

ληρονομικός υπερπαραθυρεοειδισμός

Ευανθία Διαμαντή-Κανδαράκη¹, Θωμάς Πατεράκης²

¹Ενδοκρινολόγος, Αν. Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, ²Ενδοκρινολόγος

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή
2. Ο υποδοχέας - αισθητήρας του ασβεστίου (CaSR)
3. Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία
4. Βαρύς νεογνικός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
5. Θεραπευτικές εφαρμογές
6. Βιβλιογραφία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός στις 6 κληρονομούμενες παραλλαγές του (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου MEN 1 και MEN 2) παρουσιάζεται με ειδικές μορφές, ειδικές συσχετίσεις και απαιτεί ξεχωριστό τρόπο αντιμετώπισης. Η οικογενής υποασβεστιουρική υπερασβεστιαμία (FHH, Familial Hypocalciuric Hypercalcemia) και ο βαρύς νεογνικός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (SNHPT, neonatal severe hyperparathyroidism) αντανακλούν ετερόζυγη ή ομόζυγη μετάλλαξη αντίστοιχα στο γονίδιο του υποδοχέα του ασβεστιοστάτη (calcium receptor, CaSR).

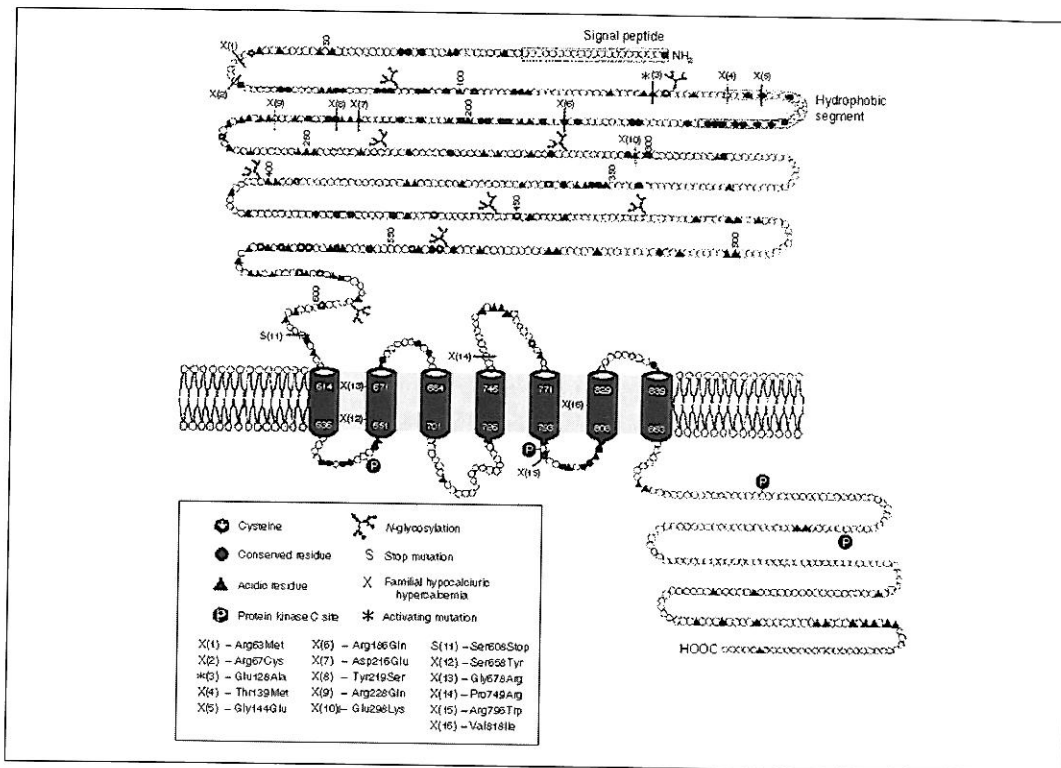
Αυτές οι 2 μορφές αντιπροσωπεύουν την λιγότερο και την περισσότερη σοβαρή παραλλαγή του κληρονομικού υπερπαραθυρεοειδισμού. Τόσο η FHH, όσο και ο SNHPT θεωρείται ότι οφείλεται σε μετάλλαξη του CaSR με συνέπεια την προς τα πάνω ρύθμιση του ουδού του ασβεστίου, έτσι ώστε τα παραθυρεοειδικά κύτταρα να μην αντιδρούν στην αύξηση του ασβεστίου με μείωση της έκκρισης της παραθορμόνης (PTH).

Ο υποδοχέας – αισθητήρας του ασβεστίου, CaSR (ασβεστιοστάτης, Calcium Sensing Receptor)

Είναι γνωστό ότι ο βασικός παράγοντας έκκρισης της παραθορμόνης είναι η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στο αίμα. Το παραθυρεοειδικό κύτταρο είναι ικανό να ανιχνεύει αλλαγές στην συγκέντρωση του ασβεστίου της τάξης $<0,1\text{mM}$ μέσα σε ελάχιστα λεπτά.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι τα παραθυρεοειδικά κύτταρα αντιδρούν στις αλλαγές του εξωκυττάριου ασβεστίου με αύξηση των δευτέρων αγγελιοφόρων: τριφωσφορική ινοσιτόλη, διακυλ-γλυκερόλη και του ελεύθερου ενδοκυττάριου ασβέστιου. Παρατηρώντας την βιολογική συμπεριφορά των “αγγελιοφόρων” αυτών, έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι τα παραθυρεοειδικά κύτταρα φέρουν στην μεμβράνη τους ειδικούς υποδοχείς για το εξωκυττάριο ιονισμένο ασβέστιο Ca^{2+} (υποδοχέας ασβεστιοστάτη – calcium-sensing receptor) (Εικόνα 1). Πρόκειται για πρωτεϊνικό υποδοχέα που αποτελείται από 1078 αμινοξέα και ανήκει στην ομάδα των υποδοχέων που είναι συνδεδεμένοι με G πρωτεΐνη αποτελούμενος από ένα εξωκυττάριο άκρο (αμινο – τελικό άκρο, υδρόφιλο), ένα ενδοκυττάριο (καρβοξυτελικό άκρο) και ένα ενδιάμεσο τμήμα (υδρόφοβο, 7 διαμεμβρανικές περιοχές). Εκτός από τα παραθυρεοειδικά κύτταρα και άλλα είδη κυττάρων φέρουν στην μεμβράνη τους παρόμοιους υποδοχείς ικανούς να ανιχνεύουν τις αλλαγές του εξωκυττάριου Ca^{2+} (C κύτταρα του θυρεοειδούς, κύτταρα νεφρικών σωληναρίων, ο πλακούντας, οι οστεοκλάστες, νευρικά κύτταρα, αμφιβληστροειδής, ινοβλάστες).

Ο CaSR παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του ασβεστίου ρυθμίζοντας την έκκριση της PTH και την επαναρρόφηση του Ca από τα νεφρικά σωληνάκια. Εκτός από την συγκέντρωση του εξωκυττάριου ιονισμένου ασβεστίου Ca^{2+} ο υποδοχέας διεγείρεται και από άλλα κατιόντα όπως το μαγνήσιο και το γαδολίνιο αλλά και από ανόργανα πολυκατιόντα όπως η νεομυκίνη. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του CaSR: N-τελικό άκρο (εξωκυττάριο), Διαμεμβρανικό τμήμα και C-τελικό άκρο (ενδοκυττάριο τμήμα). Με X σημειώνονται οι θέσεις των μέχρι σήμερα γνωστών μεταλλάξεων.

C-φωσφολιπάσης (phospholipase-C) και στην αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της IP₃ (inositol 1,4,5-triphosphatase). Η αύξηση της συγκέντρωσης της IP₃ προκαλεί απότομη απελευθέρωση ασβεστίου από τις ενδοκυττάριας αποθήκες ασβεστίου καθώς και επιβράδυνση της πρόσληψης ασβεστίου από τον εξωκυττάριο χώρο. Η αύξηση του ενδοκυττάριας ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα τελικά την μείωση του ρυθμού απελευθέρωσης της PTH από τα παραθυρεοειδικά κύτταρα (κατασταλτική δράση τόσο στην μεταγγραφή του γονιδίου της PTH, όσο και στην μετάφραση του mRNA).

Αρχικά ο υποδοχέας κλωνοποιήθηκε από παραθυρεοειδικό ιστό βοοειδών το 1993 από τον Brown. Στα χρόνια όμως που ακολούθησαν ο υποδοχέας κλωνοποιήθηκε και σε άλλα είδη, όπως ο άνθρωπος και τα ποντίκια, και μάλιστα βρέθηκε περισσότερο από 90% ομοιότητα στα αμινοξέα της πρωτεϊνικής δομής του, γεγονός που καταδεικνύει την ύπαρξη κοινού αρχέγονου γονιδίου για τον CaSR. Η ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων (μεταξύ των διαφόρων ειδών) είναι εντυπωσιακή ειδικά όσον αφορά το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα και το διαμεμβρανικό του τμήμα.

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΟΥΡΙΚΗ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ (FHH) ΚΑΙ ΒΑΡΥΣ ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ (SNHPT)

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η FHH και ο SNHPT οφείλονται σε διαταραχή της “αντίληψης” των επιπέδων του εξωκυττάριου Ca^{2+} τόσο από τους παραθυροειδείς αδένες όσο και από τους νεφρούς. Η υπόθεση της συμμετοχής τόσο των παραθυροειδών όσο και των νεφρών ενισχύεται από την παρατήρηση ότι οι ασθενείς αυτοί μετά από ολική παραθυροειδεκτομή αν και εμφανίζουν υπασβεστιαϊμία συνεχίζουν να παρουσιάζουν υπασβεστιουρία.

Η οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαϊμία (FHH) μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο και χαρακτηρίζεται από χρόνια ήπια ασυμπτωματική υπερασβεστιαϊμία, την μη σαφή ανεύρεση αδενώματος / αδενωμάτων στους παραθυροειδείς ή υπερπλασίας των παραθυροειδών και την επιμένουσα υπερασβεστιαϊμία μετά από ολική παραθυροειδεκτομή (θεραπευτικά δεν ενδείκνυται παρά σε ελάχιστες περιπτώσεις).

Η υπερασβεστιαϊμία δεν είναι συνήθως σοβαρή και η παραθορμόνη συνήθως (85% των ασθενών) είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η αποβολή του ασβεστίου στα ούρα είναι συνήθως λιγότερη από 100mg /24 ώρες και ο λόγος Ca^{2+} ούρων / κάθαρση κρεατινίνης μικρότερος του 0,01. Ο φωσφόρος αίματος είναι συνήθως στα κατώτερα φυσιολογικά όρια και το μαγνήσιο στα ανώτερα φυσιολογικά όρια ή λίγο αυξημένο. Αν και οι πρώτες αναφορές για την αιτιοπαθογένεια της FHH (πιθανή διαταραχή της αντίληψης των επιπέδων του εξωκυττάριου Ca^{2+}) έγιναν το 1972, εντούτοις 20 χρόνια αργότερα οι Pollak και συν επιβεβαίωσαν την ύπαρξη μετάλλαξης στο γονίδιο (μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 3) του υποδοχέα του CaSR ως το αίτιο της FHH και του NSHPT στις περισσότερες περιπτώσεις.

Γενετικά η νόσος (FHH) παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια και σχεδόν κάθε προσβεβλημένη οικογένεια εμφανίζει την δική της μοναδική μετάλλαξη (ετεροζυγη μετάλλαξη). Τα γονίδια υπεύθυνα για την νόσο εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 3 (q21-24) και 19 (19q13). Αρκετές δεκάδες μεταλλάξεις έχουν διαπιστωθεί μέχρι σήμερα η πλειονότητα των οποίων εντοπίζεται στο εξωκυττάριο αμινο-τελικό άκρο του υποδοχέα (μεταξύ των αμινοξέων 39 και 300) και στο διαμεμβρανικό τμήμα του (μεταξύ των αμινοξέων 612 και 863) (Εικόνα 2). Πρόσφατα έχουν αναφερθεί περιστατικά FHH οφειλόμενα σε αντισώματα (IgG4) έναντι του CaSR. Σε όλες τις περιπτώσεις βέβαια συνυπήρχε και μετάλλαξη του γονιδίου του CaSR εκτός από μία περίπτωση όπου εκτός από την ανεύρεση αυξημένου τίτλου IgG4 αντισωμάτων δεν υπήρχε γονιδιακή μετάλλαξη του CaSR. Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (Prednisone 40 mg την ημέρα) στα περιστατικά αυτά είχε ως αποτέλεσμα την πτώση του ασβεστίου αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα και την σημαντική μείωση των τιμών της παραθορμόνης.

Ο βαρύς νεογνικός πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός (SNHPT) κλινικά εκδηλώνεται πριν την ηλικία των 6 μηνών με σοβαρή υπερασβεστιαϊμία απειλητική για την ζωή (Ca ορού μεταξύ 14-20mg/dl στις περισσότερες περιπτώσεις) η οποία βελτιώνεται μετά από ολική παραθυροειδεκτομή και οστική νόσο με κατάγματα στα μακρά οστά και στις πλευρές τα

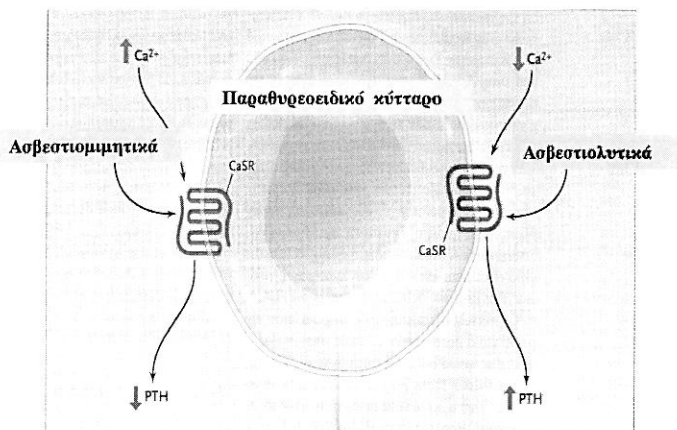
Exon no.	Codon no.	Base change	Amino acid change
2	39	CCT → GCT	Pro → Ala
2	55	CCG → CTG	Pro → Leu
2/3	62	AGG → ATG	Arg → Met
3	66	CGT → TGT	Arg → Cys
3	138	ACG → ATG	Thr → Met
3	143	GGA → GAA	Gly → Glu
4	185	CGA → CAA	Arg → Gln
4	218	TAT → TCT	Tyr → Ser
4	227	CGA → CAA	Arg → Gln
4	297	GAG → AAG	Glu → Lys
7	607	TCG → TAG	Ser → STOP
7	670	GGG → AGG	Gly → Arg
7	795	CGG → TGG	Arg → Trp
7	817	GTC → ATC	Val → Ile
7	877	Alu insertion	Truncation

Εικόνα 2. Μερικές από τις δεκάδες μέχρι σήμερα γνωστές μεταλλάξεις του CaSR

οποία μπορεί να οδηγήσουν σε αναπνευστική δυσχέρεια. Αν και αρχικά ο SNHPT είχε περιγραφεί σαν ομόζυγη μορφή FHH στη συνέχεια γενετικές μελέτες σε οικογένειες με FHH που παρουσίασαν απογόνους με SNHPT μετά από αιμομικτική ένωση έδειξαν μεταλλάξεις που δεν σχετιζονταν με ομόζυγη μορφή FHH. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι δεν υπάρχει ακριβής συσχέτιση μεταξύ γονότυπου και φαινότυπου CaR όπως αρχικά είχε προταθεί, αλλά ότι ο γονότυπος του CaR είναι μόνο ένας από τους πολλούς παράγοντες που συμμετέχουν στην ρύθμιση του εξωκυττάριου Ca^{++}

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Η σχετικά πρόσφατη ανακάλυψη φαρμακευτικών σκευασμάτων (ασβεστιομιμητικά) που αυξάνουν την ευαισθησία του CaSR (Cinacalcet) έδειξε ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο στον πρωτοπαθή όσο και στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Συγκεκριμένα το Cinacalcet χορηγούμενο σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό επαναφέρει τα επίπεδα Ca αίματος στο φυσιολογικό και ελαττώνει την PTH χωρίς να αυξάνει την νεφρική απέκκριση του ασβεστίου. Ελπίζουμε ότι σύντομα η κατηγορία αυτή των φαρμάκων (ασβεστιομιμητικά) θα μπορέσει να αποτελέσει μια αποτελεσματική θεραπεία στις σπάνιες



Νόσοι :

• Υπερπαραθυροειδισμός αυτοσωματικού τύπου
(μεταλλάξεις Διέγερση CaSR)

• Αυτοάνοσος υποασβεστιαιμία
(Διεγερτικά αντισώματα CaSR)

Θεραπεία: Ασβεστομιμητικά σε δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό

Νόσοι :

• Οικογενής Υποασβεστιουρική Υπερασβεστιαιμία
(Κατασταλτικές μεταλλάξεις CaSR)

• Αυτοάνοσος υπερασβεστιαιμία
(κατασταλτικά αντισώματα CaSR)

Θεραπεία: Ασβεστολυτικά για οστεοπόρωση

Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση γενετικών και αυτοάνοσων διαταραχών του υποδοχέα του ασβεστίου. N. Engl. J. Med. (July) 2004

μορφές κληρονομικού υπερπαραθυροειδισμού: την οικογενή υπασβεστιουρική υπερασβεστιαιμία (FHH) και τον σοβαρό νεογνικό πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό (SNHPT) (Εικόνα 3).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA et al 2003. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 88: 5644-5649
2. Falchetti A. 2004 Calcium agonists in hyperparathyroidism. Expert Opin Investig Drugs. 13(3): 229-244
3. Brown EM 2000. Familial hypocalciuric hypercalcemia and other disorders with resistance to extracellular calcium. Endocrinol Metab Clin North Am. 29(3): 503-522
4. Thakker RV. 2004 Diseases associated with the extracellular calcium-sensing receptor. Cell Calcium 35(3):275-282.
5. Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, Cole DE 2000. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. Hum Mutat. 16(4):281-296.
6. Goodman WG. 2004 Calcium-sensing receptors. Semin Nephrol. 24(1):17-24.

7. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. 1993 Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366: 575-580
8. Pollak MR, Brown EM, Chou Y-HW, et al. 1993 Mutations in the human Ca^{2+} sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 75: 1297-1303
9. Kaoru Aida, Sawako Koishi, Masaharu Inoue, et al. 1995 Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Associated with Mutation in the Human Ca^{2+} -Sensing Receptor Gene *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2594-2598
10. Heath H, Odelberg S, Jackson CE, et al. 1996 Clustered Inactivating Mutations and Benign Polymorphisms of the Calcium Receptor Gene in Familial Benign Hypocalciuric Hypercalcemia Suggest Receptor Functional Domains. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1312-1317
11. Stewart AF 2004 Translational Implications of the Parathyroid Calcium Receptor. *NEJM* 351(4): 324-326
12. Pallais J.C, Kifor O, Slovik D et al. 2004. Acquired Hypocalciuric Hypercalcemia Due to Autoantibodies against the Calcium-Sensing Receptor. *NEJM* 351(4): 362-369