

SEMINARSKI RAD

-HIOPARATIREOIDIZAM-

SADRŽAJ:

1.	Paratireoidni hormon (PTH).....	1
2.	Endokrinopatije	1
2.1.	Poremećaj funkcije paratireoidnih žlijezda.....	2
2.2.	Poremećaj sa smanjenim stvaranjem paratireoidnog hormona (PTH)-hipoparatireoidizam	2
2.3.	Etiologija.....	2
2.3.1.	Prava paratireoidna insuficijencija.....	3
2.3.2.	Pseudo-hipoparatireoidizam	4
3.	Racionalna dijagnostika hipoparatireoidizma	5
4.	Terapija.....	6
5.	Zaključak.....	7
6.	Prilog	8
7.	Reference.....	9

1. Paratireoidni hormon – PTH

Paratireoidni hormon se sintetizira u ćelijama paratireoidne žlijezde i deponuje se u vezikulama. Faktor koji utiče na nivo lučenja PTH je koncentracija jonizovanog kalcijuma koji direktno djeluje na paratireoidne žlijezde mehanizmom povratne sprege. Kada je nivo kalcijuma u plazmi visok sekrecija je inhibirana, a kalcijum se deponuje u kostima, kada je nizak sekrecija je povećana a kalcijum se mobilizuje iz kostiju. Sekrecija PTH je takođe povećana dejstvom cAMP.

PTH zajedno sa vitaminom D i kalcitoninom učestvuje u regulaciji metabolizma kalcijuma, fosfora i magnezijuma. Normalne vrijednosti kalcijuma u krvnoj plazmi su od 2,25mmol/l do 2,75 mmol/l. (1) Paratireoidni hormon održava koncentraciju kalcijumovih jona u plazmi u normalnom opsegu tako što mobilizuje kalcijum iz kostiju ukoliko je to potrebno, pospješuje reapsorpciju kalcijuma u bubrezima i jako bitno stimuliše sintezu kalcitriola (vitamin D3). Vitamin D3 povećava intestinalnu apsorpciju kalcijuma i djeluje na mobilizaciju kalcijuma iz kostiju. Paratireoidni hormon povećava ekskreciju fosfata, tako da on smanjuje koncentraciju fosfata tj. povećava izlučivanje urinom i povećava koncentraciju kalcijuma u plazmi. (2)

2. Endokrinopatije

Pod pojmom endokrinopatija podrazumijeva se poremećaj rada endokrinih žlijezda ili djelovanja njihovih hormona. Ukoliko su hormonski efekti pojačani govori se o hiperfunkcionalnom, a ukoliko su smanjeni o hipofunkcionalnim endokrinopatijama.

Ako su endokrinopatije uzrokovane poremećajima na nivou samih endokrinih žlijezda (primarne endokrinopatije) ili poremećajima u sistemu koji reguliše njihov rad govori se o glandularnim endokrinopatijama. Ako su to žlijezde koje su pod regulatornim uticajem hipotalamo-hipofizne osovine i ako je poremećaj nastao na nivou hipofize govori se o sekundarnim, ako je poremećaj na nivou hipotalamusa o tercijarnim endokrinopatijama. Kada su u pitanju žlijezde čija sekrecija nije regulisana sekrecijom hormona hipotalamo-hipofizne osovine, sekundarne endokrinopatije su posledica poremećaja homeostaze koji uzrokuju posledično promjene u lučenju hormona (npr. u slučaju lučenja paratireoidnih žlijezda to su poremećaji u koncentraciji kalcijuma).

Međutim ako se endokrinopatije izazvane poremećajima izvan endokrinih žlijezda i njihovih regulatornih mehanizama (ektopično lučenje hormona – lučanje od strane tumorskih ćelija koje ne vode porijeklo od ćelija koje normalno luče hormon, ijatrogeni unos, ubrzana ili usporena razgradnja, poremećaji na nivou receptora za hormone) govori se o ekstraglandularnim endokrinopatijama. (3)

2.1. Poremećaj funkcije paratireoidnih žlijezda

2.2. Poremećaj sa smanjenim stvaranjem paratireoidnog hormona (PTH)-hipoparatireoidizam humana klinička endokrinologija

Hipoparatireoidizam je bolest koju karakteriše smanjenje funkcije paratireoidnih žlijezda koju mogu izazvati različiti faktori. (4)

2.3. Etiologija

Hipoparatireoidizam je klinički poremećaj koji može da nastane usled:

- oštećene sinteze ili sekrecije PTH
- rezistencije ciljanog organa
- neprikladne regulacije kalcijum senzitivnog receptora (CaSR)

Da bi se razumio poremećaj funkcije paratireoidnih žlijezda, bilo da se radi o hipo ili hiper funkciji, potrebno je imati uvid u recipročni odnos između PTH, vitamina D i serumske koncentracije kalcijuma, fosfora i magnezijuma.

CaSR reguliše sekreciju PTH. PTH aktivira renalnu 1α -hidroksilazu da poveća produkciju kalcitriola. Povišeni kalcitriol i normalizovani kalcijum povećavaju sekreciju PTH. Fosfati se regulišu brzo preko ishrane i bubrega, koji reaguju produkcijom fosfaturije. Magnezijum je neophodan za normalan sekretorni odgovor PTH. Prekid bilo koje karike u ovom lancu prouzrokuje hipokalcemiju. Bez hipokalcemije nema hipoparatireoidizma. Još potpunije, hipokalcemija, hiperfosfatemija i tetanija.

Svi poremećaji koji dovode do hipoparatireoidizma mogu da budu posledica naslednog ili nenaslednog oboljenja, ili stećenih poremećaja. Deficit sekrecije najčešće nastaje usled abnormalnosti molekula PTH, a rezistencija efektornih tkiva na PTH izlučen u normalnim količinama, posledica je abnormalnosti PTH receptora ili postreptorskog djelovanja.

2.3.1.Prava paratireoidna insuficijencija

Prisutan je kompletan biološki sindrom koji za osnovu ima nedostatak PTH sa posledičnom hipokalcemijom i hiperfosfatemijom.

Hipoparatireoidizam najčešće izazivaju sledeći uzročnici:

Traumatski – hirurgija posle, tireoidektomije sa paratireoidektomijom nemjernom ili nenamjerno tokom vađenja žlijezda ili zbog progresivne vaskulne nekroze, nastale posle paratireoidektomije zbog adenomatozne hiperplazije. Već 48h nakon operacije dolazi do tetanije, mada se može desiti da do toga dođe i kasnije, a sa nekim blažim znacima i posle više mjeseci ili godina, što zavisi od količine PTH rezerve u preostalom tkivu nakon operacije. Opisani su slučajevi hipoparatireoidizma posle zračenja vrata. (5)

Postoperativni hipoparatireoidizam se obično javlja kratko nakon operacije štitne žlijezde u obliku dva klinička sindroma različite etiologije i prognoze. Prva je prolazna i može se spontano oporaviti u roku od nekoliko nedelja ili mjeseci. Druga je trajna i potrebna je definitivna terapija. Prijavljeno je samo nekoliko slučajeva hipoparatireoidizma koji su klinički evidentni posle mnogo godina od operacije. (6)

Taloženje gvožđa (ili bakra kod Wilson-ove bolesti) u paratireoidee tokom čestih transfuzija (najčešće od djetinjstva) zbog talasemije ili aplazije eritrocitne loze

Poslije primjene radioaktivnog joda u liječenju hipertireoze.

Hipomagnezija koja je ispod 0,4mmol/l praćena je otežanom sekrecijom PTH i smanjenim biološkim efektom na nivou kostiju i bubrega. Ovaj oblik se najčešće viđa kod alkoholičara, zbog smanjenog unosa hrane i posledično niske koncentracije vitamina D. (4)

Sifilis, amiloidoza, tuberkuloza su rijetki uzročnici hipoparatireoidizma.

Idiopatski hipoparatireoidizam – uzrok nije očigledan. Može se pojaviti kod autoimune poliendokrinopatije. Javlja se između druge i desete godine života. Bolest se uglavnom javlja kod ženske djece. (5)

Kongenitalni hipoparatireoidizam javlja se udružen sa nekoliko sindroma koji se javljaju sporadično ili po različitim modelima nasleđivanja. Zajedničko im je da se javljaju rano, već u prvim danima života, a da im je biohemijski sindrom skoro identičan.

Kod svih navedenih slučajeva nivo parathormona je nizak i injekcija egzogenog PTH koriguje fosfo-kalcemijski poremećaj.

Trantitorni neonatalni hipoparatireoidizam – u užem smislu ovaj oblik hipoparatireoidizma najčešće dolazi usled hiperkalcemije majke tokom trudnoće, a može se

javiti i kod majki sa dijabetesom. Hiperkalcemija majke tokom trudnoće se najčešće nastaje usled adenomapatireoidni žlijezde. Znaci tetanije javljaju se rano, prvih 3-5 dana nakon rođenja, mogu da traju kraće ili duže, a ponekad i više mjeseci.

Klasični znaci tetanije su spazmi muskulature ručnog i skočnog zgloba ili laringospazam. Moguće su i konvulzije, koje su najčešće generalizovane. Iritabilnost i tremor su česti. (5)

Porodični hipoparatireoidizam je veoma rijedak i nasleđuje se različito i povezan je sa X hromozomom. Nastaje mutacijom CaSR na 3q13.3 – q21 koji smanjuje skup paratireoidnih ćelija za kalcijum. Može da bude praćena i hipomagnezijemijom. U većini slučajeva stepen hipokalcemije i hiperkalciurije su blagi, dobro se podnose i ne treba terapija.

2.3.2.Pseudo-hipoparatireoidizam

Pseudo-parahipoparatireoidizam nasledni je poremećaj u kojem postoji neosjetljivost ciljnog organa na djelovanje PTH. (9) Ovaj poremećaj prati hiperfosfatemija, hipokalcemija i karakteristične somacke promjene. Takvi pacijenti ne reaguju na primjenu PTH. Tek u skorije vrijeme ustanovljeno je da ovim osobama najčešće nedostaje Gs protein koji je značajan za katalitičku funkciju adenilat ciklaze.

Postoji periferna nereceptivnost na parathormon, što uslovljava biološku sliku hipoparatireoidizma. Klinički postoji povezanost morfoloških anomalija: mali rast, zdepast izgled, gojaznost, zaokrugljeno lice, debilitet, subkutane kalcifikacije. Kod ovakvih osoba se može otkriti katarakta i abnormalnost zuba. Pored obavezne hipokalcemije i hiperfosfatemije, kod ovakvih pacijenata je PTH povećan, alkalna fosfataza je normalna, a kalciurija je manje izražena.

Patogenetski gledano postoje 3 tipa pseudohiperparatireoidizma: tip IA, tip IB i tip II.

Pseudohipoparatireoidizam Tip IA

Kod ovih osoba postoji defekat βguanin nucleotid vezujućeg proteina (Gsβ). To je faktor neophodan za aktivaciju cAMP od strane hormonskogreceptora. Od svih tipova pseudohipoparatireoidizma, na ovaj tip otpada 50%.

Pseudohipoparatiroidizma tip IB

Bolesnici za ovom bolešću imaju normalan fenotip. Priroda defekta je heterogena. Može da perzistira u prvih 10 godina života. Najčešće postoji rezistencija na TSH. U serumu se pored hipokalcemije, nalaze i hiperfosfatemija i visok PTH. (5)

Pseudohipoparatiroidizam tip II

Glavna karakteristika, što ga čini izdvojenim entitetom, je u tome što kod pacijenata sa ovim tipom pseudohipotireoidizma postoji izražene ekskrecija cAMP urinom i u bazalnim uslovima i pri stimulaciji PTH. To bi ukazivalo da se cAMP normalno aktivira, ali da ćelija ne odgovara na signal. (5)

Stečeni hipoparatiroidizam

Posledica je oštećenja paratiroidnih žlijezda nekim patološkim procesom.

3. Racionalna dijagnostika hipoparatiroidizma

U dijagnostici hipoparatiroidizma prvo se provjerava da li je hipokalcemija stvarna, a zatim se vrši određivanje magnezijuma i kreatinina kako bi se utvrdilo da li je hipokalcemija nastala zbog hipomagnezijemije odnosno postojanja bubrežne insuficijencije. Ako su ovi razlozi isključeni, slijedi određivanje parathormona. Nivo PTH je nedetektibilan u stvarnom hipoparatiroidizmu, posebno njegova intaktna molekula, dok je u pseudohipoparatiroidizmu povišen. Vrijednost neforgenog cAMP-a je niska i povišava se nakon davanja PTH u pravom, a ne reaguje na PTH u pseudohipoparatiroidizmu. Testovi stimulacije lučenja PTH produženom hipokalcemijom (EDTA test) uvedeni su da se utvrdi parcijalni ili latentni hipoparatiroidizam. Njihov značaj opada nakon uvođenja metode određivanja intaktnog PTH. (7)

4. Terapija

Tradicionalni tretman hroničnog hipopatiroidizma uključuje dodatni kalcijum zajedno sa aktivnim metabolitima vitamina D. Prilikom primjene kalcijuma bitno je prepoznati da mnoge formulacije navode težinu ukupne kalcijumove soli, ali kliničari moraju biti svjesni stvarnog sadržaja elementalnog kalcijuma. Na primjer, kalcijum karbonat je 40% kalcijuma, dok je kalcijum glukonat samo 9%. Proizvod koji sadrži 1250 mg kalcijum karbonata ima 500 mg elementalnog kalcijuma.

Normokalcemija se može postići samo primjenom izuzetno velikih doza vitamina D (ergokalciferol ili holekalciferol), doza koji bi vjerovatno uzrokovali hiperkalcemiju kod normalnih pojedinaca. U stvari, pacijenti sa hipoparatiroidizmom normalno odgovaraju na fiziološke doze 1,25-dihidroksivitamina D, ali imaju abnormalni metabolizam vitamina D. Konverzija 25-hidroksivitamina D u 1,25-dihidroksivitamin D je stimulirana sa PTH i nižim količinama fosfata. Pošto pacijenti sa hipoparatiroidizmom imaju nizak nivo PTH i hiperfosfatemiju, proizvodnja aktivnog metabolita vitamina D (1,25-dihidroksivitamin D) je značajno smanjena.

Tokom proteklih godina pacijenti su se liječili visokim dozama vitamina D (ergokalciferol ili holekalciferol), ali trenutna preporuka je liječenje fiziološkim dozama 1,25-dihidroksivitamina D (kalcitriola) zajedno sa dodatnim kalcijumom.

Pacijenti sa hipoparatiroidizmom liječeni kalcijumom i kalcitriolom moraju periodično pratiti kalcijum, fosfor i bubrežnu funkciju. Kada se započne terapija, nivo kalcijuma treba provjeravati svakih nekoliko nedjelja. Kada pacijenti budu na stabilnoj dozi kalcijuma i kalcitriola, frekvencija praćenja može biti svedena na svakih 3-6 mjeseci. Odsustvo PTH smanjuje renalnu tubularnu reapsorbciju kalcijuma. Zbog toga su pacijenti koji su liječeni zbog hipoparatiroidizma u riziku od urolitijaze i drugih kalcifikacija mekog tkiva. U većini slučajeva je dovoljno da spriječi mišićne grčeve, ipak ograničava rizik od ekstraskelentnih kalcifikacija ili bubrežnih kamenčića. Kalcijum u urinu treba periodično mjeriti kako bi se uvjerali da pacijenti ne razvijaju hiperkalciuriju. Izlučivanje kalcijuma u urinu veće od 250 mg / dan treba da upozori ljekara da smanji doze kalcijuma ili vitamina D. Alternativna strategija je dodavanje hidrohlorotiazida radi smanjenja ekskrecije kalcijuma u urinu.

Dok se većina sa hipopatiroidizmom i dalje leči kalcitriolom i kalcijumom, FDA je nedavno odobrila dnevne subkutane injekcije rekombinantnog humanog paratiroidnog hormona (1 do 84) za liječenje odabranih pacijenata čije je uslove teško kontrolisati na

tradicionalniju terapiju. Zamjena paratiroidnim hormonom može smanjiti oralne potrebe kalcijuma i kalcitriola, a u nekima eliminisati potrebu za upotrebom kalcitriola. Prednost zamjene paratiroidnog hormona može biti manja izlučivanje kalcijuma u urinu, fiziološki promet kostiju i poboljšani kvalitet života. Zamena terapije je izuzetno skupa, a ostaje nepoznato da li mogu biti dugoročni štetni efekti. Upotreba paratiroidnog hormona povećava rizik od osteosarkoma kod laboratorijskih životinja, iako u sadašnjem trenutku nema zabilježenog porasta kod ljudi. (8)

5.Zaključak

Hipoparatiroidizam i kvalitet života

Čak i kod adekvatno supstituisanih pacijenata, hipoparatiroidizam (HPT) je povezan sa oštećenjem kvaliteta života. Pretpostavljeno je da postoji povezanost između smanjenog kvaliteta života i nedostatka paratiroidnog hormona (PTH) u centralnom nervnom sistemu. Pozitivni efekti na kvalitet života prijavljeni su prilikom liječenja hipoparatiroidizma sa PTH.

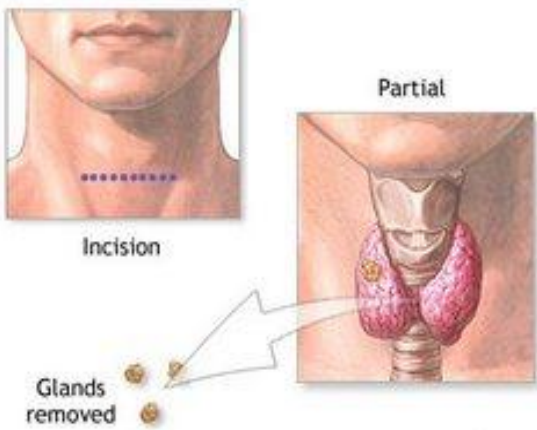
Komorbidnosti povezane sa hipoparatiroidizmom

Uključuju povećan rizik od nefrokalcinoze i neuropsihijatrijskih bolesti. Dodatno, prijavljeni su kardiovaskularni profil rizika i povećana osjetljivost na infekcije. Stopa smrtnosti nije povećana u hipoparatiroidizmu.

Hipoparatiroidizam i nove terapijske strategije

Rekombinantni PTH nije odobren za tretman hipoparatiroidizma u Evropi. Međutim, početkom 2015, FDA je odobrila PTH (1-84). Dnevna subkutana isporuka PTH (1-84) i PTH (1-34) (Teriparatide) se pojavila kao obećavajući terapijski alat. Međutim, njegova upotreba se treba ograničiti na pacijente koji nisu dovoljno kontrolisani standardnim tretmanom koji sadrži aktivni vitamin D i kalcijum. (8, Prilog 2.)

6. Prilog



Prilog 1.



KALCIJUM 600 plus vitamin D, 60 tableta

Šta sadrži?

- Kalcijum u kombinaciji sa vitaminom D koji obezbeđuje bolju iskoristljivost

Kome se i kada preporučuje?

- kod nedovoljnog unosa kalcijuma
- kod nedovoljne mineralizacije kostiju i zuba
- kao prevencija ili dopuna lečenju osteoporoze

Način uzimanja: 1 tableta uveče posle jela.

Prilog 2.

Reference:

1. Koraćević D., Bjelaković G., (2006): „Biohemija”, četvrto, izmijenjeno i dopunjeno izdanje Beograd
2. Fiziologija
3. Leposavović G., (2008): „Patološka fiziologija za student farmacije”, II dopunjeno i izmijenjeno izdanje Beograd
4. Slijepčević D., Vujović S., Nestorović Z. (2002): „Humanka klinička endokrinologija”, Beograda
5. Bojović B. (2015): „Klinička pedijatrijska endokrinologija”, Medicinski fakultet u Podgorici
6. Simões CA., Costa MK., Comerlato LB., Ogusco AA., Araújo Filho V., Dedititis RA., Cernea CR.(2017) :„A Case of "Late" Postsurgical Hypoparathyroidism” dostupno na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28642829>
7. Babić Lj., Borota R., Dujmović F. (2004): „Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije”, VIII prestampano izdanje Novi Sad
8. Sonia K. Hans, Steven N. Levine : „Hypoparathyroidism” 08.10.2017. dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441899/#article-23275.s1>
9. Gamulin S., Marušić M., Kovač Z. i suradnici (2005): „Patofiziologija” šesto objavljeno i izmijenjeno izdanje Zagreb