

PSEUDOHYPOPARATYREÓZA U DĚTÍ

M.BAYER

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty UK, Praha

SOUHRN

Bayer M.: **Pseudohypoparatyreóza u dětí**

Názvem pseudohypoparatyreóza (PHP) je označována skupina onemocnění, charakterizovaná laboratorními nálezy, jež jsou typické pro hypoparatyreózu (hypokalcémie s hyperfosfatemii), ale současně bývá zvýšena hodnota plazmatické koncentrace parathormonu (PTH), na které jsou cílové tkáně necitlivé. Při PHP prvního typu mají nemocní deficit či poruchu funkce alfa podjednotky Gs proteinu. Někteří mají fenotypické známky tzv. Albrightovy hereditární osteodystrofie (AHO) a jeví i příznaky nedostatku jiných hormonů, jejichž receptory reagují s Gs proteiny – tyreotropního hormonu, gonadotropinů, glukagonu, kalcitoninu či „releasing“ proteinu růstového hormonu. Tato varianta choroby je označována Ia. Příčinou onemocnění je inaktivační mutace GNAS1 genu, kódujícího alfa podjednotku Gs proteinu. V postižených rodinách mají někteří jedinci AHO bez známek hormonální rezistence. Stav je označován jako pseudopseudohypoparatyreóza (PPHP). Nemocní s PHP Ib nemají AHO a jejich cílové tkáně jsou necitlivé pouze na PTH, zatímco označení Ic je vyhrazeno pro pacienty s AHO a mnohočetnou hormonální rezistencí při zachované Gs alfa aktivitě. U vzácných PHPT II. typu není zatím genetická vazba známa. Tkáně nemocných jsou rezistentní vůči více hormonům při normální aktivitě Gs proteinu a nepřítomnosti AHO. Autor předkládá své vlastní zkušenosti s klinickou manifestací, laboratorními nálezy a terapií u několika dětských pacientů s PHP.

Klíčová slova: pseudohypoparatyreóza – pseudopseudohypoparatyreóza – Gs alfa protein – dětský věk.

SUMMARY

Bayer M.: **Pseudohypoparathyroidism in childhood**

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is characterised by biochemical hypoparathyroidism with elevated parathyroid hormone (PTH) levels and reduced target tissue responsiveness to PTH. Patients with PHP type 1a show a group of developmental defects termed Albright hereditary osteodystrophy (AHO) and exhibit resistance to additional hormones because of heterozygous, inactivating mutation in GNAS1, the gene for the alpha-subunit of the Gs-protein, which disrupts Gs-protein-coupled signal transduction pathways. Within PHP type 1a families some individuals show AHO but have normal hormone responsiveness, a variant phenotype termed pseudo-pseudohypoparathyroidism (PPHP). By contrast, patients with PHP type 1b manifest only PTH resistance and lack features of AHO. Although an epigenetic defect in GNAS1 has been identified in subjects with PHP1b, the genetic defect is unknown. Patients with PHP type 1c show both AHO and resistance to multiple hormones with normal Gs-protein activity. Rare PHP type II has no confirmed genetic or familial basis. Patients present additional hormones resistance, normal Gs-protein, and lack AHO phenotype. Treatment of PHP with vitamin D derivatives alleviates symptoms of hypocalcemia and may prevent bone demineralisation. The author demonstrates own experience with several PHP children.

Key words: pseudohypoparathyroidism – pseudopseudohypoparathyroidism – Gs-alpha protein – childhood.

Osteologický bulletin 2005;10(1):3–6

Adresa: doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. Lékařská fakulta UK, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2

Došlo do redakce: 10. 2. 2005

Předneseno na 7. kongresu slovenských a českých osteologů v Ružomberoku (16.–18. 9. 2004)

Úvod

Název pseudohypoparatyreóza (PHP) označuje skupinu nemocí, pro něž je typickým biochemickým nálezem hypokalcémie a hyperfosfatemie při současně zvýšené sekreci parathormonu (PTH), na který cílové tkáně nereagují. Prvý popis onemocnění pochází z pera Fullera Albrighta v roce 1942 [1]. Za fyziologických okolností se parathormon váže na specifický receptor cílové buňky, jenž je pomocí regulačního proteinu, který váže guanin nukleotid (Gs protein), propojen se signální efektorovou molekulou na vnitřním povrchu buněčné membrány. Vzniká tak systém „druhých posílů“, mezi nimiž je nejznámější cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) s následnou aktivací proteinkinázy A. Patří k nim však také inositol 1,4,5-trifosfát, diacylglycerol a nebo vápník v cytosolu, což znamená, že prostřednictvím G-proteinů není aktivována jenom adenylcycláza, ale též fosfolipáza C. Výsledné reakce stimulují řadu enzymů, iontových kanálů a proteinů s následnou expresí genů [2]. cAMP zprostředkovává řadu účinků PTH na kostní tkáň i buňky ledviných tubulů. Podání biologicky aktivního PTH zdravému jedinci proto vyvolá vzestup exkrece nefrogenního cAMP do moči [3]. Toho lze využít k diagnóze PHP a rozlišení jednotlivých typů.

PHP I. typu

Nemocní s PHP prvního typu mají deficit či poruchu funkce alfa podjednotky Gs proteinu. Po podání biologicky aktivního PTH ke vzestupu exkrece cAMP ani fosfátu do moči nedochází. Při variantě choroby Ia se jedná o deficit Gs alfa proteinu, způsobený heterozygotní inaktivační mutací GNAS1 genu (lokalizace 20q13.3) s autozomálně dominantní dědičností. Tkáně nemocného jsou rezistentní nejen vůči PTH, ale také vůči jiným hormonům, které s receptory cílových buněk reagují stejným způsobem (tyreotropní hormon, gonadotropiny, glukagon, kalcitonin). Postižení současně mají typický fenotyp, nazývaný Albrightova hereditární osteodystrofie (AHO): malá postava, obezita, kulatý obličej, brachydaktylie, heterotopické kalcifikace, poruchy zubní skloviny, mentální retardace. Při výskytu PHP, současné rezistence vůči více hormonům a AHO je diagnóza PHP Ia považována za prokázanou. V genetickém vztahu k ní je přítomnost AHO bez známek hormonální rezistence, označovaná jako pseudopseudohypoparatyreóza (PPHP). Nemocní mají AHO a jeví deficit Gs proteinu, hladiny plazmatického kalcia i fosfátu jsou však zcela normální [4].

Dlouho nebylo jasné, proč v postižených rodinách figurují jedinci s PHP Ia i PPHP najednou. Přesnější záznamy ukázaly, že tak

nebývá v téže generaci. Může se tedy jednat o identický defekt v oblasti GNAS1 genu. Vysvětlení přináší tzv. teze tkáňově specifického genomického imprintingu, kdy je míra exprese genu závislá na pohlaví rodiče [5]. Znamená to, že přenos příslušné mutované alely od matky vede u dítěte k obrazu PHP Ia, zatímco přenos téže alely od otce způsobí PPHP fenotyp [6].

Nemocní s PHP Ib nemají AHO a jejich cílové tkáně jsou necitlivé pouze na PTH. V důsledku mutací v téže oblasti (GNAS1 genu) [7] vznikají Gs alfa proteiny, které jsou dysfunkční [8]. Většina případů bývá sporadická, ve formě nových mutací. Autozomálně dominantní přenos je však možný. Bylo zjištěno, že poškození funkce genu se u sporadických a familiárních případů liší [9].

Označení PHP Ic je vyhrazeno pro pacienty s AHO a mnohočetnou hormonální rezistencí při zachované Gs alfa aktivitě. Předpokládá se porucha na jiné úrovni přenosu signálu, nicméně nedávné analýzy nasvědčují, že i zde dochází k mutacím GNAS1 genu, jejichž následky pro funkci Gs alfa proteinu nejsou dostupnými metodami prozatím detekovatelné [10].

Ačkoli nemocní s PHP I. typu mají vysoké plazmatické hladiny imunoreaktivního PTH, u řady z nich může plazma biologickou aktivitu PTH potlačovat. Dosud není znám prokázaný antagonist nebo inhibitor, ale uvažuje se o N-terminálním fragmentu hPTH (7–84), který nezávisle na PTH receptoru snižuje účinky hPTH (1–34) nebo hPTH (1–84) [11,12].

PHP II. typu

Vyskytuje se vzácně. Patří sem skupina stavů bez prokázané genetické vazby. Nemocní nemají fenotyp s AHO, Gs alfa protein je normální. Po podání biologicky aktivního PTH stoupá v moči exkrece cAMP, ale nikoli fosfátu. Uvažuje se např. o poruše funkce cAMP dependentní proteinkinázy A, ale důkazy dosud nejsou k dispozici.

Diagnostika

Přehled laboratorních nálezů u nemocných s pseudohypoparathyreózou ukazuje *tab. 1* [upraveno podle 13]. Podezření na PHP lze vyslovit u nemocného, který má zvýšené plazmatické koncentrace imunoreaktivního PTH a současně hypokalcémii s hyperfosfatémií. Klinickou diagnózu podporuje nález AHO fenotypu. V *tab. 2* [upraveno podle 14] je uveden procentuální výskyt některých klinických příznaků u dětí s PHP.

K upřesnění diagnostiky se dříve používal klasický Ellsworth-Howardův test. Principem testu byla aplikace exogenního PTH a sledování exkrece cAMP do moči. V současné době jsou k dispozici modifikace tohoto testu [15]. Používá se syntetický lidský PTH (1–34) podaný intravenózně, podobných výsledků však bylo dosaženo i po aplikaci subkutánní [16]. Zdraví jedinci, pacienti s PHP II. typu a také nemocní s PPHP reagují na podání PTH 10–20tinásobným zvýšením cAMP v moči (stoupá též vylučování fosfátu), zatímco u nemocných s PHP I. typu stoupá cAMP v mo-

Obr. 1



Obr. 2



či jen 2–5x. U PHP II. typu je sice vzestup cAMP v moči po PTH normální, ale chybí nárůst fosfaturie.

Léčba

Základem terapie je udržet kalcémii při dolní hranici normálního rozmezí. Nedochází tak k tetanickým projevům, ale pacient netrpí ani hyperkalcérií. Potřeba suplementace vápníkem je proto variabilní, někteří nemocní se bez ní obejdou zcela. Nezbytné je však dodávat některý z preparátů s hydroxylovanou formou vitaminu D (alfakalcidol nebo kalcitriol). Kombinace vápníku s vitaminem D obvykle postačí ke snížení hladiny původně zvýšeného plazmatického fosfátu pod horní mez normálních hodnot.

Vlastní zkušenosti

1. kazuistika

Nyní 14letá dívka byla obézní již od dvou let. V rodině se z dostupných údajů endokrinní choroby nevyskytují. Psychomotorický vývoj dítěte byl opožděn – chodila až v 18 měsících, v současné době vykazuje lehký podprůměr intelektu. Má nápadně kariézní chrup. Měří 158 cm (55.percentil) při hmotnosti 93 kg. Její BMI dosahuje 37,33 (+ 5,18 SD). Kromě výšky postavy odpovídá fenotypu AHO (obr. 1). V osobní anamnéze má udávanou zvýšenou pohotovost ke křečím. Od 11 let je sledována pro vyšší TSH, stav byl hodnocen jako preklinická hypotyreóza. Ve věku 12 let u ní byla zjištěna vysoká hladina PTH (21,2..16,96..32,86 pmol/l – norma 1,04 až 6,8). Na rtg ruky je brachymetacarpie 4. a 5. prstu; na computerové tomografii CNS má kalcifikace v oblasti globus pallidum.

Kalcémie, fosfatémie i koncentrace ALP jsou nyní již zcela v normě; přetrvává pouze zvýšení koncentrace PTH (6,7..9,4..7,56 pmol/l při normě do 6,8). Zaznamenali jsme sníženou kalcérii (0,011..0,014 mmol/kg/den, normální hodnoty se pohybují v rozmezí 0,03–0,09).

Ultrasonografie štítné žlázy je opakovaně normální, stejně tak hladiny LH, FSH a estrogenů. Dívka ještě nemenstruuje, ale pubertální vývoj postupuje – odpovídá hodnocení podle Tannera M4, P3, A+.

V terapii má omezeny mléčné výrobky v dietě, aby nedocházelo k nadměrnému přísunu fosfátů, dále dostává substituci tyreoidy a alfa-kalcidol 0,25 µg/den.

Protože dítě splňuje kritéria AHO, má vyšší PTH a jeví rezistenci vůči více hormonům, domníváme se, že lze zařadit pod typ PHP I. typu, při normální výšce postavy by mohlo jít spíše o typ Ic než Ia. Vyšetření aktivity Gsalfa proteinu však není tč. k dispozici.

2. kazuistika

6letý chlapec (obr. 2) byl původně přijat do mimopražského zdravotnického zařízení k vyšetření pro bolestivé tuhnutí dolních končetin, hlavně v noci. Otec dítěte je obézní, jinak v rodině endokrinopatie zastižena nebyla. Již od útlého věku byl chlapec obézní (v jednom roce měl hmotnost 18 kg) a je uváděn opožděný psychomotorický vývoj (seděl od 9 měsíců, chodil od 18 měsíců). Nyní měří 114cm (25.percentil) a má hmotnost 26kg (+ 2,63 SD). Jeho BMI je 20,0, tedy v daném věku nad 97.percentil. Má kariézní chrup. Podle anamnestických údajů dítě dvakrát prodělalo stav poruchy vědomí, vždy v trvání několika desítek vteřin. Chlapec je léčen pro hypotyreózu (vzestup TSH při normální hladině volného tyroxinu). Ultrasonografický nález na štítné žláze nevykazuje patologii. Computerová tomografie CNS odhalila bilaterálně kalcifikace v bazálních gangliích. Podle psychologa dítě odpovídá intelektem dolní hranici pásma podprůměru s opožděním expresivní složky řeči. V laboratorních nálezech byly při původní hospitalizaci i u nás zjištěny hypokalcémie (1,35..1,57..1,63 mmol/l), hyperfosfatémie (2,85..2,86 mmol/l) a významně snížené odpady kalcia do moči (0,003 mmol/kg/den). Dalším nálezem je mírná hypomagnezémie, 2x byla zachycena i lehčí hypoglykémie. Kon-

centrace PTH byla výrazně zvýšená – 120 pmol/l při normě do 6,8.

Také tento případ vedeme jako PHP I. typu, nejspíše Ia. Chlapec potřebuje suplementaci kalcíem 750 mg/den, magnéziem 90 mg/den a terapii alfa-kalcidolem 0,25 µg obden. Při této léčbě stoupá kalcémie na 1,71 mmol/l, klesá fosfatémie na 2,54 mmol/l a upravuje se magnezémie (0,84 mmol/l). Koncentrace PTH klesá na 63,09 pmol/l. Dítě nemá žádné klinické známky předčasné puberty. V dietě omezuje mléčné výrobky pro redukci nadbytečného přívodu fosfátů.

3. kazuistika

Diagnóza PHP byla u nyní 19letého chlapce (obr. 3) stanovena v mimopražské fakultní nemocnici, kde byl do převedení k nám posléze též řádně sledován a léčen. I zde je rodinná anamnéza zcela negativní. Od narození se vyvíjel normálně, od věku asi šesti let se však objevují intermitentní projevy tetanie. Posléze celkem čtyřikrát prodělával stav poruchy vědomí a přechodně dostával antiepileptika. Při dalším bezvědomí s křečemi a hospitalizací byla zjištěna hypokalcémie (min. 1,2 mmol/l), hyperfosfatémie (max. 3,16 mmol/l), hypomagnezémie (0,59 mmol/l), nízké hodnoty jevila fosfaturie. Koncentrace PTH byla zprvu v normě, poté intermitentně zvýšena (max. 26,4 pmol/l při normě laboratoře do 6,8). Dalším nálezem jsou kalcifikace bazálních ganglií v CNS, opožděná osifikace a kratší 4. a 5. metacarp. Měl též zvýšené hladiny TSH při normální koncentraci tyroxinu i trijodtyroninu. Anti-thyreoidální protilátky nebyly prokázány. Chlapec je přiměřeného vzrůstu (174,5 cm), štíhlé postavy (59 kg) a má zcela normální intelekt. Jeho zubní sklovina je intaktní. Puberta proběhla normálně, FSH a testosteron jsou v běžném rozmezí hodnot. Je léčen kalcitriolem, substituován hormony štítné žlázy a suplementován kalcíem i mag-

Obr. 3



Tabulka 1

Diferenciálně diagnostické laboratorní nálezy u nemocných s pseudohypoparatyreózou [upraveno podle 13]

Dif dg nálezy	Ia	Ib	Ic	II	PPHP
AHO	+	–	+	–	+
S-Ca	↓	↓	↓	↓	N
S-P	↓	↓	↓	↓	N
S-PTH	↓	↓	↓	↓	N
aktivita Gs alfa	↓	N	N	N	↓
U-P	↓	↓	↓	↓	N
U-cAMP po PTH	↓	↓	↓	↓	↓

Tabulka 2

Procentuální zastoupení klinických nálezů u dětí s pseudohypoparatyreózou [podle 14]

71 dětí s PHP v %	Ia	Ib	Ic	II	PPHP
křeče	38	0	67	50	0
kalcifikace sc/mt	42	0	17/67	50	50/0
Brachymetacarpie	87	0	67	0	80
kulatý obličej	82	0	67	0	90
výška pod –1 SD	38	0	0	50	89
obezita	64	0	40	50	12
mentální retardace	40	0	40	50	40

Vysvětlivky: sc/mt – subkutánní/měkké tkáně

néziem. Hodnoty kalcémie (2,12 mmol/l), fosfatémie (1,46 mmol/l) a magnezémie (0,82 mmol/l) má nyní zcela v pořádku.

Pacient nejeví fenotyp AHO, takže neodpovídá PHP typu Ia ani Ic, má však rezistenci i vůči TSH, tudíž by neměl být řazen ani k PHP Ib. Přestože není k dispozici analýza mutací GNAS1 genu, dovolujeme si předpokládat, že v tomto případě zřejmě půjde o PHP II. typu.

Za zmínku stojí připomenout starou poučku zkušených endokrinologů, kteří tvrdí, že všichni nemocní s fenotypem AHO jsou si trochu podobní – viz *obr. 1 a 2* v kontrastu s *obr. 3*.

Diskuse

Mutace v oblasti GNAS1 genu jsou neustále předmětem výzkumného zájmu. Mohou být zdrojem nadměrné replikace mutovaných buněk s následným rozvojem tumorů adenohypofýzy, manifestujících se různými endokrinopatiemi [17]. Aktivační mutace genu může být cestou spontánní stimulace produkce cAMP také příčinou nedostatečné diferenciace buněk mezenchymu v osteoblasty [18]. Vzniklé buňky pak tvoří ložiska nedokonalé kostní tkáně s fibrózní expanzí, typická pro diagnózu fibrózní dysplázie. Hladiny kalcia a fosforu jsou přitom normální, ALP bývá zvýšena. Pokud se však kombinuje polyostotická fibrózní dysplázie s nálezem pigmentovaných kožních skvrn typu „café au lait“ a hyperfunkcí jedné či více endokrinních žláz, nazývá se tento soubor příznaků McCune-Albrightův syndrom. Endokrinopatií bývá nejčastěji pseudopubertas praecox (většinou u dívek), může se ale objevit i tyreotoxikóza nebo hyperparatyreóza. Ztráta fosfátu pak někdy vede až k hypofosfatemické kostní chorobě připomínající onkogenní křivici. V tomto případě však jde o inhibici transportu fosfátu buňkami střevní sliznice, nikoli tubulů ledvin [19].

Závěr

Pseudohypoparatyreóza nepatří v pediatrii mezi onemocnění častá. Právě v tom však může být příčina pozdní nebo nesprávné

diagnózy. Měli bychom na ni vždy pomyslet, setkáme-li se s dítětem s opožděním pohybového a mentálního vývoje, časnou obezitou a destrukcí chrupu a/nebo u dětí s nevysvětlenou pohotovostí ke křečím či jinou paroxysmální pohybovou abnormitou [20] a s nejasnými stavy poruch vědomí v anamnéze.

Použité zkratky:

AHO	Albrightova hereditární osteodystrofie
ALP	alkalická fosfatáza
BMI	body mass index
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CNS	centrální nervový systém
FSH	folikulostimulační hormon
LH	luteinizační hormon
PHP	pseudohypoparatyreóza
PPHP	pseudopseudohypoparatyreóza
PTH	parathormon
TSH	tyreotropní hormon

Literatura

- Albright F, Burnett CH, Smith PH. Pseudohypoparathyroidism: An example of „Seabright-Bantam syndrome“. *Endocrinology* 1942;30:922–32.
- Spiegel AM, Weinstein LS. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. *Annu Rev Med* 2004;55:27–39.
- Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: Defective excretion of 3',5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1969; 48:1832–44.
- Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Res* 2003;60(Suppl.3):87–95.
- Simon A, Kopperschaar HP, Roijers JF, et al. Pseudohypoparathyroidism type Ia. Albright hereditary osteodystrophy: a model for research on G protein-coupled receptors and genomic imprinting. *Neth J Med* 2000;56:100–109.
- Bastepe M, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism. New insights into an old disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(3):569–89.
- Jan De Beur SM, O'Connell JR, Peila R, et al. The pseudohypoparathyroidism type Ib locus is linked to a region including GNAS1 at 20q13.3. *J Bone Miner Res*. 2003;18:424–33.
- Wu WI, Schwindinger WF, Aparicio LF, Levine MA. Selective resistance to parathyroid hormone cause by a novel uncoupling mutation in the karboxyl terminus of Gαs: A cause of pseudohypoparathyroidism Type Ib. *J Biol Chem* 2001;276: 165–71.
- 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.
- Linglart A, Carel J, Garabedian M, et al. 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: 189–97.
- Divieti P, John MR, Juppner H, Bringhurst FR. Human PTH-(7–84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002;143:171–76.
- Hatakeyama Y, Mizunashi K, Furukawa Y, et al. Plasma levels of parathyroid hormone (1–84) whole molecule and parathyroid hormone (7–84)-like fragments in pseudohypoparathyroidism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2250–55.
- Bayer M, Kutilek Š. Diferenciálně diagnostické tabulky. In: Bayer M. ed. Metabolická onemocnění skeletu u dětí. Grada Publishing 2002:323–29.
- Marguet C, Naplet E, Basyau JP, et al. Clinical and biological heterogeneity in pseudohypoparathyroidism syndrome. Results of multicenter study. *Horm Res* 1997;48:120–30.
- Levine MA. Parathyroid hormone resistance syndromes. In: Favus MJ. ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. ASBMR 2003:278–85.
- Lindsay R, Nieves J, Henneman E, et al. Subcutaneous administration of the amino-terminal fragment of human parathyroid hormone (1–34): kinetics and biochemical response in estrogenized osteoporotic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1535–39.
- Lania A, Mantovani G, Spada A. Genetics of pituitary tumors: Focus on G-proteins mutations. *Exp Biol Med* 2003;228:1004–17.
- Marie PJ, de Pollak C, Chamsin P, Lomri A. Increased proliferation of osteoblastic cells expressing the activating Gs sloha mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia. *Am J Pathol* 1997;150:1059–69.
- Yamamoto T, Miyamoto K, Ozono K, et al. Hypophosphatemic rickets accompanying McCune-Albright syndrome: evidence that a humoral factor cause hypophosphatemia. *J Bone Miner Metab* 2001;19:287–95.
- Mahmud FH, Linglart A, Bastepe M, et al. Molecular diagnosis of pseudohypoparathyroidism type Ib in a family with presumed paroxysmal dyskinesia. *Pediatrics* 2005;115:e342–244.