Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Ευθυμία Καρλάφτη, Ειδικευόμενη ενδοκρινολογίας

PHPT

- Χαρακτηρίζεται από απρόσφορα υψηλή, αναφορικά με το ασβέστιο ορού, έκκριση PTH

Τύποι PHPT

- Υπερασβεσταιμικός PHPT: αυξημένα επίπεδα διορθωμένου ως προς την αλβουμίνη ολικού Ca με συνοδό αυξημένα επίπεδα ή εντός των ανώτερων φυσιολογικών ορίων PTH (2 μετρήσεις με απόσταση τουλάχιστον 2 βδομάδων)
- Νορμασβεστιαιμικός PHPT: φυσιολογικά επίπεδα διορθωμένου ως προς την αλβουμίνη ολικού Ca και φυσιολογικό ιονισμένο Ca με συνοδό αυξημένα επίπεδα PTH (2 μετρήσεις με απόσταση τουλάχιστον 3-6 μηνών)

Parathyroid-Dependent Hypercalcemia

- Primary hyperparathyroidism
- Tertiary hyperparathyroidism
- Familial hypocalciuric hypercalcemia
- Lithium-associated hypercalcemia
- Antagonistic autoantibodies to the calcium-sensing receptor

Parathyroid-Independent Hypercalcemia

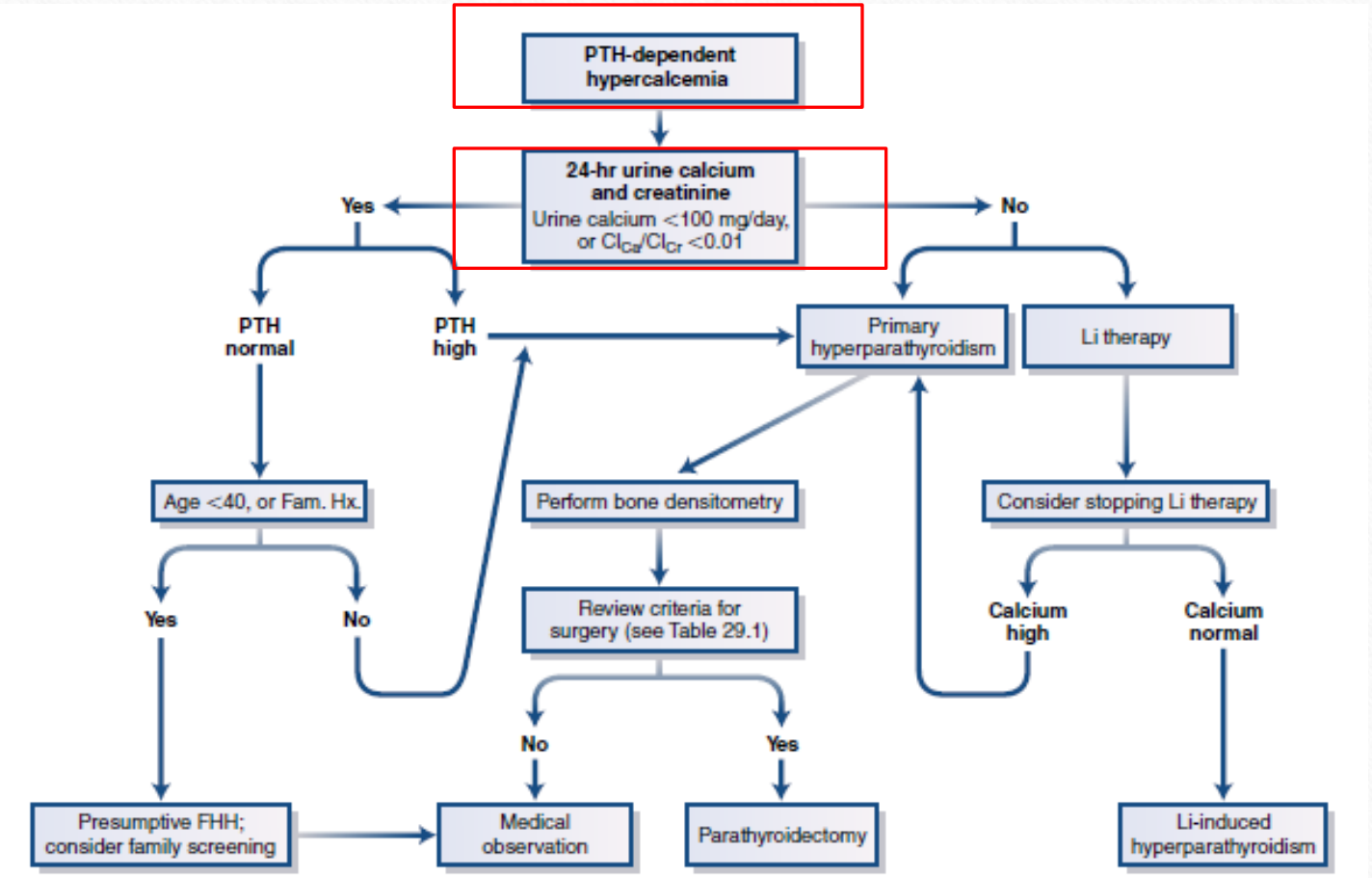
- Neoplasms
  - PTHrP dependent
  - Other humoral syndromes
  - Local osteolytic disease (including metastases)
- PTHrP excess (nonneoplastic)
- Excess vitamin D action
  - Ingestion of excess vitamin D or vitamin D analogues
  - Topical vitamin D analogues
  - Granulomatous disease
  - Williams syndrome
- Thyrotoxicosis
- Adrenal insufficiency
- Renal failure
  - Acute renal failure
  - Chronic renal failure with aplastic bone disease
- Immobilization
- Jansen disease
- Drugs
  - Vitamin A intoxication
  - Milk-alkali syndrome
  - Thiazide diuretics
  - Theophylline

PTHrP, Parathyroid hormone–related protein.

Chapter 29. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism, F.R.Bringhurst, M.B.Demay, H.M. Kronenberg, Williams textbook, 14th edition

Εργαστηριακός έλεγχος στη δ/δ της υπερασβεστιαιμίας

- Ολικό Ca, alb, PTH, P, Cr, 25(OH)D
- Ca και Cr σε συλλογή ούρων 24ώρου
- Ιονισμένο Ca:
  - Νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 3-5
  - Αλβουμίνη <3gr/dl
  - Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας



Chapter 29. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism, F.R.Bringhurst, M.B.Demay, H.M. Kronenberg, Williams textbook, 14th edition

CCCR

- CCCR: (Ca ούρων*Cr ορού/Ca ορού*Cr ούρων) σε συλλογή ούρων 24ώρου
- CCCR<0.01: υπέρ FHH
- CCCR>0.02: υπέρ PHPT
- CCCR 0.01-0.02: σύσταση για γενετικό έλεγχο

Νορμασβεστιαιμικός PHPT (NPHPT)

- Αυξημένα επίπεδα PTH ορού σε 2 μετρήσεις σε διάστημα 3-6 μηνών, με φυσιολογικά επίπεδα διορθωμένου και ιονισμένου Ca
- Προυπόθεση για να τεθεί η διάγνωση NPHPT είναι:
  - Απουσία ασβεστιουρίας
  - Φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR >60ml/min)
  - 25(OH)D ≥30 ng/ml
  - Απουσία λήψης φαρμάκων που αυξάνουν την έκκριση PTH ή επηρεάζουν την έκκριση Ca στα ούρα (λίθιο, θειαζίδες, φουροσεμίδη, διφωσφονικά, denosumab, SGLT2)
  - Απουσία συνδρόμου δυσαπορρόφησης

Αίτια PHPT

- Σποραδικές περιπτώσεις: 90%
- Κληρονομικές περιπτώσεις: 10%
  - Συνδρομικές μορφές
  - Μη συνδρομικές μορφές

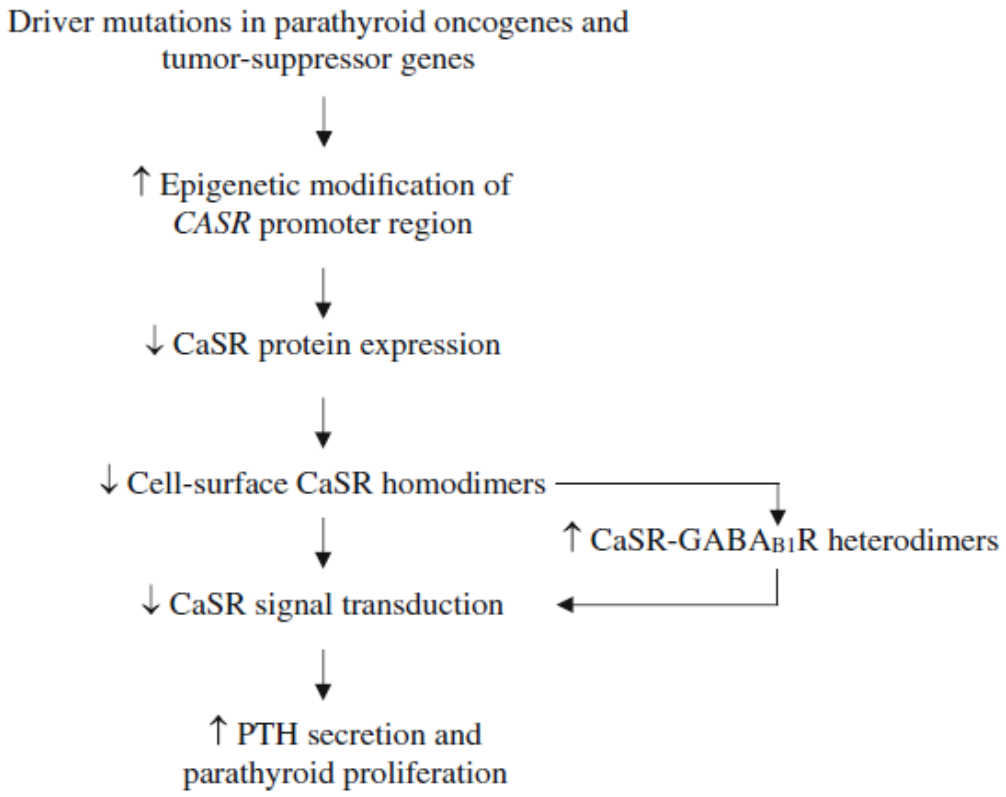
- 75-85%: ένα ή περισσότερα αδενώματα παραθυρεοειδών
- 15-20%: διάχυτη υπερπλασία παραθυρεοειδών
- <1%: καρκίνωμα παραθυρεοειδών

Αίτια PHPT

- Κλωνικός πολλαπλασιασμός ενός ή περισσότερων παραθυρεοειδών κυττάρων με υπερέκκριση PTH και συνοδό μειωμένη έκφραση CaSR υποδοχέα

Γενετικές μεταλλάξεις σε σποραδικές μορφές

- Νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί στον εκκινητή του CaSR οδηγούν σε μειωμένη έκφραση του
- Δημιουργία ετεροδιμερών από τον CaSR $GABA_{B1}R$ μπορεί να οδηγήσουν σε υπερέκκριση της PTH



Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. S. Minisola, A. Arnold, Z. Belaya, M.L. Brandi, B.L. Clarke, F.M. Hannan, L.C. Hofbauer, K.L. Insogna, A. Lacroix, U. Liberman, A. Palermo, J. Pepe, R. Rizzoli, R. Wermers, R.V. Thakker, JBMRM, 2022

Γενετικό Σύνδρομο - Υπεύθυνο γονίδιο	Μέση ηλικία εμφάνισης	Παθολογία Παραθυρεοειδών
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1 **Υπεύθυνο γονίδιο: αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο MEN1 (ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, μενίνη)**	20 – 25 έτη	Πολυαδενική υπερπλασία ή/και αδενώματα
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2A **Υπεύθυνο γονίδιο: ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο RET (πρωτο-ογκογονίδιο)**	Άνω των 30 ετών	Μονήρης ή πολυαδενική υπερπλασία ή/και αδενώματα
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 4 **Υπεύθυνο γονίδιο: CDKN1B αναστολέας κινάσης που εξαρτάται από την κυκλίνη $p27^{kip1}$**	Άνω των 45 ετών	Μονήρης ή πολυαδενική υπερπλασία ή/και αδενώματα
Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαιμία **Τύπου 1: αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο CaSR (υποδοχέας ασβεστίου)** **Τύπου 2: αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο GNA11 (Ga υπομονάδα)** **Τύπου 3: μεταλλάξεις στο AP2S1 (σχετίζεται με την ενδοκυττάρωση του υποδοχέα του ασβεστίου)**	Σε οποιαδήποτε ηλικία	Ήπια υπερπλασία όλων των παραθυρεοειδών αδένων

Γενετικό Σύνδρομο - Υπεύθυνο γονίδιο	Μέση ηλικία εμφάνισης	Παθολογία Παραθυρεοειδών
Νεογνικός σοβαρής μορφής υπερπαραθυρεοειδισμός **Υπεύθυνο γονίδιο:** **είναι η ομόζυγη μορφή της ΟΥΥ, που προκαλείται από την αδρανοποιητική μετάλλαξη και των δύο αλληλόμορφων του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα του ασβεστίου CaSR.**	Αμέσως μετά τη γέννηση ή τους πρώτους 6 μήνες της ζωής	Σοβαρής μορφής υπερπλασία όλων των παραθυρεοειδών αδένων
Υπερπαραθυρεοειδισμός-σύνδρομο όγκων γνάθου **Υπεύθυνο γονίδιο:** **Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου CDC73 (παραφιμπρομίνη)**	Κάτω των 30 ετών	-Μονήρες ή πολυαδενικό (>από 2 αδένες) κυστικό αδένωμα -Καρκίνωμα σε 10-15% των περιπτώσεων
Οικογενής μεμονωμένος υπερπαραθυρεοειδισμός **Η μεγάλη πλειονότητα δεν έχει αναγνωρίσιμη μετάλλαξη**	Σε οποιαδήποτε ηλικία	Μονήρες ή πολυαδενικό αδένωμα

Type (Chromosome Location)	Tumors (Estimated Penetrance)	Gene; Most Frequently Mutated Codons
MEN1 (11q13)	Parathyroid adenoma (90%) Enteropancreatic tumor (30–70%) — Gastrinoma (40%) — Insulinoma (10%) — Nonfunctioning (20–55%) — Glucagonoma (<1%) — VIPoma (<1%) Pituitary adenoma (30–40%) — Prolactinoma (20%) — Somatotropinoma (10%) — Corticotropinoma (<5%) — Nonfunctioning (<5%) Associated tumors — Adrenal cortical tumor (20–40%) — Pheochromocytoma (<1%) — Bronchopulmonary NET (2%) — Thymic NET (2%) — Gastric NET (10%) — Lipomas (30%) — Angiofibromas (85%) — Collagenomas (70%) — Meningiomas (8%)	*MEN1* 83/84, 4-bp del (≈4%) 119, 3-bp del (≈3%) 209-211, 4-bp del (≈8%) 418, 3-bp del (≈4%) 514-516, del or ins (≈7%) Intron 4 ss (≈10%)
MEN2[b], also known as MEN2A (10 cen-10q11.2)	MTC (90%) Pheochromocytoma (50%) Parathyroid adenoma (20–30%)	*RET* 634, missense (e.g., Cys→Arg)
MEN3, also known as MEN2B (10 cen-10q11.2)	MTC (>90%) Pheochromocytoma (40–50%) Associated abnormalities (40–50%) Mucosal neuromas Marfanoid habitus Medullated corneal nerve fibers Megacolon	*RET* 918, Met→Thr
MEN4 (12p13)	Parathyroid adenoma[a] Pituitary adenoma[a] Reproduction organ tumors[a] (e.g., testicular cancer, neuroendocrine cervical carcinoma) ?Adrenal + renal tumors[a]	*CDKN1B*, no common mutations identified

[a]Insufficient numbers reported to provide prevalence information.

[b]MEN2 comprises variants that include familial MTC-only, MEN2A with cutaneous lichen amyloidosis, and MEN2A with Hirschsprung disease.

Autosomal-dominant inheritance of MEN1 syndrome has been established.

del, Deletion; *ins*, insertion; *MEN*, multiple endocrine neoplasia; *MEN1*, MEN type 1; *MEN2*, MEN type 2; *MEN3*, MEN type 3; *MEN4*, MEN type 4; *NET*, neuroendocrine tumor; *PPoma*, pancreatic polypeptide–secreting tumor; *VIPoma*, vasoactive intestinal polypeptide–secreting tumor; *MTC*, medullary thyroid cancer.

Modified from Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990–3011.

Chapter 42. Multiple Endocrine Neoplasia, P.J.Newey, R.V.Thakker Williams textbook, 14th edition

Γενετικό Σύνδρομο - Υπεύθυνο γονίδιο	Μέση ηλικία εμφάνισης	Παθολογία Παραθυρεοειδών
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1 **Υπεύθυνο γονίδιο: αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο MEN1 (ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, μενίνη)**	20 – 25 έτη	Πολυαδενική υπερπλασία ή/και αδενώματα
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2A **Υπεύθυνο γονίδιο: ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο RET (πρωτο-ογκογονίδιο)**	Άνω των 30 ετών	Μονήρης ή πολυαδενική υπερπλασία ή/και αδενώματα
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 4 **Υπεύθυνο γονίδιο: CDKN1B αναστολέας κινάσης που εξαρτάται από την κυκλίνη $p27^{kip1}$**	Άνω των 45 ετών	Μονήρης ή πολυαδενική υπερπλασία ή/και αδενώματα
Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαιμία **Τύπου 1: αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο CaSR (υποδοχέας ασβεστίου)** **Τύπου 2: αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο GNA11 (Ga υπομονάδα)** **Τύπου 3: μεταλλάξεις στο AP2S1 (σχετίζεται με την ενδοκυττάρωση του υποδοχέα του ασβεστίου)**	Σε οποιαδήποτε ηλικία	Ήπια υπερπλασία όλων των παραθυρεοειδών αδένων

Γενετικό Σύνδρομο - Υπεύθυνο γονίδιο	Μέση ηλικία εμφάνισης	Παθολογία Παραθυρεοειδών
Νεογνικός σοβαρής μορφής υπερπαραθυρεοειδισμός **Υπεύθυνο γονίδιο:** **είναι η ομόζυγη μορφή της ΟΥΥ, που προκαλείται από την αδρανοποιητική μετάλλαξη και των δύο αλληλόμορφων του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα του ασβεστίου CaSR.**	Αμέσως μετά τη γέννηση ή τους πρώτους 6 μήνες της ζωής	Σοβαρής μορφής υπερπλασία όλων των παραθυρεοειδών αδένων
Υπερπαραθυρεοειδισμός-σύνδρομο όγκων γνάθου **Υπεύθυνο γονίδιο:** **Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου CDC73 (παραφιμπρομίνη)**	Κάτω των 30 ετών	-Μονήρες ή πολυαδενικό (>από 2 αδένες) κυστικό αδένωμα -Καρκίνωμα σε 10-15% των περιπτώσεων
Οικογενής μεμονωμένος υπερπαραθυρεοειδισμός **Η μεγάλη πλειονότητα δεν έχει αναγνωρίσιμη μετάλλαξη**	Σε οποιαδήποτε ηλικία	Μονήρες ή πολυαδενικό αδένωμα

Κλινικές μορφές PHPT

- Συμπτωματικός Υπερασβεστιαιμικός PHPT: εκδηλώσεις από το σκελετό (ινώδης κυστική οστείτιδα, κατάγματα), από το νεφρό (ΧΝΝ, νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση), συμπτώματα υπερασβεστιαιμίας
- Ασυμπτωματικός Υπερασβεστιαμικός PHPT: χωρίς συμπτώματα/τυχαία διάγνωση
  - Με συμμετοχή οργάνου στόχου
  - Χωρίς συμμετοχή οργάνου στόχου
- Νορμασβεσταιμικός PHPT: μπορεί να υπάρχει συμμετοχή οργάνου στόχου

Target organ	PTH cell target	PTH-regulated function	Pathophysiological changes	Clinical implications
Kidney	Distal tubule	Calcium reabsorption	Hypercalcemia (with contributions from gut and bone)	Hypercalcemic syndrome Increased mortality Fatigue/muscle weakness
	Proximal and distal tubules	Phosphate reabsorption	Hypophosphatemia	
	Distal tubule	Bicarbonate reabsorption	Hyperchloremic acidosis	Nephrocalcinosis
	Proximal tubule	1-Alpha hydroxylase	Hypercalciuria (indirectly)	Renal stones
Gut	Proximal and distal intestine	Indirect through 1,25OH2D-dependent Increased calcium intestinal absorption	Hypercalciuria	Renal stones
Bone	Osteoblast	Bone turnover	High bone turnover Bone loss	Fracture
Cardiovascular system	Cardiomyocyte	Hypercalcemia-dependent	Arrythmias	Possible increase in mortality
		Interaction with RAAS	Left ventricular hypertrophy Heart failure Soft tissue calcification	Heart failure
	Cardiac valves	Hypercalcemia-dependent	Soft tissue calcification	
	Smooth muscle cells	Vasodilatation	Decreased blood pressure	Decreased blood pressure
		Interaction with RAAS	Hypertension* Soft tissue calcification	Hypertension
Central nervous system		Hypercalcemia	Apoptosis*	
	Axons	Cross-reactivity with PTH2R	Stress response, anxiety*	
Skeletal muscle	Myotube		Muscle weakness	
Dermis	Fibroblasts/hair follicles	Possible role hair growth/ differentiation	None known in nongenetic forms of PHPT	No known

Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. S. Minisola, A. Arnold, Z. Belaya, M.L. Brandi, B.L. Clarke, F.M. Hannan, L.C. Hofbauer, K.L. Insogna, A. Lacroix, U. Liberman, A. Palermo, J. Pepe, R. Rizzoli, R. Wermers, R.V. Thakker, JBMR, 2022

Εργαστηριακός έλεγχος

- Ca, alb, P, PTH, Cr, eGFR, 25(OH)D
  - Διορθωμένο Ca: μετρούμενο Ca+ 0.8*(4-alb)
- Ca και Cr ούρων 24ώρου
- Επί ασβεστιουρίας: μέτρηση Na ούρων 24ώρου
- Επί νεφρολιθίασης: μέτρηση P, κιτρικών, οξαλικών αλάτων και ουρικού οξέος σε ούρα 24 ώρου

Εργαστηριακά ευρήματα στον PHPT

- Ca ορού: αυξημένο
- P ορού: ελαττωμένος ή στα κατώτερα φυσιολογικά όρια
- Cr ορού: φυσιολογική
- Ca ούρων 24ώρου: φυσιολογικό ή αυξημένο

Απεικονιστικός έλεγχος

- Σκελετός: DEXA 3 σημείων (ΟΜΣΣ, ισχίο, 1/3 άπω κερκίδα), VFA/ακτινογραφία ΘΜΣΣ/ΟΜΣΣ
- Νεφροί: απεικόνιση νεφρών (U/S, CT)
- Γενετικός έλεγχος και συμβουλευτική: σε ασθενείς ηλικίας < 30 ετών, με πολυαδενική νόσο, σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό υπερασβεστιαιμίας, σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό MEN 1, MEN 2a, MEN 4, HPT-JT, σε ασθενείς με άτυπο αδένωμα παραθυρεοειδούς (ιστολογικά χαρακτηριστικά κακοήθειας χωρίς όμως στοιχεία διήθησης) και με καρκίνο παραθυρεοειδούς

Θεραπευτική διαχείριση

- Χειρουργική θεραπεία (PTx) στον συμπτωματικό PHPT (σκελετικές εκδηλώσεις: ινώδης κυστική οστειίτιδα, κατάγματα, νεφρικές εκδηλώσεις: ΧΝΝ, κωλικός νεφρού)
- Ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας στους ασυμπωματικούς ασθενείς: τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω
  - Επίπεδα ασβεστίου 1mg/dl πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο
  - BMD με T-score κάτω ≤ -2.5
  - Παρουσία κατάγματος χαμηλής βίας
  - Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας: eGFR <60ml/min
  - Ασβεστιουρία: ασβέστιο ούρων 24ώρου >250mg/24ωρο στις γυναίκες και >300 mg/24ωρο στους άνδρες
  - Νεφρολιθίαση/νεφρασβέστωση
  - Ηλικία κάτω των 50 ετών

Προεγχειρητική απεικόνιση

- Σκοπός της προεγχειρητικής απεικόνισης ΔΕΝ είναι η διάγνωση αλλά η ΕΝΤΟΠΙΣΗ των μη φυσιολογικών παραθυρεοειδών αδένων
- Σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc-sestamibi, U/S τραχήλου
- Ο προεγχειρητικός εντοπισμός επιτρέπει την εφαρμογή της ελάχιστα επεμβατικής τεχνικής, που σε συνδυασμό με τη διεγχειρητική μέτρηση των επιπέδων PTH οδηγεί σε υψηλό ποσοστό ίασης που φτάνει το 95%-97%
- Σε περίπτωση μη ανάδειξης υπερλειτουργούντος παραθυροειδικού ιστού με τις παραπάνω μεθόδους και σε περίπτωση αποτυχίας παραθυρεοειδεκτομής (εμμένουσα νόσος ή/και υποτροπή): SPECT/CT, 4D-CT, MRI

Γενετικό Σύνδρομο - Υπεύθυνο γονίδιο	Αντιμετώπιση
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1 **Υπεύθυνο γονίδιο: αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο MEN1** **(ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, μενίνη)**	Υφολική παραθυρεοειδεκτομή των $3^{1/2}$ από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Εμφύτευση υγιούς παραθυρεοειδικού ιστού στο αντιβράχιο. Συστήνεται η συνοδός διατραχηλική θυμεκτομή
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2Α **Υπεύθυνο γονίδιο: ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο RET** **(πρωτο-ογκογονίδιο)**	Εκλεκτική παραθυρεοειδεκτομή μόνο των υπερπλαστικών ή αδενωματώδων παραθυρεοειδών αδένων
Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 4 **Υπεύθυνο γονίδιο: CDKN1B** **αναστολέας κινάσης που εξαρτάται από την κυκλίνη $p27^{kip1}$**	Εκλεκτική παραθυρεοειδεκτομή μόνο των υπερπλαστικών ή αδενωματώδων παραθυρεοειδών αδένων
Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαιμία **Τύπου 1: αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο CaSR** **(υποδοχέας ασβεστίου)** **Τύπου 2: αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο GNA11 (Ga υπομονάδα)** **Τύπου 3: μεταλλάξεις στο AP2S1 (σχετίζεται με την ενδοκυττάρωση του υποδοχέα του ασβεστίου)**	Αντενδείκνυται η παραθυρεοειδεκτομή, διότι δεν διορθώνει την υπερασβεστιαιμία

Γενετικό Σύνδρομο - Υπεύθυνο γονίδιο	Αντιμετώπιση
Νεογνικός σοβαρής μορφής υπερπαραθυρεοειδισμός **Υπεύθυνο γονίδιο:** **είναι η ομόζυγη μορφή της ΟΥΥ, που προκαλείται από την αδρανοποιητική μετάλλαξη και των δύο αλληλόμορφων του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα του ασβεστίου CaSR.**	Ολική παραθυρεοειδεκτομή
Υπερπαραθυρεοειδισμός-σύνδρομο όγκων γνάθου **Υπεύθυνο γονίδιο:** **Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου CDC73 (παραφιμπρομίνη)**	-Υφολική παραθυρεοειδεκτομή των παραθυρεοειδικών αδενωμάτων ή/και καρκινωμάτων -Ολική παραθυρεοειδεκτομή με επανεμφύτευση υγιούς παραθυρεοειδικού ιστού στο αντιβράχιο
Οικογενής μεμονωμένος υπερπαραθυρεοειδισμός **Η μεγάλη πλειονότητα δεν έχει αναγνωρίσιμη μετάλλαξη**	-Υφολική παραθυρεοειδεκτομή των παραθυρεοειδικών αδενωμάτων ή/και καρκινωμάτων -Ολική παραθυρεοειδεκτομή με επανεμφύτευση υγιούς παραθυρεοειδικού ιστού στο αντιβράχιο.

Post-PTx

- Βελτίωση BMD
- Μείωση συνολικού κινδύνου κατάγματος
- Μείωση κινδύνου νεφρολιθίασης

- Δε βελτιώνει τις νευροψυχιατρικές, καρδιαγγειακές εκδηλώσεις και την ποιότητα ζωής

Παρακολούθηση

- <u>Σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε PTx συστήνεται παρακολούθηση:</u>
  - 1-2 φορές το χρόνο, μέτρηση επιπέδων ασβεστίου, PTH, 25(OH)D και κρεατινίνης (eGFR)
  - Ca, Cr, Na συλλογής ούρων 24ώρου ετησίως
  - Μέτρηση BMD σε 3 σημεία (ΟΜΣΣ, ισχίο, κερκίδα) ετησίως

Πότε χειρουργούμε αυτούς που παρακολουθούμε συντηρητικά??

- Επίπεδα ασβεστίου 1mg/dl πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο
- BMD με T-score ≤ -2.5
- Κάταγμα χαμηλής βίας
- Νεφρική δυσλειτουργία (eGFR< 60ml/min ή πτώση >3ml/min μέσα σε ένα έτος
- Νεφρολιθίαση

Φαρμακευτική θεραπεία

- Συστήνεται σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για χειρουργική θεραπεία της νόσου, σε ασθενείς που αρνούνται να υποβληθούν σε χειρουργείο, σε ασθενείς που είναι υψηλού χειρουργικού κινδύνου
- Σε περίπτωση μειωμένης BMD: Αλενδρονάτη, ντενοσουμάμπη, οιστρογόνα (σε γυναίκες με περιεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα που δεν επιθυμούν χειρουργική αντιμετώπιση συνυπάρχοντος PHPT)

Φαρμακευτική θεραπεία

- Σε περίπτωση Ca>1mg/dl από το ανώτερο φυσιολογικό όριο: κινακαλσέτη
- Συνδυασμός κινακαλσέτης με διφωσφονικά ή ντενοσουμάμπη: για βελτίωση BMD και αποκατάσταση επιπέδων Ca
- Βιταμίνη D: σε ασθενείς με επίπεδα 25(OH)D <20 ng/ml
- Συμπληρώματα ασβεστίου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με PHPT και χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου. 800 mg/d σε γυναίκες <50 ετών και σε άνδρες <70 ετών, και 1000mg/d σε γυναίκες ηλικίας >50 ετών και άνδρες>70 ετών

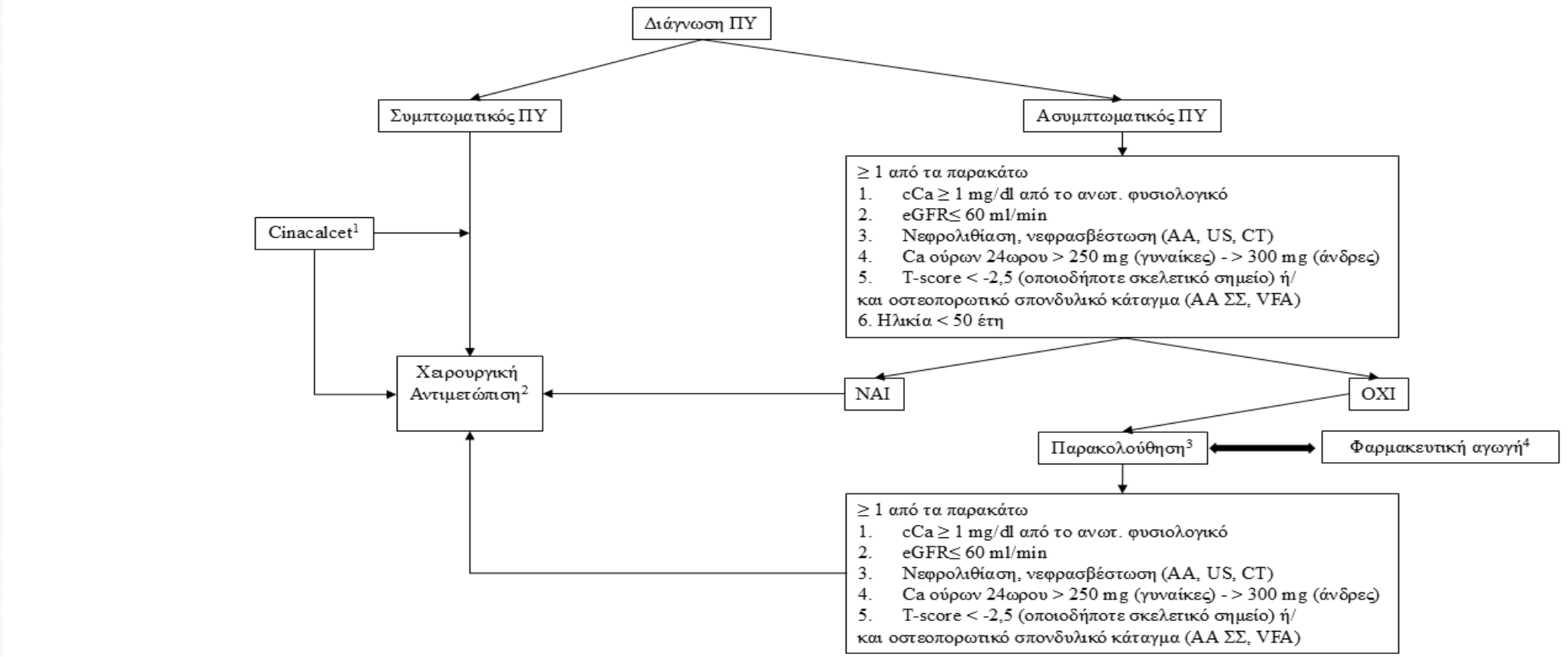
Κύηση και Γαλουχία

- Η μακροχρόνια υπερασβεστιαιμία στην εγκυμοσύνη μπορεί να οδηγήσει σε: νεφρολιθίαση, παγκρεατίτιδα, προεκλαμψία στη μητέρα, υδράμνιο και πρόωρο θάνατο στο έμβρυο
- Συστήνεται έλεγχος επιπέδων Ca, alb ή iCa και Cr κάθε 4 βδομάδες καθ'όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
- Συντηρητική αντιμετώπιση: από του στόματος ή/και iv ενυδάτωση
- Εάν το διορθωμένο Ca>11,42 mg/dl ή iCa> 5,8mg/dl συστήνεται παραθυροειδεκτομή (κατά προτίμηση στο $2^{ο}$ τρίμηνο)
- Προεγχειρητική απεικόνιση με U/S
- Αν με τη συντηρητική αντιμετώπιση τα επίπεδα διορθωμένου Ca >12 mg/dl και η χειρουργική θεραπεία αντενδείκνυται μπορεί να χρησιμοποιηθεί ασβεστιομιμητικός παράγοντας
- Αντενδείκνυται η χρήση διφωσφονικών και ντενοσουμάμπης

Μετά τον τοκετό τί??

- Μητέρα: παραθυρεοειδεκτομή λίγες βδομάδες μετα τον τοκετό, αφού η μητέρα έχει αναρρώσει πλήρως και πριν μία ενδεχόμενη επόμενη εγκυμοσύνη
- Επί μη χειρουργικής επεμβασης μέτρηση Ca, alb, Cr κάθε 4-8 βδομάδες
- Βρέφος: συμπληρώματα βιταμίνης D σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις
- Μέτρηση Ca ορού κάθες 2 ημέρες, μέχρι 1 ή 2 βδομάδες μετά τον τοκετό

Θεραπευτικός αλγόριθμος



1.Το cinacalcet δύναται να χορηγηθεί προ-εγχειρητικά με στόχο την άμεση ομαλοποίηση των τιμών Ca ορού. Επίσης δύναται να χρησιμοποιηθεί: α) στις περιπτώσεις αντένδειξης χειρουργείου λόγω συν-νοσηρότητας ή/και άρνησης του ασθενή, β) σε υποτροπιάζοντα ΠΥ μετά την παραθυρεοειδεκτομή και μέχρι της οριστικής χειρουργικής θεραπείας, γ) σε ασθενείς με καρκίνο παραθυρεοειδών προεγχειρητικά ή/και σε εμμένουσα μετεγχειρητική υπερασβεστιαιμία. Η συνήθης δοσολογία έναρξης είναι τα 30 mg άπαξ ή δις ημερησίως (με την τροφή), ενώ η δόση τιτλοποιείται ανά 15 μέρες ανάλογα με τις τιμές του ασβεστίου ορού και όχι των τιμών της PTH. 2.Συνιστάται το χειρουργείο να διενεργείται από εξειδικευμένο χειρουργό. Γενικά, ως εξειδικευμένος και έμπειρος χειρουργός θεωρείται εκείνος που εκτελεί κατά μέσο όρο τουλάχιστον 50 επεμβάσεις ανά έτος. Στις περιπτώσεις μονήρους καλοήθους αδενώματος η εκλεκτική παραθυρεοειδεκτομή, που στοχεύει στην ελάχιστη δυνατή παρέμβαση βάσει των προ-εγχειρητικών απεικονίσεων, με ή χωρίς διεγχειρητική μέτρηση της PTH, έχει ποσοστά επιτυχίας περί τα 95-97%. Στις περιπτώσεις υπερπλασίας συνιστάται η εξαίρεση $3^{1/2}$ παραθυρεοειδών. 3. Παρακολούθηση σύμφωνα με παράγραφο Η. 4. Ανάλογα με την κρίση του θεράποντα ιατρού και κατά περίπτωση καθώς και σε ασθενείς που αντενδείκνυται ή απέτυχε η επέμβαση δύναται να χορηγηθεί: α) cinacalcet με στόχο την ελάττωση του Ca ορού, β) αγωγή για βελτίωση της οστικής πυκνότητας (πχ διφωσφονικό ή denosumab) εφόσον υπάρχει αντίστοιχη ένδειξη (πχ οστεοπόρωση, οστεοπενία με υψηλό FRAX score σύμφωνα με Ελληνικές οδηγίες οστεοπόρωσης, οστεοπορωτικό κάταγμα).

Ευχαριστώ!