

# ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

I. Κώστογλου-Αθανασίου<sup>1</sup>, Π. Αθανασίου<sup>2</sup>, Π. Σπυρόπουλος<sup>1</sup>, Φ. Καλδρυμίδης<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Αθηνών Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.

<sup>2</sup>Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας, Αθήνα

<sup>3</sup>Ενδοκρινολογικό Τμήμα Πειραιά Μεταξά

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο υποπαραθυρεοειδισμός είναι μια σποραδική ή κληρονομική διαταραχή, ή οποία επίσης μπορεί να εμφανισθεί μετεγχειρητικά, συνήθως μετά θυρεοειδεκτομή. Στον υποπαραθυρεοειδισμό μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της οστικής πυκνότητας, προοδευτική δυσκαμψία, περιορισμός της κινητικότητας της σπονδυλικής στήλης και ενθεσοπάθεια. Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός είναι ετερογενές σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από βιοχημικά ευρήματα υποπαραθυρεοειδισμού, δηλαδή υπασβεστιαμία και υπερφωσφαταιμία λόγω ελαττωμένης ανταπόκρισης των οργάνων στόχων στην παραθορμόνη (PTH). Οι ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό μπορεί να έχουν ή όχι ένα χαρακτηριστικό σωματότυπο που αναφέρεται ως κληρονομική οστεοδυστροφία Albright. Το σύνδρομο αυτό περιλαμβάνει στρογγυλό προσωπίο, βραχύ ανάστημα, παχυσαρκία, βραχυδακτυλία και ετερότοπη ασβεστοποίηση. Παρατηρείται επίσης βράχυνση των μετακαρπίων, ειδικά του 4ου και 5ου δακτύλου και άλλες σκελετικές διαταραχές. Ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1β συχνά έχουν οστεοπενία ή σκελετικές βλάβες παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό, ακόμη και ινώδη κυστική οστεΐτιδα. Ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1α τυπικά δείχνουν μικρές ή καθόλου ενδείξεις διάχυτης σκελετικής προσβολής. Ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό μπορεί να εμφανίσουν επιπρόσθετες διαταραχές του οστικού μεταβολισμού, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η οστεομαλακία, η ραχίτιδα και η νεφρική οστεοδυστροφία.

**Λέξεις ευρετηρίου:** υποπαραθυρεοειδισμός, ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός, κληρονομική οστεοδυστροφία Albright, οστική πυκνότητα

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος λειτουργικός υποπαραθυρεοειδισμός αναφέρεται σε ομάδα μεταβολικών διαταραχών στις οποίες η υπασβεστιαμία και η υπερφωσφαταιμία παρατηρούνται είτε λόγω ανεπάρκειας των παραθυρεοειδών αδένων να εκκρίνουν επαρκή ποσότητα βιολογικά ενεργού παραθορμόνης (PTH) ή σπανιότερα από την ανικανότητα της PTH να προκαλέσει κατάλληλη βιολογική απάντηση στους ιστούς στόχους. Η συγκέντρωση της PTH στο πλάσμα είναι χαμηλή ή η ορμόνη μπορεί να μην είναι ανιχνεύσιμη σε ασθενείς με αληθή υποπαραθυρεοειδισμό. Κατ' αντίθεση, η συγκέντρωση της PTH στο πλάσμα είναι τυπικά αυξημένη σε ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό και αντανακλούν την αποτυχία των ιστών στόχων να απαντήσουν κατάλληλα στη βιολογική δράση της PTH. Έτσι, ο αληθής υποπαραθυρεοειδισμός διαφέρει ουσιωδώς βιοχημικά από τον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό.

Ο υποπαραθυρεοειδισμός είναι μια σπάνια, σποραδική ή κληρονομική διαταραχή – ιδιοπαθής υποπαραθυρεοειδισμός – ή πιο συχνά μια μετεγχειρητική διαταραχή, συνήθως μετά θυρεοειδεκτομή<sup>1,2</sup>. Λειτουργικός υποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να είναι αποτέλεσμα σοβαρής υπομαγνησιαμίας ή αντίστασης στη δράση της παραθορμόνης. Η υπασβεστιαμία είναι το βιοχημικό χαρακτηριστικό σημείο του λειτουργικού υποπαραθυρεοειδισμού. Ο υποπαραθυρεοειδισμός και ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός έχουν εκδηλώσεις από το σκελετό, το δέρμα, το τριχωτό της κεφαλής και τους όνυχες.

## ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

Οι πρώτες εκδηλώσεις του ιδιοπαθούς υποπαραθυρεοειδισμού είναι οι σπασμοί και η εμφανής ή λανθάνουσα τετανία που συνοδεύονται από τα σημεία Chvostek και

Trousseau. Η εύκολη κόπωση είναι το κύριο σύμπτωμα από τους μυς και σχετίζεται άμεσα με το βαθμό της υπασβεστιαμίας. Το δέρμα είναι τραχύ, ξηρό και λεπιώδες. Έχουν ακόμη περιγραφεί απολεπιστική δερματίτιδα και ψωριασόμορφη δερματίτιδα. Το τρίχωμα της κεφαλής, των μασχαλών και του εφηβίου είναι αραιό.

Εάν ο υποπαραθυρεοειδισμός αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της οδοντοφυΐας προκύπτουν ανωμαλίες στα δόντια που οφείλονται σε διαταραχή της οδοντίνης ουσίας, βραχείες ρίζες στους προγόμφιους και καθυστέρηση της οδοντοφυΐας<sup>3</sup>. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί πάχυνση της lamina dura. Τα δόντια των ασθενών είναι επιρρεπή στην τερηδόνα και ορισμένοι ασθενείς χάνουν τελείως τα δόντια τους. Στον ιδιοπαθή και στο μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό έχει αναφερθεί καταρράκτης του φακού των οφθαλμών που φαίνεται ότι οφείλεται στη χρόνια υπασβεστιαμία. Έχει ακόμη αναφερθεί μυοπάθεια και νευρολογικές διαταραχές του τύπου των εξωπυραμιδικών εκδηλώσεων και παρεγκεφαλιδικής δυσλειτουργίας, διαταραχές της ομιλίας, ψυχώσεις και άνοια<sup>4</sup>.

Ο υποπαραθυρεοειδισμός αντιμετωπίζεται με βιταμίνη D, ή ανάλογα της βιταμίνης D και ασβέστιο. Μέχρι πρόσφατα, θεραπεία υποκατάστασης δεν υφίστατο για τον υποπαραθυρεοειδισμό. Πρόσφατα εισήχθη στη θεραπευτική η συνθετική ανθρώπινη παραθορμόνη. Η συνθετική ανθρώπινη παραθορμόνη χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση του υποπαραθυρεοειδισμού<sup>5</sup>. Βρέθηκε ότι η θεραπεία του υποπαραθυρεοειδισμού με την ανθρώπινη συνθετική παραθορμόνη δεν συσχετιζόταν με αύξηση της απέκκρισης του ασβεστίου με τα ούρα, ενώ η παραδοσιακή θεραπεία με καλσιτριόλη και ασβέστιο συσχετιζόταν με αύξηση του ασβεστίου στα ούρα. Η οστική πυκνότητα στους ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό μετά 3 έτη δε διέφερε μεταξύ της ομάδας που ελάμβανε συνθετική παραθορμόνη και αυτής που ελάμβανε καλσιτριόλη και ασβέστιο.

#### ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ. ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν προοδευτική δυσκαμψία και περιορισμό της κινητικότητας της σπονδυλικής στήλης, των ισχίων και των ώμων. Το βάδισμα και η στάση των ασθενών μπορεί να μοιάζουν με εκείνα της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας. Στον υποπαραθυρεοειδισμό μπορεί επίσης να παρατηρηθεί ενθεσοπάθεια με ασβεστοποιήσεις συνδέσμων και τενόντων<sup>6</sup>. Στις καταφύσεις συνδέσμων και τενόντων παρατηρείται τοπικός αυτό-

ματος πόνος και τοπική ευαισθησία στην πίεση ή πρόκληση πόνου στις ενεργητικές κινήσεις με αντίσταση. Ακόμη, υποπαραθυρεοειδισμός έχει παρατηρηθεί σπανίως σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο<sup>7</sup> και σύνδρομο POEMS<sup>8</sup>. Έχει ακόμη αναφερθεί η σπάνια συνύπαρξη υποπαραθυρεοειδισμού με ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>9</sup>.

Η πιο συχνή σκελετική διαταραχή του υποπαραθυρεοειδισμού είναι η οστεοσκληρυνση, γενικευμένη ή εντοπισμένη. Έχει παρατηρηθεί γενικευμένη και εντοπισμένη αύξηση της οστικής πυκνότητας<sup>10</sup>. Η οστική πυκνότητα είναι αυξημένη σε μετεγχειρητικό μετά θυρεοειδεκτομή υποπαραθυρεοειδισμό όπως και σε ιδιοπαθή υποπαραθυρεοειδισμό<sup>11</sup>. Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Ο βαθμός αύξησης της οστικής πυκνότητας είναι παρόμοιος στον ιδιοπαθή και το μετά θυρεοειδεκτομή υποπαραθυρεοειδισμό. Η περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (ρQCT) έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με απορροφησιμετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DEXA) για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας στο φλοιώδες και σπογγώδες οστόν σε ασθενείς με πρωτοπαθή υποπαραθυρεοειδισμό, ιδιοπαθή ή μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό και σε φυσιολογικά άτομα<sup>12</sup>. Η εκτίμηση της οστικής πυκνότητας με την ρQCT αποκάλυψε ότι το σπογγώδες οστόν διατηρείται στον υποπαραθυρεοειδισμό.

#### ΨΕΥΔΟΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

Με τον όρο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός περιγράφεται ετερογενές σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από βιοχημικά ευρήματα υποπαραθυρεοειδισμού δηλαδή υπασβεστιαμία και υπερφωσφαταιμία λόγω ελαττωμένης ανταπόκρισης των οργάνων στόχων στη βιολογική δράση της PTH<sup>13</sup>. Παρατηρείται αυξημένη έκκριση της παραθορμόνης και υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων.

Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός είναι μια γενετική διαταραχή που μιμείται τις κλινικές εκδηλώσεις του ιδιοπαθούς υποπαραθυρεοειδισμού<sup>14</sup>. Στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό δεν παρατηρείται καντιντίαση. Οι ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό μπορεί να έχουν ή όχι ένα χαρακτηριστικό σωματότυπο που αναφέρεται ως κληρονομική οστεοδυστροφία Albright (Albright's hereditary osteodystrophy). Το σύνδρομο της κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright περιλαμβάνει στρογγυλό προσωπείο, βραχύ ανάστημα, παχυσαρκία, βραχυδακτυλία και ετερότοπη ασβεστοποίηση. Στους ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό και ψευδο-ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό μπορεί να διαπιστωθεί το σημείο της ραχιαίας επιφάνειας της μετα-

καρπιοφαλαγγικής άρθρωσης (knuckle sign). Όταν οι ασθενείς αυτοί σφίγγουν το χέρι τους σε γροθιά ένα βοθρίο εμφανίζεται στο σημείο όπου θα ήταν η ραχιαία επιφάνεια ενός φυσιολογικού τετάρτου μετακαρπίου, υποδηλώνοντας το βραχύ τέταρτο μετακάρπιο. Η διανοητική καθυστέρηση είναι συχνή. Σε μερικούς ασθενείς έχουν διαπιστωθεί στραβισμός, διαταραχές στη γεύση και την όσφρηση.

#### Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1α

Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1α μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω σε δύο φαινομενικά διαφορετικές διαταραχές με βάση σημαντικά κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά: 1) απουσία ή παρουσία κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright, 2) ορμονική αντίσταση που περιορίζεται στην PTH μόνο ή είναι γενικευμένη, 3) ιστική έκφραση της πρωτεΐνης Gsa. Ασθενείς με τον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1α έχουν περίπου 50% ελάττωση της έκφρασης ή δραστηριότητας της πρωτεΐνης Gsa σε μεμβράνες από μεγάλη ποικιλία κυττάρων και ιστών. Η γενικευμένη ανεπάρκεια της πρωτεΐνης Gsa μπορεί να ελαττώνει την ικανότητα της PTH, καθώς και άλλων ορμονών και νευροδιαβιβαστών, να ενεργοποιούν την αδενλική κυκλάση και μπορεί να ευθύνεται για την αντίσταση σε πολλαπλές ορμόνες που τυπικά παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς. Μαζί με την αντίσταση στις ορμόνες, οι ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1α μπορεί να εκφράζουν την περίεργη σύνθεση αναπτυξιακών και σωματικών ελαττωμάτων που συλλογικά αποκαλούνται κληρονομική οστεοδυστροφία Albright<sup>15,16</sup>. Κατ' αντίθεση, ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1β δεν έχουν τα χαρακτηριστικά της κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright, έχουν ορμονική αντίσταση που περιορίζεται στην PTH και έχουν φυσιολογικά επίπεδα πρωτεΐνης Gsa στις κυτταρικές μεμβράνες.

#### Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1β

Ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1 που δεν έχουν τα χαρακτηριστικά της κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright τυπικά δείχνουν ορμονική αντίσταση που περιορίζεται στα όργανα στόχους της PTH και έχουν φυσιολογική Gsa ενεργότητα. Η ποικιλία αυτή του ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού καλείται ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1β. Αν και οι ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1β δεν δείχνουν απάντηση του νεφρογενούς cAMP στην παραθορμόνη, συχνά έχουν οστεοπενία ή σκελετικές βλάβες παρόμοιες με αυτές που παρα-

τηρούνται σε ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό, ακόμη και κυστική ινώδη οστεΐτιδα. Κατ' αντίθεση, ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1α τυπικά δείχνουν μικρές ή και καθόλου ενδείξεις διάχυτης σκελετικής προσβολής. Οστικά κύτταρα σε καλλιέργεια από ένα ασθενή με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1β και κυστική ινώδη οστεΐτιδα έχει δείξει να έχουν φυσιολογική απόκριση της αδενλικής κυκλάσης στην PTH in vitro. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι τουλάχιστον μια ενδοκυτταρική οδός που είναι συνδεδεμένη με τον υποδοχέα της PTH μπορεί να είναι φυσιολογική σε ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1β.

#### Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1γ

Αντίσταση σε πολλαπλές ορμόνες έχει περιγραφεί σε αρκετούς ασθενείς με κληρονομική οστεοδυστροφία Albright που δεν έχουν διαταραχή στις πρωτεΐνες Gs και Gi. Η διαταραχή αυτή ονομάζεται ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1γ. Η φύση της βλάβης στους ασθενείς αυτούς είναι ασαφής, αλλά θα μπορούσε να σχετίζεται με κάποιο άλλο συστατικό του συστήματος υποδοχέας-αδενλική κυκλάση. Εναλλακτικά, οι ασθενείς αυτοί θα μπορούσε να έχουν λειτουργικά ελλείμματα της πρωτεΐνης Gs που δεν καθίστανται εμφανή στους προσδιορισμούς που είναι σήμερα διαθέσιμοι.

#### Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 2

Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 2 είναι η λιγότερο συχνή μορφή του ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού. Η ποικιλία αυτή του ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού είναι τυπικά μια σποραδική διαταραχή, αν και έχει περιγραφεί μια περίπτωση οικογενούς μορφής ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού τύπου 2. Οι ασθενείς δεν έχουν τα χαρακτηριστικά της κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright. Η νεφρική αντίσταση στην PTH στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 2 καθίσταται εμφανής από ελαττωμένη φωσφατουρική απάντηση στη χορήγηση PTH, παρά τη φυσιολογική αύξηση της απέκκρισης του cAMP στα ούρα.

#### Ψευδο-ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός

Ο ψευδο-ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός είναι ο τύπος του ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού με φυσιολογικό ασβέστιο αίματος, συνεπώς οι ασθενείς αυτοί δεν κάνουν τετανικούς σπασμούς. Οι ασθενείς με ψευδο-ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό έχουν τα ίδια σωματικά χαρακτηριστικά

όπως οι ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό. Τα δύο νοσήματα ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός και ψευδο-ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να υπάρχουν στην ίδια οικογένεια γεγονός που δείχνει τη στενή σχέση ανάμεσα στις δύο νόσους. Ακόμη, μητέρες με ψευδο-ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό μπορεί να έχουν τέκνα με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό που να εκδηλώνεται σαν επιμένουσα υπασβεστιαμία ή υπασβεστιαμία κατά τη διάρκεια stress. Και οι δύο καταστάσεις έχουν ομαδοποιηθεί με τον όρο κληρονομική οστεοδυστροφία Albright.

### Ο σωματικός φαινότυπος της κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright

Ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1α ή ψευδο-ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τυπικά δείχνουν το χαρακτηριστικό συνδυασμό αναπτυξιακών διαταραχών που καλείται κληρονομική οστεοδυστροφία Albright, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται το βραχύ ανάστημα, η παχυσαρκία, το στρογγύλο πρόσωπο, η βράχυνση των δακτύλων (βραχυδακτυλία), η υποδόρια οστεοποίηση και η οδοντική υποπλασία. Παρατηρείται σημαντική ποικιλία στην κλινική έκφραση αυτών των χαρακτηριστικών, ακόμη και μεταξύ των προσβεβλημένων μελών της ίδιας οικογένειας και όλα τα χαρακτηριστικά μπορεί να μην παρατηρούνται σε κάθε ασθενή. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να είναι αδύνατο να ανιχνεύσει κανείς χαρακτηριστικά της κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright σε ένα άτομο με ανεπάρκεια της πρωτεΐνης Gs.

Αν και ασθενείς με κληρονομική οστεοδυστροφία Albright μπορεί να είναι φυσιολογικού ύψους και βάρους, περίπου 66% των παιδιών και 80% των ενηλίκων είναι κάτωθεν του 10ου εκατοστημορίου ως προς το ύψος. Αυτό αντανακλά δυσανάλογη βράχυνση των άνω άκρων, καθώς το ολικό άθροισμα της έκτασης των χειρών (arm span) είναι λιγότερο από το ύψος στην πλειονότητα των ασθενών. Η παχυσαρκία είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό της κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright και περίπου 1/3 όλων των ασθενών είναι υπεράνω του 90ου εκατοστημορίου για την ηλικία τους, παρά το βραχύ ανάστημα. Οι ασθενείς με κληρονομική οστεοδυστροφία Albright τυπικά έχουν στρογγύλο πρόσωπο, βραχύ αυχένα και αποπλατυσμένη βάση ρινός. Πολλαπλές άλλες διαταραχές της κεφαλής και του αυχένα έχουν παρατηρηθεί. Οφθαλμικά ευρήματα συμπεριλαμβάνουν στραβισμό, νυσταγμό, ανισομεγέθεις κόρες, διπλωπία, μικροφθαλμία και ποικιλία παθολογικών ευρημάτων στη βυθοσκόπηση που ποικίλουν από παθολογική

υπέρχρωση μέχρι οπτική ατροφία και ατροφία της ωχράς. Η περιφέρεια της κεφαλής είναι υπεράνω του 90ου εκατοστημορίου σε αρκετά παιδιά. Οδοντικές ανωμαλίες είναι συνήθεις σε ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό τύπου 1α και συμπεριλαμβάνουν υποπλασία της οδοντίνης, βραχείες και αποπλατυσμένες ρίζες και καθυστερημένη ή απύουσα ανατολή οδόντων.

Η βραχυδακτυλία είναι το πιο χαρακτηριστικό και αξιόπιστο σημείο της διάγνωσης της κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright και μπορεί να είναι συμμετρική ή ασύμμετρη και συμπεριλαμβάνει το ένα ή αμφότερα τα χέρια και πόδια. Βράχυνση της τελικής φάλαγγας του αντίχειρα είναι η πιο κοινή διαταραχή και αποκαλείται murderer's thumb ή potter's thumb. Η βράχυνση των μετακαρπίων προκαλεί βράχυνση των δακτύλων, ειδικά του 4ου και 5ου δακτύλου. Η βράχυνση των μετακαρπίων μπορεί να αναγνωρίζεται στην φυσική εξέταση σαν εμβάθυνση υπεράνω των άκρων των μετακαρπίων στο χέρι που είναι σε γροθιά και καλείται σημείο Archibald.

Μαζί με τη βραχυδακτυλία, αρκετές άλλες σκελετικές διαταραχές μπορεί να παρατηρούνται στην κληρονομική οστεοδυστροφία Albright. Πολυάριθμες διαταραχές των μακρών οστών έχουν αναφερθεί και σε αυτές συμπεριλαμβάνονται βραχεία ωλένη, κεκαμμένη κερκίδα και παραμορφωμένος αγκώνας. Οι πλέον κοινές διαταραχές του κρανίου είναι η πρόσθια έσω υπερόσωση και το πεπαχυσμένο κρανίο. Έχει αναφερθεί ότι οι σκελετικές διαταραχές της κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright μπορεί να μην είναι εμφανείς μέχρι ένα παιδί να είναι 5 ετών. Η οστική ηλικία είναι προχωρημένη κατά 2-3 έτη στην πλειονότητα των ασθενών. Συμπίεση της σπονδυλικής στήλης έχει αναφερθεί σε αρκετούς ασθενείς με κληρονομική οστεοδυστροφία Albright.

Ασθενείς με κληρονομική οστεοδυστροφία Albright εμφανίζουν ετερότοπη οστεοποίηση των μαλακών ιστών ή του δέρματος που δεν σχετίζεται με διαταραχή των επιπέδων του ασβεστίου ή του φωσφόρου. Η οστεοποίηση του δέρματος και του υποδορίου ιστού μπορεί να είναι το χαρακτηριστικό εμφάνισης της κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright στη βρεφική ή παιδική ηλικία και μπορεί να παρατηρείται ενώ απουσιάζουν η υπασβεστιαμία ή τα άλλα χαρακτηριστικά της κληρονομικής οστεοδυστροφίας Albright.

### ΨΕΥΔΟΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ. ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Θεωρείται γενικά ότι τα οστικά κύτταρα σε ασθενείς

με ψευδοϋποπαραθυροειδισμό τύπου 1 είναι ενδογενώς ανθεκτικά στη δράση της PTH, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί. Στην πραγματικότητα, οστικά κύτταρα σε καλλιέργεια από ασθενή με ψευδοϋποπαραθυροειδισμό τύπου 1 έχει δείξει να αυξάνουν το ενδοκυτταρικό cAMP φυσιολογικά σε απάντηση στην PTH in vitro. Η απόδειξη ότι τα οστικά κύτταρα δεν απαντούν στην PTH συνάγεται σε μεγάλο βαθμό από την παρατήρηση ότι οι ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυροειδισμό τύπου 1 είναι υπασβεστιαϊκοί και ότι η χορήγηση PTH δεν αυξάνει τα επίπεδα του ασβεστίου στο πλάσμα. Ωστόσο, κλινικές, ακτινολογικές και ιστολογικές ενδείξεις αύξησης της οστικής ανακύκλωσης και απασβέστωση έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυροειδισμό τύπου 1. Μερικοί ασθενείς έχουν οστούν που φαίνεται φυσιολογικό ενώ άλλοι έχουν ακτινολογικές ή ιστολογικές ενδείξεις οστικής απορρόφησης. Ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυροειδισμό τύπου 1b συχνά έχουν οστεοπενία ή σκελετικές βλάβες παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με υπερπαραθυροειδισμό, ακόμη και κυστική ινώδη οστεΐτιδα. Κατ' αντίθεση, ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυροειδισμό τύπου 1a τυπικά δίνουν μικρές ή και καθόλου ενδείξεις διάχυτης σκελετικής προσβολής.

Ασθενείς με ψευδοϋποπαραθυροειδισμό μπορεί να εμφανίσουν επιπρόσθετες διαταραχές του οστικού μεταβολισμού, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η οστεομαλακία, η ραχίτιδα, η νεφρική οστεοδυστροφία και η οστεοπενία. Οι σκελετικές αυτές διαταραχές είναι αποτέλεσμα υπερβολικής PTH ή ανεπαρκούς 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

#### ABSTRACT

#### Hypoparathyroidism. Musculoskeletal manifestations

I. Kostoglou-Athanassiou<sup>1</sup>, P. Athanassiou<sup>2</sup>,  
P. Spyropoulos<sup>1</sup>, Ph. Kaldrymides<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Red Cross Hospital, Athens

<sup>2</sup>Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens

<sup>3</sup>Department of Endocrinology, Metaxa Hospital, Piraeus, Greece

Hypoparathyroidism is a sporadic or inherited disorder or a postoperative disorder, which can be observed most commonly after thyroidectomy. In hypoparathyroidism an increase of bone mineral density may be observed, limitation of the mobility of the vertebral column and enthesopathy. Pseudohypoparathyroidism is a heterogenous disorder, characterized by the biochemical

findings of hypoparathyroidism, hypocalcaemia, hyperphosphataemia due to decreased responsiveness to parathyroid hormone (PTH). PTH secretion is increased. Patients with pseudohypoparathyroidism may or may not have a characteristic somatic phenotype described as Albright's hereditary osteodystrophy. This syndrome includes round face, short stature, obesity, brachydactyly and heterotopic ossification. Shortening of the 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> metacarpals and other skeletal abnormalities may be observed. Patients with pseudohypoparathyroidism type 1b often exhibit osteopenia or skeletal manifestations similar to those observed in hyperparathyroidism, even osteitis fibrosa cystica. Patients with pseudohypoparathyroidism 1a typically show little or no evidence of diffuse skeletal involvement. Patients with pseudohypoparathyroidism may show additional abnormalities in bone metabolism, including osteomalacia, rickets and renal osteodystrophy.

**Key words:** hypoparathyroidism, pseudohypoparathyroidism, Albright's hereditary osteodystrophy, bone mineral density

#### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Percival RC, Haregreaves AW, Kanis JA. The mechanism of hypocalcemia following thyroidectomy. *Acta Endocrinol* 1985, 109: 220
2. Lore JM JR. Complications in management of thyroid cancer. *Semin Surg Oncol* 1991, 7: 120
3. Ranggard L. Dental enamel in relation to ionized calcium and parathyroid hormone. Studies of human primary teeth and rat maxillary incisors. *Swed Dent J Suppl* 1994, 101: 1-50
4. Kowdley KV, Coull BM, Orwoll ES. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism. *Am J Med Sci* 1999, 317: 273-277
5. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, Gerber LH, McGarvey C, Cutler GB Jr. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 4214-4220
6. Lockshin MD. Endocrine origins of rheumatic disease. Diagnostic clues to interrelated syndromes. *Postgrad Med* 2002, 111: 87-92
7. Gararian M, Laxer R, Kooh SW, Silverman ED. Hypoparathyroidism associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995, 22: 2156-2158

8. Caberas A, Lado A, Otero A, et al. Hypoparathyroidism in POEMS syndrome. *Lancet* 1996, 347:701-702
9. Salvador G, Sanmarti R, Ros I, Halperin I, Canete JD, Orellana C, Munoz-Gomez J. Idiopathic hypoparathyroidism associated with adult rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1999, 18: 334-336
10. Chevalley T, Rizzoli R. Bone and hormones. Effects of parathyroid hormone on the bone. *Presse Med* 1999, 28: 547-553
11. Chan FK, Tiu SC, Choi KL, Choi CH, Kong AP, Shek CC. Increased bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 3155-3159
12. Chen Q, Kaji H, Iu MF, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, Tsukamoto T, Sugimoto T, Chihara K. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 4655-4658
13. Breslau NA, Moses AM, Pak CYC. Evidence for bone remodeling but lack of calcium mobilization response to parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 57: 638-644
14. Barr GD, Stirling HF, Darling JA. Evolution of pseudohypoparathyroidism: An informative family study. *Arch Dis Child* 1994, 70: 337-338
15. Levine MA, Ahn TG, Klupt SF, et al. Genetic deficiency of the alpha subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs as the molecular basis for Albright hereditary osteodystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85: 617-621
16. Patten JL, Johns DR, Valle D, et al. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med* 1990, 322: 1412-1419

