHO je kůže, a to zejm. její intradermální či subdermální partie. Osifikace se vyskytují jak v případě PHP Ia, tak PPHP a mohou být přítomny již v době narození (20–29). V průběhu života se jejich počet zvyšuje. Klinicky se manifestují jako solitární či mnohočetná, poměrně dobře ohraničená, erytematózní či modravě prosvítající podkožní ložiska a noduly,

kteřá jsou tuhé až kamenitě tvrdé konzistence. Histopatologické vyšetření prokáže ve většině případů přítomnost trabekul lamelární kosti v dermis a subkutis. Je třeba zdůraznit, že u pacientů s AHO bylo histopatologicky zjištěno a popsáno širší morfologické spektrum kožních a měkkotkáňových lézí. Léze napodobující fibrózní dysplazii, kalcifikující aponeurotický fibrom či cirkumskriptní kalcinózu byly popsány u 4 pacientů s AHO (30). V jednom případě byla pozorována neobvyklá melanocytová léze napodobující osteonevus Nanta s nápadnými intranukleárními inkluzemi.

Další lokalizací ektopické kalcifikace a/nebo osifikace může být skléra a cévnatka oka (31), mezikomorové septum srdce (32) a bazální ganglia (7).

Neuromuskulární příznaky

Mírná až středně těžká mentální retardace může doprovázet AHO (18, 33). Výskyt epileptických záchvatů je častý a může být nezávislý na přítomnosti hypokalcémie. Tetanie a laryngeální stridor vznikají sekundárně v důsledku snížené hladiny kalcia v krvi.

Porucha sluchu

Senzorineurální ztráta sluchu byla dokumentována u některých pacientů s PHP (34).

Oční projevy

V rámci AHO fenotypu byla popsána řada očních abnormalit zahrnující šilhání, kataraktu, nystagmus, nestejnoměrnou velikost zornic, diplopii, časnou atrofii optického nervu, mikrooftalmii atd. (5).

Dentální anomálie

Zubní manifestace AHO zahrnuje malé korunky, krátké zubní kořeny, tenkou sklovinu, kalcifikace dřeně, rozšíření kořenových kanálků, zubní kazy a opožděnou erupci zubů (35, 36).

GNAS1

GNAS1 je komplexní lokus na dlouhém raménku 20. chromozomu 20q13 kódující více genových produktů využitím různých promotorů a 4 alternativních prvních exonů, které jsou následovány společnými exony 2–13. V tomto lokusu je zaznamenán složitý systém imprintingu. Jedním z hlavních genových produktů tohoto lokusu je stimulační α -podjednotka G proteinu (Gsa) asociovaného s hormonálními receptory. Mutace vedoucí ke ztrátě funkce jedné alely *GNAS1* se vyskytují u několika klinických jednotek, a to AHO a progresivní kostní heteroplazie (37).

Inaktivující heterozygotní mutace u pacientů s PHP la byly nalezeny téměř ve všech 13 exonech kódujících Gsa. Ve většině případů se jedná o non-sense a missense mutace. Dále byly identifikovány delece a inserce, které vedou ke změně sestřihu primárního transkriptu nebo způsobí předčasnou terminaci translace. Různý klinický fenotyp inaktivující heterozygotní mutace, tzn. PHP la nebo PPHP, je dán imprintingem genu *GNAS1*, neboť fyziologicky je v mnoha endokrinních tkáních imprintována paternální alela genu. Hormonální rezistence doprovázející AHO v případě PHP la je způsobena inaktivační mutací na maternální alele (38).

Skríning mutací *GNAS1* genu, který je dnes dostupný a rutinně prováděn některými laboratořemi, je jedinou cestou k definitivnímu potvrzení diagnózy AHO. Vyšetřuje se kódující sekvenční exon-intronových spojů genu. V praxi se používá např. přímé sekvenování DNA genu doplněné některou z metod detekujících větší intragenové přestavby. Wilson a kol. vyšetřovali 23 nepříbuzných pacientů se zjištěnou redukcí bioaktivitou α -podjednotky G proteinu, přičemž skríning *GNAS1* genu prokázal mutaci cca v 75 % (5).

Diferenciální diagnóza

V diferenciální diagnostice je třeba vyloučit další dva syndromy, pro které je typická heterotopická osifikace postihující kůži a měkké tkáně. Jedná se o progresivní kostní heteroplazii (POH; z angl. progressive osseous heteroplasia) a progresivní osifikující fibrodysplazii (POF).

POH je charakterizovaná dermální osifikací začínající v raném dětství s postupnou progresí způsobující postižení podkoží a měkkých tkání. Onemocnění je způsobeno mutací postihující stejný gen jako u AHO, tj. *GNAS1* a může se vyskytovat sporadicky či je autozomálně dominantně přenášeno z otce na dítě. Příčina různého fenotypického projevu paternálně zděděné mutace *GNAS1*, tj. POH nebo PPHP, je neznámá.

POF představuje nejtěžší onemocnění z této skupiny vedoucí k trvalé invaliditě. Pro fenotyp této nemoci je typická trias zahrnující vrozené malformace palců u nohou (hallux valgus), progresivní heterotopickou osifikaci kosterního svalstva, šlach, ligament a fascií s typickým anatomickým vzorcem aktivity onemocnění představující šíření osifikace z dorsální části ventrálně, z mediální laterálně, z kranální kaudálně a z proximální distálně. Zatímco malformace palců u nohou jsou vrozené, osifikace se obvykle začíná objevovat mezi 2.–5. rokem života. Osifikaci typicky předchází recidivující bolestivé epizody otoků měkkých tkání, které

postupně vedou k heterotopické mineralizaci postižené tkáně a k následnému vzniku kosti. Nejčastěji je postiženo svalstvo zad kolem páteře a sternokleidomastoidální sval. Otoky a indurace jsou často doprovázeny febriliemi. Agresivní průběh onemocnění vede k těžkým komplikacím, jako jsou např. tortikolis, deformity hrudníku, imobilizace. POF vzniká v důsledku spontánní mutace postihující *ACVR1* gen.

Diferenciální diagnostika samotných kožních osteomů zahrnuje rovněž rozlišení mezi primární či sekundární osifikací kůže. Klasifikace kožních osteomů je uvedena v tabulce 2.

Terapie

PHP la vyžaduje léčbu vitamínem D. Doplnková terapie kalcie není ve většině

případů vyžadována. Samozřejmá je i léčba ostatních hormonálních rezistencí, které často PHP la doprovázejí, a je řízena endokrinologem.

Metodou volby terapie kožních osteomů a kalcifikací zůstává prostá excize.

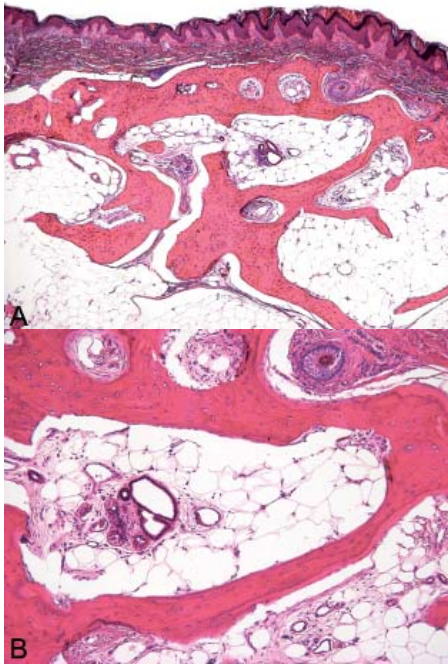
Závěr

AHO se nejčastěji vyskytuje u pacientů postižených PHP la a PPHP. Fenotyp těchto nemocných zahrnuje malou postavu, kulatý obličej, oploštělou nosní přepážku, obezitu, krátké „buclaté“ ruce s brachydaktylií a mnohočetné kožní osteomy a/nebo kalcifikace. Systémová manifestace může zahrnovat mentální retardaci, kataraktu, zubní defekty a kalcifikace bazálních ganglií. Za vznik PHP la a PPHP je zodpovědná

Obrázek 1. Fenotyp 4letého pacienta s AHO: A – obezita, nápadně krátký krk, oploštělá nosní přepážka; B – mikropenis; C, D – klinický obraz kožních osteomů



Obrázek 2. Mikroskopický nálezkostního osteomu u 4letého chlapce s AHO: A – kost lokalizována zejména horizontálně v dermis a subkutis; B – trabekuly lamelární kosti nápadně obkružují dilatované dukty apokrinálních a ekrinních žlázek

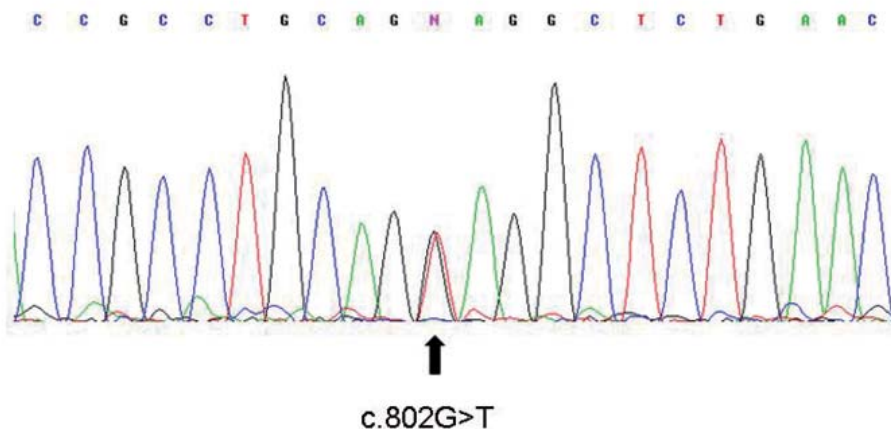


heterozygotní inaktivační mutace genu *GNAS1*, který kóduje stimulační α -podjednotku G proteinu asociovaného s hormonálními receptory. Skríníng mutací tohoto genu je dnes dostupný a rutinně prováděn některými laboratořemi.

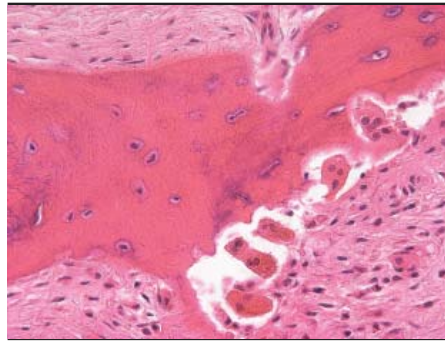
Popis případu z ambulantní praxe

Pacient je 4leté dítě mužského pohlaví s mnohočetnými kožními a podkožními projevy, které dle matky postupně vznikají od 5. týdne života. Dermatologické vyšetření odhalilo několik podkožních nodulů a ložisek velmi tvrdé konzistence, velikosti 1,0–7,0 cm, nad kterými byla kůže lehce načervenalá či normální barvy.

Obrázek 5. Mutace genu *GNAS1*. Šipka označuje heterozygotní jednonukleotidovou záměnu guaninu za thymin v pozici 802 (c.802G > T), která vede k vytvoření předčasného terminačního kodónu (E268X)



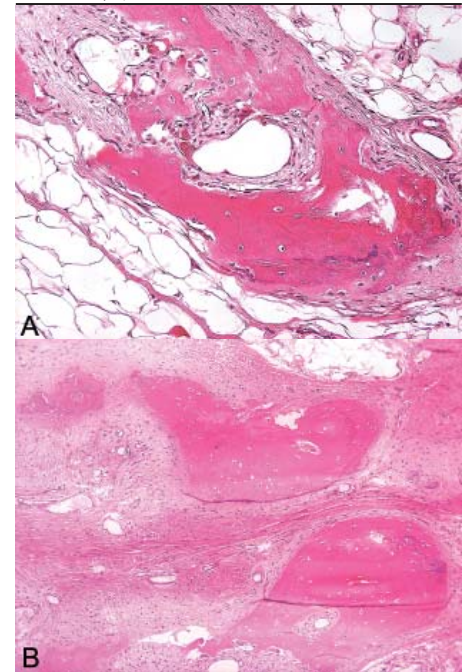
Obrázek 3. Mnohojaderné osteoklasty lemující kost v dermis



Ulcerace nebyly přítomny. Léze byly lokalizovány na dolních a horních končetinách, na břiše a ve křtci. Chlapec byl obézní, s nápadně krátkým krkem a s oploštělou nosní přepážkou (obrázek 1A). Vedlejším nálezem byl mikropenis (obrázek 1B). Rtg vyšetření rukou odhalilo ložisko kalcifikace kolem interfalangeálního kloubu 5. prstu levé ruky.

Byla provedena probatorní excize ze 2 různých kožních lézí. Histopatologické vyšetření v obou případech potvrdilo diagnózu kožního osteomu. Osteomy byly tvořeny trabekulami lamelární kosti uložené v dermis a subkutis (obrázek 2A). Fokálním nálezem byly mnohojaderné osteoklasty (obrázek 3). Jen vzácně byly trabekuly lemovány osteoblasty. V jedné z biopsií byla kost lokalizována horizontálně v dermis a subkutis nápadně obkružující dilatované vývody apokrinálních a ekrinních žlázek (obrázky 2A, B). Ve druhé biopsii byla velká část kosti ostře oddělena od sousedního kolagenu či tuku, zatímco na jiném místě biopsie byla kost ohraničena nezralými vřetenitými či oválnými buňkami (obrázky 4A, B). Kostní trabekuly byly v této části lehce zakřiveny a celý obraz tak napodoboval fibrózní dysplazii.

Obrázek 4. Mikroskopický nálezkostního osteomu u 4letého chlapce s AHO: A – ložisko kosti ostře odděleno od sousedního kolagenu a tuku; B – na jiném místě biopsie kostní trabekuly lehce zakřiveny a ohraničeny nezralými vřetenitými či oválnými buňkami napodobující obraz fibrózní dysplazie



Pacient byl od 8. měsíce věku v péči endokrinologa pro zjištění hypotyreodizmus. Endokrinologické vyšetření ve věku 4 let prokázalo zvýšenou hladinu PTH a TSH, lehce zvýšenou hladinu fosfátu, normální hladinu kalcia a sníženou hladinu thyroxinu a gonadotropinů v séru.

Matka tohoto chlapce měla podobné kožní léze na zádech a končetinách, které vznikly v raném dětství. Kožní excize s následným histopatologickým vyšetřením potvrdila diagnózu kožních osteomů. Rtg vyšetření rukou prokázalo zkrácení 4. a 5. metakarpů. Endokrinologické vyšetření bylo kompletně v normě.

Molekulárně genetické vyšetření *GNAS1* genu provedené na našem pracovišti (Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň) z DNA izolované z periferní krve matky i syna prokázalo v exonu 10 heterozygotní jednonukleotidovou záměnu guaninu za thymin v pozici 802 (c.802G > T), která vede k vytvoření předčasného terminačního kodónu (E268X). Jedná se o zcela novou mutaci, která nebyla doposud popsána. Na základě klinického, endokrinologického, histopatologického a molekulárně genetického vyšetření prokazujícího mutaci v *GNAS1* genu byl diagnostikován pseudohypoparathyreodizmus typu Ia u chlapce a pseudopseudohypoparathyreodizmus u jeho matky.

Literatura

1. Albright F, Burnett CH, Smith PH et al. Pseudohypoparathyroidism – an example of „Seabrightbantam syndrome”: report of three cases. *Endocrinology* 1942; 30: 922–932.
2. De Sanctis L, Romagnolo D, Olivero M, Buzi F, Maghnie M, Scire G, Crino A, Baroncelli G, Salerno M, Di Maio S, Cappa M, Grosso S, Rigon F, Lala R, De Sanctis C, Dianzani U. Molecular analysis of the GNAS1 gene for the correct diagnosis of Albright hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism. *Pediatr Res* 2003; 53: 749–755.
3. Bastepe M, Juppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Horm Res* 2005; 63: 65–74.
4. Garavelli L, Pedori S, Zanacca C, Caselli G, Loiodice A, Mantovani G, Ammenti A, Virdis R, Banchini G. Albright's hereditary osteodystrophy (pseudohypoparathyroidism type Ia): clinical case with a novel mutation of GNAS1. *Acta Biomed* 2005; 76: 45–48.
5. Wilson LC, Hall CM. Albright's hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6: 273–283.
6. Gomes MF, Camargo AM, Sampaio TA, Graziosi MA, Armond MC. Oral manifestations of Albright hereditary osteodystrophy: a case report. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002; 57: 161–166.
7. Kapoor S, Gogia S, Paul R, Banerjee S. Albright's hereditary osteodystrophy. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 153–156.
8. Farfel Z, Brickman AS, Kaslow HR, Brothers VM, Bourne HR. Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism. *N Engl J Med* 1980; 303: 237–242.
9. Fischer JA, Bourne HR, Dambacher MA, Tschopp F, De Meyer R, Devogelaer JP, Werder EA, Nagant De Deuxchaisnes C. Pseudohypoparathyroidism: inheritance and expression of deficient receptor-cyclase coupling protein activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19: 747–754.
10. Levine MA, Downs RW, Jr, Moses AM, Breslau NA, Marx SJ, Lasker RD, Rizzoli RE, Aurbach GD, Spiegel AM. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. *Am J Med* 1983; 74: 545–556.
11. Levine MA, Jap TS, Mauseth RS, Downs RW, Spiegel AM. Activity of the stimulatory guanine nucleotide-binding protein is reduced in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism: biochemical, endocrine, and genetic analysis of Albright's hereditary osteodystrophy in six kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 497–502.
12. Radeke HH, Auf'molkolk B, Juppner H, Krohn HP, Keck E, Hesch RD. Multiple pre- and postreceptor defects in pseudohypoparathyroidism (a multicenter study with twenty four patients). *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 393–402.
13. Silve C, Santora A, Breslau N, Moses A, Spiegel A. Selective resistance to parathyroid hormone in cultured skin fibroblasts from patients with pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 640–644.
14. Juppner H, Schipani E, Bastepe M, Cole DE, Lawson ML, Mannstadt M, Hendy GN, Plotkin H, Koshiyama H, Koh T, Crawford JD, Olsen BR, Vikkula M. The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type Ib is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11798–11803.
14. Lania A, Mantovani G, Spada A. G protein mutations in endocrine diseases. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 543–559.
15. Liu J, Nealon JG, Weinstein LS. Distinct patterns of abnormal GNAS imprinting in familial and sporadic pseudohypoparathyroidism type Ib. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 95–102.
17. de Wijn EM, Steendijk R. Growth and maturation in pseudohypoparathyroidism: a longitudinal study in 5 patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 101: 223–226.
18. Fitch N. Albright's hereditary osteodystrophy: a review. *Am J Med Genet* 1982; 11: 11–29.
19. Wilson LC. Albright's hereditary osteodystrophy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(Suppl 2): 671–673.
20. Barranco VP. Cutaneous ossification in pseudohypoparathyroidism. *Arch Dermatol* 1971; 104: 643–647.
21. Eyre WG, Reed WB. Albright's hereditary osteodystrophy with cutaneous bone formation. *Arch Dermatol* 1971; 104: 634–642.
22. Goeteyn V, De Potter CR, Naeyaert JM. Osteoma cutis in pseudohypoparathyroidism. *Dermatology* 1999; 198: 209–211.
23. Lucky AW, Tsang R. Pseudopseudohypoparathyroidism, presenting with osteoma cutis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 995.
24. Piesowicz AT. Pseudo-Pseudo-Hypoparathyroidism with Osteoma Cutis. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 126–128.
25. Poomthavorn P, Zacharin M. Early manifestation of obesity and calcinosis cutis in infantile pseudohypoparathyroidism. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 821–823.
26. Prendiville JS, Lucky AW, Mallory SB, Mughal Z, Mimouni F, Langman CB. Osteoma cutis as a presenting sign of pseudohypoparathyroidism. *Pediatr Dermatol* 1992; 9: 11–18.
27. Sethuraman G, Malhotra AK, Khaitan BK, Kumar R, Sharma VK, Kabra M, Singh MK. Osteoma cutis in pseudohypoparathyroidism. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 225–227.
28. Steinbach HL, Rudhe U, Jonsson M, Young DA. Evolution of skeletal lesions in pseudohypoparathyroidism. *Radio-logy* 1965; 85: 670–676.
29. Worret WJ, Burgdorf W. Congenital, plaque-like osteoma of the skin in an infant. *Hautarzt* 1978; 29: 590–596.
30. Kacerovska D, Nemcova J, Pomahacova R, Michal M, Kazakov DV. Cutaneous and superficial soft tissue lesions associated with Albright hereditary osteodystrophy: clinicopathological and molecular genetic study of 4 cases, including a novel mutation of the GNAS gene. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 417–424.
31. Wong S, Zakov ZN, Albert DM. Scleral and choroidal calcifications in a patient with pseudohypoparathyroidism. *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 177–180.
32. Schuster V, Sandhage K. Intracardiac calcifications in a case of pseudohypoparathyroidism type Ia (PHP-Ia). *Pediatr Cardiol* 1992; 13: 237–239.
33. Farfel Z, Friedman E. Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-protein deficiency. *Ann Intern Med* 1986; 105: 197–199.
34. Koch T, Lehnhardt E, Bottinger H, Pfeuffer T, Palm D, Fischer B, Radeke H, Hesch RD. Sensorineural hearing loss owing to deficient G proteins in patients with pseudohypoparathyroidism: results of a multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 416–421.
35. Faull CM, Welbury RR, Paul B, Kendall-Taylor P. Pseudohypoparathyroidism: its phenotypic variability and associated disorders in a large family. *Q J Med* 1991; 78: 251–264.
36. Ritchie GM. Dental manifestations of pseudohypoparathyroidism. *Arch Dis Child* 1965; 40: 565–572.
37. Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Chen M. Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004; 145: 5459–5464.
38. Linglart A, Carel JC, Garabedian M, Le T, Mallet E, Kottler ML. GNAS1 lesions in pseudohypoparathyroidism Ia and Ic: genotype phenotype relationship and evidence of the maternal transmission of the hormonal resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 189–197.

MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D.

Šiklův patologicko-anatomický ústav
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
kacerovska@medima.cz
