
Bojan Marković¹, Sanja Klet¹, Mirjana Stojković^{1,2}, Tamara Janić¹,
Biljana Nedeljković Beleslin^{1,2}, Jasmina Cirić^{1, 2}, Milos Zarković^{1, 2}

VREDNOSTI KALCITONINA U PSEUDOHIPOPARATIROIDIZMU

Sažetak: Pseudohipoparatiroidizam tip 1-a je redak endokrinološki poremećaj koji nastaje mutacijom GNAS gena i posledičnom hormonskom rezistencijom na receptorskom nivou tj. aktivnost preko intracelularnog puta Gs alfa subjedinice nije moguća. Rezistencija u smislu hormonske aktivnosti se najčešće odnosi na paratiroidni hormon, ali može i na druge hormone, kao što su: tireostimulišući hormon, gonadotropine (luteinizirajući i folikostimulišući hormoni), rilizing hormon za hormon rasta, i kalcitonin. Prikazan je pacijent kod kog je postavljena dijagnoza pseudohipoparatiroidizma na osnovu fenotpskih karakteristika hereditarne Albrajtove osteodistrofije. Zbog progresivnog pada u intelektualnim funkcijama i izmenjenog ponašanja, neurološkim ispitivanjem dokazane su kalcifikacije centralnog nervnog sistema u sklopu Fahrovog sindroma. U toku hospitalizacije registrovane su više vrednosti tireostimulišućeg hormona i kalcitonina, verovatno kao posledica rezistencije na nivou receptora i njegovog intracelularnog puta. Hiperkalcitoninemija se sporadično javlja u slučajevima sa pseudohipoparatiroidizamom tip 1-a i tp 1-b. Povišene vrednosti kalcitonina treba evaulirati anamnezom, kliničkim pregledom uz morfološka i funkcionalna ispitivanja, obzirom da je visoko specifičan tumor marker medularnog karcinoma štitaste žlezde, ali i nekih neuroendokrinih tumora. Neki autori savetuju biopsiju tankom iglom da bi se rizik od medularnog karcinoma štitaste žlezde sveo na minimum.

Ključne reči: pseudohipoparatiroidizam, kalcitonin, hiperkalcitoninemija, FNB

Uvod:

Pseudohipoparatiroidizam (PHP) je endokrinološki poremećaj, u kom paratiroidni hormon (PTH) ne može da ostvari svoje dejstvo na receptorskom nivou zbog

¹ Bojan Marković, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski Klinički centar Srbije, Odeljenje za bolesti štitaste žlezde

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

mutacije na *GNAS*, *PRKARIA*, *PDE4D*, ili *PDE3A* genu (1, 2, 3). Rezistencija može biti prisutna na nekoliko drugih hormona poput tireostimulišućeg hormona (TSH), gonadotropina (lutenizirajući, LH i folikostimulišući hormoni, FSH), koji svoju aktivnost ostvarju preko intracelularnog puta Gs alfa subjedinice. Postoji nekoliko tipova PHP, među kojima je najčešći tip 1-a. Pacijent može imati klasični fenotipski izgled Albrajtove osteodistrofije (AHO) uz inicijalne hormonsko-elektrolitne abnormalnosti, povećanje koncentracije PTH i fosfata, uz razvoj hipokalcemije. Povišene vrednosti kalcitonina mogu se naći sporadično kod PHP 1-a i PHP 2-b (4).

Prikaz slučaja:

Pacijent CV (tabela 1), hospitalizovan na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u cilju evaluacije stanja. Dijagnoza pseudohipoparatioidizma (PHP 1-a) postavljena je u detinjstvu na osnovu fenotipskih manifestacija Albrajtove hereditarne osteodistrofije, ponavljanih konvulzija (hipokalcemijska tetanija) i biohemijskih nalaza hipokalcemije. Podatak o genetskom testiranju nepoznat. Od tada je na terapiji aktivnom formom vitamina D i preparatima kalcijuma uz optimalno održavanje homeostaze kalcijuma. Sve vreme se dobro oseća, sem kada supstitucionu terapiju ne koristi, a tada mu se tegobe ispoljavaju u vidu grčeva i trnjenja ekstremiteta uz izrazito zamaranje. Na Klinici hospitalizovan 2008. godine, kada je učinjeno kompletno retestiranje kada je registrovan porast TSH uz uredan fT4, u terapiju uvedena supstitucija levotroksinom. Zbog promena u ponašanju uz opadanje intelektualnih funkcija hospitalizovan na Klinici za neurologiju, 2009.g, kada je uočeno na CT-u endokranijuma obostrano u predelu bazalnih ganglija i frontalno masivne kalcifikacije u sklopu Fahrovog sindroma. EEG urednog nalaza. Tokom hospitalizacije na Klinici 2019. godine učinjeno je retestiranje hipotalamusne-hipofizne osovine, praćene su vrednosti kalcijuma i fosfata (tabela 2). Osteodenzitometrija je pokazala normalnu koštanu gustinu (Z score kuka – 0,8, Z score kičme – 0,1). Na radiografiji koštanih struktura obe šake, videne su kraće IV i V metakarpalne kosti, početne degenerativne promene, suženi interfalangealni zglojni prostori, diskretne kalcifikacije mekih tkiva šake u projekciji III i IV prsta. Povremeno ima tegobe u vidu zamaranja, vrtoglavice i grčeva u ekstremitetima koji traju do 1 minut i spontano prođu, gubitak ravnoteže i nestabilnost u hodu. Negira alergiju na lekove. U detinjstvu imao operaciju krajnika i slepog creva. Majka lečila kardiovaskularne bolesti, otac dijabetes melitus sa komplikacijama. Nepušač.

Objektivno na prijemu svestan, orijentisan, nižeg rasta, normalno uhranjen, TT 55,5 kg, TV 158.4 cm, BMI 22.1 kg/m², OS 75 cm, OK 87 cm, afebrilan, u miru eupnoičan, hemodinamski stabilan, acijanotičan, anikteričan, uredno prebojene kože i vidljivih sluznica, uredno hidriran, bez periferne limfadenopatije. Glava kružnog oblika, Valleix-ove tačke, mastoideusi i tragusi palpatorno bolno neosetljivi. Zenice

kružne, izokorične, reaguju na svetlost i akomodaciju. Sluznica usne duplje dobro prokrvljena, vlažna, jezik vlažan, neobložen. Nad karotidnim arterijama nema šuma, vene vrata neupadljive. Štitasta žlezda urednog položaja i veličine, čvršća, bezbolna, pokretna, bez palpabilnih nodusa. Dojke palpatorno b.o, bez izdvajanja tumorske formacija i sekrecije pri ekprimaciji. Auskultatorno normalan disajni šum, bez pratećih patoloških šumova. Srčana radnja ritmična, tonovi jasni, šumova nema, TA 110/70 mmHg, puls 62/min. Abdomen u ravni grudnog koša, mek, palpatorno bolno neosetljiv. Jetra i slezina nisu palpatorno uvećane, bubrežne lože bolno neosetljive na sukusiju, peristaltika čujna. Nema vaskularnih šumova, uočava se sedefasti ožiljak od prethodne operacije. Brahidaktilija četvrtog i petog prsta obe šake. Ekstremiteti pokretni, bez deformiteta, edema i varikoziteta, simetrično očuvanih perifernih pulseva, oskudne maljavosti. Trousseau i Chvostekov znak negativan. EKG: Sin ritam, f 82/min, bez akutnih ST i T promena, QT 400 ms.

Rezultati laboratorijskih analiza ukazuju na urednu KS i negativan zapaljenski sindrom. Nema poremećaja glikoregulacije ni retencije azotnih materija, proteinogram, lipidogram, elektroliti i hepatogram uredni (tabela 2). Tokom ove hospitalizacije zbog viših vrednosti kalcitonina učinjen i kalcijumski test koji je pokazao prekomerni odgovor kalcitonina na stimulaciju (tabela 3). Na ultrasonografiji vrata opisano: Štitasta žlezda je urednog položaja i veličine, srednjeg ehoa, homogene ehostrukture, urednog CD signala, bez fokalnih promena. Nema uvećanih regionalnih LN. Obe submandibularne i parotidne žlezde homogene ehostrukture, bez fokalnih promena. EU TIRADS DL 1 LL 1. Na ultrasonografiji abdomena: Izražen meteorizam kolona. Jetra je urednog položaja i veličine, homogene ehostrukture, bez fokalnih promena. Žučna kesa je presavijena, bez intralum. pat. sadržaja. Žučni vodovi nisu dilatirani. Pankreas i vaskularne strukture prekriveni gasovima. Slezina je urednog UZ nalaza. Oba bubrega urednog položaja, veličine i debljine korteksa. Nema znakova kalkuloze i hidronefroze. U projekciji nadbubrežnih loža ne vide se patološke promene. U abdomenu nema slobodne tečnosti i patoloških LN. Rtg pluća i srca: Ne vide se sigurni znaci infiltracije i konsolidacije u plućnom parenhimu. CF sinusi slobodni. Hemidijafragme uredno konturisanе. Hilusne senke vaskularne uredne veličine. Srčano-sudovna senka u fiziološkim granicama, aorta elongirana. Koštane i mekotkivne strukture u fiziološkim granicama.

Tabela 1. Prikaz kliničkih karakteristika pacijenta

Prikaz slučaja	VC
Godine	37
Telesna masa/težina	TT 55,5 kg, TV 158.4 cm, BMI 22.1
AHO	da

Glavne tegobe	zamaranje, vrtoglavicu, gubitak ravnoteže
Ultrazvuk žlezde	uredan nalaz
Porodična anamneza PHP	ne
Drugi tumori	ne
Kalcifikati CNS	da

Tabela 2. Uporedni prikaz biohemijskih parametara

Hormoni:	2019. godina	2023.godina
TSH	9,26	9,38
fT4	13,7	13,2
ACTH	4,7	7,2
Kortizol	371	309,0
LH	6,42	7,3
FSH	7,1	8,8
PTH	492	245
Vitamin D		96
Kalcitonin	111,2	94
Ca	2,31	2,33
Ca 2+	1,09	1,20
PO4	1,23	1,61

Tabela 3. Kalcitonin u kalcijumskom testu

vremena uzorkovanja/min	1	2	3	4	5
kalcitonin ng/L	187	2480	2381	1993	1337

Diskusija:

U osnovi patogeneze PHP je genska mutacija koda *GNAS*, *PRKARIA*, *PDE4D*, ili *PDE3A*, koji determiniše alfa subjedinicu stimulativnog guanin nukleotid proteina

(G α). Zbog mutacije izmenjena subjedinica G α ne može da ostvari svoju ulogu u signalnom putu G proteinskih receptora zbog čega nastaje hormonska rezistencija na PTH i druge hormone (TSH, GHRH, FSH, LH) ili kalcitonina (5, 6, 7). Postoje nekoliko varijanti ovog entiteta: tip 1-a (PHP 1-a), tip 1-b (PHP 1-b), tip 1-c (PHP 1-c), tip 2 (PHP 2) i pseudopseudohipoparatiroidizam (PPHP) (8, 9, 10). Fenotipske karakteristike PHP 1-a i PHP 1-c su nizak rast, gojaznost, okruglo lice, potkožne osifikacije i brahidaktilija, poznatije kao Albrajtova nasledna osteodistrofija (AHO), (11). Sa druge strane, odsustvo AHO fenotipa i nemogućnost delovanja isključivo na nivou bubrega su tipične za PHP 1-b. Postoji još jedan klinički entitet pseudopseudohipoparatiroidizam, koji ima karakteristike AHO fenotipa, ali bez PTH hormonske rezistencije (12,13).

U osnovi patogeneze PHP 1-a je heterozigotna inaktivirajuća mutacija na majčinom alelu GNAS gena koji sadrži egzone koji kodiraju Gs alfa (14). Uobičajna klinička manifestacija kod pacijenta sa PHP 1-a je povezana sa rezistencijom na mnogobroje hormone, a u biohemijskim nalazima registruje se hipokalcemija, hiperfosfatemija i povišene vrednosti PTH (15). Često se uz rezistenciju na PTH javlja i rezistencija na TSH, koja se može manifestovati u ranom detinjstvu ili kasnije u adolescenciji. Kao posledica ove rezistencije, dolazi do kompenzatornog porasta TSH, dok morfološke abnormalnosti u štitastoj žlezdi i antitiroidna antitela najčešće izostaju (16, 17).

Rezistencija na PTH se može dokazati Ellsworth-Howard testom (osobe sa PHP tip 1-a imaju smanjeno izlučivanje CAMP i fosfata u urinu na primenu egzogenog PTH), što nije neophodno (2, 18). Definitivna dijagnoza se postavlja molekularnim testiranjem genetskog materijala, koji omogućava razlikovanje podtipova PHP (2, 15)

Kalcitonin je peptidni hormon sačinjen od 32 aminokiseline koji proizvode C-ćelije štitaste žlezde i učestvuje u homeostazi kalcijuma. U kliničkoj praksi je poznat kao tumor marker medularnog karcinoma štitaste žlezde (MTK), a svoje dejstvo ostvaruje preko receptora vezanih za G protein (19, 20).

Fiziologija C-ćelija i kalcitonina kod osoba sa PHP 1-a nije dovoljno poznata. Više vrednosti kalcitonina u kalcijumskom testu mogu sugerisati na MTK, ali pažljivom evaluacijom rizik se kod ovih osoba može svesti na minimum. Objasnjenje hiperkalcitoninemije može biti rezistencija na receptorskom nivou vezana za defektnu G alfa subjedinicu, kao i kod ostalih hormona (21). U radu "*Pseudohypoparathyroidism I a and Hypercalcitoninemia*", iz 2001. godine, autori objašnjavaju da intravenski ili endonazalno primenjen CT podiže nivo cAMP kod zdravih osoba, ali ne kod i osoba sa PHP 1-a, što podržava teoriju **nemog odgovora** tj. rezistencije ciljnih tkiva na CT (22, 23). U metabolizmu vitamina D učestvuje PTH i kalcitonin. Na nivou bubrega, neophodno je dejstvo PTH za aktivaciju (hidroksilaciju 1-C atoma) vitamina D. Obzirom na rezistenciju na nivou receptora ta PTH, produkcija aktivnog vitamina D u bubregu je niska. Budući da kalcitonin takođe učestvuje u produkciji vitamina

D interakcijom sa promoterom gena 1-a hidroksilaze, hiperkalcitonemija može biti kompezatorna kao posledica niskih vrednosti 1,25 dihidroksivitamina D (24, 25).

Zaključak:

Povišene vrednosti kalcitonina treba evaluirati s obzirom da je visoko specifičan tumor marker medularnog karcinoma štitaste žlezde, ali i nekih neuroendokrinih tumora. Posebni akcenat potrebno je staviti na ultrazvučni pregled štitaste žlezde uz pregled potencijalno suspektnih limfnih nodusa u regiji vrata. Neki autori savetuju biopsiju tankom iglom (FNB), ukoliko postoji nodus, da bi se rizik od MTK sveo na minimum, čak i profilaktičku tiroidektomiju u slučajevima gde su opisani patološki izmenjeni limfni nodusi. Ukoliko se isključe drugi uzroci hiperkalcitoninemije, mehanizam povišenih vrednosti kalcitonina kod PHP 1-a i dalje ostaje nedovoljno razjašnjen.