



ΨΕΥΔΟΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

1. Εισαγωγή-Ορισμοί

Παραθορμόνη (PTH): Η ορμόνη που παράγεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Όταν το ασβέστιο του αίματος πέφτει σε πολύ χαμηλά επίπεδα, η παραθορμόνη το επαναφέρει εντός φυσιολογικών ορίων με τους εξής μηχανισμούς:

1. διεγείρει την απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά, όπου αποθηκεύεται το μεγαλύτερο μέρος του ασβεστίου του σώματος
2. αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου που προσλαμβάνεται μέσω της τροφής
iii) αυξάνει την ικανότητα των νεφρών να απορροφούν το ασβέστιο, το οποίο διαφορετικά θα χανόταν στα ούρα.

Ασβέστιο: Ένα μέταλλο το οποίο αποθηκεύεται στα οστά και είναι απαραίτητο για να διατηρείται η δομή και η αντοχή τους. Επιπρόσθετα, το ασβέστιο χρησιμοποιείται από όλα τα κύτταρα του σώματος. Βοηθά στη σύσπαση των μυών, στη σωστή λειτουργία του νευρικού συστήματος και του εγκεφάλου, καθώς και στη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης.

Φωσφόρος: Ένα μέταλλο που βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα, αλλά αποθηκεύεται κυρίως στα οστά. Αποτελεί ένα απαραίτητο στοιχείο για την παραγωγή ενέργειας στο σώμα. Συμβάλλει επίσης στην ομαλή λειτουργία των νεφρών, των μυών, της καρδιάς και των νεύρων.

Βιταμίνη D: Μια ορμόνη η οποία βοηθά στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου που προσλαμβάνεται μέσω της τροφής, στη διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα, βελτιώνει τη μυϊκή ισχύ και είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της υγείας των οστών.

2. Τι είναι οι παραθυρεοειδείς αδένες και ποια είναι η λειτουργία τους;

Οι παραθυρεοειδείς αδένες είναι τέσσερις μικροσκοπικοί αδένες, που βρίσκονται στο λαιμό, πίσω από το θυρεοειδή αδένα και ελέγχουν τα επίπεδα ασβεστίου του αίματος. Κάθε αδένας έχει περίπου το μέγεθος ενός κόκκου ρυζιού (ζυγίζει περίπου 30 mg και έχει διάμετρο 3-4 χιλιοστά). Οι παραθυρεοειδείς αδένες παράγουν μια ορμόνη που ονομάζεται παραθορμόνη (PTH). Όταν τα επίπεδα ασβεστίου του αίματος είναι πολύ χαμηλά, η παραθορμόνη απελευθερώνεται για να επαναφέρει τα επίπεδα ασβεστίου στα φυσιολογικά όρια. Όταν τα επίπεδα ασβεστίου είναι φυσιολογικά ή λίγο αυξημένα, οι παραθυρεοειδείς αδένες που λειτουργούν φυσιολογικά σταματούν την απελευθέρωση της PTH. Η σωστή ισορροπία των επιπέδων του ασβεστίου είναι ζωτικής σημασίας για την ομαλή λειτουργία της καρδιάς, του νευρικού συστήματος, των νεφρών και των οστών.

3. Τι είναι ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός (Pseudohypoparathyroidism/PHP);

Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός (PHP) είναι μια γενετική διαταραχή στην οποία το σώμα δε μπορεί να ανταποκριθεί στη δράση της παραθορμόνης, παρόλο που η ορμόνη παράγεται σε κανονικές ποσότητες. Οι ασθενείς με αυτή τη διαταραχή έχουν χαμηλό ασβέστιο στον ορό και υψηλό φώσφορο, ενώ τα επίπεδα της PTH είναι υψηλά, ανταποκρίνονται δηλαδή κατάλληλα στα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα. Αυτή η διαταραχή είναι εξαιρετικά σπάνια και η εκτιμώμενη συχνότητα είναι 7,2 / 1,000,000 ή περίπου 1 / 140,000 άτομα.



ΨΕΥΔΟΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

4. Ποια είναι τα συμπτώματα του PHP;

Τα συμπτώματα είναι πολύ παρόμοια με αυτά του υποπαραθυρεοειδισμού (όπου τα επίπεδα της PTH είναι χαμηλά). Τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα είναι συνήθως χαμηλά, ενώ τα επίπεδα φωσφόρου και PTH είναι αυξημένα. Τα εργαστηριακά ευρήματα αυτά υποδηλώνουν αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης. Τα συμπτώματα εκδηλώνονται συνήθως για πρώτη φορά στην παιδική ηλικία. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν πονοκεφάλους, αδυναμία, εύκολη κόπωση, έλλειψη ενέργειας, θολή όραση και / ή ανώμαλη ευαισθησία (υπερευαισθησία) στο φως. Άλλα συμπτώματα και ευρήματα από την κλινική εξέταση μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκαμψία, κράμπες, μούδιασμα και τετανία (μυϊκές συσπάσεις και σπασμοί των χεριών και των ποδιών), αίσθημα παλμών και / ή κοιλιακό άλγος. Τα δόντια έχουν υποπλαστικό σμάλτο και η οδοντοφυΐα στη βρεφική ηλικία μπορεί να καθυστερήσει. Κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επιληπτικές κρίσεις.

Τα άτομα με αυτή τη διαταραχή μπορεί επίσης να παρουσιάζουν αντίσταση στη δράση και άλλων ορμονών, όπως η ορμόνη που διεγείρει το θυρεοειδή (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη/TSH) και οι γοναδοτροπίνες (ορμόνες που ρυθμίζουν τη λειτουργία των όρχεων ή ωοθηκών, αντίστοιχα). Κατά συνέπεια, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν υποθυρεοειδισμό, υπογοναδισμό, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης και σπανιότερα ανεπάρκεια κορτιζόλης.

Υπάρχουν διάφοροι υποτύποι ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού: Οι **τύποι 1a και 1c** συνδέονται με την εμφάνιση ενός συνόλου από κλινικά χαρακτηριστικά, γνωστού ως **κληρονομική οστεοδυστροφία του Albright**, που περιλαμβάνουν χαμηλό ανάστημα, στρογγυλό πρόσωπο, παχυσαρκία, μικρά χέρια και πόδια (βραχεία οστά άκρων χειρών και ποδιών). Μπορεί επίσης να υπάρχουν εστίες υποδόριας οστεοποίησης, που είναι το αποτέλεσμα σχηματισμού οστού εκτός του σκελετού, στους μαλακούς ιστούς και κάτω από το δέρμα. Το επίπεδο νοημοσύνης μπορεί να κυμαίνεται από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια έως νοητική υστέρηση. Τα συμπτώματα μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Οι ασθενείς με την ίδιο τύπο PHP μπορεί να μην έχουν όλα τα προαναφερθέντα συμπτώματα. Τα άτομα με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό μπορεί να έχουν μια φυσιολογική ζωή.

5. Ποια είναι τα αίτια του PHP;

Ο PHP προκαλείται από αλλαγές (μεταλλάξεις) σε διαφορετικά γονίδια, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου GNAS1. Μια μετάλλαξη σε αυτό το γονίδιο κληρονομείται συνήθως από τη μητέρα του προσβεβλημένου ατόμου, αν και μερικές φορές μπορεί να κληρονομείται από τον πατέρα. Η πρωτεΐνη GNAS1 εμπλέκεται στη μετάδοση του σήματος, που ακολουθεί τη σύνδεση της PTH και άλλων ορμονών με τους υποδοχείς τους στην επιφάνεια των κυττάρων.

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι PHP, ο **τύπου 1** και ο **τύπου 2**. Ο τύπος 1 διακρίνεται περαιτέρω σε τρεις υποτύπους.



ΨΕΥΔΟΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

Ο ΡΗΡ τύπου Ia κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Αυτό σημαίνει ότι αρκεί ένας μόνο γονέας να μεταβιβάσει το ελαττωματικό γονίδιο GNAS1 στο παιδί για να εμφανιστεί η διαταραχή. Ο κίνδυνος μετάδοσης της διαταραχής από τον προσβεβλημένο γονέα στους απογόνους είναι 50% για κάθε εγκυμοσύνη ανεξάρτητα από το φύλο του παιδιού που προκύπτει. Ο ΡΗΡ τύπου Ia εμφανίζεται σε ένα παιδί μόνο όταν η μετάλλαξη κληρονομείται από τη μητέρα. Οι ασθενείς με ΡΗΡ τύπου Ia παρουσιάζουν μειωμένη δραστικότητα της πρωτεΐνης GNAS1 κατά 50%. Τα άτομα με αυτή τη διαταραχή έχουν φυσιολογικό ή χαμηλό ασβέστιο, υψηλά επίπεδα φωσφόρου και PTH στο αίμα. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν μουδιάσματα, τετανία, καταρράκτη, οδοντικά προβλήματα και επιληπτικές κρίσεις. Οι ασθενείς παρουσιάζουν τα κλινικά χαρακτηριστικά της κληρονομικής οστεοδυστροφίας του Albright και μπορεί να αναπτύσσουν συμπτώματα αντίστασης και σε άλλες ορμόνες, εκτός από την PTH, όπως περιγράφηκε προηγουμένως.

Ο ΡΗΡ τύπου Ib χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην PTH μόνο στους νεφρούς και οφείλεται σε κάποιες ιδιαίτερες αλλαγές στο γονίδιο GNAS1. Οι γνώσεις μας για τον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου Ib είναι λιγότερες από ότι για τον τύπο Ia. Το ασβέστιο στο αίμα είναι χαμηλό, τα επίπεδα φωσφόρου και της PTH αυξημένα, ωστόσο οι ασθενείς δεν εμφανίζουν τα φυσικά χαρακτηριστικά της κληρονομικής οστεοδυστροφίας του Albright. Κάποια άτομα με ΡΗΡ τύπου Ib παρουσιάζουν επίσης αυξημένα επίπεδα TSH λόγω αντίστασης στη δράση της. Ο ΡΗΡ τύπου Ib είναι συνήθως σποραδικός (όχι κληρονομικός), αλλά έχουν αναφερθεί και οικογενείς περιπτώσεις με αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα, μόνο από τη μητέρα.

Ο ΡΗΡ τύπου Ic είναι παρόμοιος με τον τύπο Ia. Ωστόσο, οι ασθενείς με ΡΗΡ τύπου Ic έχουν φυσιολογική δραστικότητα της πρωτεΐνης GNAS1.

Ο ΡΗΡ τύπου II χαρακτηρίζεται επίσης από χαμηλά επίπεδα ασβεστίου και υψηλά επίπεδα φωσφόρου και PTH στο αίμα. Οι ασθενείς με αυτόν τον τύπο δεν έχουν τα φυσικά χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΡΗΡ τύπου Ia. Η γενετική διαταραχή που τον προκαλεί δεν είναι γνωστή.

Ο ψευδοψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός (Pseudopseudohypoparathyroidism/PPHP) σχετίζεται γενετικά με τον ΡΗΡ τύπου Ia. Τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι παρόμοια (κληρονομική οστεοδυστροφία του Albright), ωστόσο τα άτομα με PPHP δεν έχουν αντίσταση στην PTH, ενώ τα άτομα με ΡΗΡ τύπου Ia έχουν. Η παχυσαρκία είναι χαρακτηριστική για την ΡΗΡ τύπου Ia και μπορεί να είναι σοβαρή, ενώ η παχυσαρκία είναι λιγότερο έντονη και μπορεί να απουσιάζει στα άτομα με PPHP. Τόσο ο ΡΗΡ τύπου Ia όσο και ο PPHP προκαλούνται από μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη λειτουργία του γονιδίου GNAS. Οι ασθενείς που κληρονομούν τη μετάλλαξη από τη μητέρα τους αναπτύσσουν ΡΗΡ τύπου Ia, ενώ εκείνοι που κληρονομούν τη μετάλλαξη από τον πατέρα τους αναπτύσσουν PPHP.

6. Πώς γίνεται διάγνωση του ΡΗΡ;

Ο ΡΗΡ μπορεί να διαγνωστεί με εξετάσεις αίματος ή ούρων για τον προσδιορισμό των επιπέδων ασβεστίου, φωσφόρου και PTH. Εάν τα επίπεδα της PTH και του φωσφόρου είναι υψηλά και τα επίπεδα ασβεστίου φυσιολογικά ή χαμηλά, αυτό υποδηλώνει την πιθανότητα ΡΗΡ. Ο θεράπων ιατρός μπορεί να επιθυμεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση μέσω μοριακού ελέγχου για την ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο GNAS1.



ΨΕΥΔΟΫΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

7. Ποια είναι η θεραπεία για τον ΡΗΡ;

Ο στόχος της θεραπείας για τον ΡΗΡ είναι η επαναφορά των επιπέδων του ασβεστίου και του φωσφόρου στα φυσιολογικά επίπεδα και, εάν είναι δυνατόν, της ΡΤΗ κοντά στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Αυτό μπορεί να γίνει με τη λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου για την αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D επίσης δρουν έμμεσα, αυξάνοντας την απορρόφηση του ασβεστίου. Χορηγούνται οι βιολογικά ενεργείς μορφές της βιταμίνης D αλφακαλσιδόλη ή καλσιτριόλη.

Η αντίσταση σε άλλες ορμόνες θα πρέπει επίσης να αντιμετωπίζεται, όταν υπάρχει. Η λεβοθυροξίνη αντικαθιστά τα ανεπαρκή επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών, που προκαλούνται από την αντίσταση στην ΤSH. Μπορεί επίσης να χρειαστεί υποκατάσταση με κορτικοστεροειδή και ορμόνες του φύλου, αν και λιγότερο συχνά.

Οι ασθενείς που πάσχουν από ορισμένους τύπους ΡΗΡ μπορεί να έχουν χαμηλό ανάστημα. Εφόσον τεθεί η διάγνωση της ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης, η αυξητική ορμόνη μπορεί επίσης να χορηγηθεί ως θεραπεία υποκατάστασης με στόχο τη βελτίωση του τελικού αναστήματος.

Δεν υπάρχει θεραπεία για τα φυσικά χαρακτηριστικά της κληρονομικής οστεοδυστροφίας του Albright. Οι υποδόριες οστεοποιήσεις μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά όταν είναι ιδιαίτερα μεγάλες ή προκαλούν πόνο ή δυσφορία.