



περιπαθνρεοειδισμός

Γ. Πιαδίτης

Ενδοκρινολόγος, Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος ΓΝΑ “Γ. Γεννηματάς”

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Συχνότητα
2. Κλασσική μορφή ΠΥΠ
3. Υποκλινική ή ασυμπτωματική μορφή ΠΥΠ.
4. Αιτιολογία - Παθογένεια ΠΥΠ
5. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης του ΠΥΠ
6. Παθήσεις που οφείλονται σε αντίσταση στο εξωκυττάριο ασβέστιο
7. Βιβλιογραφία
8. Ερωτήσεις

Η λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων ελέγχει και ελέγχεται άμεσα από τις μεταβολές των συγκεντρώσεών του ασβεστίου στο αίμα. Για το λόγο αυτό, αύξηση των συγκεντρώσεων του Ca πάνω από το φυσιολογικό όριο αποτελεί, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, την πρώτη ένδειξη υπερπαραθυρεοειδισμού και μάλιστα πριν ακόμα εμφανισθεί η χαρακτηριστική κλινική συμπτωματολογία ή οι άλλες εργαστηριακές διαταραχές που τον συνοδεύουν. Όμως, υπερασβεστιαιμία προκαλούν και παθήσεις, ανεξάρτητα της λειτουργίας των παραθυρεοειδών. Ο διαχωρισμός των παθήσεων αυτών από τον υπερπαραθυρεοειδισμό έχει διευκολυνθεί πολύ από την εμφάνιση τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερα αξιόπιστων μεθόδων προσδιορισμού της παραθυρομόνης. Έτσι, με βάση τα επίπεδα της παραθυρομόνης, η υπερασβεστιαιμία κατατάσσεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: Α. υπερασβεστιαιμία οφειλόμενη σε δυσλειτουργία των παραθυρεοειδών και Β. υπερασβεστιαιμία οφειλόμενη σε παθήσεις ανεξάρτητα της λειτουργία των παραθυρεοειδών. Η υπερασβεστιαιμία της Α κατηγορίας οφείλεται στις εξής παθήσεις των παραθυρεοειδών: 1. πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (ΠΥΠ), 2. Παθήσεις οφειλόμενες σε αντίσταση στο εξωκυττάριο ασβέστιο, και 3. υπερασβεστιαιμία οφειλόμενη σε χορήγηση λιθίου (lithium-induced hypercalcemia).

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Στον ΠΥΠ η πρωτοπαθής διαταραχή εδράζεται στους παραθυρεοειδείς αδένες και οδηγεί σε υπερέκκριση παραθυρομόνης, η οποία με την σειρά της προκαλεί αυξημένη επαναδρόφηση Ca, αυξημένη αποβολή φωσφόρου και αυξημένη σύνθεση βιταμίνης $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ από τους νεφρούς και αυξημένη απορρόφηση Ca από τα οστά (1). Στις δράσεις αυτές της παραθυρομόνης οφείλονται οι παρατηρούμενες διαταραχές που χαρακτηρίζουν τον ΠΥΠ που είναι: η υπερασβεστιαιμία, η υποφωσφαταιμία, η υπερασβεστιουρία και η μείωση της φλοιώδους μοίρας των οστών. Οι κλινικές εκδηλώσεις που συνοδεύουν την νόσο εξαρτώνται άμεσα από την ένταση των διαταραχών αυτών (1).

Συχνότητα. Το χρονικό διάστημα μεταξύ 1965 και 1974 η αναφερόμενη συχνότητα του ΠΥΠ ήταν 7.8 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (2). Τα επόμενα χρόνια παρατηρήθηκε μια απότομη και ιδιαίτερα σημαντική αύξηση σε 51 ανά 100.000 κατοίκους, η οποία αποδόθηκε στη ευρεία χοήση των αυτόματων αναλυτών ταυτόχρονης ανίχνευσης πολλαπλών βιοχημικών δεικτών, μέσω των οποίων ανιχνεύονται αξιόπιστα ακόμα και ήπιες μορφές υπερασβεστιαιμίας (2). Νεότερες δημως μελέτες έδειξαν ότι την αρχική αυτή αύξηση της συχνότητας της νόσου ακολούθησε προοδευτική πτώση, ώστε από 41.8 το 1983 να μειωθεί σε 8 ανά 100.000 το 1992 (3). Τα αίτια της μείωσης δεν είναι γνωστά, θα μπορούσε ίσως να αποδοθεί στην ευρεία χοήση της ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα, στην αλλαγή των διαιτητικών συνηθειών και στην μείωση της χοήσης της ιονίζουσας ακτινοβολίας για παθήσεις της κεφαλής και του τραχήλου.

Η υπερασβεστιαιμία ως μοναδικός δείκτης ανίχνευσης (screening test) του ΠΥΠ πιθανόν να είναι ανεπαρκής και να οδηγεί σε υποεκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου.

Αυτό υποστηρίζεται από μία σχετικά πρόσφατη πληθυσμιακή Σουηδική μελέτη, στην οποία, εκτός του ασβεστίου, χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα και τα επίπεδα της παραθιρμόνης για την ανίχνευση της νόσου σε ένα μεγάλο τυχαίο δείγμα γυναικών (4). Ο συνδυασμός συγκεντρώσεων ασβεστίου στο αίμα στα ανώτερα φυσιολογικά όρια με τιμές παραθιρμόνης επίσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ή οριακά αυξημένες χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο ανίχνευσης του ΠΥΠ. Με βάση το κριτήριο αυτό, ΠΥΠ ανιχνεύθηκε στο 2.1% των γυναικών που ελέγχθηκαν, εκ των οποίων τα 2/3 είχαν φυσιολογικές τιμές ασβεστίου στο αίμα (10.0-10.4 mg/dl). Σαν ομάδα, οι γυναίκες με ΠΥΠ, είχαν χαμηλή οστική πυκνότητα και ιστολογικά η νόσος επιβεβαιώθηκε στο 98% από αυτές που χειρουργήθηκαν.

Η χρήση των αυτόματων αναλυτών έχει επιτρέψει την ανίχνευση της νόσου νωρίτερα και σε πολύ ήπια, υποκλινική, μορφή, ώστε ένα ελάχιστο μόνο ποσοστό (<2%) ασθενών με ΠΥΠ να εμφανίζεται πλέον με την κλασσική συμπτωματολογία της νόσου, με κύρια εκδήλωση τον κολικό του νεφρού. Η μεγάλη ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων επιβάλλει για πρακτικούς λόγους την ταξινόμηση του ΠΥΠ σε δύο κατηγορίες: 1. Κλασσική μορφή ΠΥΠ και 2. Υποκλινική ή ασυμπτωματική μορφή ΠΥΠ.

ΚΛΑΣΣΙΚΟΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Ο κλασσικός ΠΥΠ πρωτοπεριγράφηκε από τον von Recklinghausen το 1891 με την μορφή της ινώδους κυστικής οστείτιδας (osteitis fibrosa cystica), αλλά η αιτιολογική συσχέτιση της νόσου με το αδένωμα των παραθυρεοειδών έγινε το 1925 από τον Mandl (1). Αρχικά η νόσος εμφανιζόταν με ιδιαίτερα σοβαρή μορφή, με πολυσυστηματικές εκδηλώσεις, κυρίως από τα οστά και τους νεφρούς, και σημαντική θνησιμότητα.

Εκδηλώσεις από τα οστά. Ο σκελετός στον κλασσικό ΠΥΠ χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη οστική απορρόφηση, λόγω της αυξημένης οστεοκλαστικής δραστηριότητας, εκτεταμένη νεοαγγείωση και ίνωση του μυελού των οστών (1). Η ακτινολογική διερεύνηση του ασθενούς αποκαλύπτει: 1) Γενικευμένη οστεοπενία (generalized demineralization). 2) Υποπεριοστική απορρόφηση (subperiosteal resorption), πλέον εμφανής στις φάλαγγες των δακτύλων των άνω άκρων. Η περιοστική απορρόφηση μπορεί να είναι ιδιαίτερα εκτεταμένη και να προκαλεί πλήρη εξαφάνιση τμημάτων οστών, όπως οι θύσανοι των τελευταίων φαλάγγων των δακτύλων των χειρών, του φλοιώδους τμήματος του έξω τριτημορίου των κλειδών και της ωλένης κλπ. 3) Οστικές κύστεις (bone cysts), είναι συνήθως πολλαπλές, παρατηρούνται στο κεντρικό τμήμα των διαφύσεων των μετακαρπίων οστών, στις πλευρές και στην λεκάνη, περιέχουν δε λεπτόρρρευστο ή βλεννώδες καστανόχρονυν υγρό 4) Φαιούς όγκους ή οστεοκλαστώματα (brown tumors or osteoclastomas), παρατηρούνται συνήθως στο συμπαγές τμήμα της κάτω γνάθου, στα μακρά οστά και στις πλευρές, το δε περιεχόμενό τους αποτελείται από πολυάριθμους πολυπύρηνους οστεοκλάστες (giant cells), κύτταρα του στρώματος και θεμέλιο ουσία 5) Χαρακτηριστική εμφάνιση του κρανίου (salt-and-pepper), με τα πλατέα οστά να εμφανίζουν εκτεταμένη ασάφεια των εξωτερικών και εσωτερικών ορίων

της συμπαγούς μοίρας, και 6) Παθολογικά κατάγματα.

Εκδηλώσεις από τους νεφρούς. Περιλαμβάνουν: 1) την νεφρολιθίαση, 2) την νεφρασβέστωση και 3) τις διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Η νεφρολιθίαση συνήθως είναι υποτροπιάζουσα και η συχνότητά της εξαρτάται άμεσα από την βαρύτητα του ΠΥΠ. Αρχικά είχε υπολογιστεί στο 60-80% των περιπτώσεων, ενώ σήμερα δεν υπερβαίνει το 20% (5). Αντίθετα, ΠΥΠ παρατηρείται σε λιγότερο από 5% των περιπτώσεων νεφρολιθίασης (1). Οι λίθοι συνήθως δεν έχουν χαρακτηριστική διαγνωστική του ΠΥΠ σύσταση, σε μερικές όμως περιπτώσεις αποτελούνται αποκλειστικά από φωσφορικό ασβέστιο ιδιαίτερα ασύνηθες στους λίθους άλλης αιτιολογίας. Η νεφρασβέστωση παλαιότερα ήταν ιδιαίτερα συχνή στον ΠΥΠ και ανιχνεύοταν στο 1/3 των ασθενών με νεφρολιθίαση, ενώ σήμερα αποτελεί σπάνιο εύρημα. Χαρακτηρίζεται από διάχυτη εναπόθετη ασβεστίου στο επιθήλιο των νεφρικών σωληναρίων και εμφανίζεται ως αμφοτερόπλευρη μικροασβέστωση των νεφρών στην απλή ακτινογραφία κοιλίας, κυρίως στις νεφρικές πυραμίδες και στη μυελώδη μοίρα των νεφρών.

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ποικιλία εκδηλώσεων (Πίνακας 1), των οποίων η εμφάνιση και η σοβαρότητα δεν φαίνεται να συσχετίζεται απόλυτα από τα επίπεδα ασβεστίου.

Πίνακας 1. Συμπτώματα και άλλες συνοδές εκδηλώσεις σε ασθενείς με κλασσικό ΠΥΠ

Συμπτώματα	Συνοδές εκδηλώσεις
Εύκολη κόπωση	Νεφρολιθίαση
Μυϊκή αδυναμία	Νεφρασβέστωση
Εξάντληση	Ασβέστωση επιπεφυκότων
Πολυδιψία	Κατάγματα οστών
Πολυουρία	Διόγκωση αρθρώσεων
Νυκτουρία	Απώλεια βάρους
Κολικός νεφρού	Έλκος δωδεκαδακτύλου
Οστικά άλγη	Έλκος στομάχου
Άλγη αρθρώσεων	Παγκρεατίδα
Δυσκοιλιότητα	Υπέρταση
Κοιλιακά άλγη	
Ανορεξία	
Ναυτία	
Έμετοι	
Απώλεια μνήμης	
Απάθεια	
Κατάθλιψη	
Κώμα	

ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ Η ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Είναι η μορφή με την οποία ανιχνεύεται συνήθως σήμερα ο ΠΥΠ και από την οποία απονοσιάζουν τα χαρακτηριστικά σημεία και συμπτώματα της κλασσικής μορφής της νόσου.

Χαρακτηρίζεται από επίπεδα ασβεστίου οριακά αυξημένα ή στα ανώτερα φυσιολογικά όρια με τιμές παραθυρομόνης αυξημένες στο 90% των περιπτώσεων. Στο υπόλοιπο 10% τα επίπεδα της παραθυρομόνης βρίσκονται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι ασθενείς με ΠΥΠ και έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να εμφανίσουν επίπεδα ασβεστίου εντός των φυσιολογικών ορίων, παρά τα αυξημένα επίπεδα παραθυρομόνης. Στους ασθενείς αυτούς, τα επίπεδα ασβεστίου, μετά τη διόρθωση του ελλείμματος της βιταμίνης D, αυξάνουν προοδευτικά και υπερβαίνουν τα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Στα ούρα, το ασβέστιο βρίσκεται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ ασβεστιουρία εμφανίζουν περίπου το 40% των ασθενών. Τα επίπεδα βιταμίνη 1,25-OH-D₃ στον ορό βρίσκεται επίσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ στο 30% των ασθενών είναι σαφώς αυξημένα. Αντίθετα, ο φωσφόρος αίματος βρίσκεται συνήθως στα κατώτερα φυσιολογικά όρια ή ελαφρά μειωμένος (1).

Η ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια αξιόπιστων μεθόδων μέτρησης της παραθυρομόνης (IRMA: immunoradiometric assay, ICMA: immunochemical luminescent assay) έχει συντελέσει καθοριστικά στη διάγνωση αυτής της μορφής του ΠΥΠ και τον διαχωρισμό της από τα άλλα αίτια υπερασβεστιαμίας, στα οποία η παραθυρομόνη είναι χαρακτηριστικά κατασταλμένη. Σε σπάνιες μόνο περιπτώσεις νεοπλασίας παρατηρείται έκτοπη παραγωγή παραθυρομόνης, ενώ συνήθως παράγεται PTHrp (parathyroid hormone-related peptide), της οποίας το μόριο δεν ανιχνεύεται με τις σύγχρονες μεθόδους μέτρησης της παραθυρομόνης (IRMA, ICMA).

Οστικές μεταβολές. Μελέτες τα τελευταία 15 χρόνια έχουν δείξει ότι ο σκελετός αποτελεί σημαντικό όργανο στόχο των αυξημένων επιπέδων παραθυρομόνης που χαρακτηρίζουν τον ΠΥΠ. Η οστική ανακατασκευή (bone turnover) μέσω δύο αντίθετων διαδικασιών, την οστική απορρόφηση και τον σχηματισμό νέου οστού, είναι ιδιαίτερα αυξημένη υπό την επίδραση των αυξημένων επιπέδων παραθυρομόνης και ανάλογη της σοβαρότητας της νόσου. Οι βιοχημικοί δείκτες που εκφράζουν την αυξημένη οστική ανακατασκευή προέρχονται από την δραστηριότητα των οστεοβλατών (οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης, οστεοκαλσίνη, πεπτίδια προκολλαγόνου τύπου I) ή των οστεοκλαστών (υδροξυπροολίνη, N- και C-τελοπεπτίδια κολλαγόνου τύπου I κλπ) και είναι συνήθως αυξημένοι (6, 7). Την αναβολική της δράση στα οστά η παραθυρομόνη την ασκεί μέσω των οστεοβλαστών διεγείροντας την έκκριση διαφόρων αυξητικών παραγόντων, όπως του IGF-II, IGFBP, TNF-β κλπ. Οι παραγοντες αυτοί αφενός μεν προάγουν την διαφοροποίηση πρόδρομων κυττάρων του στρώματος του μυελού των οστών σε οστεοβλάστες, αφετέρου διεγείρουν τους ώριμους οστεοβλάστες για την παραγωγή κολλαγόνου τύπου-I, που απαιτείται για τον σχηματισμό των οστών. Η καταβολική δράση της παραθυρομόνης ασκείται πάλι μέσω των οστεοβλαστών και τα κύτταρα του στρώματος, αφενός μεν προάγοντας την σύνθεση του RANKL (osteoclast-differentiating factor), αφετέρου μειώνοντας την σύνθεση της OPG (osteoprotegerin) (7). Οι μεταβολές αυτές προάγουν την διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, καθώς και

την σύνθεση της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και ιντερλευκίνης-11(IL-11), με τελικό αποτέλεσμα την οστική απορρόφηση. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι δύο αυτές φαινομενικά αντίθετες δράσεις της παραθιδρομόνης συγχρονίζονται και συνεργάζονται πλήρως στα πλαίσια μιας βασικής μονάδας ανακατασκευής των οστών, απαραίτητης για την φυσιολογική ανάπτυξη και διατήρηση του σκελετού.

Σημαντική αύξηση των επιπέδων της παραθιδρομόνης, όπως παρατηρείται στην κλασσική μορφή του ΠΥΠ, διαταράσσει και αποσυντονίζει πλήρως τις δύο φυσιολογικές δράσεις της, με αποτέλεσμα την επικράτηση της καταβολικής δραστηριότητας σε αμφότερα τα είδη του οστίτη ιστού (σπογγώδης και συμπαγής) και την εμφάνιση γενικευμένης οστεοπόρωσης. Αντίθετα, μικρή αύξηση των επιπέδων της παραθιδρομόνης, όπως παρατηρείται στον υποκλινικό ΠΥΠ, επηρεάζει διαφορετικά τα δύο είδη του οστίτη ιστού, με επικράτηση της αναβολικής δράσης της ορμόνης στον σπογγώδη (π.χ. σπονδυλική στήλη) και της καταβολικής στον συμπαγή οστίτη ιστό (π.χ. άκρο κερκίδας) (8). Επίσης, είναι γνωστό ότι η περιοδική εξωγενής χορήγηση παραθιδρομόνης προκαλεί γενικευμένη αύξηση της οστικής πυκνότητας και χρησιμοποιείται πλέον για την θεραπεία της οστεοπόρωσης. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η δράση της παραθιδρομόνης διαφοροποιείται στις περιπτώσεις αυτές δεν είναι γνωστοί. Η διαφοροποίηση αυτή της δράσης της παραθιδρομόνης έχει επιβεβαιωθεί με ιστομορφομετρικές μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι στον υποκλινικό ΠΥΠ η ολική μάζα, ο αριθμός και το πάχος των οστικών δοκίδων του σπογγώδους οστίτη ιστού παραμένουν συνήθως αμετάβλητες ή μπορεί και να εμφανίσουν μικρή αύξηση, ενώ στον συμπαγή οστίτη ιστό η οστική μάζα είναι μειωμένη, η υποπεριοστική απορρόφηση αυξημένη και το πάχος του φλοιού μειωμένο (8).

Οι ιστολογικές αυτές μεταβολές του σκελετού υπό την επίδραση της παραθιδρομόνης σήμερα είναι δυνατόν να εκτιμηθούν και να καταγραφούν με σχετική ακρίβεια με την βοήθεια των μηχανημάτων προσδιορισμού της οστικής πυκνότητας σε θέσεις με διαφορετική περιεκτικότητα σε σπογγώδη και συμπαγή οστίτη ιστό. Το έξω άκρο της κερκίδας έχει χρησιμοποιηθεί σαν αντιπροσωπευτική θέση του συμπαγούς οστίτη ιστού, η σπονδυλική στήλη του σπογγώδους και το ισχίο σαν αντιπροσωπευτική θέση μεικτής σύστασης. Στον υποκλινικό ΠΥΠ η οστική πυκνότητα κατά την διάγνωση της νόσου είναι σημαντικά μειωμένη στην κερκίδα, διατηρείται αμετάβλητη ή είναι ελάχιστα μειωμένη στην ΟΜΣΣ (οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης), ενώ στο ισχίο η μείωση εμφανίζει ενδιάμεση τιμή (6). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα αυτά αναφέρονται σε μεικτές ομάδες ασθενών με ΠΥΠ και μπορεί να διαφοροποιηθούν σε υποκατηγορίες ασθενών με ιδιαίτερα προβλήματα. Ένα από αυτά που έχουν ιδιαίτερα μελετηθεί είναι η σχέση μεταξύ της εμμηνόταυσης, του ΠΥΠ και της οστικής νόσου. Φαίνεται ότι στο μεγαλύτερο ποσοστό των εμμηνοπαυσιακών γυναικών με υποκλινικό ΠΥΠ η οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ διατηρείται αμετάβλητη (9). Υπάρχει όμως ένα μικρό ποσοστό εμμηνοπαυσιακών γυναικών με σημαντικά μειωμένη οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ, η οποία δεν θα μπορούσε να αποδοθεί μόνο στην έλλειψη των οιστρογόνων.

Η εξέλιξη της οστικής νόσου στον ήπιο ΠΥΠ παρουσιάσθηκε σε μία πρόσφατη σχετικά προοπτική μελέτη διάρκειας 10 ετών (6, 10). Στην μελέτη αυτή προσδιορίσθηκε η οστική πυκνότητα στις 3 αντιπροσωπευτικές θέσεις, καθώς και οι βιοχημικοί δείκτες του οστικού μεταβολισμού σε 101 ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΠΥΠ εκ των οποίων οι περισσότερες ήταν γυναικες στην εμμηνόπαινη ή στην περιεμμηνοπαινιακή περίοδο. Η εξέλιξη της οστικής νόσου μελετήθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παραθυρεοειδεκτομή και σε ασθενείς χωρίς καμία θεραπευτική παρέμβαση. Οι ασθενείς χωρίς θεραπεία παρουσίασαν αξιοσημείωτη σταθερότητα ως προς την οστική πυκνότητα, τα επίπεδα ασβεστίου και παραθυρομόνης στο αίμα, την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και τους βιοχημικούς δείκτες μεταβολισμού των οστών, καθ' όλη την διάρκεια της 10ετούς μελέτης. Όμως μία ομάδα 10 γυναικών με εγκατεστημένη εμμηνόπαινη ή στην περιεμμηνοπαινιακή περίοδο εμφάνισαν μείωση της οστικής πυκνότητας κυρίως στην ΟΜΣΣ κατά 10%. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η ομάδα αυτή των γυναικών είχε οριακά υψηλότερα επίπεδα ασβεστίου και πιθανόν σοβαρότερο ΠΥΠ από την ομάδα των ασθενών που δεν παρουσίασε μεταβολή στην οστική πυκνότητα. Αντίθετα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παραθυρεοειδεκτομή παρουσίασαν σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας στη ΟΜΣΣ και στον αυχένα του μηριαίου οστού κατά 10-12%, ενώ η οστική πυκνότητα στην κερκίδα παρέμεινε ουσιαστικά αμετάβλητη. Η μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ παρατηρήθηκε τον πρώτο χρόνο μετά την παραθυρεοειδεκτομή με μικρή μόνο περαιτέρω βελτίωση μέχρι την πρώτη τετραετία, ενώ στην συνέχεια ουσιαστικά παρέμεινε αμετάβλητη. Αντίθετα, στον αυχένα του μηριαίου η αύξηση ήταν προοδευτική και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης. Η αύξηση της οστικής πυκνότητας ήταν ανάλογη και στις εμμηνοπαινιακές γυναικες. Η αποκατάσταση των επιπέδων της παραθυρομόνης στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την παραθυρεοειδεκτομή και η άρση της προστατευτικής της δράσης στο σπογγώδη οστίτη ιστό, παραδόξως δεν συνοδεύθηκε από μείωση αλλά αύξηση της οστικής πυκνότητας της ΟΜΣΣ (20%) στην ομάδα αυτή των ασθενών. Οι παρατηρήσεις αυτές στηρίζουν την άποψη ότι οι ασθενείς με χαμηλή οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ κατά την διάγνωση του ΠΥΠ θα πρέπει να υποβάλλονται σε παραθυρεοειδεκτομή. Η εξέλιξη της οστικής νόσου στον ΠΥΠ δεύχεται ότι ακολουθεί δύο φάσεις, αρχικά εμφανίζεται απώλεια οστικής μάζας, η οποία στην συνέχεια σταθεροποιείται χωρίς περαιτέρω επιδείνωση.

Εκδηλώσεις από τους νεφρούς. Όπως ήδη ελέχθη, νεφρολιθίαση στον υποκλινικό ΠΥΠ εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 20% των ασθενών, ενώ νεφρασβέστωση αποτελεί σπάνια πλέον εκδήλωση. Η νεφρολιθίαση αποδίδεται στην αυξημένη αποβολή ασβεστίου στα ούρα, η οποία προκαλείται από την δράση της παραθυρομόνης στα οστά και στη παραγωγή βιταμίνης 1,25-D₃ στους νεφρούς. Υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση χαρακτηρίζει συνήθως τους ασθενείς με ΠΥΠ χωρίς χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου, ενώ μείωση κατά 90% της συχνότητας εμφάνισης παρατηρείται μετά την παραθυρεοειδεκτομή (1).

Άλλες ακλινικές εκδηλώσεις. Υποστηρίζεται ότι ασθενείς με υποκλινικό ΠΥΠ, δεν είναι

εντελώς ασυμπτωματικοί, αλλά εμφανίζουν ήπιες νευροψυχιατρικές ή άλλες εκδηλώσεις, οι οποίες εξαφανίζονται μετά από επιτυχή χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου (1, 6). Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η εύκολη κόπωση, η αδυναμία, η κατάθλιψη, η μείωση της μνήμης, τα διάχυτα οστικά άλγη, η πολυουρία και η πολυδιψία. Οι εκδηλώσεις όμως αυτές είναι μη ειδικές, εμφανίζονται και σε άλλες καταστάσεις, υποχωρούν και μετά από άλλους είδους επεμβάσεις (π.χ. θυρεοειδεκτομή) και έτσι δεν μπορούν να αποδοθούν με βεβαιότητα στην διαταραχή της λειτουργίας των παραθυροειδών.

Πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις έχουν περιγραφεί στον ΠΥΠ. Περιγράφεται αυξημένη συχνότητα εναπόθεσης αλάτων ασβεστίου στο μυοκάρδιο και τις βαλβίδες της καρδιάς, καθώς και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας ανεξάρτητης της αρτηριακής πίεσης, η οποία υποχωρεί μετά την παραθυροειδεκτομή. Οι εκδηλώσεις όμως αυτές παρατηρούνται σε ασθενείς με την κλασική μορφή του ΠΥΠ και δεν φαίνεται να αφορούν την ήπια μορφή με την οποία σήμερα αναγνωρίζεται η νόσος. Επίσης αναφέρεται υπέρταση, η οποία δεν υποχωρεί μετά την παραθυροειδεκτομή, πεπτικό έλκος, ουρική αρθρίτιδα κλπ χωρίς όμως να υπάρξει μέχρι σήμερα τεκμηριωμένη συσχέτιση με την νόσο. Τέλος η αναφερόμενη παλαιότερα αυξημένη θνησιμότητα από παθήσεις του καρδιαγγειακού και διάφορες κακοήθειες δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται από πρόσφατες μελέτες σε μη επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών με ΠΥΠ.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΠΥΠ

Ο ΠΥΠ οφείλεται στο 75-80% των περιπτώσεων σε μονήρες και σπανιότατα σε πολλαπλά αδενώματα (<1%) τα οποία αναπτύσσονται επί φυσιολογικών παραθυροειδών, στο 20% σε διάχυτη υπερπλασία και σπάνια σε καρκίνωμα των παραθυροειδών (1). Είναι κατά δύο με τρεις φορές συχνότερος στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες και αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας με την μέγιστη συχνότητα εμφάνισης την 6^η δεκαετία της ζωής. Ο ΠΥΠ σπανίως (<5%) αποτελεί εκδήλωση κληρονομούμενων συνδρόμων όπως η MEN-1 και MEN-2a (multiple endocrine neoplasia type 1 και type 2a), η οικογενής υποασθεσιουρική υπερασθετιαιμία, ο νεογνικός δριψμός υπερπαραθυροειδισμός (neonatal severe hyperparathyroidism, NSHPT) και ο HPT-JT (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome). Στο 95% των περιπτώσεων εμφανίζεται με την σποραδική μορφή και οφείλεται συνήθως σε μονήρες αδενώματα των παραθυροειδών.

Στην MEN-1 συνδυάζεται συνήθως με την εμφάνιση νεοπλασμάτων της υπόφυσης και του γαστρεντερικού συστήματος, χαρακτηρίζεται από διάχυτη υπερπλασία των παραθυροειδών ή ανάπτυξη πολλαπλών αδενωμάτων, εκδηλώνεται σε νεαρότερη ηλικία (μέχρι την 3^η δεκαετία) και αποτελεί την συχνότερη (95%) και την πλέον πρώιμη εκδήλωση του συνδρόμου (1, 11). Η MEN-1 μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου MEN-1, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q13 και ανήκει στην κατηγορία των καταστατικών γονιδίων (tumor suppres-

sor genes). Η ανάπτυξη νεοπλασμάτων στην MEN-1 ακολουθεί την υπόθεση των “δύο κτυπημάτων” (two-hit hypothesis) του Knudson, σύμφωνα με την οποία τα προσβεβλημένα άτομα αρχικά κληρονομούν το ένα από τα δύο αλλήλια του γονιδίου MEN-1 με τη μετάλλαξη, ενώ το δεύτερο προσβάλλεται μετά την γέννηση (second hit) και αποτελεί την απαραίτητη προϋπόθεση δια την έναρξη της νεοπλασίας σε ειδικούς ιστούς (π.χ. παραθυρεοειδείς).

Στην MEN-2a ΠΥΠ εκδηλώνεται στο 35% περίπου των ασθενών και συνδυάζεται συνήθως με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς και φαιοχρωμοκύττωμα. Η MEN-2a μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του πρωτο-ογκογονιδίου RET, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q11.2 και κωδικοποιεί ένα υποδοχέα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης με ιδιότητες τυροσινικής κινάσης (cell surface tyrosine kinase receptor) (11). Αποτελείται από ένα εξωκυττάριο τμήμα απαραίτητο για την σύνδεση με τους ενεργοποιητές του (ανάλογα του ιστού που εκφράζεται) και ένα ενδοκυττάριο τμήμα, το οποίο ενεργοποιώντας ένα δίκτυο κινασών MAPK (mitogen-activated protein kinases) μεταβιβάζει το εξωκυττάριο ερέθισμα στο εσωτερικό του κυττάρου. Μεταλλάξεις στο εξωκυττάριο τμήμα, όπως στην MEN-2a, προκαλούν αυτόματο διμερισμό και αυτοενεργοποίηση του υποδοχέα. Η ενεργοποίηση του RET έχει ιδιαίτερη σημασία για τον έλεγχο της διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης των κυττάρων.

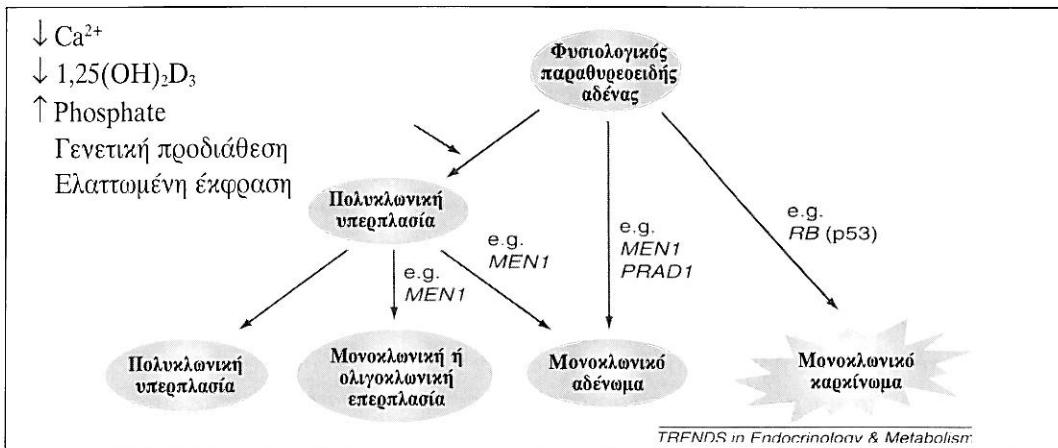
Το σύνδρομο HPT-JT μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και το γενετικό σφάλμα φαίνεται ότι βρίσκεται σε συγκεκριμένη περιοχή του χρωμοσώματος 1 (q21-q32) χωρίς να έχει προσδιορισθεί με ακρίβεια (1, 12). Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ΠΥΠ και οστεοϊναδών νεοπλασμάτων της άνω ή κάτω γνάθου. Στο σύνδρομο αυτό η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου των παραθυρεοειδών είναι αυξημένη, ενώ έχει αναφερθεί η συνύπαρξη ποικιλίας άλλων παθήσεων, όπως πολυκυστικοί νεφροί, ογκος Wilm, νεφρικά αμαρτώματα και καρκινώματα και παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα.

Ο ακριβής μηχανισμός γένεσης των αδενωμάτων στον σποραδικό ΠΥΠ δεν είναι γνωστός. Οι αιτίες φαίνεται να είναι διάφορες, όπως και οι παράγοντες που συμμετέχουν στην ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων των παραθυρεοειδών. Έκθεση στην βιταμίνη 1,25-OH-D₃ αναστέλλει αφενός τον πολλαπλασιασμό των παραθυρεοειδικών κυττάρων, αφετέρου την έκκριση της παραθυρομόνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι μεταβολές στο μόριο της ορμόνης και κυρίως στον υποδοχέα της (VDR) πιθανόν να έχει σημαντική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Πράγματι, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε αδενώματα από ασθενείς με σποραδικό ΠΥΠ η έκφραση των VDR είναι μειωμένη, ενώ τα επίπεδα του mRNA της παραθυρομόνης σημαντικά αυξημένα (13). Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι μεταβολές του αριθμού ή της λειτουργικότητας των VDR θα μπορούσαν πιθανόν να συμμετέχουν στην ανάπτυξη αρχικά υπερπλασίας και στην συνέχεια αδενωμάτων στον ΠΥΠ.

Άλλοι παράγοντες που θα μπορούσαν να προδιαθέσουν για την ανάπτυξη υπερπλασίας στους παραθυρεοειδείς είναι τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου, τα αυξημένα επίπεδα φωσφό-

ρου και η μειωμένη έκφραση των κυτταροπλασματικών υποδοχέων που ανιχνεύουν τις μεταβολές των συγκεντρώσεών του ασβεστίου στο αίμα (calcium-sensing receptors, CaSR) και κινητοποιούν τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς έκκρισης της παραθυρομόνης. Η υπερπλασία στις περιπτώσεις αυτές είναι συνήθως πολυκλωνική και τη χαρακτηρίζει αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός, συνήθηκα που προδιαθέτει για την εμφάνιση γονιδιακών μεταλλάξεων με πιθανή κατάληξη την ανάπτυξη αδενωμάτων (Εικόνα 1). Πράγματι έχει βρεθεί ότι μεταλλάξεις του γονιδίου του CaSR ευθύνονται για την FHH και τον NSHPT, παθήσεις που χαρακτηρίζονται από διάχυτη υπερπλασία και ανάπτυξη αδενωμάτων στους παραθυροειδείς, καθώς και από σημαντική αύξηση του κριτικού σημείου (set-point) αναστολής της έκκρισης της παραθυρομόνης από τις εξωκυττάριες συγκεντρώσεις του ασβεστίου (αντίσταση στην δράση του ασβεστίου). Ανάλογη αύξηση (10-30%) του κριτικού αυτού σημείου αναστολής της παραθυρομόνης παρατηρείται και στον ΠΥΠ, η οποία όμως δεν αποδίδεται σε γενετική ανωμαλία του CaSR, καθόσον σχετική μελέτη αδενωμάτων από ασθενείς με σποραδικό ΠΥΠ απέτυχε να αναδείξει οποιαδήποτε γενετική ανωμαλία στον υποδοχέα (13). Εναλλακτικά, η αντίσταση στη δράση του ασβεστίου στον ΠΥΠ θα μπορούσε να αποδοθεί σε μειωμένη έκφραση των CaSR στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των παραθυροειδών κυττάρων, όπως εδείχθη σε πρόσφατη σχετικά μελέτη με τη χρήση ανοσοϊστοχημικών μεθόδων ανίχνευσης του υποδοχέα (14).

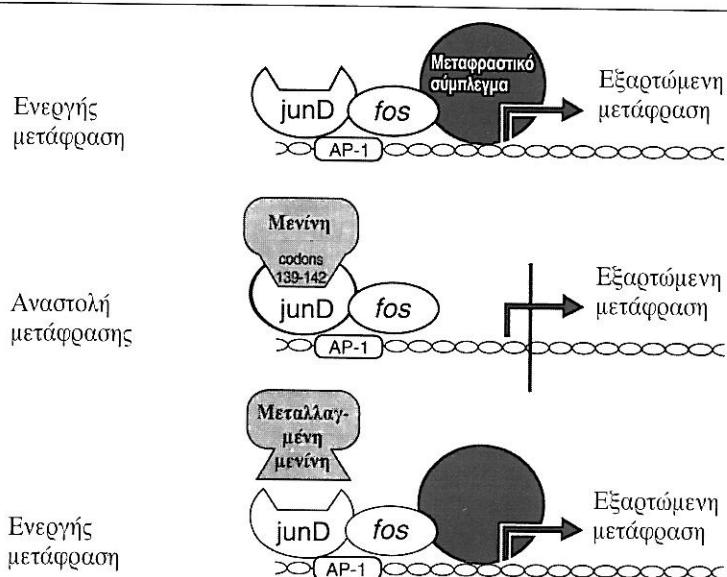
Αδενώματα στους παραθυροειδείς αδένες αναπτύσσονται είτε μετά από αδρανοποίηση κατασταλικών γονιδίων ή ενεργοποίηση ογκογονιδίων. Η πλέον συχνά αναφερόμενη γενετική διαταραχή στα αδενώματα των παραθυροειδών είναι η απώλεια της ετεροζυγωτίας (loss of heterozygosity, LOH) στο χρωμόσωμα 11q, ενδεικτικό ύπαρξης στη θέση αυτή ενός τουλάχιστον γονιδίου υπεύθυνου της νεοπλασίας (12). Η αναγνώριση του γονιδίου



Εικόνα 1.

MEN-1 σ' αυτή τη γενετική θέση ώθησε περαιτέρω την έρευνα για πιθανές μεταλλάξεις αιτιολογικά συσχετιζόμενες με τις νεοπλασίες των παραθυρεοειδών. Πράγματι, σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο MEN-1 έχουν βρεθεί στο 27% των σποραδικών αδενωμάτων των παραθυρεοειδών (12, 15, 16). Το γονίδιο MEN-1 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μενίνη, η οποία αποτελείται από 610 αμινοξέα και ασκεί την κατασταλτική επί της νεοπλασίας δράση της στον πυρήνα του κυττάρου (17). Εκεί συνδέεται με τον μεταγραφικό παράγοντα junD και αναστέλλει την δραστηριότητά του. Ο junD συνδεόμενος με τον μεταγραφικό παράγοντα fos και στην συνέχεια με την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη-1 (activated protein 1, AP-1) σχηματίζουν σύμπλεγμα με την ικανότητα να ενεργοποιεί διάφορα γονίδια. Η μεταγραφική αυτή ιδιότητα του συμπλέγματος αναστέλλεται από την σύνδεση του junD με την μενίνη (Εικόνα 2) (11). Στην πολλαπλή νεοπλασία τύπου 1 το μόριό της μενίνης είναι τροποποιημένο λόγω μεταλλαγής του γονιδίου της, γεγονός που την εμποδίζει να συνδεθεί με τον junD και να ασκήσει την δράση της. Οι διαδικασίες που ακολουθούν και οδηγούν στην εμφάνιση νεοπλασμάτων σε συγκεκριμένους ιστούς δεν είναι ακριβώς γνωστοί.

Ένα ογκογονίδιο δημιουργείται από μία μετάλλαξη η οποία του προσδίδει λειτουργίες που δεν είχε είτε διαταραχάσσοντας την έκκριση της φυσιολογικής πρωτεΐνης που κωδικοποιεί είτε δημιουργώντας μια μετάλλαγμένη πρωτεΐνη με τροποποιημένη δράση. Η μη μεταλλαγμένη μορφή του ογκογονιδίου ονομάζεται πρωτο-ογκογονίδιο. Το PRAD1 (parathyroid adenoma 1) είναι ένα από αυτά και έχει ενοχοποιηθεί για την δημιουργία των αδενω-

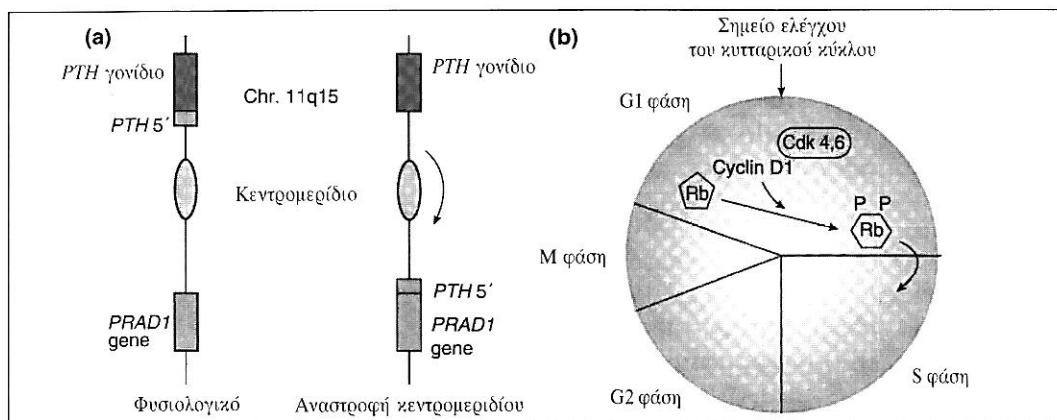


Εικόνα 2.

μάτων των παραθυρεοειδών (11, 12). Αναγνωρίσθηκε αρχικά σε δύο αδενώματα παραθυρεοειδών στα οποία μέσω του RFLP (restriction fragment length polymorphism) ανιχνεύθηκαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 11 που αφορούσαν το γονίδιο της παραθυρομόνης. Περαιτέρω ανάλυση της δομής απεκάλυψε ανακατανομή (rearrangement) και ανασυνδυασμό (recombination) της 5'-ρυθμιστικής περιοχής του γονιδίου της παραθυρομόνης (PTH5') με ένα μικρό τμήμα DNA του χρωμοσώματος 11 (D11S287), στο οποίο προκαλούσε δραματική υπερέκφραση σε ορισμένα αδενώματα παραθυρεοειδών. Το τμήμα αυτό του DNA ονομάσθηκε PRAD1 και βρέθηκε να κωδικοποιεί την κυκλίνη D1 (cyclin D1), η οποία αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό παραγόντα της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου. Περαιτέρω έρευνες έδειξαν ότι το γονίδιο της κυκλίνης D1 (PRAD1) εδράζεται στο χρωμόσωμα 11q13 και της παραθυρομόνης στο 11q15 (Εικόνα 3). Στην συνέχεια αποκαλύφθηκε ότι η όλη διαδικασία περιελάμβανε μία περικεντρομερική αναστροφή γενετικού υλικού μέσω της οποίας το ογκογονόδιο PRAD1 ετίθετο υπό την ρυθμιστική επίδραση της PTH5', η οποία προκαλούσε δραματική υπερέκφραση της κυκλίνης 1 (Εικόνα 3α) (11). Η κυκλίνη D1 με την σειρά της προκαλεί φωσφορυλώση της πρωτεΐνης που κωδικοποιείται από το κατασταλτικό γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (Rb), την αδρανοποιεί και έτσι προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Εικόνα 3b). Η συχνότητα της γενετικής αυτής ανωμαλίας στα αδενώματα των παραθυρεοειδών δεν έχει ακόμα προσδιορισθεί με ακρίβεια. Από τις μέχρι σήμερα μελέτες φαίνεται να κυμαίνεται μεταξύ 18-40% (12).

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΠΥΠ

Όπως ήδη ελέχθη η πρώιμη διάγνωση έχει τροποποιήσει δραματικά τις κλινικές εκδηλώσεις του ΠΥΠ και την έχει μετατρέψει σε νόσο η οποία συνήθως δεν έχει καμία από τις



Εικόνα. 3.

τυπικές εκδηλώνεις της παρατεταμένης υπερασβεστιαιμίας και της υπερέκκρισης της παραθυρομόνης που χαρακτηρίζουν την κλασική μορφή του ΠΥΠ του παρελθόντος. Η καλοήθης εξέλιξη της νόσου και η διαπίστωση ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ασυμπτωματικό ΠΥΠ μπορούν να αποφύγουν την χειρουργική επέμβαση και να παρακολουθούνται με ασφάλεια, έχουν θέσει υπό αμφισβήτηση την χειρουργική αντιμετώπιση σαν την μοναδική θεραπεία για όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς με ΠΥΠ. Αναμφίβολα η χειρουργική επέμβαση συνιστάται για όλους εκείνους τους ασθενείς με την κλασική μορφή του ΠΥΠ. Επίσης, χειρουργική επέμβαση συνιστάται σε ένα ποσοστό ασθενών με ασυμπτωματικό ΠΥΠ στους οποίους ανιχνεύονται πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη επιπλοκών της νόσου. Για τους ασθενείς αυτούς έχουν θεσπιστεί συγκεκριμένα κριτήρια με βάση τα οποία θα πρέπει να αποφασίζεται η χειρουργική αντιμετώπιση. Τα κριτήρια αυτά αποφασίζονται από ομάδα ειδικών, η τελευταία συνδιάσκεψη των οποίων έλαβε χώρα τον Απρίλιο του 2002 στο NIH των ΗΠΑ (22). Τα κριτήρια αυτά είναι: 1) Ασβέστιο ορού μεγαλύτερο κατά 1 mg από το ανώτερο φυσιολογικό όρο, 2) ασβέστιο ούρων > 400 mg, καθόσον αυξάνουν οι πιθανότητες για την ανάπτυξη νεφρολιθίασης, 3) μείωση κατά 30% της κάθαρσης κρεατινίνης, 4) οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής, στο ισχίο ή στο άκρο της κεροκίδας 2.5 SD χαμηλότερη από την μέγιστη (peak bone mass, Tsc <2.5), 5) ηλικία μικρότερη των 50 ετών και 6) η ενδεδειγμένη ιατρική παρακολούθηση είναι αδύνατη ή μη επιθυμητή από τον ασθενή. Με βάση τα κριτήρια αυτά το 53% των ασθενών με ΠΥΠ θα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά, εξ αυτών δε η πλειονότητα είναι ασθενείς με ασυμπτωματικό ΠΥΠ.

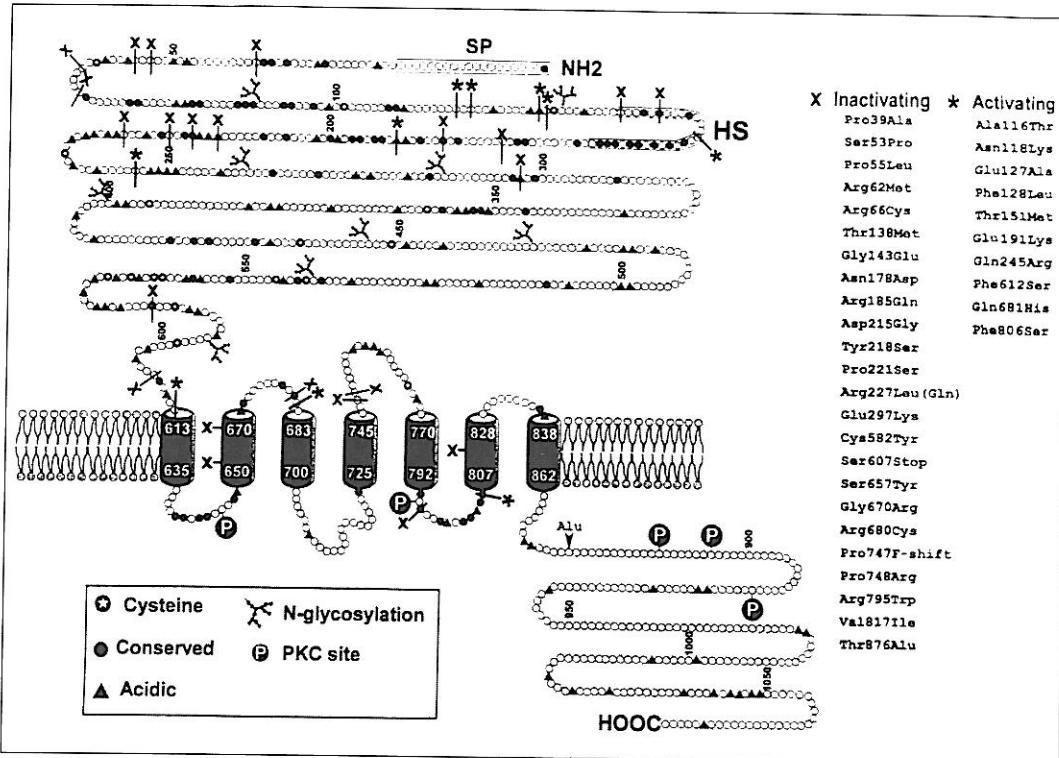
ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΟ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Περιλαμβάνει την οικογενή υποασβεστιουρική υπερασβεστιαιμία (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH) και τον νεογνικό δριμύ υπερπαραθυροειδισμό (neonatal severe hyperparathyroidism, NSHPT). Οι δύο αυτές παθήσεις εξετάζονται ξεχωριστά επειδή έχουν κοινή παθοφυσιολογία, η οποία αφορά την ικανότητα των παραθυροειδιών κυττάρων να αντιλαμβάνονται τις φυσιολογικές μεταβολές των συγκεντρώσεων του εξωκυττάριου ασβεστίου. Από τις δύο παθήσεις θα εξετασθεί μόνο η FHH, αφού ο NSHPT θα αναλυθεί σε άλλο κεφάλαιο. Για την καλύτερη κατανόηση της νόσου θα πρέπει να προηγηθεί αναφορά στους μηχανισμούς μέσω των οποίων τα παραθυροειδικά κύτταρα ανιχνεύουν τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου.

Τα παραθυροειδικά κύτταρα θεωρούνται πρότυπα κύτταρα ως προς την ικανότητα να ανιχνεύουν με εντυπωσιακή ακρίβεια ακόμα και ελάχιστες μεταβολές των συγκεντρώσεων του εξωκυττάριου ασβεστίου. Την ικανότητα αυτή την προσδίδουν ειδικοί κυτταροπλασματικοί υποδοχείς ανίχνευσης του ασβεστίου (calcium-sensing receptor, CaSR), οι οποίοι καθορίζουν την έκριση της παραθυρομόνης και μέσω αυτής την ομοιοστασία του ασβεστίου (18, 20). Ο CaSR ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων που συνδέονται με τις G πρωτεΐ-

νες και το γονίδιο που τον κωδικοποιεί βρίσκεται στα μακρά σκέλη του χρωμοσώματος 3 (19). Εκτός των παραθυρεοειδών ανιχνεύεται και σε άλλους ιστούς που συμμετέχουν στην ομοιοστασία του ασβεστίου όπως: 1) Στα C κυτταρά του θυρεοειδούς, στα οποία παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων ασβεστίου διεγείρουν την έκκριση της καλσιτονίνης. 2) Στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους του νεφρώνα του νεφρικού φλοιού (cortical thick ascending limb). Αυξημένες συγκεντρώσεις ιόντων Ca και Mg στα ούρα ενεργοποιούν τους CaSR στη θέση αυτή, με αποτέλεσμα τη μείωση της επαναπορρόφησή τους (20). Ο τοπικό αυτός μηχανισμός αποτελεί μέρος του γενικότερου συστήματος ρύθμισης της ομοιοστασίας του ασβεστίου, αλλά η ακριβής σημασία του παραμένει άγνωστη. 3). Στα τελικά αθροιστικά σωληνάρια, όπου φαίνεται να συμμετέχουν στην εκδήλωση του νεφρογενούς αποίου διαβήτη, που εμφανίζεται στις σοβαρές ασβεστιουρίες. Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να έχει φυσιολογική σημασία, καθόσον η αυξημένη αποβολή ύδατος πιθανόν να δρα αποτρεπτικά στην εμφάνιση νεφρολιθίασης. 4) Στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, όπου πιθανολογείται ότι μειώνει άμεσα την σύνθεση της βιταμίνης $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. 5) Στις πρόδρομες μορφές των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών, στους διαφοροποιημένους οστεοβλάστες και σε μικρό ποσοστό των ώριμων οστεοκλαστών (18, 20). Έχει δειχθεί ότι μέσω των CaSR τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου ασκούν άμεση, ανεξάρτητη της παραθυρομόνης, δράση στον οστικό μεταβολισμό, αναστέλλοντας την δραστηριότητα των οστεοκλαστών και διεγείροντας την δραστηριότητα των οστεοβλαστών.

Η FHH οφείλεται κυρίως σε αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του ενός αλληλίου (ετερόδυνος μορφή), ενώ ο NSHPT και των δύο αλληλίων του γονιδίου που κωδικοποιεί τον CaSR (Εικόνα 4). Η γενετική αυτή βλάβη του CaSR είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση της νόσου στο 90% των περιπτώσεων και συνοδεύεται από αντίσταση των παραθυρεοειδών στην αναστατική δράση του ασβεστίου (18, 20). Με άλλα λόγια ο ουδός αναστολής της έκκρισης της παραθυρομόνης από το ασβέστιο είναι αυξημένος. Η γενετική αυτή ανωμαλία δεν περιορίζεται μόνο στους CaSR των παραθυρεοειδικών κυττάρων, αλλά αφορά και τους άλλους ιστούς στους οποίους εκφράζεται. Οι μεταλλαγμένοι CaSR στα νεφρικά σωληνάρια φαίνεται να ευθύνονται κατά κύριο λόγο για την υποασβεστιουρία που παρατηρείται στην FHH, καθόσον αυτή επιμένει στους ασθενείς με την νόσο και μετά την ολική αφαίρεση των παραθυρεοειδών (18). Η παρατήρηση αυτή σε συνδυασμό με την τάση των ασθενών με FHH να εμφανίζουν ήπια αιχμήση των επιπέδων του μαγνησίου δείχνει ότι η βασική αιτία για τις δύο αυτές διαταραχές είναι η αντίσταση των μεταλλαγμένων CaSR στο παχύ ανιόν σκέλος του νεφρώνα στις συγκεντρώσεις ασβεστίου και μαγνησίου στα ούρα. Μειωμένη ευαισθησία των CaSR προάγει την επαναπορρόφηση ασβεστίου και μαγνησίου και οδηγεί σε μείωση της αποβολής τους στα ούρα, ενώ συμβάλλει στην αύξηση των συγκεντρώσεων των ιόντων στο αίμα. Η γενετική ανωμαλία του CaSR δεν είναι η μοναδική υπεύθυνη για την εκδήλωση της FHH, καθόσον δύο επιπλέον περιοχές του χρωμοσώματος 19 φαίνεται να συνδέονται με την νόσο (18). Σε σπάνιες περιπτώσεις φαίνεται ότι τα αίτια που προκαλούν FHH δεν



Εικόνα. 4.

έχουν γενετική βάση. Πρόσφατα ανακοινώθηκε ότι μερική αδρανοποίηση των CaSR και εκδηλώσεις συμβατές με FHH μπορεί να προκληθεί από αυτοαντισώματα έναντι των CaSR (21). Χαρακτηριστικό της διαταραχής είναι η περιοδική εκδήλωση του φαινομένου και η ανταπόκριση στη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών.

Η FHH είναι σπάνια γενετική διαταραχή, η οποία προκαλεί ήπια ασυμπτωματική υπερασβεστιαιμία και προβλήματα στη διαφορική διάγνωση με τον ασυμπτωματικό ΠΥΠ. Κληρονομείται με τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα και εμφανίζει σχεδόν 100% διεισδυτικότητα (penetrance). Είναι χαρακτηριστικό ότι οι ασθενείς με FHH δεν εμφανίζουν τις εκδηλώσεις που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΠΥΠ. Ο εργαστηριακός έλεγχος δείχνει ήπια υπερασβεστιαιμία, ήπια υπερμαγνησιαιμία ή επίπεδα μαγνησίου στα αινώτερα φυσιολογικά και γενικά φυσιολογικά επίπεδα παραθυρομόνης, φωσφόρου και $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Μεταξύ των συγκεντρώσεων του ασβεστίου και του μαγνησίου στον ορό παρατηρείται θετική συσχέτιση, ενώ στον ΠΥΠ παρατηρείται αρνητική συσχέτιση. Το πλέον χαρακτηριστικό εύρημα στην FHH είναι η μειωμένη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα, η οποία αναδεικνύεται καλλίτερα με τον προσδιορισμό της σχέσης κάθαρση ασβεστίου προς κάθαρση κρεατινίνης ($\text{U}_{\text{ca}}\text{XS}_{\text{cr}}/\text{U}_{\text{cr}}\text{XS}_{\text{ca}}$). Η σχέση αυτή σε περίπου 80% των ασθενών με FHH είναι <0.01 , ενώ συνήθως στους ασθε-

νείς με ΠΥΠ η σχέση αυτή είναι >0.01. Οι δείκτες του οστικού μεταβολισμού μπορεί να είναι οριακά αυξημένοι, η οστική όμως πυκνότητα γενικά δεν φαίνεται να επηρεάζεται. Η εξέλιξη της FHH είναι καλοήθης και δεν δικαιολογείται οποιαδήποτε χειρουργική παρέμβαση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bringhurst R., Demay M.B. and Kronenberg H.M. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: William's Text Book of Endocrinology, 10th ed, pp 1303-1371, 2003.
2. Ahmad R. and Hammond J.M. Primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism. Otolaryngologic Clinics of North America, 37: 701-713, 2004.
3. Wermers R.A., Khosla S., et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. Ann Intern Med, 126:433-439, 1997.
4. Lundgren E., Rastad J., Thrufjell E., et al. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. Surgery, 121: 287-294, 1997.
5. Mitlak B., Daly M., Potts J.J. et al. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res, 6 (suppl): S103-S110, 1991.
6. Silverberg S.J. Natural history of primary hyperparathyroidism. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 29 (3): 451-464, 2000.
7. Saleem T.F., Horwith M. and Stack B.C. Significance of primary hyperparathyroidism in the management of osteoporosis. Otolaryngologic Clinics of North America, 37: 751-761, 2004.
8. Eriksen E.F. Primary hyperparathyroidism: Lessons from bone histomorphometry. J Bone Miner Res, 17 (suppl): N95-N97, 2002.
9. Dempster D.W., Parisien M., Silverberg S.J., Liang X.G. et al. On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 84 (5): 1562-6, 1999.
10. Silverberg S.J., Shane E., Jacobs T.P., Siris E. and Bilezikian J.P. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med, 341 (17): 1249-1255, 1999.
11. Malone J.P., Srivastava A. and Khardori R. Hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia. Otolaryngologic Clinics of North America, 37: 715-736, 2004.
12. Miedlich S., Krohn K. and Paschke R. Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol, 59: 539-554, 2003.
13. Carling T., Rastad J., Akerstrom G. and Westin G. Vitamin D receptor (VDR) and parathyroid hormone messenger ribonucleic acid levels correspond to polymorphic VDR alleles in human parathyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab, 83 (7): 2255-2259, 1998.
14. Kifor O., Moore F.D., Wang P. et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 81 (4): 1598-1606, 1996.
15. Carling T., Correa P., Hessman O., Hedberg J. et al. Parathyroid MEN 1 gene mutation in relation to clinical characteristics of non-familial primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 83 (8): 2960-2963, 1998.

16. Farnebo F., The B.T., Kytola S., Svensson A. et al. Alterations of the MEN 1 gene in sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (8): 2627-2630, 1998.
17. Guru S.C., Goldsmith P.K., Burns A.L., Marx S.J. et al. Menin, the product of the MEN 1 gene, is a nuclear protein. *Proc Natl Acad Sci*, 95: 1630-1634, 1998.
18. Brown E.M. Familial hypocalciuric hypocalcaemia and other disorders with resistance to extracellular calcium. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 29 (3): 503-522, 2000.
19. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D. et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*, 366: 575-6, 1993.
20. Brown E.M. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med*, 106: 238-252, 1999.
21. Pallais J.C., Kifor O., Chen Y.B., Slovic D.S. and Brown E.M. Acquired hypocalciuric hypocalcaemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med*, 351 (4): 362-369, 2004.
22. Bilezikian J.P., Potts J.T., et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (12): 5353-5361, 2002.

Ερωτήσεις

1. Ποιες από τις ακόλουθες παραμέτρους είναι απαραίτητες για την διάγνωση του ΠΥΠ;
 - A. Αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στα ούρα.
 - B. Αυξημένα επίπεδα παραθιορμόνης στο αίμα.
 - C. Μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα.
 - D. Αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα.
 - E. Σπινθηρογραφικός έλεγχος θετικός για αδένωμα παραθυρεοειδών.
2. Ποιες από τις ακόλουθες μεταβολές προκαλεί η έλλειψη βιταμίνης D στον ΠΥΠ;
 - A. Φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα.
 - B. Αυξημένα επίπεδα παραθιορμόνης στο αίμα.
 - C. Αυξημένη αποβολή φωσφόρου στα ούρα.
 - D. Μειωμένη αποβολή ασβεστίου στα ούρα.
 - E. Αυξημένα επίπεδα μαγνησίου στο αίμα.
3. Από ποιες άλλες παθήσεις που προκαλούν υπερασβεστιαιμία διαχωρίζουν τον ΠΥΠ οι σύγχρονες μέθοδοι προσδιορισμού του ακέραιου μορίου της παραθιορμόνης (IRMA/ICMA);
 - A. Την υποασβεστιουρική υπερασβεστιαιμία (FHH).
 - B. Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα.
 - C. Τον νεογνικό βαρύ υπερπαραθυρεοειδισμό (neonatal severe hyperparathyroidism, NSHPT).
 - D. Τον HPT-JT (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome).
 - E. Την έλλειψη της βιταμίνης D.
4. Η μικρή αύξηση των επιπέδων της παραθιορμόνης στον ασυμπτωματικό ΠΥΠ προκαλεί:
 - A. Μειωμένη σύνθεση RANKL και αυξημένη σύνθεση OPG (osteoprotegerin).
 - B. Μειωμένη σύνθεση αμφοτέρων, RANKL και OPG.
 - C. Διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών.
 - D. Μειωμένη σύνθεση βιταμίνης D.
 - E. Αυξημένη σύνθεση RANKL και βιταμίνης D.
5. Ποια εξέλιξη εμφανίζει η οστική νόσος στον ασυμπτωματικό ΠΥΠ;
 - A. Σε μη χειρουργημένους ασθενείς η οστική πυκνότητα παραμένει γενικά αμετάβλητη.
 - B. Σε μη χειρουργημένους ασθενείς η οστική πυκνότητα μειώνεται προοδευτικά στην ΟΜΣΣ, ενώ μένει αμετάβλητη στο άκρο της κερκίδας.
 - C. Σε ένα υποπληθυσμό μόνο μη χειρουργημένων εμμηνοπαυσιακών γυναικών η οστική

- πυκνότητα στην ΟΜΣΣ παρουσιάζει προοδευτική μείωση.
- Δ. Μετά την αφαίρεση του παραθυρεοειδικού αδενώματος η οστική πυκνότητα παρουσιάζει σημαντική αύξηση στην ΟΜΣΣ, ενώ στο άκρο της κερκίδας παραμένει αμετάβλητη.
- Ε. Μετά την αφαίρεση του παραθυρεοειδικού αδενώματος η οστική πυκνότητα παρουσιάζει σημαντική αύξηση σε όλες τις θέσεις (ΟΜΣΣ, μηριαίο και κερκίδα).
6. Ποιες από τις ακόλουθες διαταραχές δεν συμμετέχει στη γένεση των σποραδικών αδενώμάτων των παραθυρεοειδών;
- Α. Μεταλλάξεις του γονιδίου του CaSR.
- Β. Μειωμένη έκφραση των CaSR στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των κυττάρων των παραθυρεοειδών.
- Γ. Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου MEN-1.
- Δ. Μεταλλάξεις του μεταγραφικού παράγοντα junD.
- Ε. Μεταλλάξεις του ογκογονιδίου PRAD1.
7. Ποιες μεταβολές εμφανίζει το ογκογονίδιο PRAD1 στα σποραδικά αδενώματα των παραθυρεοειδών.
- Α. Κατασταλτικές μεταλλάξεις.
- Β. Σημειακές ενεργοποιητικές μεταλλάξεις.
- Γ. Καμία μετάλλαξη, αλλά η βλάβη αφορά το κατασταλτικό γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (Rb) μέσω του οποίου ασκεί τη δράση του.
- Δ. Περικεντρομερική αναστροφή στο χρωμόσωμα 11 και σύνδεση του PRAD1 με την PTH5'.
- Ε. Περικεντρομερική αναστροφή στο χρωμόσωμα 11 και σύνδεση του PRAD1 με το κατασταλτικό γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (Rb).
8. Η υποασβεστιουρική υπερασβεστιαιμία (FHH) οφείλεται σε:
- Α. Μεταλλάξεις του γονιδίου του CaSR αποκλειστικά στα κύτταρα των παραθυρεοειδών.
- Β. Μεταλλάξεις του γονιδίου του CaSR αποκλειστικά στα ουροφόρα σωληνάρια.
- Γ. Μεταλλάξεις του γονιδίου του CaSR στα κύτταρα των παραθυρεοειδών και των ουροφόρων σωληναρίων.
- Δ. Σε μειωμένη έκφραση των CaSR στην κυτταροπλασματική μεμβράνη.
- Ε. Μεταλλάξεις του γονιδίου του CaSR στους οστεοβλάστες και οστεοκλάστες
9. Στην υποασβεστιουρική υπερασβεστιαιμία (FHH) οι CaSR βρίσκονται:
- Α. Στα εγγύς εσπειραμένα νεφρικά σωληνάρια όπου ωθούν την απορρόφηση του μαγνησίου και του φωσφόρου.

- B. Στα εγγύς εσπειραμένα νεφρικά σωληνάρια όπου αυξάνει την σύνθεση της βιταμίνης D.
- Γ. Στα αθροιστικά σωληνάρια και συμβάλουν στην εμφάνιση νεφρογενούς απίου διαβήτη.
- Δ. Στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους του νεφρώνα όπου η ενεργοποίησή τους αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου των μαγνησίου.
- E. Στο παχύ τμήμα του ανιόντος σκέλους του νεφρώνα όπου η ενεργοποίησή τους μειώνει την απορρόφηση του ασβεστίου των φωσφόρου.
10. Στις ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση του ΠΥΠ περιλαμβάνονται:
- A. Ασβέστιο ορού > κατά 1.7 mg από το ανώτερο φυσιολογικό όριο.
- B. Ασβέστιο ορού > κατά 1.0 mg από το ανώτερο φυσιολογικό όριο.
- Γ. Οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ > 2.3 SD ($T_{sc} < -2.3$).
- Δ. Οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ > 2.5 SD ($T_{sc} < -2.5$).
- E. Αποβολή ασβεστίου στα ούρα > των 400 mg.

Απαντήσεις

1. B., Δ., 2. A., Δ., 3. B., 4. E., 5. A., Γ., Δ., 6. A., Δ., 7. Δ., 8. Γ., 9. Δ., 10. B., Δ.