

Два випадки гіпаратиреозу, не пов'язаного з хірургічним втручанням, які було діагностовано із затримкою

О.О. Юхимчук¹,
Ю.В. Рябова²,
Т.О. Колеснік³,
О.О. Федаш-Кірсанов⁴,
В.А. Макаренко¹,
М.Д. Халангот^{1,4}

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²КНП «Чернігівська обласна дитяча лікарня» Чернігівської обласної ради

³Медичний центр «Експерт Медікал»

⁴Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Резюме. Гіпаратиреоз (ГПТ) характеризується низьким рівнем паратиреоїдного гормону, зниженням рівня кальцію та підвищенням фосфату в крові. Найбільш поширеною його причиною є операція на шії. Нехірургічний ГПТ (НХГПТ) може мати різні причини, серед яких є генетичні. Найпоширенішою генетичною причиною НХГПТ є втрата ділянки q11 (22q11) 22-ю хромосою, що призводить до гіпоплазії прищитоподібних залоз. Синдром 22q11 відомий також як синдром Ді Джорджі (DGS). Акронім «CATCH 22» вказує на п'ять клінічних проявів DGS: **C**ardiac – серцеві вади; **A**bnormal facies – дисморфія обличчя; **T**hymic hypoplasia – гіпоплазія тимуса; **C**left palate – розщеплення піднебіння; **H**ypocalcemia – гіпокальціємія (ГК). Діагностика DGS може бути складною через варіації фенотипів. DGS підозрюють за наявності хоча б однієї ознаки CATCH22, молекулярно-генетичні методи підтверджують чи спростовують діагноз. У публікації наведено два випадки НХГПТ у дорослих осіб, які не були своєчасно діагностовані. В обох випадках ГК при зниженні рівня паратиреоїдного гормону без хірургічного анамнезу вказує на НХГПТ. Завдяки аналізу послідовності нуклеотидів та тестування щодо делеції/дуплікації панелі з 2211 генів у випадку №1 ідентифіковано патогенні варіанти в 3 генах: TBX1 (асоційований з автосомно-домінантним DGS); LZTR1 (асоційований з автосомно-домінантним шванноматозом і автосомно-домінантним та автосомно-рецесивним синдромом Нунан); CLCN1 (асоційований з автосомно-домінантною та рецесивною вродженою міотонією). Особливістю випадку №1 є поєднання DGS та хвороби Грейвса. Не зважаючи на різну етіологію НХГПТ (у випадку №1 він є частиною DGS, а у випадку №2 етіологію встановити ще не вдалося), в обох випадках НС виявили із запізненням та тривалий час лікували неефективно. Застосування кальцитріолу [1,25(OH)2D3], активної форми вітаміну D3 в дозуванні 1,25 мкг/добу (випадок №1) та 1,75 мкг/добу (випадок №2) збільшило рівні кальцію, зменшило симптоми НС. **Ключові слова:** нехірургічний гіпаратиреоз; CATCH 22; 22q11.2 делеційний синдром; пов'язаний із TBX1 синдром Ді Джорджі; пов'язаний із LZTR1 шванноматоз; пов'язана з CLCN1 міотонія; хвороба Грейвса; Чорнобиль.

ГПТ характеризується низьким рівнем кальцію в плазмі крові та низьким рівнем паратгормону, а також високим рівнем фосфату. Найбільш поширеною причиною ГПТ є операція на шії [1]. НХГПТ може мати різні причини, серед яких є генетичні порушення, автоімунні захворювання, радіація, іноді саркоїдоз, накопичення заліза (гемохроматоз) або міді (хвороба Вільсона). Найпоширенішою генетичною причиною НХГПТ є делеція (втрата) 22-ю хромосою ділянки q11 (22q11), що призводить до гіпоплазії прищитоподібних залоз [2].

Синдром 22q11 відомий також як DGS. У 1965-1968 роках Angelo DiGeorge описав випадки відсутності тимуса в поєднанні з НХГПТ у кількох дітей [3, 4]. Молекулярно-генетична основа DGS описана пізніше [5]. Синдром делеції 22q11 (22q11 DS) в клініці більше відомий саме під назвою DGS, але існують й інші його назви: велокардіофасціальний синдром (VCF); Shprintzen-синдром; кардіофасціальний синдром Cayler; синдром Такао та CATCH-22. Це один із найпоширеніших генетичних синдромів, з оцінками поширеності 1:3000 осіб. Вважають, що гени-модифікатори сприяють варіабельності його фенотипу. Серед проявів вроджені вади розвитку серця, імунодефіцит, ГК, велофарингеальна (піднебінно-глоткова) недостатність, затримка розвитку, когнітивні порушення, психіатричні розлади та характерні риси обличчя [6].

Акронім «CATCH 22» вказує на п'ять клінічних проявів DGS: **C**ardiac – серцеві вади; **A**bnormal facies – дисморфія обличчя; **T**hymic hypoplasia – гіпоплазія тимуса; **C**left palate – розщеплення піднебіння; **H**ypocalcemia – ГК. Назва CATCH22 відсилає до однойменного роману «Catch 22» (Пастка 22) письменника Джозефа Геллера [7]. На відміну від художнього твору Геллера [8], в якому вибір цифри 22 вказує на парадокс, що символізує абсурдність бюрократичних систем, де люди не можуть розв'язати свої проблеми через непослідовні правила, не мав сюжетної прив'язки, клінічний акронім «CATCH 22» нагадує про ушкодження хромосоми 22.

Діагностика DGS може бути важкою через варіації фенотипів між людьми. Його підозрюють у пацієнтів з одним або кількома ознаками CATCH22. У цих випадках діагноз підтверджується спостереженням за делецією частини довгого плеча (q) хромосоми 22, регіону 1, смуги 1, субсмуги 2. Генетичний аналіз зазвичай вико-

нується за допомогою флуоресцентної гібридації in situ (FISH), яка здатна виявляти мікроделеції, яких не враховує стандартне каріотипування. Сучаснішим методом аналізу є кількісна полімеразна ланцюгова реакція (qPCR), яка має кілька переваг відносно FISH [9, 10].

Наявність анамнезу операцій на шії зазвичай допомагає своєчасній діагностиці післяопераційного ГПТ (E 89.2 Postprocedural hypoparathyroidism за МКХ 10) у пацієнтів із симптомами та ознаками ГК. У вітчизняній літературі були ґрунтовні публікації щодо цієї патології [11, 12], але відсутність хірургічного анамнезу, як свідчить поточна діагностична практика, призводить до хибної та запізнілої діагностики Ідіопатичного ГПТ – Idiopathic hypoparathyroidism (E 20.0) або Іншого ГПТ – Other hypoparathyroidism (E 20.8) за цією ж класифікацією МКХ 10.

У публікації ми наводимо два клінічних випадки НХГПТ, які не були коректно діагностовані та які довгий час не отримували адекватного лікування.

Інформована згода пацієнтів на публікацію результатів їх досліджень отримана.

Клінічний випадок №1

У квітні 2024 року до консультативної поліклініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» звернулась 23-річна пацієнтка А., європеїдної раси, яка проживає з матір'ю в невеликому місті в Київській області. Симптоми: епілептиформні напади з генералізованими судомами, втратою свідомості та пам'яті про початок нападу, кістковими болями у верхніх та нижніх кінцівках, у шийному та в поперековому відділах хребта при тривалому перебуванні в горизонтальному положенні, відчуття тріскоту в кістках стоп, симетричний тремор рук у спокою, прогресивне погіршення зору, пришвидшення пульсу, напади синкопе та запаморочення в спокою, болі в скроневій ділянці голови. Окрім цього пацієнтка скаржилась на зниження гостроти зору, зменшення зросту, деформації фаланг пальців стоп та неможливість відчувати запахи – аносмію. Також відмічає слабкість та часті епізоди ГРВІ. У 2020, 2021 і 2022 роках та в серпні 2024 року хворіла на COVID-19.

Народилась пацієнтка в результаті передчасних пологів на 8 місяці гестації. У 5 місяців за-

Клінічний випадок

хворіла на кір, після чого почала відставати у фізичному розвитку. З 5 років – симптоми парестезій кінцівок. З 10 років помічено фаціальний дисморфізм. Перший епілептиформний напад трапився у 2014 році: описані тоніко-клонічні судоми, через що пацієнтка вперше потрапила до реанімації. З того ж року переведена на індивідуальне навчання вдома через поступальні симптоми хвороби.

22.08.2023 року виявлені лабораторні ознаки тиреотоксикозу: тиреотропний гормон (ТТГ) – 0,007 мкМО/мл (норма 0,27-4,20) мкМО/мл; T_4 вільний – 32,29 пмоль/л (норма 10,3-24,5 пмоль/л); T_3 вільний – 11,25 пмоль/л (норма 3,84-6,60 пмоль/л). За даними ультразвукового дослідження щитоподібної залози – «ознаки хронічного аутоімунного тироїдиту», об'єм – 16,1 см³.

З 24.08.2023 року по 01.09.2023 року лікувалася в Чернігівській обласній лікарні з основним діагнозом «дифузний токсичний зоб» (приймала тіамазол 30 мг на добу з подальшим зниженням дози). Лікування щодо супутнього захворювання, яке було визначене як «виражена соматоформна вегетативна дисфункція з дієцефальними кризами, тривожно-фобічним синдромом, інсомнією на фоні дисплазії сполучної тканини», проводилося у відділенні інтенсивної терапії Чернігівської обласної лікарні.

Проте головні симптоми (напади судом, періодично з втратою свідомості) залишалися і після лікування тиреотоксикозу тіамазолом, до якого додавалися транквілізатори (гідазепам, діазепам), ноотропні засоби (цитиколін), антидепресанти (есциталопрам), антипсихотики (оланзапін). Також серед медикаментів, що були тоді застосовані, вказані дексаметазон, сульфат магнію та глюконат кальцію. Єдиним показником стандартного біохімічного аналізу крові, що відрізнявся від нормальних значень, був рівень іонізованого кальцію – 0,94 ммоль/л (норма 1,13-1,32 ммоль/л). Рівні загального або скоригованого за альбуміном кальцію не досліджувалися.

Через відсутність діагнозу, що міг би пояснити більшість симптомів, дівчина тривало та безрезультатно лікувалась під наглядом неврологів щодо вегето-судинної дистонії підліткового періоду, епілептичного синдрому, міастенічного синдрому та навіть розсіяного склерозу. Електроенцефалографічне дослідження не виявило

ознак епілепсії, проте пацієнтці у 2024 році запропонували лікування в психіатричній лікарні.

Кардіолог діагностував «дисметаболічну кардіоміопатію, фіброз аортального клапана, недостатність аортального та мітрального клапанів І ст., синдром СЛС, серцеву недостатність ІІа зі збереженою фракцією викиду (56%)». Враховуючи скорочення інтервалу PQ на електрокардіограмі та симптоми пароксизмальної тахікардії ми можемо підозрювати наявність синдрому Лауна-Ганонга-Левіна (Lown-Ganong-Levine syndrome) – одного з видів передчасного збудження шлуночків [13].

Електроміографія від 15.08.2023 року: «дані можуть вказувати на ознаки гіпертонусу в згиначах стоп, надсегментарної активності, аксонопатії правого малогомілкового нерва зі зниженням скоротливої здатності в розгиначах до 65%, змін у м'язах за дисметаболічно-дистрофічним типом із міотонічним компонентом».

Протягом 2020-2024 років пацієнтка 4 рази перенесла захворювання на COVID-19, що був підтверджений лабораторно.

Родинний анамнез: у родичів з боку матері подібних симптомів не було. Батько дівчини, за кілька місяців до її народження працював у зоні Чорнобильської АЕС дезактиватором під час перебудови захисної споруди, нині відомої як «саркофаг». За рекомендацією генетика замовлене дослідження множинної генетичної панелі.

02.05.2024 року пацієнтка представила результати аналізу послідовності нуклеотидів та тестування щодо делеції/дуплікації панелі з 2211 генів, який був проведений лабораторією Invitae завдяки допомозі благодійного фонду.

Методичні деталі генетичного дослідження: геномна ДНК була збагачена цільовими ділянками, використовуючи протокол заснований на гібридизації. Секвенування було проведено з використанням технології Illumina. Усі цільові регіони мали покриття більше 50x. Прочитування (Reads) були вирівняні відносно референсного геному (GRCh37), і зміни в послідовності були ідентифіковані та інтерпретовані в контексті окремих клінічно вагомих траскриптів (2211 генів). Збагачення та аналіз фокусувались на кодувальних ділянках із фланкувальними послідовностями довжиною 20 бп та іншими регіонами, відомими своєю клінічною значущістю. Екзонні мутації та дуплікації було детектовано за алгоритмом Invitae. Генетичні варіанти були

подані відповідно до Human Genome Variation Society (HGVS). Секвенування було проведено в Invitae Corporation.

Згідно з представленим звітом # RQ6089494 від 08.02.2024 року ідентифіковано:

- один патогенний варіант у гені LZTR1. LZTR1 асоційований із автосомно-домінантним шванноматозом і автосомно-домінантним та автосомно-рецесивним синдромом Нуан;
- один патогенний варіант ідентифіковано в гені TBX1. TBX1 асоційований із автосомно-домінантним DGS / велокардіофациальним синдромом;
- один патогенний варіант ідентифіковано в гені CLCN1. CLCN1 асоційований з автосомно-домінантною та рецесивною вродженою міотонією.

Під час огляду пацієнтки А. у квітні 2024 р.: частота серцевих скорочень – 67 уд./хв, ритм правильний, артеріальний тиск – 110/90 мм рт. ст., зріст – 152 см, вага – 50 кг, індекс маси тіла – 21,6 кг/м². Спостерігається дрібний симетричний тремор рук. При огляді – вальгусні деформації колінних суглобів та I плеснових кісток, кульгає при ходьбі. Позитивні ознаки Хвостека та Труссо. Ознаки деформації скелета в грудному та шийному відділі, вимушене положення голови.

Обличчя непропорційне, профіль прямий, нижня третина обличчя видовжена, кут нижньої щелепи збільшений, носогубні складки напружені, не виражені, підборідна ямка згладжена, навколоротові м'язи різко напружені. Рот напіввідкритий, червона кайма губ суха, із лусочками. Відкриття рота обмежене (~18 мм). Рухи нижньої щелепи обмежені, періодично болючі. Пальпаторно жувальні, скроневі, підборідні м'язи напружені, болючі. Присінок порожнини рота дрібний, вуздечки верхньої та нижньої губи – норма. Ясна гіперемовані, локально гіпертрофовані, кровоточать. Піднебіння готичне. Звуження та деформація нижнього та верхнього зубних рядів зі скупченням зубів у фронтальній ділянці на нижній щелепі. Носове дихання відсутнє. Надмірно складена спіраль вушної раковини (рис. 1).

Пацієнтка представила такі результати лабораторних досліджень: паратиреоїдний гормон – 11,7 пг/мл (норма – 14,7–69, пг/мл), кальцій загальний – 1,64 ммоль/л (норма – 2,15–



Рис. 1. Пацієнтка А.

Fig. 1. Patient A.

2,6 ммоль/л), кальцій іонізований – 0,87 ммоль/л (норма – 1,16–1,32 ммоль/л). Ці лабораторні дані були отримані на тлі приймання 1000 мг карбонату кальцію в комбінації з 400 МО ергокальциферолу (2 таблетки Кальцій Д3 Нікомед).

На першому візиті у квітні пацієнтці була призначена гідроксильна форма вітаміну Д3 (кальцитріол 0,5 мкг) 1 раз на добу та призначений контроль рівнів кальцію за 2 тижні. Під час другого візиту пацієнтка відмітила покращення самопочуття та зменшення парестезій, вночі налагодився сон внаслідок послаблення міалгій. 8.05.24 року: кальцій загальний – 2,09 ммоль/л (норма 2,15–2,6 ммоль/л), кальцій іонізований – 0,93 ммоль/л (норма 0,99–1,37 ммоль/л), тобто рівень кальцію все ще залишається зниженим. Рекомендоване підвищення дози кальцитріолу до 1 мкг на добу.

3.07.24 року рівень загального кальцію досяг норми – 2,34 ммоль/л (норма 2,15–2,5 ммоль/л), проте 21.08.24 року знизився до 2,14 ммоль/л (рівень іонізованої форми – 1,14 ммоль/л). Дозу кальцитріолу було рекомендовано збільшити до 1,25 мкг/добу, але через відсутність таблеток

Клінічний випадок

адекватного дозування відбулося збільшення до 1,5 мкг/добу. 02.09.24 року рівень загального кальцію збільшився вище норми до 2,79 ммоль/л (рівень іонізованої форми – до 1,5 ммоль/л). 31.01.25 року точніше дозування кальцитріолу 1,25 мкг/добу дало можливість нормалізувати рівень загального кальцію: 2,19 ммоль/л (норма 2,15-2,55 ммоль/л) (рис. 2).

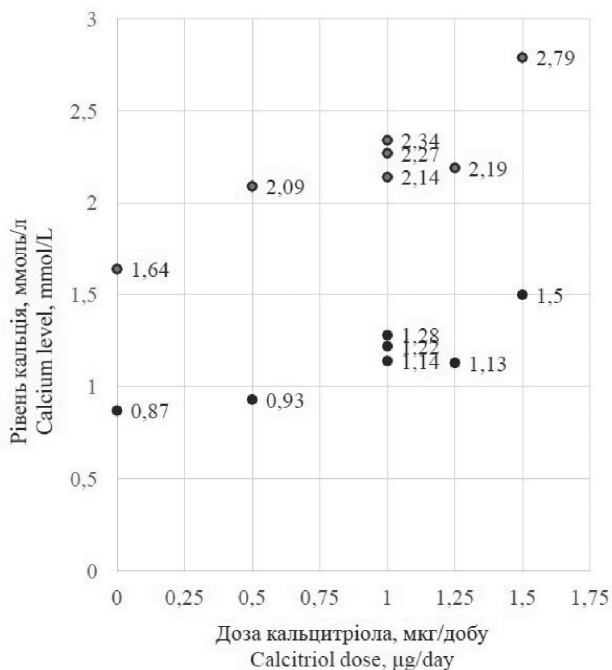


Рис. 2. Рівні загального (верхня панель) та іонізованого (нижня панель) кальцію сироватки крові у пацієнта А залежно від добової дози кальцитріолу.

Fig. 2. Total (top panel) and ionized (low panel) serum calcium levels in patient A depending on the daily dose of calcitriol.

Симптоми: продовження міалгії та судом, проте від моменту лікування не було повторних нападів тоніко-клонічних генералізованих судом із втратою свідомості. Беручи до уваги збереження деяких симптомів (слабкість, тремтіння, прискорене серцебиття) та анамнез тиреотоксикозу, 05.12.2024 року рівень ТТГ становив 0,186 мкМО/мл (норма 0,27–4,20 мкМО/мл), а рівень антитіла до рецептора ТТГ – 3,51 МО/л (норма <3,1 МО/л).

Констатовано тяглий тиреотоксикоз в межах хвороби Грейвса, поновлено лікування тіамазол (тирозол) 20 мг на добу. 31.01.2025 року на тлі підтримувальної дози тіамазолу (5 мг/добу): рівень вільного тироксину – 1,02 нг/дл (норма 0,92–1,68 нг/дл); рівень ТТГ – 2,0 мкМО/мл

(норма 0,27–4,2 мкМО/мл). Симптоми зменшилися, але не зникли.

Таким чином, на даний час ендокринологічними діагнозами залишаються E20.8 «Інший гіпарпаратиреоз» та E05.0 «Хвороба Грейвса». Більш точною класифікацією ГПТ за МКХ-10 у цьому випадку може бути D82.1 «Синдром Ді Джорджі».

Разом із тим, ліквідація ГК та тиреотоксикозу призвела до припинення великих приступів судом із втратою свідомості, але значна кількість симптомів залишається. Враховуючи клінічні дані та результати генетичного дослідження, невропатолог встановив діагноз: Q85.0 Нейрофіброматоз II типу зі шванноматозом, розвитком комплексного регіонарного больового синдрому, неврозоподібний стан. Лікування залишається симптоматичним. Нетривале застосування габапентину не дало покращення та було призупинене.

Клінічний випадок №2

Пацієнт Б., чоловік 55 років, житель України, європеїд, вперше консультований у поліклініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 13.11.2019 року. Симптоми: судомні приступи з втратою свідомості, що відбуваються з 2016 року приблизно 4 рази на рік. У 2019 році виявлені зниження рівнів загального та іонізованого кальцію до 1,4 ммоль/л (!) і 0,7 ммоль/л відповідно та підвищення рівня фосфору до 1,83 ммоль/л (норма 0.8-1,45 ммоль/л), а також зниження рівня паратиреоїдного гормону за даними 2-х різних лабораторій: 9,1 пг/мл (норма 15-65 пг/мл) і 5,5 пг/мл (норма 18,5-88 пг/мл).

Цікавим є те, що під час огляду ознак Хвостека та Труссо виявлено не було. Також не виявлено ознак серцевих вад та фаціального дисморфізму. На час консультації продовжувалося лікування «епілепсії» за допомогою карбамазепіну 100 мг щоденно та приймання карбонату кальцію 500 мг з ергокальциферолом 10 мкг («остеокор» 2 капсули) без зменшення частоти приступів чи нормалізації рівня кальцію.

Встановлений діагноз: E 20.0 Ідіопатичний ГПТ та призначене лікування препаратами гідроксильованого вітаміну Д3: альфакальцидол починаючи з 1 мкг на добу або кальцитріол з 0,5 мкг на добу в поєднанні з цитратом кальцію (3 таблетки або 600 мг атомарного кальцію

на добу). Приймання карбамазепіну скасовано. Вже 10.01.2020 року на тлі приймання 2 мкг альфакальцидолу та кальцитріолу повідомив про покращення – не було симптомів ГК та втрат свідомості, проте досягнути нормокальціємії вдалося лише після переходу на приймання кальцитріолу, поточна доза якого становить 1,75 мкг (рис. 3).

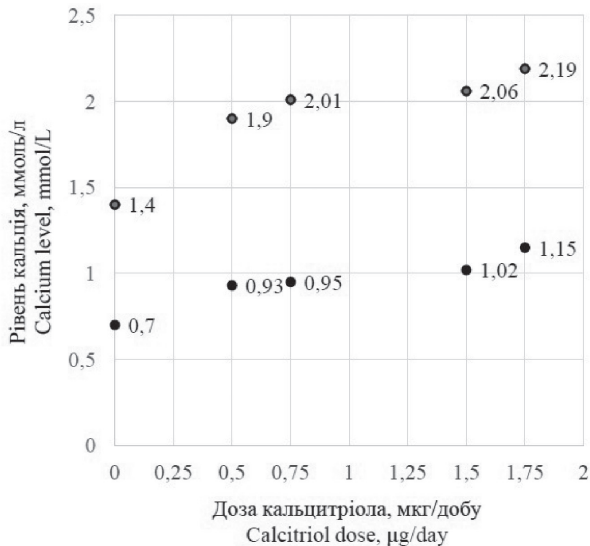


Рис. 3. Рівні загального (верхня панель) та іонізованого (нижня панель) кальцію сироватки крові у пацієнта А залежно від добової дози кальцитріолу.

Fig. 3. Total (top panel) and ionized (low panel) serum calcium levels in patient A depending on the daily dose of calcitriol.

За майже 5 останніх років спостереження в пацієнта не було жодного приступу з втратою свідомості чи судомами. Пошуки причини НХГПТ у пацієнта поки що не завершені: ознак аутоімунного полігландулярного синдрому 1 типу, що може бути причиною ГПТ та ГК [14] не виявлено. Також не виявлено і делеції D22S75 (регіону Ді Джорджи) методом FISH. Проводити пошук DGS іншими методами не стали, враховуючи відсутність інших його ознак, таких як кардіопатія та фаціальний дисморфізм. Рентгенологічно (МСКТ у 2024 р.) в паренхімі обох легень виявлені невеликі (до 7 мм) солідні вузлові утворення. На цей час продовжується спостереження щодо діагностики можливого саркоїдозу легень, який може бути причиною НХГПТ [15].

Обговорення

В обох клінічних випадках у дорослих осіб наявний тривалий анамнез симптомів та ознак

ГПТ (ГК при зниженні рівня паратгормону) без анамнезу хірургічних операцій на органах ший, що дозволяє поєднати ці випадки в категорії НХГПТ. У пацієнта Б. виявлено підвищення рівня фосфору в сироватці крові, що також є характерним для ГПТ [1]. Не зважаючи на різну етіологію ГПТ (у випадку №1 він є складником DGS, а у випадку №2 етіологію зниження функції паращитоподібних залоз встановити ще не вдалося, в обох випадках ГК виявили із запізненням та лікували неефективно, також проводили тривале не потрібне лікування епілепсії. Невдале лікування гіперкальціємії в обох випадках, очевидно, пов'язане з використанням негідроксильованого вітаміну D3 (ергокальциферол), який не спроможний протидіяти ГПТ. Натомість призначення та поступове збільшення добової дози кальцитріолу [1,25 (ОН)₂ D3], активної форми вітаміну D3, до 1,25 мкг/добу (випадок №1) та 1,75 мкг/добу (випадок №2) нормалізувало рівні кальцію, зменшило симптоми пацієнтки А та ліквідувало їх у пацієнта Б (рис. 2 і рис. 3).

Збереження частини симптомів у пацієнтки А. можна віднести до проявів шванноматозу, на наявність якого вказує генетичне дослідження, що виявило патогенний варіант у гені LZTR1. Неврологічні прояви пов'язаного з геном LZTR1 шванноматозу можуть бути досить різноманітними та включати: 1. Хронічний біль: часто пов'язаний зі шванномами, що тиснуть на периферичні нерви. 2. Оніміння або слабкість: ці симптоми виникають, коли пухлини стискають нерви, впливаючи на рухові або сенсорні функції. 3. Дзвін у вухах: може виникнути, якщо пухлини вражають слухові нерви. 4. Проблеми з рівновагою: залежно від того, де розташовані пухлини, вони можуть впливати на вестибулярний апарат, що призводить до запаморочення або некоординованих рухів [16]. Всі ці симптоми наявні в пацієнтки А.

Дослідження та лікування цієї патології є нашим поточним завданням, для здійснення якого ми розраховуємо на допомогу неврологів. Ще однією особливістю випадку №1 є поєднання DGS із хворобою Грейвса. Послаблення імунної системи через пов'язану з DGS гіпоплазію тимуса може пояснювати не лише схильність до інфекцій, а й дефіцит деяких субпопуляцій Т-лімфоцитів, який давно пов'язують із розвитком хвороби Грейвса [17]. Дані японських ав-

Клінічний випадок

торів свідчать про те, що PD-1-позитивні CD4+ і CD8+ Т-клітини та T-reg клітини могли бути пов'язані з аутоімунітетом в описаного ними пацієнта з DGS, ускладненим хворобою Грейвса [18].

Висновки

1. Гіпокальціємія все ще недостатньо своєчасно діагностується, що призводить до хибного лікування відсутньої епілепсії.
2. Лікування гіпокальціємії, що викликана гіпаратиреозом, потребує застосування активної форми вітаміну D3.
3. Нехірургічний гіпаратиреоз може бути елементом комплексного генетичного синдрому Ді Джорджі, що може бути діагностований в Україні.
4. Збереження частини неврологічних та м'язових симптомів після ліквідації гіпокальціємії в пацієнтів із синдромом Ді Джорджі може вказувати на ураження кількох генів та потребує ширшого генетичного дослідження.

Список використаної літератури

1. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med.* 2000 Dec 21;343(25):1863-75. doi: 10.1056/NEJM200012213432508.
2. Hejlesen J, Underbjerg L, Gjørup H, Bloch-Zupan A, Sikjaer T, Rejnmark L, et al. Dental findings in patients with non-surgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: a systematic review. *Front Physiol.* 2018 Jun 19;9:701. doi: 10.3389/fphys.2018.00701.
3. Cooper MD, Peterson RDA, Good RA. A new concept of the cellular basis of immunity. *J Pediatr.* 1965;67(5):907-8. doi: 10.1016/S0022-3476(65)81796-6.
4. Kirkpatrick JA Jr, DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1968 May;103(1):32-7. doi: 10.2214/ajr.103.1.32.
5. de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet.* 1981;57(3):253-6. doi: 10.1007/BF00278938.
6. Agergaard P, Hebert A, Sørensen KM, Østergaard JR, Olesen C. Can clinical assessment detect 22q11.2 deletions in patients with cardiac malformations? A review. *Eur J Med Genet.* 2011 Jan-Feb;54(1):3-8. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.09.016.
7. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet.* 1993 Oct;30(10):852-6. doi: 10.1136/jmg.30.10.852.
8. Heller J. *Catch-22*. London: Jonathan Cape; 1962.
9. Miller KA. FISH diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. *Newborn Infant Nursing Rev.* 2008;8(1):e11-9. doi: 10.1053/j.nainr.2007.12.006.
10. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore).* 2011, Jan; 90(1):1-18. doi: 10.1097/MD.0b013e3182060469.
11. Bohrer T, Pasteur I, Lyutkevych O, Fleischmann P, Tronko M. Permanent hypoparathyroidism infolge von schilddrüsenkarzinomoperationen nach Tschernobyl in der Ukraine [Permanent hypoparathyroidism due to thyroid cancer surgical procedures in patients exposed to radiation in the Chernobyl, Ukraine,

- nuclear reactor accident]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005 Nov 4;130(44):2501-6. German. doi: 10.1055/s-2005-918594.
12. Bohrer T, Pasteur I, Lyutkevych O, Fleischmann P, Sitter H, Donner-Banzhoff N, et al. Permanent postoperative hypoparathyroidism. An epidemiological clinical study using a new questionnaire instrument. *J Ukrainian Acad Sci.* 2003;9(3):476-94.
 13. Ганонг ВФ. Фізіологія людини: Підручник. Переклад з англ. Наук. ред. перекладу М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська. Львів: БаК, 2002. – 784 с. (Ganong VF. Human physiology: textbook. Translated from English. Scientific ed. translation M. Gzhehotsky, V. Shevchuk, O. Zayachkivska. Lviv: BaK, 2002. – 784 p. Ukrainian).
 14. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2843-50. doi: 10.1210/jc.2005-2611.
 15. Dodos K, Kalamara VT, Georgakopoulou VE, Kavoura P. Primary hypoparathyroidism in a patient with sarcoidosis: a case report. *Cureus.* 2024 Sep 16;16(9):e69504. doi: 10.7759/cureus.69504.
 16. Uliana V, Ambrosini E, Taiani A, Cesarini S, Cannizzaro IR, Negrotti A, et al. Phenotypic expansion of autosomal dominant *LZTR1*-related disorders with special emphasis on adult-onset features. *Genes (Basel).* 2024 Jul 13;15(7):916. doi: 10.3390/genes15070916.
 17. Volpé R. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocr Pract.* 1995 Mar-Apr;1(2):103-15. doi: 10.4158/EP.1.2.103.
 18. Iijima T, Jojima T, Hosonuma S, Ohhira E, Tomaru T, Kogai T, et al. Symptomatic hypocalcemia after treatment for hyperthyroidism in a woman with chromosome 22q11.2 deletion syndrome complicated by Graves' disease: longitudinal changes in the number of subsets of CD4 and CD8 lymphocytes after thyroidectomy. *Endocr J.* 2021 Oct 28;68(10):1187-95. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0717.

Список скорочень

- ГК – гіпокальціємія
 ГПТ – гіпаратиреоз
 НХГПТ – нехірургічний гіпаратиреоз
 ТТГ – тиреотропний гормон
 DGS – синдром Ді Джорджі (DiGeorge syndrome)

Two Cases of Late-Diagnosed Non-Surgical Hypoparathyroidism

O.O. Yukhymchuk¹, Yu.V. Ryabova², T.O. Kolesnik³,
 O.O. Fedash-Kirsanov⁴, V.A. Makarenko¹, M.D. Khalangot^{1,4}

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²Municipal Non-Commercial Enterprise «Chernihiv Regional Children's Hospital» of the Chernihiv Regional Council

³Medical Center «Expert Medical»

⁴PL. Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Abstract. Hypoparathyroidism is characterized by low parathyroid hormone levels, low calcium levels, and high phosphate levels in the blood. The most common cause is neck surgery. Non-surgical hypoparathyroidism (Ns-HypoPT) can have various causes, including genetic ones. The most common genetic cause of Ns-HypoPT is the loss of the q11 region (22q11) on chromosome 22, which results in hypoplasia of the parathyroid glands. 22q11 syndrome is also known as DiGeorge syndrome (DGS). The acronym «CATCH 22» refers to the five clinical manifestations of DGS: Cardiac defects; Abnormal facies – facial dysmorphism; Thymic hypoplasia; Cleft palate; Hypocalcemia (HC). Diagnosis of DGS can be complicated due to the phenotype variation. DGS is suspected in the presence of

at least one CATCH22 sign, molecular genetic methods confirm or refute the diagnosis. The publication presents two cases of Ns-HypoPT in adults who were not diagnosed in a timely manner. In both cases, HC with a decrease in PTH levels without a surgical history indicates Ns-HypoPT. Using nucleotide sequence analysis and deletion/duplication testing of a panel of 2,211 genes in case №1, pathogenic variants were identified in three genes: TBX1 (associated with autosomal dominant DGS); LZTR1 (associated with autosomal dominant schwannomatosis and autosomal dominant and autosomal recessive Noonan syndrome); CLCN1 (associated with autosomal dominant and recessive congenital myotonia). Case 1 is characterized by the combination of DGS and Graves' disease. Despite the different etiology of Ns-HypoPT (in case 1 it is a component of DGS, and in case 2 the etiology has not yet been established), in both cases HC was detected late and was treated ineffectively for a long time. The use of calcitriol [1,25 (OH)₂ D₃], the active form of vitamin D₃, at a dosage of 1.25 µg/day (case 1) and 1.75 µg/day (case 2) increased calcium levels and reduced HC symptoms.

Keywords: non-surgical hypoparathyroidism, CATCH 22, 22q11.2 deletion syndrome, TBX1-related DiGeorge syndrome, LZTR1-related schwannomatosis, CLCN1-related myotonia, Graves' disease; Chornobyl.

Для цитування: Юхимчук ОО, Рябова ЮВ, Колесник ТО, Федаш-Кірсанов ОО, Макаренко ВА, Халангот МД. Два випадки гіпопаратиреозу, не пов'язаного з хірургічним втручанням, які було діагностовано із затримкою. *Ендокринологія*. 2025;30(1):70-77. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.70.

Адреса для листування: Халангот Микола Дмитрович, nikhlangot@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Юхимчук Олександра Олегівна, молодша наукова співробітниця науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-5018-3368; Рябова Юліанна Володимирівна, лікарка-генетик/педіатр, КНП «Чернігівська обласна дитяча лікарня» Чернігівської обласної ради, ORCID: 0000-0002-2934-9877; Колесник Тетяна Олександрівна, лікарка-ендокринолог медичного центру «Експерт Медікал» (Коростень), ORCID: 0009-0005-0932-521X; Федаш-Кірсанов Олександр Олександрович, лікар-невролог кафедри неврології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ORCID: 0009-0007-3838-4942; Макаренко Вікторія Андріївна, д-рка філософії (медицина), лікарка-стоматолог поліклінічного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-6632-9106; Халангот Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., професор кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ORCID: 0000-0002-4632-5447.

Особистий внесок: Юхимчук О.О. – клінічне обстеження пацієнтів, збір та аналіз даних, аналіз літературних джерел, на-

писання та редагування статті, підготовка до публікації статті; Рябова В.А. – генетичне консультування, клінічне обстеження пацієнтів; Колесник Т.О. – аналіз даних, аналіз літературних джерел, Федаш-Кірсанов О.О. – клінічне обстеження пацієнтів, консультування; Макаренко В.А. – клінічне обстеження пацієнтів, консультування; Халангот М.Д. – ідея, клінічне обстеження пацієнтів, збір та аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання та редагування статті, аналіз та інтерпретація даних обстежень.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 17.02.2025 р.; перероблена 05.03.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30. 03. 2025 р.

For citation: Yukhymchuk OO, Ryabova YuV, Kolesnik TO, Fedash-Kirsanov OO, Makarenko VA, Khalangot MD. Two cases of late-diagnosed non-surgical hypoparathyroidism. *Endokrynologia*. 2025;30(1):70-77. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.70.

Correspondence address: Mykola Khalangot, nikhlangot@ukr.net, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Yukhymchuk Oлександра Oleksandra Oleksandra, Junior Researcher of the Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-5018-3368; Ryabova Yulianna Volodymyrivna, Municipal Non-Commercial Enterprise «Chernihiv Regional Children's Hospital» of the Chernihiv Regional Council, ORCID: 0000-0002-2934-9877; Kolesnik Tetyana Oleksandrivna, Medical Centre «Expert Medical» (Korosten), ORCID: 0009-0005-0932-521X; Fedash-Kirsanov Oleksandr Oleksandrovych, Neurologist, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, ORCID: 0009-0007-3838-4942; Makarenko Viktoriya Andriivna, Ph D, Dentist of the Polyclinic Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-6632-9106; Khalangot Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Professor of Department of Endocrinology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, ORCID: 0000-0002-4632-5447

Personal contribution: Yukhymchuk O.O. – clinical examination of patients, data collection and analysis, literature review, writing and editing the article, preparation of the article for publication; Ryabova V.A. – genetic counselling, clinical examination of patients; Kolesnik T.O. – data analysis, literature review; Fedash-Kirsanov O.O. – clinical examination of patients, counselling; Makarenko V.A. – clinical examination of patients, counselling; Khalangot M.D. – conception, clinical examination of patients, data collection and analysis, literature review, writing and editing of the article, statistical analysis and interpretation of data.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine».

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received February 17, 2025; revised March 05, 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.