

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

**ΣΧΟΛΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΘΕΜΑ:**

**ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ ΑΔΕΝΩΝ ΚΑΙ  
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ**

**“PARATHYROID GLAND DISEASES AND NURSING  
CARE”**

**ΣΠΟΥΔΑΣΤΕΣ:**

**ΡΗΓΑ ΣΟΦΙΑ  
ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΑΝΘΗ**

**ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ :**

**Κα. Δρ. ΚΟΥΡΚΟΥΤΑ ΛΑΜΠΡΙΝΗ**

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2019**

**ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ ΑΔΕΝΩΝ ΚΑΙ  
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ**

**“PARATHYROID GLAND DISEASES AND NURSING  
CARE”**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΚΟΥΡΚΟΥΤΑ ΛΑΜΠΡΙΝΗ

ΚΟΥΚΟΥΡΙΚΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΤΣΑΛΟΓΛΙΔΟΥ ΑΡΕΤΗ

## Περιεχόμενα

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	1
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	2
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΕΙΣ ΑΔΕΝΕΣ: ΓΕΝΙΚΑ</b> .....	4
1.1 Ορισμός και Ανατομία .....	4
1.2 Φυσιολογία .....	4
1.3 Ανωμαλίες των παραθυρεοειδών .....	4
1.4 Παθοφυσιολογία.....	5
1.5 Σύνοψη κεφαλαίου.....	7
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ</b> .....	8
2.1 Ορισμός και Αιτιολογία .....	8
2.2 Φυσιολογία .....	8
2.3 Επιδημιολογία .....	9
2.3.1 Επιδημιολογία υποπαραθυρεοειδισμού στις ΗΠΑ.....	9
2.3.2 Επιδημιολογία υποπαραθυρεοειδισμού στην Ευρώπη.....	10
2.4 Μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός.....	11
2.5 Γενετικός Υποπαραθυρεοειδισμός .....	12
2.5.1 Μορφές συνδρομικού υποπαραθυρεοειδισμού .....	12
2.5.2 Μορφές μη-συνδρομικού υποπαραθυρεοειδισμού.....	15
2.6 Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός (PHP) .....	16
2.7 Σύνοψη κεφαλαίου.....	17
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup> ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ</b> .....	18
3.1 Ορισμός υπερπαραθυρεοειδισμού.....	18
3.2 Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός.....	18
3.2.1 Παθοφυσιολογία .....	18
3.2.2 Αιτιολογία .....	19
3.2.3 Επιδημιολογία .....	19
3.2.4 Συνδρομικές και μη συνδρομικές μορφές πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού .....	23
3.2.5 Σποραδικές μορφές πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού .....	28
3.2.5 Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου .....	29
3.3 Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός .....	29
3.3.1 Αιτιολογία .....	29

3.3.2 Παθοφυσιολογία.....	30
3.3.3 Επιδημιολογία .....	32
3.4 Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός .....	34
3.4.1 Αιτιολογία .....	34
3.4.2 Παθολογία.....	35
3.4.3 Επιδημιολογία .....	35
3.5 Σύνοψη κεφαλαίου.....	37
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4° ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ .....</b>	<b>38</b>
4.1 Ορισμός και αιτιολογία .....	38
4.2 Επιδημιολογία, κλινικά και παθολογοανατομία χαρακτηριστικά .....	38
4.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	39
4.2.2 Ανατομικά χαρακτηριστικά .....	40
4.3 Φαρμακευτική αγωγή ασθενών με καρκίνο των παραθυρεοειδών .....	40
4.4 Χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου των παραθυρεοειδών αδένων .....	41
4.5 Κατηγορίες καρκίνου παραθυρεοειδών .....	42
4.5.1 Ομαλός όγκος στον υπερπαραθυρεοειδισμό .....	43
4.5.2 Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1 .....	44
4.5.3 Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2.....	44
4.5.4 Σποραδικό και μη κεντρικό παραθυρεοειδές καρκίνωμα .....	45
4.6 Καλοήθης και κακοήθης καρκίνος των παραθυρεοειδών .....	46
4.6.1 CDC73 ανάλυση και αποσάθρωση parafimbromin .....	47
4.7 Σύνοψη κεφαλαίου.....	48
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5° ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ ΑΔΕΝΩΝ.....</b>	<b>49</b>
5.1 Νοσηλευτική φροντίδα.....	49
5.2 Νοσηλευτική φροντίδα ασθενών με υπερπαραθυρεοειδισμό.....	51
5.2.1 Προεγχειρητική φροντίδα ασθενούς με υπερπαραθυρεοειδισμό .....	51
5.2.2 Μετεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα ασθενών με υπερπαραθυρεοειδισμό .....	53
5.2.3 Διεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με υπερπαραθυρεοειδισμό .....	54
5.3 Νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με υποπαραθυρεοειδισμό .....	55
5.3.1 Προεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα υποπαραθυρεοειδισμού.....	56

5.3.2 Μετεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με υποπαραθυρεοειδισμό .....	57
5.4 Νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς .....	57
5.4.1 Προεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με παραθυρεοειδές καρκίνωμα .....	57
5.4.2 Διεγχειρητική φροντίδα ασθενούς με παραθυρεοειδές καρκίνωμα .....	58
5.4.3 Μετεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με καρκίνο παραθυρεοειδούς .....	59
5.5 Φαρμακευτική αγωγή .....	60
5.5.1 Φαρμακευτική αγωγή ασθενούς με υπερπαραθυρεοειδισμό.....	60
5.5.2 Φαρμακευτική αγωγή ασθενούς με υποπαραθυρεοειδισμό .....	62
5.5.3 Φαρμακευτική αγωγή ασθενούς με παραθυρεοειδές καρκίνωμα.....	62
5.6 Έλεγχος διατροφής.....	63
5.7 Σύνοψη κεφαλαίου.....	64
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....</b>	<b>66</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>67</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>68</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>69</b>

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι παραθυρεοειδείς αδένες, είναι αδένες μείζονος σημασίας για την ανθρώπινη επιβίωση, καθώς είναι υπεύθυνοι για την αλκαλική εξισορρόπηση του οργανισμού. Είναι υπαίτιοι για την εμφάνιση μίας μεγάλης γκάμας ασθενειών, που επηρεάζουν πολλά όργανα καθώς και τα οστά.

Οι πρώτες έρευνες πάνω στους παραθυρεοειδείς, ξεκίνησαν στην δεκαετία του 1970. Ουσιαστικά όμως, μόνο μετά το 2000 ξεκίνησαν εκτενείς έρευνες πάνω στους παραθυρεοειδείς για την φυσιολογία, την επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία τους. Συγκριτικά με άλλους ανθρώπινους αδένες, οι έρευνες βρίσκονται σε εμβρυικό επίπεδο και οι πληροφορίες και τα δεδομένα είναι περιορισμένα.

Επιπλέον, οι ασθένειες που πλήττουν τους παραθυρεοειδείς αδένες είναι ποικίλες και μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την ζωή ενός πασχόντος. Παρόλο αυτά, υπάρχουν μεγάλες πιθανότητες ίασης από αυτές, καθώς η επιστήμη της υγείας έχει κατορθώσει να ανακαλύψει θεραπευτικές μεθόδους. Συντηρητικές μέθοδοι οι οποίες επιτυγχάνονται με την χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής και χειρουργικές μέθοδοι. Σε αυτές πραγματοποιείται αφαίρεση είτε των ίδιων των παραθυρεοειδών αδένων, είτε συγκεκριμένων κομματιών των αδένων αυτών, είτε ογκιδίων τα οποία συσχετίζονται αποκλειστικά με την ύπαρξη καρκίνου των παραθυρεοειδών. Ο κλάδος της υγείας αξίζει να τονιστεί πως έχει κάνει αλματώδη βήματα στην πρόληψη και την αντιμετώπιση έστω και σε πρώιμο στάδιο του καρκίνου των παραθυρεοειδών αδένων.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νόσοι των παραθυρεοειδών αδένων έχουν δύο κύρια αίτια. Προκαλούνται είτε από μια διεργασία μεταλλάξεων στο ανθρώπινο γονιδίωμα, οι οποίες με τη σειρά τους κληροδοτούνται στους απογόνους, είτε από τραυματισμό των αδένων κατά τη χειρουργική επέμβαση στην περιοχή του λαιμού.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν πολλές πιθανότητες πρόληψης, η οποία κατορθώνεται μετά από μία σειρά εξειδικευμένων εξετάσεων. Με την έγκαιρη πρόληψη αυξάνονται οι πιθανότητες θεραπείας, καθώς δίνεται η δυνατότητα να διαγνωσθεί οποιαδήποτε ύπαρξη γονιδιακής ανωμαλίας ή ανωμαλίας στα επίπεδα αλκαλικών αλάτων στο αίμα.

Ο ρόλος του νοσηλευτή σε όλες αυτές τις διαδικασίες που προαναφέρθηκαν θεωρείται πολύ βασικός, καθώς το νοσηλευτικό προσωπικό συμβάλλει άμεσα στην διεξαγωγή των ειδικών εξετάσεων και στη δημιουργία ενός πλάνου φροντίδας η οποία θα προάγει τόσο την σωματική, όσο και την ψυχική υγεία του ασθενούς. Το πλάνο φροντίδας είναι βασικό κομμάτι της θεραπείας και ακολουθεί διαφορετικό τρόπο διεξαγωγής για κάθε νόσο ξεχωριστά.

Το θέμα της παρούσας πτυχιακής εργασίας, είναι οι παθήσεις των παραθυρεοειδών αδένων καθώς και η νοσηλευτική φροντίδα των ατόμων, τα οποία νοσούν από αυτές. Οι λόγοι που μας παρακίνησαν να επιλέξουμε το θέμα αυτό, είναι καθαρά ερευνητικοί. Οι ασθένειες αυτές αποτελούν βασικό κριτήριο στην ισορροπία του ανθρώπινου οργανισμού, εφόσον μπορούν να αποβούν θανάσιμες όταν βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο. Επιπλέον, το ερευνητικό επίπεδο των νόσων αυτών βρίσκεται σε εμβρυικό στάδιο. Αυτό μας παρακίνησε να ερευνήσουμε σε βάθος τα δεδομένα και τις έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι τώρα στον κλάδο της υγείας, όπου και η δυσκολία αντιμετώπισης των σπάνια εμφανιζόμενων ασθενειών αυτών. Ευελπιστούμε με την πτυχιακή μας εργασία, να υπάρξει η δυνατότητα τόσο της επίλυσης πολλών ερωτημάτων, όσο και της παράθεσης κατανοητών διευκρινήσεων, που αφορούν τους λόγους εμφάνισης των προαναφερθέντων ασθενειών. Παράλληλα θα επιχειρηθεί η επίλυση βασικών ερωτήσεων που σχετίζονται με την ενημέρωση τόσο των ατόμων που ήδη έχουν νοσήσει, όσο και μελλοντικούς ασθενείς, με βασικό άξονα πάντοτε, την πρόληψη. Όσον αφορά τους ήδη πάσχοντες, επικεντρωνόμαστε στην αντιμετώπιση και βελτίωση της συνολικής τους υγείας. Αξίζει να τονισθεί πως ο ρόλος του νοσηλευτή αποτελεί καθοριστικό κομμάτι στο



συνολικό αυτό εγχείρημα, αφού είναι εκείνος που θα εκτελέσει τα βήματα που αφορούν τη πρόληψη και την πρώιμη αντιμετώπιση της νόσου. Ταυτόχρονα θα αναλάβει τη φροντίδα των ήδη κληηρών ατόμων. Τέλος, να σημειωθεί πως το ίδιο το νοσηλευτικό προσωπικό είναι αρμόδιο για τη σωστή ενημέρωση τόσο του οικογενειακού περιγύρου όσο και των ίδιων των ασθενών.

Η παρούσα πτυχιακή εργασία, είναι μια βιβλιογραφική ανασκόπηση και βασίστηκε σε παγκόσμιες ιατρικές και νοσηλευτικές βάσεις δεδομένων, βιβλιογραφιών και διατριβών.

Η εργασία αυτή, θα ακολουθήσει 5 βασικούς άξονες. Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια εισαγωγική αναφορά στους παραθυροειδείς αδένες, την ανατομία και τις λειτουργίες τους. Το δεύτερο κεφάλαιο θα αναφέρεται στην πρώτη μεγάλη ομάδα ασθενειών, τον Υποπαραθυροειδισμό που αποτελείται από πολλές ιδιοπαθείς μορφές και σύνδρομα. Στο τρίτο κεφάλαιο αναφέρεται η κατηγορία ασθενειών που παρουσιάζει την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης, τον Υπερπαραθυροειδισμό. Η κατηγορία αυτή χωρίζεται σε τρεις μικρότερες υποκατηγορίες, τον πρωτοπαθη, δευτεροπαθη και τριτοπαθη Υπερπαραθυροειδισμό. Έπειτα στο τέταρτο κεφάλαιο ακολουθεί η τελευταία κατηγορία παθήσεων που αφορούν το καρκίνωμα των παραθυροειδών αδένων, που είναι η λιγότερο συχνή πάθηση από τις τρεις. Το τελευταίο κεφάλαιο πραγματεύεται το ρόλο του νοσηλευτή και την επιμέρους φροντίδα που είναι αναγκαία σε κάθε μία από τις προαναφερόμενες παθήσεις. Αμφότερα με σκοπό την καλύτερη παροχή φροντίδας και την ταχύτερη ανάρρωση του ασθενούς.

Στο τέλος της παρούσας εργασίας θα καταγραφούν συμπεράσματα από την βιβλιογραφική ανασκόπηση των παθήσεων και της νοσηλευτικής φροντίδας αυτών, καθώς και προτάσεις για την βελτίωση της ενδονοσοκομειακής αντιμετώπισης των πασχόντων.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

### ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΕΙΣ ΑΔΕΝΕΣ: ΓΕΝΙΚΑ

#### 1.1 Ορισμός και Ανατομία

Οι παραθυρεοειδείς αδένες είναι μικροί ωοειδείς ενδοκρινείς αδένες. Συνδέονται άμεσα με τον θυρεοειδή αδένα. Σε έρευνα που διεξήχθη στο American British Cowdray Medical Center, Mexico City, Mexico μετά από 503 αυτοψίες προέκυψε ότι το 84% των ανθρώπων έχουν τέσσερις. Σε άτομα με φυσιολογική ανατομία οι παραθυρεοειδείς βρίσκονται εμπρόσθια του θυρεοειδούς στο κάτω μέρος του λαιμού. Οι δύο εξ αυτών –οι κατώτεροι- βρίσκονται στον κάτω πόλο του θυρεοειδούς και το άλλο ζεύγος –οι ανώτεροι- βρίσκονται στον πάνω πόλο. Οι φυσιολογικές τους διαστάσεις είναι 6mm x 4mm x 2mm και ζυγίζουν μεταξύ 40mg και 60mg. (Akerstrom, G., Malmaeus, J. and Bergstrom, R. 1984 )

#### 1.2 Φυσιολογία

Οι παραθυρεοειδείς αδένες ρυθμίζουν τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα με την παραγωγή της παραθυρεοειδούς ορμόνης (παραθορμόνη) η οποία αυξάνει τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό με τρεις τρόπους. Αρχικά με την άμεση δράση στα οστά, δεύτερον με την άμεση δράση στους νεφρούς και τρίτον προάγει την καλύτερη απορρόφηση ασβεστίου από το λεπτό έντερο. Η έκκριση της παραθορμόνης διεγείρεται από την μείωση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, παράλληλα η παραθορμόνη είναι ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα κάτι που καθιστά του παραθυρεοειδείς απαραίτητους για την ζωή του ανθρώπου. (Shoback D. ,2008)

#### 1.3 Ανωμαλίες των παραθυρεοειδών

Οι ανωμαλίες των παραθυρεοειδών χωρίζονται σε ανατομικές και σε αυτές που επηρεάζουν την φυσιολογία τους. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι εξής :

α) Υπεράριθμοι παραθυρεοειδείς. Σε αυτήν την περίπτωση οι ασθενείς έχουν 5 ή παραπάνω αδένες. Το ποσοστό εμφάνισης είναι 13% επί τον πληθυσμό. β) Έκτοπος παραθυρεοειδικός ιστός. Σε αυτήν την περίπτωση παρατηρείται ανεύρεση αδένων σε περιοχές πλησίον του θυρεοειδούς και συγκεκριμένα στο φαρυγγικό τοίχωμα, στο καρωτιδικό έλυτρο, στο οισοφαγικό τοίχωμα, η περιοχή όπισθεν του οισοφάγου, στον θυρεοειδή, στην περιοχή ανάμεσα στο θυρεοειδή

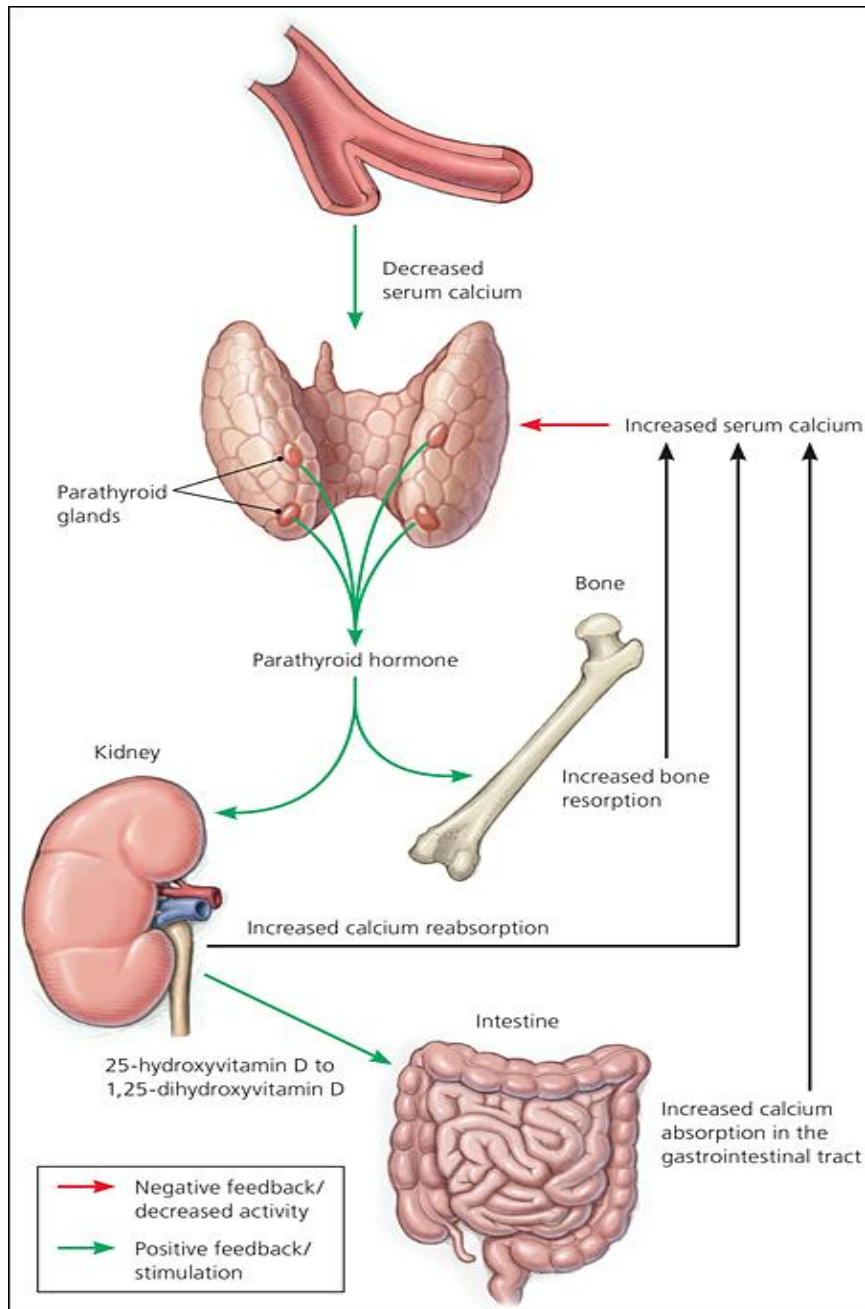
και τον θύμο και στις περισσότερες περιπτώσεις στο μεσοθωράκιο. γ) Παραθυρωμάτωση. Σε αυτήν την περίπτωση παρατηρείται εμφάνιση πολλαπλών όζων καλοήθους παραθυρεοειδικού ιστού που υπερλειτουργεί. δ) Παραθυρεοειδικές κύστες. Οι κύστες είναι συνήθως ασυμπτωματικές και το μέγεθός τους μπορεί να ξεπεράσει τα 10cm. ε) Παραθυρεοειδική απλασία ή υποπλασία ( Σύνδρομο Di George). Η ανωμαλία αυτή χαρακτηρίζεται από απουσία ή υποπλασία του θύμου και των παραθυρεοειδών. Είναι ασυμπτωματική και αν και συνήθως δεν υπάρχουν γενετικοί παράγοντες σε κάποιες περιπτώσεις εμφανίζεται ανωμαλία στο χρωμόσωμα 22. (Suliburk JW, Perrier ND. ,2007, Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ III.1997)

Οι περισσότερες ανωμαλίες έχουν άμεση ή έμμεση σύνδεση με τις τρεις σημαντικότερες ασθένειες των παραθυρεοειδών. Αυτές είναι ο Υποπαραθυρεοειδισμός, ο Υπερπαραθυρεοειδισμός και το καρκίνωμα των παραθυρεοειδών. Στις επόμενες ενότητες θα γίνει εκτενής ανάλυση των τριών αυτών ασθενειών.

#### 1.4 Παθοφυσιολογία

Οι παραθυρεοειδείς αδένες στην φυσιολογική τους κατάσταση έχουν ως βασική λειτουργία την αυστηρή διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα στα φυσιολογικά τους επίπεδα. Οι αδένες είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή και αποθήκευση της παραθορμόνης (PTH).Οι παραθυρεοειδείς αδένες αντιδρούν στα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στον ορό και απελευθερώνουν στην παραθορμόνη. Η PTH δρώντας στους νεφρούς και τα οστά αυξάνει τα επίπεδα ασβεστίου. Αυτό επιτυγχάνεται με την διάσπαση του οστικού ιστού και την απελευθέρωση ασβεστίου στο αίμα. Στους νεφρούς η δράση της έχει ως αποτέλεσμα να μειωθεί το φιλτράρισμα του αίματος από ασβέστιο και διεγείρει την παραγωγή 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D, η οποία με τη σειρά της , διεγείρει την απορρόφηση ασβεστίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα (Εικόνα 1.1) . Η παρατεταμένη υπασβεστιαμία έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη κυτταρική αναπαραγωγή και την αύξηση της μάζας των αδένων. Για την αναστολή απελευθέρωσης της παραθορμόνης , όταν τα επίπεδα ασβεστίου είναι φυσιολογικά , η 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D και το ασβεστίου δρουν ως ανασταλτικοί παράγοντες. Για την επαρκή έκκριση PTH και τη διατήρηση του

ασβεστίου σε φυσιολογικά επίπεδα αρκεί ένας φυσιολογικός παραθυροειδής αδένας. (Stearns M, Cox J.,2010)



Εικόνα 1.1 : Λειτουργία παραθυροειδών αδένων

## 1.5 Σύνοψη κεφαλαίου

Οι παραθυρεοειδείς αδένες είναι μικροί ωοειδείς αδένες που βρίσκονται στην περιοχή του λαιμού. Είναι υπεύθυνοι για την ρύθμιση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα. Αυτό επιτυγχάνεται με την παραγωγή και αποθήκευση της παραθορμόνης (PTH) στους παραθυρεοειδείς. Στην περίπτωση ύπαρξης υψηλών επιπέδων ασβεστίου παράγεται παραθορμόνη που διασπά τον οστικό ιστό και απελευθερώνει ασβέστιο και στην περίπτωση χαμηλών επιπέδων η παραθορμόνη δρα στους νεφρούς διεγείροντας παραγωγή 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D που απορροφά το ασβέστιο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

#### 2.1 Ορισμός και Αιτιολογία

Ο Υποπαραθυρεοειδισμός είναι μία διαταραχή στην οποία παρατηρείται υπασβεστιαϊμία που προκαλείται από την μη επαρκή έκκριση παραθυρεοειδούς ορμόνης. Τα κύρια αίτια εμφάνισης της νόσου είναι είτε γενετικά είτε λόγω βλάβης μετά από χειρουργική επέμβαση ( μετεγχειρητικός Υποπαραθυρεοειδισμός ). Εάν διαρκέσει παραπάνω από έξι μήνες χαρακτηρίζεται ως χρόνιος Υποπαραθυρεοειδισμός και ακολουθείται φαρμακευτική θεραπεία με χορήγηση δραστικών μεταβολιτών της βιταμίνης D. Αντίθετα εάν διαρκέσει λιγότερο από 6 μήνες ονομάζεται παροδικός Υποπαραθυρεοειδισμός.(Hannan FM, Thakker RV.,2013, Thakker RV, Bringham FR, Jüppner H. 2016)

Ο μη χειρουργικός Υποπαραθυρεοειδισμός , μέχρι πρότινος αναφερόταν ως ιδιοπαθής, έχει διάφορες αιτίες που στο μεγαλύτερο μέρος τους είναι γενετικές. Οι γενετικές αιτίες μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες : διαταραχή ανάπτυξης παραθυρεοειδούς, διαταραχές παραθυρεοειδούς λειτουργίας και επίκτητη ζημία στον παραθυρεοειδή. ( Thakker RV, Bringham FR, Jüppner H. 2016)

Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός (PHP) αποτελεί μία σπάνια μορφή υποπαραθυρεοειδισμού όπου παρατηρείται μια διαταραχή στην αντίδραση στην παραθορμόνη που χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και φώσφορου στο αίμα αλλά με αυξημένα επίπεδα PTH. (Levine MA. ,2012)

#### 2.2 Φυσιολογία

Ο Υποπαραθυρεοειδισμός εκδηλώνεται είτε ως μεμονωμένη ασθένεια είτε να σχετίζεται με άλλα σύνδρομα ( συνδρομικός Υποπαραθυρεοειδισμός ). Πριν ξεκινήσει η γενετική διάγνωση πρέπει πάντα να αποκλειστεί η πιθανότητα ύπαρξης λειτουργικού Υποπαραθυρεοειδισμού που προκαλείται από διαταραχές του μαγνησίου. Κατά την διάρκεια αναζήτησης σημείων αυτοανοσίας , μπορεί να βρεθούν σημάδια αυτοάνοσης παθογένεσης της νόσου λόγω της έλλειψης αξιολόγησης των παραθυρεοειδών αντισωμάτων.

Η υπασβεστιαιμία που προκαλείται κατά τον υποπαραθυρεοειδισμό μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις στον οργανισμό. Στο υποπαραθυρεοειδισμό πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν είτε χαμηλά είτε μέτρια επίπεδα ασβεστίου. Δυστυχώς τα συμπτώματα δεν ακολουθούν πάντα τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου. Τα σοβαρότερα συμπτώματα της υπασβεστιαιμίας είναι : παραισθήσεις, σπασμούς στον καρπό, σπασμοί στους βρόγχους και στο λάρυγγα, τέτανος, κρίσεις, αλλαγές στην ψυχική κατάσταση, σημάδια για σύνδρομο Chvostek's ή Trousseau, βραδυκαρδία, λανθασμένη καρδιακή συστολή, αύξηση του QT μεσοδιαστήματος. Όλα αυτά σχετίζονται άμεσα με τα απόλυτα επίπεδα ασβεστίου, τον ρυθμό πτώσης και ποικίλουν ανάλογα με το περιστατικό. Κάθε μία περίπτωση διαφέρει από την επόμενη και πολλές από αυτές είναι ακόμα και ασυμπτωματικές. (Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al, 2011)

## 2.3 Επιδημιολογία

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες υποπαραθυρεοειδισμού, ο μετεγχειρητικός και ο γενετικός. Υπάρχει, όμως, και η περίπτωση αυτοάνοσης εμφάνισης της ασθένειας στους ενήλικες που επηρεάζει τους παραθυρεοειδείς ή γενικά τους ενδοκρινείς αδένες. Άλλα είδη υποπαραθυρεοειδισμού είναι πιο σπάνια εμφανιζόμενα λόγω των σπάνιων διηθητικών διαταραχών όπου οι αδένες επηρεάζονται από μεταστατική νόσο ή υπερφόρτωση σιδήρου ή χαλκού ή από έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Η επιδημιολογία στον υποπαραθυρεοειδισμό έχει γίνει καλύτερα κατανοητή με πολλές μελέτες που ποσοτικοποιούν πτυχές της ασθένειας που δεν παλαιότερα δεν λαμβάνονταν υπόψη.

### 2.3.1 Επιδημιολογία υποπαραθυρεοειδισμού στις ΗΠΑ

Στις περιπτώσεις επίκτητου υποπαραθυρεοειδισμού η κύρια αιτία είναι η χειρουργική επέμβαση στο πρόσθιο τμήμα του λαιμού και συνήθως ευθύνεται για το 75% των περιπτώσεων. Οι αριθμοί που ακολουθούν είναι αποτέλεσμα ερευνών που διεξήχθησαν από τον Οκτώβριο του 2007 έως τον Σεπτέμβριο του 2008 στις ΗΠΑ σε ένα σύνολο 77 εκατομμυρίων από τους οποίους 58.793 ενήλικες ασθενείς διεγνώσθησαν με υποπαραθυρεοειδισμό. Έπειτα διεξήχθη ακόμα μία έρευνα σε 117.342 ασθενείς που επιβλήθηκαν σε εγχείρηση στην περιοχή του λαιμού από τους οποίους 8.901 απέκτησαν υποπαραθυρεοειδισμό σε διάστημα 12 μηνών από την επέμβαση. Δηλαδή περίπου το 7,6% των

χειρουργικών επεμβάσεων είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποπαραθυρεοειδισμού με το 75% αυτών να είναι παροδικό και το 25% να είναι χρόνιο.

Σε μία άλλη έρευνα που διεξήχθη το 2009 στην περιοχή Olmsted County της Minnesota με την χρήση ιατρικών αρχείων με όλες τις διαγνώσεις υποπαραθυρεοειδισμού από το 1945 διαπιστώθηκε ότι το 71% των ασθενών ήταν γυναίκες και ότι οι αιτίες εμφάνισης της νόσου ήταν : στο 78% μετά από επέμβαση στον λαιμό, στο 9% δευτερεύουσες αιτίες, στο 7% από γενετικά αίτια και στο 6% από άγνωστες αιτίες.

Ο παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός εκτιμάται ότι εμφανίζεται στο 25.4-83% των ασθενών παγκοσμίως μετά από χειρουργική επέμβαση. Ο χρόνιος υποπαραθυρεοειδισμός εκτιμάται ότι εμφανίζεται στο 0.12-4.6% των περιστατικών. Ο μη χειρουργικός υποπαραθυρεοειδισμός (γενετικός) δεν έχει διαθέσιμα δεδομένα στις ΗΠΑ καθώς τα περιστατικά με αυτά τα αίτια είναι σπάνια. (Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H., 2013)

### **2.3.2 Επιδημιολογία υποπαραθυρεοειδισμού στην Ευρώπη**

Στην Ευρώπη υπάρχουν ελάχιστα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον υποπαραθυρεοειδισμό. Σε μία έρευνα που διεξήχθη στην Δανία, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από το Εθνικό Μητρώο Ασθενών της Δανίας. Σε αυτήν την μελέτη ελέγχθηκε η θνησιμότητα της νόσου και η συνύπαρξή της με άλλες ασθένειες με κριτήρια την ηλικία και το φύλο. Μελετήθηκε ένα σύνολο 1849 ασθενών με μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό και 180 μη χειρουργικό . Ο εκτιμώμενος επιπολασμός ήταν 22 ανά 100.000 για τον μετεγχειρητικό και 2,3 ανά 100.000 για τον μη χειρουργικό υποπαραθυρεοειδισμό. Στα μετεγχειρητικά περιστατικά οι λόγοι εμφάνισής του έχουν ως εξής: περίπου το 33% το απέκτησε λόγω χειρουργικής επέμβασης για κακοήθους νόσους (κυρίως καρκίνο του θυρεοειδούς), 33% λόγω επέμβασης μη τοξικής βρογχοκήλης, 25% λόγω επέμβασης τοξικής βρογχοκήλης και 10% λόγω επέμβασης για το πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Στην Δανία τα περιστατικά μετεγχειρητικού υποπαραθυρεοειδισμού ανέρχονται στα 0.8 ανά 100.000 ανά χρόνο. (Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. , 2013)

Στην Ουγγαρία η μοναδική εταιρεία ασφάλισης που καλύπτει 10 εκατομμύρια άτομα , ανέλυσε τα δεδομένα της από το 2004 μέχρι το 2013 και



κατέδειξε περίπου 1000 ασθενείς με χρόνια υποπαραθυρεοειδισμό. Την περίοδο εξέτασης των δεδομένων η συχνότητα εμφάνισης αυξήθηκε κατά 60% αλλά η αναλογία γυναικών και αντρών παρέμεινε στο 4:1. Με έναν μέσο όρο 5000 επεμβάσεων το χρόνο, σχετικών με τον θυρεοειδή, ο μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται στο 31% των περιπτώσεων και ως μόνιμη παραθυρεοειδής υπολειτουργία εκτιμάται στο 1,9%. Η συχνότητα εμφάνισης του υποπαραθυρεοειδισμού εκτιμάται ότι θα αυξηθεί έως και 15% μετά από δεύτερη επέμβαση στο λαιμό. Τέλος, η επίπτωση αυτοάνοσου υποπαραθυρεοειδισμού λόγω αυτοάνοσου πολυενδοκρινιοπαθητικού συνδρόμου τύπου 1 στην χώρα της Ουγγαρίας υπολογίζεται σε 1 ανά εκατομμύριο. (Ito Y, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A.,2014)

## 2.4 Μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός

Ο μετεγχειρητικός Υποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να εμφανιστεί ως επιπλοκή μετά από επέμβαση θυρεοειδεκτομής, παραθυρεοειδεκτομής, λεμφαδένα και ανατομή του αυχένα. Συνήθως προκαλείται από την αφαίρεση ή το τραυματισμό των παραθυρεοειδών αδένων κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων στον λαιμό ή συχνότερα από απευθείας βλάβη ή την καταστροφή ή φραγή των περιφερειακών αγγείων των παραθυρεοειδών.

Οι ασθενείς με μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό παρουσιάζουν υπασβεστιαμία, υψηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα και χαμηλά επίπεδα παραθορμόνης ( PTH ) στο πλάσμα. Ο μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός οδηγεί σε υπασβεστιαμία επειδή η συγκέντρωση παραθορμόνης είναι μειωμένη και δεν μπορεί να κινητοποιήσει το ασβέστιο από τα οστά. Επίσης, στα νεφρά τα χαμηλά επίπεδα PTH επιφέρουν χαμηλή απορρόφηση κατιόντων ασβεστίου και μειωμένη έκκριση φωσφάτης στα ούρα και ελαττωμένη ή απύουσα υδροξυλίωση της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D. Αποτέλεσμα της μη επαρκούς 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D είναι η μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. (Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. , 2013)

Οι ασθενείς με μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό παρουσιάζουν τα περισσότερα συμπτώματα της υπασβεστιαμίας που αναφέρθηκαν στο Κεφάλαιο της Φυσιολογίας (2.2). Πιο συγκεκριμένα, εμφανίζεται τέτανος (μία κατάσταση αυτόματης σύσπασης των μυών) ως ένδειξη σοβαρής υπασβεστιαμίας. Άλλη ένδειξη εμφανούς τετάνου είναι το παραισθητικό μυρμηγκιασμα στα δάχτυλα και

στο στόμα. Όλοι οι αυτόματοι σπασμοί είναι ιδιαίτερα επίπονοι και ο πιο επικίνδυνος είναι ο λαρυγγικός σπασμός. Ασθενείς με υπασβεστιαιμία επίσης παρουσιάζουν εστιακές ή και γενικές κρίσεις. Άλλα συμπτώματα που περιλαμβάνονται είναι ψευδοόγκοι εγκεφάλου, papilledema (οίδημα οπτικού δίσκου λόγω ενδροκράνιας πίεσης), σύγχυση, αδυναμία, οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο (διαταραχή της ψυχικής λειτουργίας).

Στα περισσότερα περιστατικά εμφανίζεται από μερικές εβδομάδες μέχρι έναν μήνα μετά την εγχείρηση. Ο μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός θεωρείται μόνιμος άμα ο παραθυρεοειδής αδένας δεν έχει επανέλθει έως έξι μήνες μετά την εγχείρηση. Ο παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός είναι πολύ συχνός μετά από μία εγχείρηση στην περιοχή του λαιμού, καθώς οι παραθυρεοειδείς αδένες ορίζονται ως «ζαλισμένοι» από την επέμβαση. Ο χρόνιος μερικός υποπαραθυρεοειδισμός είναι λιγότερο συχνός και ο χρόνιος ολικός υποπαραθυρεοειδισμός είναι αρκετά σπάνια περίπτωση. (Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L., 2014)

## 2.5 Γενετικός Υποπαραθυρεοειδισμός

Οι γενετικές μορφές του υποπαραθυρεοειδισμού εμφανίζονται ως μέρος των συνδρόμων διαταραχών με την μορφή μη συνδρομικής απομονωμένης ενδοκρinoπάθειας, που ορίζεται ως ιδιοπαθής υποπαραθυρεοειδισμός.

### 2.5.1 Μορφές συνδρομικού υποπαραθυρεοειδισμού

Μερικές από τις μορφές του υποπαραθυρεοειδισμού που εμφανίζονται σε σύνδρομο είναι οι εξής :

- i. Αυτοάνοσο πολλαδενικό σύνδρομο τύπου 1 στο οποίο ο υποπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται με καντιντίαση και νόσο του Addison. Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο του αυτοάνοσου ρυθμιστή 1 (AIRE1) που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση μιας πρωτεΐνης 545 αμινοξέων που μεσολαβεί στη δραστικότητα του E3 ενζύμου που δημιουργείται από της ουβικουιλίνη λιγάση (ubiquitin ligase), το οποίο εξαλείφει τα συγκεκριμένα T-κύτταρα του θύμου.
- ii. Στο σύνδρομο DiGeorge (DGS) ο υποπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται με ανοσοανεπάρκεια που οφείλεται σε απλασία του θύμου, συγγενής καρδιακή ανωμαλία και δυσμορφίες των αυτιών της μύτης και του

- στόματος. Το DGS διαχωρίζεται σε τύπου 1 και τύπου 2 (DGS1 και DGS2). Το DGS1 προκαλείται από ανωμαλίες του T-Box 1 (TBX1) γονιδίου, που είναι ένα παράγοντας μεταγραφής του DNA σε RNA δένοντας τις αλληλουχίες DNA μεταξύ τους. Αντίθετα το DGS2 συνήθως προκαλείται από μεταλλάξεις του nebulin (NEBL) γονιδίου.
- iii. Κολόβωμα-καρδιακή ανωμαλία-χοανική ατρησία-καθυστέρηση-ανωμαλία στα γενετικά όργανα και στα αυτιά (coloboma-heart anomaly-choanal atresia-retardation-genital-ear anomalies (CHARGE syndrome). Το σύνδρομο αυτό στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων της τύπου 7 πρωτεΐνης, ελικάσης του τομέα χρωμοσωμάτων που είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία δεσμών DNA (CHD7). Η CHD7 είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που ενώνεται σε ισχυρότερα στοιχεία του καρυοπλάσματος. Σε πιο σπάνιες περιπτώσεις, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ανωμαλίες που εμπλέκεται η σεμαφορίνη 3E (SEMA3E) , που ελέγχει την θέση των κυττάρων κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη.
  - iv. Ανωμαλία HDR (hypoparathyroidism-deafness-renal dysplasia) που περιλαμβάνει υποπαραθυρεοειδισμό, κώφωση και νεφρική δυσπλασία στην οποία εμφανίζεται υποπαραθυρεοειδισμός με αισθητικονευρική απώλεια της ακοής, νεφρικές κύστες και ανεπάρκεια. Η HDR προκαλείται από μεταλλάξεις της πρωτεΐνης GATA3 ,που ανήκει στην οικογένεια GATA (Guanine-Adenine-Thymine-Adenine δηλαδή Γουανίνη-Αδενίνη-Θυμίνη-Αδενίνη), και είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας δακτυλίου ψευδαργύρου.
  - v. Σύνδρομο Kenny-Caffey, στο οποίο ο υποπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται μαζί με χαμηλό ύψος, οστεοσκλήρυνση, πάχυνση του φλοιού των μακριών οστών, καθυστερημένη συρραφή της ινιακής πηγής, ασβέστωση των βασικών γαγγλίων, νανοφθαλμία και υπεροπία. Το σύνδρομο αυτό χωρίζεται σε πρώτου και δεύτερου τύπου. Και 2 τύπου προκαλούνται από μεταλλάξεις της πρωτεΐνης TBCE που είναι εξειδικευμένη για τις τουμπουλίνες (tubulin) και παράλληλα και μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη FAM111A (Family with Sequence Similarity 111 Member A) που είναι μέλος της οικογένειας των 111 πρωτεϊνών.

- vi. Σύνδρομο Barakat, στο οποίο ο υποπαραθυρεοειδισμός συνυπάρχει με νευρική κώφωση και μία νέφρωση με ανοχή στα στεροειδή που οδηγεί σε χρόνια νεφρική δυσλειτουργία.
- vii. Στο σύνδρομο Bartter τύπου 5 η υπασβεστιαμία συνοδεύεται από υποκαλιαιμική οξείδωση, νεφρική απόρριψη αλάτων που μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση, υπερρεναιμικό υπεραλδοστερονισμό, αυξημένη απέκκριση ουσιών προσταγλανδίνης και των μεταβολιτών της, υπερασβεστιουρία και νεφροσακκινία. Το σύνδρομο αυτό οφείλεται μεταλλάξεις του υποδοχέα ανίχνευσης ασβεστίου (CaSR).
- viii. Στο σύνδρομο Dubowitz ο υποπαραθυρεοειδισμός συνυπάρχει με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, μικρό ανάστημα, μικροκεφαλία, διανοητική καθυστέρηση, έκζεμα, φίμωση του βλεφάρου, πτώση και μικρογναθία.
- ix. Σύνδρομο Kearns-Sayre (KSS), στο οποίο ο υποπαραθυρεοειδισμός συνυπάρχει με προηγμένη εξωτερική οφθαλμοπληγία, πυώδης αμφιβληστροειδοπάθεια, μυοκαρδιοπάθεια, βραδυκαρδία και αισθητικονευρική απώλεια της ακοής.
- x. Σύνδρομο MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) δηλαδή, μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση και επεισόδια που μοιάζουν με εγκεφαλικά. Στο σύνδρομο MELAS ο υποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να συνυπάρξει με σακχαρώδη διαβήτη.
- xi. Το σύνδρομο MTPDS (mitochondrial trifunctional protein deficiency syndrome), δηλαδή το σύνδρομο έλλειψης μιτοχονδριακής τριλειτουργικής πρωτεΐνης. Το σύνδρομο MTPDS είναι μία διαταραχή οξείδωσης των λιπαρών οξέων όπου ο υποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με περιφερειακή αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια και διατατική καρδιομυοπάθεια.

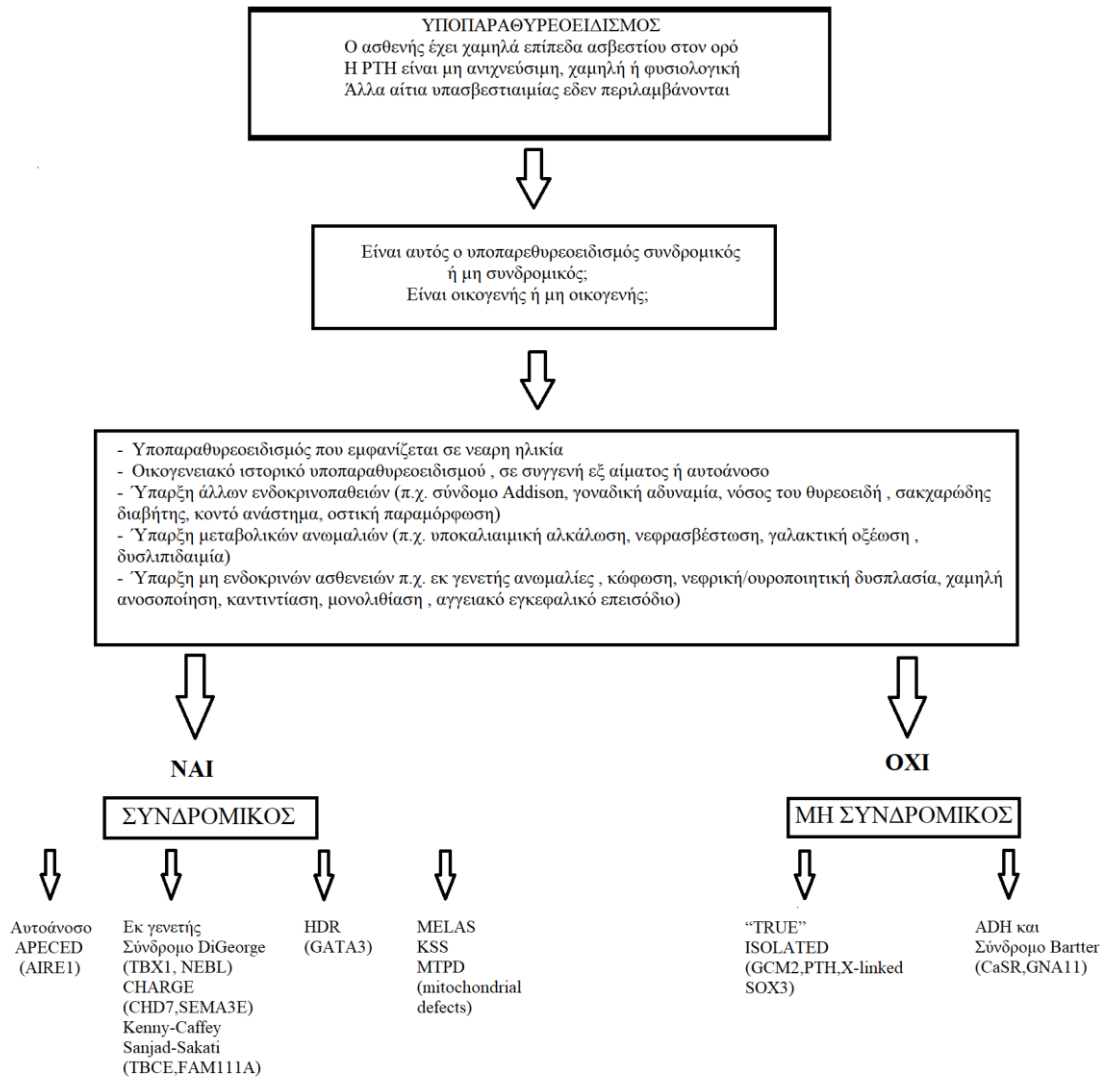
Τα σύνδρομα KSS, MELAS, MRPDS, οφείλονται σε μιτοχονδριακές μεταλλάξεις και διαγραφές. Οι γενετικές ανωμαλίες που προκαλούν τα σύνδρομα Barakat και Dubowitz, και άλλες συγγενικές μορφές συνδρομικού υποπαραθυρεοειδισμού, που μπορεί να συνδέονται με λεμφαδένωμα, νευρική κώφωση, καθυστερημένη ανάπτυξη, νεφροπάθεια, πρόπτωση της μητροειδούς βαλβίδας ή μικρό μέγεθος των δαχτυλικών φαλάγγων (brachytelephalangy), δεν

έχουν διερευνηθεί ακόμα. (Grigorieva IV, Thakker RV. ,2011, Ogata T, Niihori T, Tanaka N, et al. ,2014, Naiki M, Ochi N, Kato YS, et al.,2014, Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, Zackai EH, Sullivan KE 2009)

### 2.5.2 Μορφές μη-συνδρομικού υποπαραθυρεοειδισμού

Εκτός από τις συνδρομικές μορφές γενετικού υποπαραθυρεοειδισμού, που αναφέραμε μέχρι στιγμής, υπάρχουν και οι μορφές που δεν ανήκουν σε σύνδρομα. Σε αυτές τι μορφές ο υποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να κληρονομηθεί ως αυτοσωματικός κυριάρχων, αυτοσωματικός, υπολειπόμενος και υπολειπόμενες διαταραχές που σχετίζονται με το γυναικείο χρωμόσωμα X.

Οι κληρονομικές μεταλλάξεις και διαταραχές αφορούν : την ολική έλλειψη νευρογλοιακών κυττάρων τύπου 2 (GCM2) που είναι ένας ειδικός μεταγραφικός παράγοντας των παραθυρεοειδών, διαταραχές του CaSR (υποδοχέας ανίχνευσης ασβεστίου), διαταραχές στην α-υπομονάδα G11 της πρωτεΐνης GNA11, διαταραχές στην παραθορμόνη, το SOX3(SRY related HMG box με το SRY να είναι ένα γονίδιο που εμπλέκεται στο καθορισμό του φύλου) που είναι ένα μεταγραφικός παράγοντας υψηλής κινητικότητας. Οι μεταλλάξεις της CaSR που οδηγούν στην διαφοροποίηση των λειτουργιών της, μπορεί να προκαλέσουν αυτοσωματική κυριαρχική υπασβεσταιμία τύπου 1 (ADH1). Σε αυτή την διαταραχή οι ασθενείς έχουν συνήθως φυσιολογικά επίπεδα παραθορμόνης στο αίμα και υπομαγνησισαιμία. Η θεραπευτική αγωγή με βιταμίνη D ή με τους ενεργούς μεταβολίτες της , για τη θεραπεία την υπασβεσταιμίας , μπορεί να οδηγήσει σε εμφανή υπερκαλιουρία , νεφροκαλσίνωση , νεφρολιθίαση και νεφρική ανεπάρκεια. Παρεμφερής μεταλλάξεις των λειτουργειών της GNA11 λόγω μετάλλαξης μπορεί να οδηγήσουν σε ADH2 (autosomal dominant hypocalcaemia type 2) που μοιάζει με την ADH1 . Στην εικόνα που ακολουθεί παραθέτονται συνοπτικά τα σύνδρομα του υποπαραθυρεοειδισμού που αναφέραμε στο 2.4.1 και οι μη συνδρομικές διαταραχές του 2.4.2 ,καθώς, και η διαδικασία διαχώρισής τους. (Li D, Opas EE, Tuluc F, et al.,2014, Hannan FM, Nesbit MA, Zhang C, et al.,2012)



Εικόνα 2.1 : Διαχώριση μορφών Υποπαρεθυρεοειδισμού

## 2.6 Ψευδοϋποπαρεθυρεοειδισμός (PHP)

Το σήμα κατατεθέν του ψευδοϋποπαρεθυρεοειδισμού είναι η αντίσταση στην παραθορμόνη (PTH) και τα αίτια του ποικίλουν. Γενικά ο PHP χαρακτηρίζεται από υπασβεστιαμία, υπερφωσφαταιμία και αυξημένα επίπεδα PTH στο αίμα. Ο Ψευδοϋποπαρεθυρεοειδισμός έχει το PHP τύπο 1α (PHP1A) γνωστό και ως μεταλλάξεις GNAS (το σύμπλεγμα GNAS βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20q13 που επηρεάζουν τα εξόνια 1-13, 1β (PHP1B) γνωστό και ως GNAS με ανωμαλίες στην μεθυλίωση, τύπο 2 (PHP2), την ακροσύσταση τύπου I και τύπου II, όπου παρουσιάζονται μεταλλάξεις στην ρυθμιστική υπομονάδα της πρωτεϊνικής κινάσης A και της φωσφοδιεστεράσης (PDE4D) αντίστοιχα, με την

τύπου I να παρουσιάζει κοινά στοιχεία με την PHP2. Τέλος υπάρχει και ο PHP τύπου 1γ (PHP1C) όπου εμφανίζονται μεταλλάξεις GNAS που επηρεάζουν το εξόνιο 13 και είναι μία παραλλαγή του PHP1A.

Στους ασθενείς με Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό, η υπασβεστιαμία μπορεί να αντιμετωπιστεί πιο άμεσα με συμπληρώματα ασβεστίου και ενεργής βιταμίνης D εν αντιθέσει με τους ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό καθώς διατρέχουν μικρότερο ρίσκο ανάπτυξης υπερασβεστιουρίας. Έτσι μπορούν να χορηγηθούν ασβέστιο και 1,25(OH)<sub>2</sub> βιταμίνη D σε δόσεις ικανές να επαναφέρουν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα στα φυσιολογικά του, εφόσον τα επίπεδα παραθορμόνης παραμένουν σε φυσιολογικά ή ελάχιστα ανεβασμένα επίπεδα. Σε περίπτωση που τα επίπεδα παραθορμόνης δεν επανέλθουν στα φυσιολογικά, το αποτέλεσμα είναι σταθερά αυξανούσα οστική μάζα και μπορεί να οδηγήσει σε τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

Η διάγνωση των υπασβεστιακών διαταραχών έχει προοδεύσει από την εμφάνιση βελτιωμένων αναλύσεων PTH καθώς και την ταυτοποίηση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για πολλές από αυτές τις διαταραχές. (Akin L, Kurtoğlu S, Yıldız A, Akin MA, Kendirici M. ,(2010), Richard N, Abeguillé G, Coudray N, et al. ,( 2012), Molinaro A, Tiosano D, Takatani R, et al. ,2015, Sanchez J, Perera E, Jan de Beur S, et al.,2011)

## 2.7 Σύνοψη κεφαλαίου

Ο υποπαραθυρεοειδισμός αποτελεί μία από τις κύριες ασθένειες των παραθυρεοειδών. Η κύρια κλινική εμφάνιση της νόσου είναι η υπασβεστιαμία που οφείλεται λόγω μη επαρκούς έκκρισης παραθορμόνης. Χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες: τον χειρουργικό (αυτόν που οφείλεται σε λάθος κατά την διάρκεια χειρουργικής επέμβασης), τον μη χειρουργικό και τον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό. Στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται ο χειρουργικός, ενώ οι άλλες 2 περιπτώσεις εμφανίζονται είτε μόνοι τους είτε ως κομμάτι άλλων συνδρόμων και οφείλονται συνήθως σε γενετικούς παράγοντες.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

#### 3.1 Ορισμός υπερπαραθυρεοειδισμού

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός είναι αποτέλεσμα της υπερλειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων. Ανάλογα με την αλλαγή που υφίσταται ο αδένας και το αποτέλεσμα της αλλαγής στην έκκριση παραθορμόνης προκύπτουν οι τρεις κατηγορίες υπερπαραθυρεοειδισμού. Ο πρωτοπαθής και ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός προκαλείται από μία ενδογενή ανώμαλη αλλαγή που επηρεάζει την έκκριση της παραθορμόνης. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι αποτέλεσμα μιας εξωγενούς ανώμαλης αλλαγής που επηρεάζει την ομοιόσταση του ασβεστίου και διεγείρει την παραγωγή παραθορμόνης.

#### 3.2 Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (PHPT) είναι μία συνηθισμένη διαταραχή όπου η παραθορμόνη (PTH) εκκρίνεται σε υπερβολικό βαθμό από έναν ή περισσότερους από τους τέσσερις αδένες. Ο PHPT σχετίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις με την υπερασβεστιαμία, αλλά υπάρχουν και μερικές περιπτώσεις υπερπαραθυρεοειδισμού με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου. Οι πιο πιθανή αιτία εμφάνισης PHPT είναι το αδένωμα και μετά ακολουθούν οι γενετικοί παράγοντες. Υπάρχουν μορφές και σύνδρομα PHPT που είναι ασυμπτωματικά και άλλα που φέρουν συμπτώματα και θα αναφερθούν εκτενώς παρακάτω. (Cope O, 1966, Pallan S, Rahman MO, Khan AA.,2012)

##### 3.2.1 Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία του υπερπαραθυρεοειδισμού σχετίζεται με την απώλεια του ελέγχου της ομοιόστασης της παραθορμόνης που έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση παραθορμόνης από αυτόνομα κύτταρα ή αυξημένο πολλαπλασιασμό παραθυρεοειδικών κυττάρων με το κάθε ένα κύτταρο να παράγει φυσιολογικές ποσότητες παραθορμόνης. Για την μείωση των επιπέδων παραθορμόνης στο αίμα ο οργανισμός αυξάνει την συγκέντρωση ασβεστίου. Το ασβέστιο λειτουργεί κατασταλτικά και μειώνει τα επίπεδα PTH στο αίμα. Όλο αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση ασβεστίου στο αίμα και την υπερασβεστιαμία. Η διάγνωση του PHPT γίνεται πλέον με βιοχημικούς



ελέγχους, όπου η ύπαρξη υπερασβεστιαϊκής ταυτόχρονα με σταθερά αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης επιβεβαιώνει την πάθηση του ασθενούς από ΡΗΡΤ. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου σε διαδοχικούς βιοχημικούς ελέγχους μπορεί τα επίπεδα ασβεστίου να βρίσκονται και σε φυσιολογικές στάθμες για κάποια διαστήματα, αλλά η επαναλαμβανόμενη εμφάνιση υπερασβεστιαϊκής είναι επίσης ένας συμβατό εύρημα για την επιβεβαίωση της ΡΗΡΤ. Τα επίπεδα ΡΤΗ που φέρει ένας ασθενής με ΡΗΡΤ είναι τα 20 pg/ml. (Brown EM, 1978)

### 3.2.2 Αιτιολογία

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% είναι σποραδικός και το κύριο αίτιο εμφάνισής του σε ποσοστό 85 με 90% είναι το καλοήθες αδένωμα. Με ποσοστό 5 με 10% ακολουθεί η πιθανότητα να σχετίζονται περισσότεροι από έναν αδένες και να υπάρχουν είτε πολλαπλά αδενώματα είτε υπερπλασία και των τεσσάρων παραθυρεοειδών αδένων. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, λιγότερο από το 1% των περιστατικών, το αίτιο είναι το παραθυρεοειδικό καρκίνωμα. Η αιτιολογία του ΡΗΡΤ παραμένει δυσνόητη σε πολλά περιστατικά. Μερικές αιτίες που παρουσιάστηκαν σε κάποια περιστατικά είναι η ακτινοβολία στον λαιμό στην παιδική ηλικία, έκθεση σε πυρηνικό συμβάν στην ενήλικη ηλικία και η μακροχρόνια θεραπεία με λίθιο (εν αντιθέσει με το βραχυχρόνια θεραπεία που μπορεί να προξενήσει δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό). (Marcocci C, Cetani F, 2011, Arnold A, Levine A, 2015)

### 3.2.3 Επιδημιολογία

Έρευνες με σκοπό την ανάλυση και καταγραφή των δεδομένων του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού ξεκίνησαν από τις Η.Π.Α. την δεκαετία του 1930 και μέσα στις επόμενες 5 δεκαετίες αναπτύχθηκαν επίσης και σε κάποιες άλλες ηπείρους. Η σύγκριση των δεδομένων ανάμεσα στα δεδομένα της κάθε ηπείρου και χώρας έχει ατελή αποτελέσματα λόγω έλλειψης δεδομένων-πληροφοριών και δημογραφικών προβλημάτων. Παρακάτω θα παραθέτονται τα αποτελέσματα ερευνών που έλαβαν χώρα σε κάθε μία ήπειρο. (Core O, 1966, Pallan S, Rahman MO, Khan AA., 2012)

#### i. Βόρεια Αμερική

Ο πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται κυρίως ως μία

ασυμπτωματική διαταραχή. Στην βάση δεδομένων του Kaiser Permanente Health Care της Καλιφόρνια , Η.Π.Α. , παρουσιάστηκε σημαντική αύξηση στον αριθμό των περιστατικών ΡΗΡΤ ανάμεσα σε αμερικανούς πολίτες Αφρικανικής καταγωγής με 92 στις 100.000 γυναίκες ,δηλαδή 0,0092%, και 46 στους 100.000 άνδρες , δηλαδή 0,0046% ,ενώ στους Καυκάσιους Αμερικάνους υπήρξε ποσοστό εμφάνισης στις γυναίκες 81 στις 100,000, δηλαδή 0,0081%, και στους άνδρες 29 στους 100.000 , δηλαδή 0.0029%. Οι άλλες φυλές παρουσίασαν μικρότερα ποσοστά εμφάνισης. Στους αμερικανούς πολίτες Ασιατικής καταγωγής παρουσιάστηκαν 52 στις 100.000 γυναίκες, δηλαδή 0,0052%, και στους άνδρες 28 στους 100.000 , δηλαδή 0.0028%. Στους ισπανόφωνους αμερικανούς πολίτες εμφανίστηκε σε 49 στις 100.000 γυναίκες, δηλαδή 0.0049%, και 17 στους 100.000 άνδρες, δηλαδή 0.0017%. Κατά την διάρκεια αυτής την 15ετής έρευνας από το Kaiser Permanente Health Care τριπλασιάστηκαν τα περιστατικά εμφάνισης του ΡΗΡΤ, κάτι που μπορεί να οφείλετε στην καλύτερη καταγραφή δεδομένων με το πέρασ των χρόνων. Σε μία άλλη έρευνα που έλαβε μέρος στις Η.Π.Α. βρέθηκε ότι το ποσοστό εμφάνισης στο συνολικό πληθυσμό είναι 0.86%. Τέλος σε μία έρευνα του Canadian Multicenter Osteoporosis πάνω στον ΡΗΡΤ με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και στον ΡΗΡΤ με υπερασβεστιαϊμία, βρέθηκε ότι για τον μεν πρώτο υπήρχε ποσοστό εμφάνισης 3.3% και για τον δεύτερο 1.4% αντίστοιχα. (Yeh MW, et al,2013)

## ii. Ευρώπη

Στην Ευρώπη ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός επίσης αναγνωρίζεται ως μία ασυμπτωματική διαταραχή. Σε έρευνα που διεξήχθη στην Σουηδία τα ποσοστά εμφάνισης του ΡΗΡΤ στις γυναίκες ήταν 1,6% και στους άντρες 1,3%. Στην Δανία το ποσοστό εμφάνισης αυξήθηκε στο μεσοδιάστημα από το 1999 έως το 2010, που μάλλον οφείλεται στην αύξηση της καταγραφής. Τέλος σε μία δεκαετή έρευνα που διεξήχθη στο Tayside της Σκωτίας, συμμετείχαν 2709 ασθενείς ηλικίας 20 χρονών και άνω που είχαν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου. Από το σύνολο το 70,8% των γυναικών εμφάνισαν ΡΗΡΤ. Το υψηλό ποσοστό εμφάνισης στις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες οφείλεται στην προδιάθεση εμφάνισης της νόσου αναλογικά με την ηλικία της γυναίκας. Τα ποσοστά εμφάνισης του ΡΗΡΤ από 1,82 περιστατικά στους 1000 ανθρώπους το 1997 εκτοξεύθηκε στα 6,72 στους 1000 ανθρώπους το 2006.

(Abood A, Vestergaard P.,2013,Palmer M,Jakobsson S,Akerstrom G, Ljunghall S. ,1988)

### iii. Λατινική Αμερική

Σε μία μικρή έρευνα που διεξήχθη στην Αργεντινή, σε ένα δείγμα 124 ασθενών, το 47% αυτών παρουσίασε την ασυμπτωματική μορφή της νόσου, εν αντιθέσει με το 25% που εμφάνισε εμφανή σκελετικά προβλήματα. Περίπου το 44% είχαν πέτρες στα νεφρά παράλληλα με την έρευνα. Σε μία έρευνα που έλαβε μέρος στην Βραζιλία και συμμετείχαν 312 ενήλικες, με 6 ασθενείς να παρουσιάζουν ΡΗΡΤ με υπερασβεστιαμία και 8 ασθενής ΡΗΡΤ με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου. 1 από τους 6 ασθενείς από την πρώτη κατηγορία και 4 από την δεύτερη είχαν φυσιολογικά επίπεδα παραθορμόνης. Με το εξοπλισμό που χρησιμοποιήθηκε βρέθηκε ότι το 64% των ασθενών με ΡΗΡΤ με υπερασβεστιαμία και το 93% των ασθενών με ΡΗΡΤ με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου διαγνώστηκαν με ασυμπτωματικό υπερπαραθυρεοειδισμό. (Bandeira F, Griz L, Caldas G, Bandeira C, Freese E. ,2006, Spivacow FR, Martinez C, Polonsky A. ,2010, Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. ,2009)

### iv. Ασία

Στην Ασία δεν έχουν διεξαχθεί επιδημιολογικές έρευνες σχετικά με τον ΡΗΡΤ και ακόμα και τώρα οι ασθενείς με ΡΗΡΤ χαρακτηρίζονται από οργανικές ενδείξεις και υψηλά επίπεδα ασβεστίου. Στην τριαντακονταπενταετή περίοδο ανάμεσα στο 1958 και 1993, το 97% των περιστατικών ΡΗΡΤ στην Κίνα εμφάνιζε πέτρες στα νεφρά, κλασικές σκελετικές κακώσεις και άλλα χαρακτηριστικά συμπτωματικού ΡΗΡΤ. Παρόλα αυτά στα τελευταία 5-10 χρόνια έχει αρχίσει να αναγνωρίζεται και η ασυμπτωματική μορφή του. Πρόσφατα σε μία μελέτη 249 ασθενών ,σε κλινική στην Κίνα, που τους είχε γίνει διάγνωση και θεραπεία για ΡΗΡΤ την περίοδο 2000-2010 συγκρίθηκαν με αμερικανούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι κινέζοι ασθενείς εμφάνιζαν τα συμπτώματα σε μικρότερη ηλικία (μέσος όρος ηλικίας 51,3 έτη), σε αντίθεση με τους αμερικάνους ασθενείς (μέσος όρος 66,4 έτη). Επίσης το ποσοστό εμφάνισης στις γυναίκες προς τους άντρες ήταν πολύ μικρότερο στην Κίνα συγκριτικά με τις Η.Π.Α, 2,07 προς 1 στην Κίνα ενώ 4,5 προς 1 στις Η.Π.Α. Το 60% των κινέζων ασθενών παρουσίασε κλασικά συμπτώματα του ΡΗΡΤ, συμπεριλαμβανομένου υπερβολική δίψα και πολυουρία σε ποσοστό

79,7%, πέτρες στα νεφρά σε ποσοστό 78,4%, πόνο στα οστά σε ποσοστό 69,9% και εξάντληση σε ποσοστό 62,8%. Παρόλα αυτά τα ποσοστά εμφάνισης ασυμπτωματικών ασθενών αυξάνονται ραγδαία. Στην ίδια έρευνα, από το 2000 μέχρι το 2006 η συχνότητα εμφάνισης άγγιζε το 20% ενώ από το 2007 έως το 2010 πλησίασε το 50%. Αυτή η απότομη αύξηση είναι αποτέλεσμα την αλλαγής στην συχνότητα και διαθεσιμότητα των τακτικών ελέγχων επιπέδων ασβεστίου στο αίμα και της τυχαίας ανακάλυψης των παραθυρεοειδών αδένων στον υπέρηχο λαιμού. Μία έρευνα στο Hong Kong στην Κίνα, έδειξε σταθερή αύξηση των ποσοστών ασυμπτωματικού ΡΗΡΤ από 5% την περίοδο 1973 έως 1982, στο 39% την περίοδο 1983 έως 1992 και 59% την περίοδο 1993 έως 2002. (Lo CY, et al,2004, Pradeep PV, Jayashree B, Mishra A, Mishra SK.,2011, Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. ,2000, Liu JM, et al.,2013)

Παρόλο που στην Κίνα έχει υπάρξει εξέλιξη στο θέμα του ασυμπτωματικού ΡΗΡΤ, στις υπόλοιπες ασιατικές χώρες, όπως η Ινδία, το Πακιστάν, το Ιράν, η Σαουδική Αραβία και η Ταϊλάνδη, συνεχίζουν να μην αναφέρουν περιστατικά ασυμπτωματικού ΡΗΡΤ, με το ποσοστό εμφάνισης να είναι μόνο 0-2,2% σε όλα τα περιστατικά. Σε μία έρευνα στην Ινδία την περίοδο 1990 έως 2010 , 28 περιστατικά αναγνωρίστηκαν με ασυμπτωματικό ΡΗΡΤ από το 1990 έως το 1999, ενώ 174 περιστατικά από το 2000 έως το 2010 (συνολικά 202 περιστατικά σε όλη την περίοδο της έρευνας) . Στο σύνολο αυτών των περιστατικών, το 70,3% των ασθενών ήταν γυναίκες. Στο σύνολο των 202 αυτών ασθενών το 99,1% εμφάνισαν συμπτώματα νεφρικού και σκελετικού τύπου. (Gopal RA, et al,2010, Malabu UH, Founda MA.,2007, Prasarttong-Osoth P, Wathanaoran P. Imruetaicharoenchoke W, Rojananin S.,2012, Hamidi S, Soltani A, Hedayat A, Kamalian N. ,2006 , Biyabani SR, Talati J.,1999)

#### v. Αφρική

Στην Αφρική οι πληροφορίες για τον ΡΗΡΤ είναι περιορισμένες. Μία μικρή ανάλυση με 28 ασθενείς με ΡΗΡΤ στο νοσοκομείο του Durban μεταξύ 2003 και 2009 έδειξε ότι ο ΡΗΡΤ ήταν συμπτωματικός. (Paruk IM, Esterhuizen TM, Maharaj S, Pirie FJ, Motala AA.,2013)

#### vi. Αυστραλία

Σε μία πρόσφατη έρευνα στην Αυστραλία που πήραν μέρος 561 ασθενείς με

PHPT και παρακολουθήθηκαν μέχρι και 30 χρόνια, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν αυξημένα συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. (Clifton-Bligh PB, et al.,2015)

### 3.2.4 Συνδρομικές και μη συνδρομικές μορφές πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να είναι κομμάτι κληρονομικών ενδοκρινών συνδρόμων όπως η πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία τύπου 1 (multiple endocrine neoplasia type 1 – MEN1), MEN2A, MEN4 (που μοιάζει με την τύπου 1 όσο αναφορά τους όγκους αλλά χωρίς την γενετική μετάλλαξη που υπάρχει στο τύπο 1), κληρονομικό υπερπαραθυρεοειδισμό (λέγεται και σύνδρομο όγκου της κάτω γνάθου), οικογενής απομονωμένος υπερπαραθυρεοειδισμός, οικογενής υπασβεστιουρία με υπερασβεστιαίμια (Familial Hypocalciuric Hypercalcaemia- FHH) και νεογνικός σοβαρός υπερπαραθυρεοειδισμός. Στην συνέχεια θα παρατεθούν αναλυτικά οι μορφές και οι μεταλλάξεις που τις προκαλούν (Πίνακας 3.1) .

#### Συνδρομικές μορφές Πρωτοπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού

##### i. Πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία τύπου 1 (MEN1)

Η MEN1 παρουσιάζει ένα κυρίαρχο αυτοσωματικό μοτίβο κληρονόμησης (ένας γονέας επαρκεί για να μεταδώσει το γονίδιο). Η γενετική βάση που είναι υπεύθυνη για την προδιάθεση ανάπτυξης όγκων είναι μια γενετική μετάλλαξη στο MEN1 (πρωτεΐνη κωδικοποίησης που είναι υπεύθυνη για τον έλεγχο της έκφρασης των γονιδίων). Πάνω από 1.000 μεταλλάξεις έχουν ταχτοποιηθεί στο 80% της οικογένειας των MEN1. Οι μεταλλάξεις είναι διασκορπισμένες σε όλες τις περιοχές του γονιδίου και δεν υπάρχουν πιο ευαίσθητες περιοχές συγκριτικά με άλλες. Οι περισσότερες μεταλλάξεις έχουν σαν αποτέλεσμα την μείωση ή την ολική απουσία την μενίνης. Οι ασθενείς με MEN1 συνήθως κληρονομούν την γενετική μετάλλαξη που προκαλεί μη ενεργοποίηση του γονιδίου από κάποιον πάσχων γονέα, αλλά σχεδόν το 10% παρουσιάζει την μετάλλαξη για πρώτη φορά χωρίς κάποια κληρονόμηση από γονέα . Μία αποκτηθείς σωματική μη

ενεργοποίηση του ενός αντίγραφου MEN1 σε ένα κύτταρο παραθυροειδή οδηγεί στην απουσία λειτουργικής μενίνης και συμβάλει στην κλωνική προέλευση παραθυροειδικών όγκων αλλά και άλλων όγκων στον ασθενή. Η μενίνη αποτελεί μία πρωτεΐνη αποτελούμενη από 610 αμινοξέα που αντιδρά με διάφορες μεταγραφικές πρωτεΐνες αλλά και ρυθμιστικούς παράγοντες σχετικά με τον κύκλο ζωής των κυττάρων και άλλες σκελετικές πρωτεΐνες. Τα γονίδια που μπορεί να έχουν υποστεί μετάλλαξη είναι τα εξής : CDK1A (αναστολέας της μεταγραφής της εξαρτώμενης κινάσης 1A, CDK2B και CDKN2C). (Chandrasekharappa SC, et al. 1997 , Belar O, et al. ,2012,Gracanin A, Dreijerink KM, van der Luijt RB, Lips CJ, Hoppener JW. ,2009)

ii. Πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία τύπου 2A (MEN2A)

Η κληρονόμηση του MEN2A είναι κυρίαρχη αυτοσωματική και προκαλείται από μεταλλάξεις στο πρωτοογκογονίδιο RET (ένα υποδοχέας τυροσίνης κινάσης) που παίζει ρόλο στον έλεγχο της ανάπτυξης και διαφοροποίησης των ιστών. Μία συγκεκριμένη μετάλλαξη στο κωδικόνιο 634 σχετίζεται πολύ με την ανάπτυξη του ΡΗΡΤ. Το 10 με 25% των πασχόντων από MEN2A αναπτύσσουν παραθυροειδείς όγκους και περίπου στο 50% αυτών δεν εμφανίζει υπερασβεστιαμία. (Wohllk N, et al. ,2010)

iii. Πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία τύπου 4 (MEN4)

Στην MEN4 υπάρχει εμφάνιση νευροενδοκρινών όγκων με φάσμα που μοιάζει αυτό των MEN1 και MEN2. Η κύρια διαφορά με τους προηγούμενους τύπους είναι η μετάλλαξη σε διαφορετικό γονίδιο και συγκεκριμένα μία ετερόζυγη γενετική μετάλλαξη στο γονίδιο CDKN1B αλλά και η πιθανότητα ύπαρξης όγκων που σπανίζουν στο MEN1 όπως όγκους στον θυροειδή και τα επινεφρίδια αλλά και όγκους εντελώς άσχετους με το MEN1 όπως γοναδικούς όγκους (όγκους στους όρχεις στους άντρες και όγκους στις ωοθήκες στις γυναίκες) και όγκους στα νεφρά. (Pellegata NS, et al. ,2006, Thakker RV. 2015)

iv. Κληρονομικός Πρωτοπαθής Υπερπαραθυροειδισμός – Σύνδρομο όγκου στην κάτω γνάθο

Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε μεταλλάξεις στο CDC73. Είναι μία αυτοσωμική διαταραχή που περιλαμβάνει όγκους στους

παραθυρεοειδείς αδένες με συχνότητα εμφάνισης καρκινώματος των παραθυρεοειδών με ποσοστό 15% , ινιακή οστεοποίηση , βλάβες στην άνω γνάθο και πιο σπάνια βλάβες στα νεφρά και στην μήτρα. Το γονίδιο CDC73 λειτουργεί ως ογκοκαταστολέας που κωδικοποιεί την παραφιβρομίνη. (Carpten JD, et al. ,2002, Howell VM, et al. ,2003)

#### Μη Συνδρομικές μορφές Πρωτοπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού

##### i. Οικογενής απομονωμένος ΡΗΡΤ

Αυτή η μορφή πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού ανήκει στις οικογενείς μορφές αλλά δεν φέρει καμία παρόμοια ένδειξη συνδρομικού ΡΗΡΤ κάτι που δείχνει ότι δεν υπάρχει ολοκληρωμένη διεισδυτικότητα (συχνότητα εμφάνισης του κληρονομικού χαρακτήρα , φαινότυπος, σε άτομα που έχουν κληρονομήσει το κυρίαρχο γονίδιο). Συνήθως σε αυτή η μορφή ΡΗΡΤ είναι γενετικά ετερογενής (ο φαινότυπος είναι αποτέλεσμα πολλών συνδυασμών γονιδίων και όχι κάποιου συγκεκριμένου) αλλά σε ένα μικρό ποσοστό περιστατικών εμφανίστηκαν μεταλλάξεις στα MEN1, CDC73, CASR και στο CDKN1B. (Cetani F., Pardi E., Ambrogini E., Lemmi M., Borsari S., Cianferotti L., Marcocci C. 2006)

##### ii. Οικογενής Υποασβεστιουρία με Υπερασβεστιαϊμία (FHH) και Νεογνικός ΡΗΡΤ

Και οι 2 αυτές σοβαρές διαταραχές είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο CASR που το καθιστούν ανενεργό. Ο φαινότυπος του FHH είναι γενετικά ετερογενής και 3 παραλλαγές έχουν ταυτοποιηθεί. Στα περισσότερα περιστατικά ο FHH προκαλείται από μεταλλάξεις στο CASR στη χρωμοσωματική περιοχή 3q13.3 έως 3q21.1 και ονομάζεται FHH τύπου 1 . Οι μεταλλάξεις είναι διασκορπισμένες σε όλο το μήκος του γονιδίου αλλά οι πιο κυρίαρχες είναι αυτές που ανήκουν στις περιοχές που επηρεάζουν εξωκυτταρικούς και διαμεμβρανικούς τομείς. Περίπου το 30% των πασχόντων από FHH τύπου 1 δεν παρουσιάζουν κάποια μετάλλαξη στο CASR. Έρευνες που πραγματοποιήθηκαν πάνω στο FHH ανακάλυψαν άλλους 2 τύπους της διαταραχής που σχετίζονται με το χρωμόσωμα 19. Στον FHH τύπου 2 υπάρχει μετάλλαξη στον υποτομέα της G πρωτεΐνης GNA11 ενώ στον FHH τύπου 3 παρουσιάζεται μετάλλαξη στους προσαρμογείς του πρωτεϊνικού συμπλέγματος

υποτομέων 2σ 1 (AP2S1). Ο νεογνικός σοβαρός ΡΗΡΤ προκαλείται όταν κληρονομηθούν 2 ανώμαλα αλληλόμορφα γονίδια CASR είτε που σε ομόζυγη κατάσταση είτε σε ετερόζυγη.

Ο φαινότυπος του γονιδίου CASR εκφράζεται είτε στα παραθυρεοειδή κύτταρα είτε στα κύτταρα του παχέος ανιόντος βρόγχου του νεφρικού σωλήνα. Σε περίπτωση μείωσης ή ολικής έλλειψης των λειτουργιών του CASR προκαλείται προβληματική αναχαίτιση του ασβεστίου από την παραγόμενη παραθορμόνη στα παραθυρεοειδικά κύτταρα και μειωμένη έκκριση ασβεστίου ανεξάρτητα από τα επίπεδα συγκέντρωσης ασβεστίου στο νεφρό. (Howell VM, et al. ,2003,Nesbit MA, et al. 2013)



Διαταραχή	Γονίδιο Μετάλλαξης	Θέση γονίδιο στα χρωμοσώματα	Τρόπος κληρονόμησης
Συνδρομικές μορφές ΡΗΡΤ			
MEN1	MEN1	11q13.1	Αυτοσωματικός κυρίαρχος
MEN2A	RET	10q11.21	Αυτοσωματικός κυρίαρχος
MEN4	CDKN1B	12p13.1	Αυτοσωματικός κυρίαρχος
Σύνδρομο όγκου κάτω γνάθου	CDC73 (γνωστό και ως HRPT2 )	1q31.2	Αυτοσωματικός κυρίαρχος
Μη συνδρομικές μορφές ΡΗΡΤ			
Οικογενής απομονωμένος ΡΗΡΤ	MEN1, CDC73, CASR (δεν είναι γνωστό το ακριβές γονίδιο)	11q13.1, 1q31.2, και 3q13.3-q21.1	Αυτοσωματικός κυρίαρχος
FHH τύπου 1	CASR	3q13.3-q21.1	Αυτοσωματικός κυρίαρχος
FHH τύπου 2	GNA11	19q13.3	Αυτοσωματικός κυρίαρχος
FHH τύπου 3	AP2S1	19q13.32	Αυτοσωματικός κυρίαρχος
Νεογνικός ΡΗΡΤ	CASR	3q13.3-q21.1	Αυτοσωματικός υπολειπόμενος

Πίνακας 3. 2 : συνδρομικές και μη συνδρομικές μορφές του ΡΗΡΤ

### 3.2.5 Σποραδικές μορφές πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού

#### Αδένωμα παραθυρεοειδούς

Το αδένωμα του παραθυρεοειδούς είναι αποτέλεσμα υπερβολικής έκφρασης της κυκλίνης D1 , που κωδικοποιείται από το CCND1 , και μεταλλάξεων του MEN1. Συγκεκριμένα γίνεται μία περικεντρομερική αναστροφή που προκαλεί αναδιανομή στο DNA του CCND1 σε DNA ειδικό για όγκους και ευθύνεται για την μεταγραφική ενεργοποίηση και υπερβολικής έκφρασης της κυκλίνης D1. Η κυκλίνη D1 παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του κύκλου ζωής των κυττάρων. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η ανωμαλία αυτή εμφανίζεται περίπου στο 8% των περιστατικών σποραδικού παραθυρεοειδικού αδενώματος παρόλο που περίπου στο 20 με 40% των περιπτώσεων έχει γίνει αναφορά της υπερβολικής έκφρασης της CCND1. Επίσης στο 12 με 35% των σποραδικών αδενωμάτων του παραθυρεοειδούς έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις των αλληλόμορφων γονιδίων MEN1 που τα καθιστούν ανενεργά. Σε λιγότερες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί μεταλλάξεις στα γονίδια CDC73, CDKN1B και AIP. (Arnold A, et al. ,1989,Cetani F, et al. ,2007, Costa-Guda J, Marinoni I, Molatore S, Pellegata NS, Arnold A. ,2011)

#### Καρκίνωμα των Παραθυρεοειδών

Για το καρκίνωμα των παραθυρεοειδών έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες έρευνες σχετικά με την αιτία που το προκαλεί και την διάγνωση του. Από τα περιστατικά που έχουν ερευνηθεί έχει προκύψει ότι στο 70% των περιστατικών το γονίδιο CDC73 έχει υποστεί μετάλλαξη. Στο 33% των περιπτώσεων οι μεταλλάξεις ήταν κληρονομικές κάτι που δείχνει ότι τα σποραδικά καρκινώματα μπορεί να σχετίζονται με το Σύνδρομο Όγκων της κάτω γνάθου ή κάποια άλλη παραλλαγή αντί για σποραδικούς όγκους. Μια πρόσφατη έρευνα που ανέλυσε όλο το γονιδίωμα 22 ασθενών που έπασχαν από καρκίνωμα των παραθυρεοειδών, βρέθηκαν γενετικές μεταλλάξεις στους 4 εξ αυτών , δηλαδή σε ποσοστό 18%. Γίνονται συνεχείς μελέτες για τα αίτια του καρκινώματος με πολλές να καταλήγουν σε μεταλλάξεις στο MEN1 και 2 πρόσφατες έρευνες να αναφέρουν πιθανή εμπλοκή του microRna-296 ως καινοτόμο ογκοκατασταλτικό γονίδιο στο καρκίνωμα των παραθυρεοειδών. (Cetani F, et al. ,2004, Shattuck TM, et al. ,2003)

### **3.2.5 Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου**

Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή, σε αυτήν την μορφή ΡΗΡΤ ο ασθενής φέρει φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου. Αυτό τον κατέστησε δύσκολο στην αναγνώριση και την διάγνωση την προηγούμενη χιλιετία αλλά ακόμα και τώρα σε χώρες την Αφρικής και της Ασίας. Πλέον τα ποσοστά εμφάνισής του έχουν ανέβει καθώς ανιχνεύεται στους ασθενείς με έλεγχο της μεταλλικής πυκνότητας των οστών (Mineral Bone Density – ΜΒD). Για να καταλήξει η διάγνωση στον ΡΗΡΤ με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. (Eastell R, et al. ,2014, Bilezikian JP, et al. ,2014)

### **3.3 Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός**

Ο δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός είναι αποτέλεσμα του Χρόνιου Συνδρόμου Ασθένειας του νεφρού (Chronic Kidney Disease – CKD) που προκαλεί έλλειψη βιταμίνης D, υπασβεστιαϊμία και υπερφωσφαταιμία. Δεν αποτελεί αυτοτελή διαταραχή αλλά μέρος του CDK συνδρόμου. Συγκεκριμένα το CKD σύνδρομο αποτελείται από 5 στάδια. Ο SHPT ξεκινάει να εμφανίζεται μετά το 3<sup>ο</sup> στάδιο και φτάνει στην τελική του κατάσταση στο 5<sup>ο</sup> και τελικά στάδιο του CKD.

#### **3.3.1 Αιτιολογία**

Όσο το CDK σύνδρομο προχωράει και ο ρυθμός νεφρικού καθαρισμού του αίματος μειώνεται, η συσσώρευση φωσφορικών αλάτων αρχίζει να αυξάνεται λόγω της υπολειτουργίας των νεφρών. Η 1,25-διϋδρόξυ βιταμίνη D (1,25D) που παράγεται στο υπόλοιπο νεφρό μειώνεται και αναστέλλεται η νεφρική δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης από την ανάπτυξη του ινοβλαστικού παράγοντα 23 (FGF-23) και άλλοι ουρικοί παράγοντες που οδηγούν σε έλλειψη 1,25D. Η συσσώρευση φωσφορικών αλάτων και η ανεπάρκεια 1,25D προκαλούν υπασβεστιαϊμία και διεγείρουν την έκκριση παραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Η ταυτόχρονη έκκριση παραθορμόνης με την υπασβεστιαϊμία αποτελούν τον δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμό (SHPT) . Στους ασθενείς με CKD, η υπασβεστιαϊμία και η έλλειψη 1,25D προκαλούν έκκριση ΡΤΗ και υπερπλασία των αδένων. Στην συνέχεια αυτά προκαλούν μη ισορροπημένη αναδιαμόρφωση των οστών, ασβεστοποίηση των αγγείων και των

μαλακών ιστών και αυξάνεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων που οδηγούν στον θάνατο. (Rodriguez M., Nemeth E., Martin D. ,2005, Aladren Regidor M.J. ,2009, Zheng C.M.,Zheng J.Q.,Wu C.C.,Lu C.L.,Shyu J.F.,Yung-Ho H.,Wu M.Y.,Chiu I.J.,Wang Y.H.,Lin Y.F.,et al. 2016)

Με την πάροδο του CKD συνδρόμου, η υπασβεστιαίμια, η έλλειψη 1,25D και η 25-υδροξιβιταμίνη D (25D), χειροτερεύουν και υπάρχει μία γενική αύξηση των παραθυρεοειδών κυττάρων με φυσιολογική λοβιακή δομή, που ονομάζεται διαχυτική υπερπλασία. Όσο προχωράμε στα τελικά στάδια του CKD ο SHPT γίνεται πιο σοβαρός και οι αδένες μεγαλώνουν υπερβολικά και εμφανίζουν οζιδιακά μορφώματα, που λέγεται οζιδιακή υπερπλασία. Στο προχωρημένο στάδιο του SHPT τα μεμονωμένα πολλά οζίδια μπορεί να ενωθούν σε ένα μεγάλο οζίδιο. Μόλις επέλθει η οζιδιακή υπερπλασία, οι αδένες μπορεί να μην ανταποκρίνονται σε φαρμακευτική αγωγή και θα πρέπει να γίνει χειρουργική παραθυρεοειδεκτομή. Ο κύριος παράγοντας κίνδυνου που οδηγεί στην υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων είναι η φωσφορική υπεραλάτωση του αίματος. Η περίοδος αιμοκάθαρσης όπως και τα επίπεδα παραθορμόνης στο αίμα συνδέονται με την κατάσταση της οζιδιακής υπερπλασίας. (Vulpio C.,Bossola M. ,2018,Jager M.D.,Serttas M.,Beneke J.,Muller J.A., Schrem H.,Kaltenborn A., Ramackers W., Ringe B.P., Gwiasda J., Trankenschuh W., et al. 2017)

### 3.3.2 Παθοφυσιολογία

Όσο αναφορά την παθοφυσιολογία, η εμφάνιση της υπερπλασίας των αδένων προηγείται της μειωμένης έκφρασης του CASR. Παράλληλα με την αύξηση του μεγέθους των υπερπλαστικών οζιδίων στους αδένες υπάρχει μείωση του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR). Η μείωση του VDR συμβάλλει στην μείωση της επαγωγής της πρωτεΐνης CaSR από τον ενεργοποιητή του VDR. Η μειωμένη κυκλοφορία της CaSR μπορεί να προκληθεί από την υπερπλασία των παραθυρεοειδών κυττάρων και όχι από τα επίπεδα ουρίας στο αίμα. Η ανεπάρκεια της CaSR μαζί με την συγκέντρωση VDR στους παραθυρεοειδείς αδένες οδηγούν στην ελλιπή ανταπόκριση του εξωκυτταρικού ασβεστίου να καταστείλει την παραθορμόνη και στην μη επιτυχή αντιμετώπιση του SHPT από την καλσιτριόλη (1,25-διϋδροξυ βιταμίνη D<sub>3</sub>). Γενικά, η υπερπλασία των παραθυρεοειδών εμφανίζεται στο 5<sup>ο</sup> στάδιο του Χρόνιου Συνδρόμου ασθένειας

του Νεφρού (CKD) όταν τα επίπεδα παραθορμόνης ξεπερνούν τα 400 ng/mL. Όταν ο αδένας ξεπεράσει τα 500 mg σε βάρος που είναι ανάλογο με 300 mm<sup>3</sup> όγκου και να ξεπερνάει σε διάμετρο τα 8 mm σε, είναι ενδείξεις ύπαρξης οζιδιακής υπερπλασίας. Αν ο όγκος των αδένων ξεπεράσει τα 500 mm<sup>3</sup> ή η διάμετρός του ξεπεράσει τα 10 mm τότε χρήζει καλσιτριολικής αγωγής για Δευτεροπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό. (Brown A.J., Ritter C.S., Finch J.L., Slatopolsky E.A. 1999, Tominaga Y., Tanaka Y., Sato K., Nagasaka T., Takagi H. 1997, Restrepo Valencia C.A., David S.P., Pinilla C., Elias C., Cardona C., Arnoby J. ,2011)

Στους νεφρούς, η 25 βιταμίνη D μπορεί να προσληφθεί από τον εγγύς νεφρικό σωλήνα με την βοήθεια των υποδοχέων ,στην επιφάνεια των κυττάρων , μεγαλίνη και κιομπιουλίνη (megalin, cubulin) . Η μετατροπή της 25D στην ενεργή της μορφή (1,25D) κατά κύριο λόγο επιτυγχάνεται με καταλυτική επιτάχυνση στην μιτοχονδριακή 1α-υδροξυλάση και σε μικρότερο ποσοστό από μικροσωματικά ένζυμα. Στην συνέχεια η 1,25D προσάπτεται στην υπεύθυνη πρωτεΐνη για τον δεσμό των βιταμινών D (vitamin D binding protein – DBP) με σκοπό την κυκλοφορία μίας γκάμας VDR γονιδίων. (Kaseda R., Hosojima M., Sato H., Saito A. ,2011 , Axen E. ,1995)

Η 1α-υδροξυλάση είναι ένα κυτοχρωμικό P450 ένζυμο που στον ανθρώπινο οργανισμό κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP27B1 και είναι υπεύθυνο για την βιοσύνθεση της 1,25D. Ο καταβολισμός της ,1,25D, γίνεται μέσω του ενζύμου 24-υδροξυλάση που εν τέλει οδηγεί στην έκκριση της ορμόνης ως καλσιτριολικό οξύ. (Takeyama K., Kitanaka S., Sato T., Kobori M., Yanagisawa J., Kato S. 1997)

Για τον έλεγχο του σταδίου του CKD που βρίσκεται ο ασθενής συνήθως χρησιμοποιείται η CKD-EPI φόρμουλα που υπολογίζει το ρυθμό φιλτραρίσματος στα τριχοειδή αγγεία του νεφρού (eGFR και μετριέται σε ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) και τα ποσοστά Αλβουμίνης και Κρεατινίνης στο αίμα (ACR και μετριέται σε mg/mmol) και ο συνδυασμός αυτών των δύο εξετάσεων μας παρέχει το στάδιο του CKD. Επιγραμματικά τα στάδια χωρίζονται ως εξής :

- i. Πρώτο Στάδιο: eGFR>90 (που είναι φυσιολογικό-υψηλό) σε συνδυασμό με ACR από 3 έως 30 ο ασθενής έχει CKD G1A2 (δηλαδή στάδιο 1 με επίπεδα ACR 2) και με ACR πάνω από 30 έχει G1A3.

- ii. Δευτερο Στάδιο:  $60 < eGFR < 89$  (επίσης φυσιολογικό αλλά οριακά) σε συνδυασμό με ACR από 3 έως 30 έχει CKD G2A2 και με ACR πάνω από 30 έχει G2A3
- iii. Τρίτο Στάδιο A:  $45 > eGFR < 59$  (που είναι λίγο κάτω από το όριο) σε συνδυασμό με ACR από 3 έως 30 έχει CKD G3aA2 και με ACR πάνω από 30 έχει G3aA3
- iv. Τρίτο Στάδιο B:  $30 > eGFR < 44$  (κάτω από το όριο) σε συνδυασμό με ACR από 3 έως 30 έχει CKD G3bA2 και με ACR πάνω από 30 έχει G3bA3
- v. Τέταρτο Στάδιο:  $15 > eGFR < 29$  (πολύ κάτω από το όριο) σε συνδυασμό με ACR από 3 έως 30 έχει CKD G4A2 και με ACR πάνω από 30 έχει G4A3
- vi. Πέμπτο Στάδιο:  $eGFR < 15$  (σχεδόν νεφρική ανεπάρκεια) σε συνδυασμό με ACR από 3 έως 30 έχει CKD G5A2 και με ACR πάνω από 30 έχει G5A3. (Kidney Disease. Improving Global Outcomes 2013, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2009)

### 3.3.3 Επιδημιολογία

Ο Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός δεν έχει από μόνος του επιδημιολογικά δεδομένα αλλά τα ποσοστά εμφάνισής του σχετίζονται με το σύνδρομο CKD. Το 2015 πραγματοποιήθηκε μία πανευρωπαϊκή έρευνα όπου λήφθηκαν δεδομένα από επιμέρους έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Συγκεκριμένα έλαβαν μέρος η Φιλανδία, η Γαλλία ( με 2 έρευνες), η Γερμανία (με 3 έρευνες), η Ιρλανδία, η Ιταλία (με 3 έρευνες), η Ολλανδία (με 2 έρευνες), η Νορβηγία, η Πολωνία, η Πορτογαλία, η Ισπανία, η Σουηδία, η Ελβετία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Οι έρευνες στις επιμέρους χώρες πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα από το 1993 έως το 2008.

Τα ποσοστά εμφάνισης του CKD στο 3<sup>ο</sup>, 4<sup>ο</sup> και 5<sup>ο</sup> στάδιο κυμάνθηκαν από 1,7% στην Ελβετία έως 11,5% στην βορειοανατολική Γερμανία. Συγκεκριμένα, κάτω από 3% ποσοστό εμφάνισης βρέθηκε στην κεντρική Ιταλία, στην Ελβετία και στην Ολλανδία. Από 3 έως 6% είχε η Φιλανδία, η Νορβηγία και η βόρεια Ιταλία. 6 έως 10% είχε η Ισπανία και η Ιρλανδία και τέλος πάνω από 10% είχε

μόνο η βορειοανατολική Γερμανία. Γενικά τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου βάση της ηλικίας διέφεραν. Στην κατηγορία από 20 έως 44 χρονών τα ποσοστά κυμάνθηκαν κάτω από 1% με το μέγιστο να είναι στην Γερμανία με μέσο όρο 0,6% για άντρες και γυναίκες και το ελάχιστο να είναι στην Ολλανδία με μέσο όρο 0.1% για άνδρες και γυναίκες. Στην κατηγορία 45 έως 64 χρόνων παρατηρήθηκαν αρκετά πιο μεγάλα ποσοστά με το μικρότερο ποσοστό να εμφανίζεται στην Ελβετία με 0,8% μέσο όρο ανδρών και γυναικών και το μέγιστο στην Γερμανία με ποσοστό 6,4% μέσο όρο. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι έρευνες στην Ιρλανδία, Ισπανία και Φιλανδία είχαν όλες πάνω από 2% μέσο όρο. Στην κατηγορία από 65 έως 74 χρονών τα ποσοστά αυξάνονται ραγδαία με το μικρότερο να είναι στην Ελβετία με 4% μέσο όρο ενώ το μεγαλύτερο στην βορειοανατολική Γερμανία με ποσοστό 25,5% μέσο όρο. Ποσοστά κοντά στο 20% είχαν επίσης και η έρευνα της νότιας Γερμανίας, της Ισπανίας και της Ιρλανδίας. Επίσης ποσοστά κοντά στο 10% παρουσίασαν στην Φιλανδία και την Ιταλία. Τέλος στην τελευταία κατηγορία από 75 έως 84 χρονών τα ποσοστά πλέον ξεπερνάνε το 40% με την βόρειο και νότια Γερμανία να είναι στο 44,8% και 41,2% αντίστοιχα και το χαμηλότερο ποσοστό να εμφανίζεται στην Ολλανδία με 14% μέσο όρο. (American Society of Nephrology 2015)

Η έρευνα αυτή παρουσιάζει αυξανόμενα ποσοστά αναλογικά με την ηλικία εμφάνισης των τελικών σταδίων CKD που αποφέρουν και την εμφάνιση του Δευτεροπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού και ειδικά σε άτομα άνω των 75 ετών που αγγίζει τους 4 στους 10.

Σε έρευνα που διεξήχθη στην Αυστραλία με αφορμή τα μεγάλα ποσοστά εμφάνισης CKD στους ενήλικες (περισσότερο από 10%), γεγονός που την καθιστά το συχνότερο χρόνια νόσημα στην Αυστραλία βάση του Αυστραλιανού Ινστιτούτου Υγείας και Πρόνοιας, πήραν μέρος 1265 ασθενείς από το 2010 έως το 2015. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 7 ηλικιακές ομάδες : μικρότεροι από 35, 35 με 44, 45 με 54, 55 με 64, 65 με 74, 75 με 84 και μεγαλύτεροι από 85 χρονών. Η ηλικιακή γκάμα των ασθενών ξεκινούσε από 17,7 έτη μέχρι 98,5 αλλά το 65% των ασθενών ήταν μεγαλύτεροι από 65 χρονών ενώ υπήρξε εξισορροπημένη εκπροσώπηση και των 2 φύλων με 651 άνδρες και 614 γυναίκες. Το μεγαλύτερο μέρος του δείγματος ήταν Καυκάσιοι με ποσοστό 98,3% και το 1,6% ήταν Αβοριγίνες (γηγενής φυλή της Αυστραλίας).

Η κύρια αιτία εμφάνισης ήταν με διαφορά ο διαβήτης, όπως αναφέρεται και γενικά ως το κύριο αίτιο του CKD. Στην συνέχεια ακολούθησαν οι διάφορες αιτίες με ποσοστό 19,3% που συμπεριλάμβαναν κυρίως αναλγητική νεφροπάθεια, νεφρολιθίαση, παλινδρομική νεφροπάθεια, CDK που συνδέεται με το λίθιο καθώς και άλλες σπάνιες αιτίες. Τέλος Τρίτη κύρια αιτία ήταν η διαβητική νεφροπάθεια. Η κατανομή των ασθενών στα στάδια του CKD εξαρτήθηκε άμεσα από την ηλικία. Το 74,7% των ηλικιωμένων ασθενών (πάνω από 65 έτη) ανήκαν στα τελικά στάδια του CKD (στάδιο 3B και πάνω) άρα εμφάνιζαν και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Αντίθετα το 60,3% των νεότερων ασθενών (κάτω από 65 έτη) ανήκαν στα αρχικά στάδια (κάτω από το 3A).

Κατά της περίοδο της έρευνας από το συνολικό δείγμα πέθαναν 169 ασθενείς (92 άνδρες και 77 γυναίκες). Τα ποσοστά θνησιμότητας αυξήθηκαν αναλογικά με την ηλικία ξεκινώντας από 0% στα άτομα κάτω των 35 χρονών έως 17% στα άτομα άνω των 85 χρονών. Στα στάδια που εμφανίζεται ο SHPT στα άτομα κάτω των 75 υπήρχαν 176 άτομα στο στάδιο 4 και 45 άτομα στο στάδιο 5, δηλαδή 221 άτομα έπασχαν από SHPT που αντιστοιχεί περίπου στο 17,5%, ενώ στα άτομα άνω των 75 υπήρχαν 177 άτομα στο στάδιο 4 και 25 στο στάδιο 5, δηλαδή 202 άτομα έπασχαν από SHPT που αντιστοιχεί περίπου στο 16% του συνόλου. (Usman Mahmood ,Helen G. Healy, Adrian Kark, Anne Cameron, Zaimin Wang, Rajitha Abeysekera, Wendy E. Hoy, 2018)

### **3.4 Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός**

Ο Τριτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός συνήθως εμφανίζεται όταν μετά την μεταμόσχευση νεφρού λόγω δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού συνεχίζουν να έχουν αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης. Το ποσοστό εμφάνισης αντιστοιχεί στο 30% των ασθενών που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού. Ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να εμφανιστεί μετά από χρόνια υπασβεστιαμία όπως στις περιπτώσει με χρόνια αιμοκάθαρση ή γαστρεντερική δυσαπορρόφηση. (Triponez F, Clark O, Vanrenthergem Y, et al. ,2008)

#### **3.4.1 Αιτιολογία**

Ο Τριτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός προκαλείται κυρίως από υπερπλασία και των τεσσάρων παραθυρεοειδών αλλά υπάρχουν και έρευνες που έχουν δείξει ότι σε ποσοστό 20% μπορεί να ευθύνονται και μονά ή διπλά αδενώματα ως παθολογική αιτία. Δεν είναι γνωστό άμα αυτά τα περιστατικά είναι



σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση που οδήγησε στην εμφάνιση Πρωτοπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού σποραδικής μορφής με την ανάπτυξη αδενωμάτων. Τέλος μερικά περιστατικά τριτοπαθούς HPT προκλήθηκαν και από ασύμμετρη υπερπλασία. (Memmos D, Williams G, Eastwood J, et al. 1982)

### 3.4.2 Παθολογία

Στο τριτοπαθή HPT στους ασθενείς με χρόνια υπασβεστιαϊμία προκαλείται και υπερπλασία των κύριων κυττάρων των παραθυρεοειδών αδένων και υπερβολική έκκριση παραθορμόνης. Μετά την διόρθωση του CKD με μεταμόσχευση νεφρού, ο υπερτροφικός παραθυρεοειδικός ιστός (που δημιουργείται κατά τον Δευτεροπαθή HPT) αποτυγχάνουν να επιστρέψουν στην αρχική τους μορφή και συνεχίζουν να υπερπαραγάγουν παραθορμόνη. Παράλληλα τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα είναι φυσιολογικά ή ελάχιστα αυξημένα λόγω των υπερπλαστικών αδένων που λειτουργούν αυτόνομα ανεξάρτητα από την διακοπή της θεραπείας με ασβέστιο και καλσιτριόλη. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και οι διαταραχές τους μπορούν να ανιχνευθούν μόνο με εργαστηριακούς ελέγχους. Οι ασθενείς φέρουν σχετικά ανεβασμένα επίπεδα παραθορμόνης συγκριτικά με τα επίπεδα ασβεστίου. Επίσης οι ασθενείς φέρουν μειωμένα επίπεδα Βιταμίνης D (1,25-dihydroxycholecalciferol) και φωσφορικών αλάτων και ανεβασμένη αλκαλική αλάτωση. Σε αντίθεση με τον SHPT που οι ασθενείς παίρνουν φαρμακευτική αγωγή per os, στον τριτοπαθή η αντιμετώπιση εκλογής είναι η χειρουργική. (Haustein S, Mack E, Starling J, et al. ,2005, Pasieka J, Parsons L. ,2000)

### 3.4.3 Επιδημιολογία

Τα αυτόνομα δεδομένα για το Τριτοπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό είναι περιορισμένα γιατί οι έρευνες κυρίως εστιάζουν στις μεταλλικές διαταραχές που εμφανίζουν οι ασθενείς μετά την επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού. Παράλληλα εξετάζεται κυρίως η συχνότητα παραθυρεοειδεκτομής σε ασθενής που αρχικά πάσχουν από SHPT και στην συνέχεια από Τριτοπαθή HPT.

Σε μία μεγάλη έρευνα που διεξήχθη στο Πανεπιστήμιο του Wisconsin, Η.Π.Α, συλλέχθηκαν δεδομένα από τις μεταμοσχεύσεις νεφρού από το 1 Ιανουαρίου του 2004 έως 30 Ιουνίου του 2012. Οι μέση περίοδος παρακολούθησης των ασθενών ήταν οι 24 μήνες. Σε αυτή την περίοδο πραγματοποιήθηκαν 2.039 μεταμοσχεύσεις νεφρού, εκ των οποίων 777

παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης στους επόμενους 9 με 12 μήνες μετά της μεταμόσχευση , με συγκέντρωση παραθορμόνης μεγαλύτερη των 72 pg/mL. Καθώς η παραθορμόνη δεν ελέγχεται συστηματικά πριν από την μεταμόσχευση, λήφθηκαν υπόψη μόνο τα ποσοστά από τις εξετάσεις μετά την μεταμόσχευση. Επίσης σε όλους τους ασθενείς συγκεντρώθηκαν δεδομένα σχετικά με τα επίπεδα ασβεστίου, κρεατινίνης , αλβουμίνης, παραθορμόνης και βιταμίνης D, που συλλέχθηκαν σε 2 περιόδους : η πρώτη ανάμεσα στον 9<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα μετά την μεταμόσχευση και η δεύτερη στο αμέσως επόμενο ραντεβού. Με τα δεδομένα αυτά αρχικά αποκλείστηκαν 159 ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια(χαμηλά επίπεδα παραθορμόνης και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D) η έρευνα έγινε με τους 618 απομείναντες ασθενείς. Άρα αρχικά η έρευνα δείχνει ότι το ποσοστό εμφάνισης Τριτοπαθή HPT μετά από μεταμόσχευση νεφρού είναι 30,3% , δηλαδή 618 στους 2.039 ασθενείς. Από τους 618 ασθενείς, οι 394 , δηλαδή ποσοστό 63,8%, δεν ακολούθησαν καμία θεραπεία. Οι υπόλοιποι 224 , το εναπομείναν 36,2% δηλαδή, που ακολούθησαν κάποια θεραπεία, στο μεγαλύτερο τους μέρος με ποσοστό 92% , δηλαδή 206 ασθενείς , τους χορηγήθηκε θεραπεία με σινακαλσέτη και στο υπόλοιπο 8% έγινε παραθυρεοειδεκτομή. Τέλος από τους 206 που τους έγινε χορηγία σινακαλσέτης, οι 23 εξ αυτών εν τέλει χειρουργήθηκαν και για παραθυρεοειδεκτομή. (Irene Lou, David F Schneider, Glen Levenson, David Foley, Rebecca Sippel, and Herbert Chen, 2016)

### 3.5 Σύνοψη κεφαλαίου

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός είναι η συχνότερη ασθένεια των παραθυρεοειδών. Η κύρια κλινική εμφάνιση της νόσου είναι η υπασβεστιαμία που οφείλεται στην υπερλειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων. Χωρίζεται σε 3 κατηγορίες: το πρωτοπαθή, δευτεροπαθή και τριτοπαθή. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται συνήθως σποραδικά και σε σπάνιες περιπτώσεις σε συνδυασμό με άλλες ασθένειες μέσα σε σύνδρομο και οφείλεται συνήθως σε καλοήθες αδένωμα. Αντίθετα ο δευτεροπαθής δεν είναι αυτοτελής ασθένεια αλλά εμφανίζεται με το χρόνιο σύνδρομο χρόνιας νεφροπάθειας (CDK) όταν αυτό φτάσει στα τελικά στάδια του. Ο τριτοπαθής ακολουθεί των δευτεροπαθή συνήθως μετά από μεταμόσχευση νεφρού που υποβάλλεται ο ασθενείς που πάσχει από CDK και έχει ως παρενέργεια την υπερπλασία των παραθυρεοειδών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ

#### 4.1 Ορισμός και αιτιολογία

Ο καρκίνος του παραθυρεοειδούς ορίζεται ως μια σπάνια ενδοκρινική κακοήθεια, η οποία αντιπροσωπεύει λιγότερο από 1% όλων των περιπτώσεων πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σύμφωνα με τους Ságóná I , Stančík M , Kentoš P , Pavai D , Kantárová D , Vaňuga A , Vaňuga P σε σχετική τους μελέτη που δημοσιεύθηκε στην ηλεκτρονική ιατρική αρχαιοθήκη Pubmed. Όσον αφορά τα αίτια που οδηγούν σε αυτήν την νόσο δεν μπορεί να δοθεί σαφής απάντηση καθώς εκείνα παραμένουν άγνωστα. Ωστόσο κάποιοι παράγοντες που σχετίζονται άμεσα με την νόσο, το οποίο έχει αποδειχθεί μετά από εμπειριστατωμένη μελέτη, είναι η ακτινοβολία του λαιμού, η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και τέλος, γενετικοί παράγοντες, ειδικότερα η διεργασία μετάλλαξης του γονιδίου HPRT2/CDCT73. Οι παραπάνω παράγοντες αποτελούν παράγοντες κινδύνου και ταυτόχρονα μια προσπάθεια αιτιολόγησης της νόσου καθώς δεν έχει δοθεί ακόμη κάποια συγκεκριμένη απάντηση. (Aldred M.J., Talacko A.A., Savarirayan R., Murdolo V., Mills A.E., Radden B.G., Larsson C., 2006)

#### 4.2 Επιδημιολογία, κλινικά και παθολογοανατομία χαρακτηριστικά

Ο καρκίνος του παραθυρεοειδούς αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια νόσο, καθώς το συνολικό ποσοστό επιπολασμού του σε όλη την υφήλιο είναι περίπου 0,005%. Επιπρόσθετα καταλαμβάνει αρκετά χαμηλή θέση στην συχνότητα εκδήλωσης καρκινωμάτων του ανθρώπινου πληθυσμού. Βέβαια είναι σημαντικό να αναφερθεί πως πάνω από το 50% των ασθενών που πάσχουν από την νόσο εμφανίζουν υποτροπιάζουσα ή επίμονη ασθένεια λόγω περιφερειακής ή μακρινής νόσου. Παρόλα αυτά είναι μια αρκετά γνωστή νόσος η οποία μπορεί να γίνει εύκολα αντιληπτή από ορισμένα χαρακτηριστικά τα οποία θα αναφερθούν παρακάτω. (Abdulla A., O'Leary E.M., Isorena J.P., Diaz M.F., & Yeh M. W., 2013, Arrangoiz RaR, J.A. , 2012, Kassahun WT, Jonas S, 2011, Mathews J.W., Winchester R., Alsaygh N., Bartlett A. M. & Luttrell L., 2016)

#### 4.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά

Οι ασθενείς με καρκίνο των παραθυρεοειδών αδένων εμφανίζουν συνήθως υψηλά ποσοστά υπερασβεσταιμίας, τα οποία γίνονται αντιληπτά εφόσον ο ασθενής υποβληθεί σε βιοχημικές αιματολογικές εξετάσεις. Αυτό το φαινόμενο λαμβάνει χώρα στον ανθρώπινο οργανισμό διότι ο καρκίνος του παραθυρεοειδούς είναι ορμονικά λειτουργικός. Υπάρχει μεγάλη συχνότητα πληθυσμού που εκδηλώνει βαθιά υπερασβεσταιμία καθώς το ποσοστό παραθορμόνης που κυκλοφορεί στο αίμα υπερβαίνει κατά μεγάλο βαθμό του φυσιολογικού. Βασικό κλινικό χαρακτηριστικό διάγνωσης αποτελεί η αιματολογική εξέταση στην οποία το ασβέστιο είναι παραπάνω από 14mg/dl παράλληλα με το παραθυρεοειδές του ορού. Η ορμόνη που προαναφέρθηκε αυξάνεται μεταξύ 3 έως 10 φορές του ανώτατου ορίου με ραγδαίο ρυθμό. Μία πιο εξειδικευμένη ματιά στην υπερασβεσταιμία είναι η διορθωμένη με αλβουμίνη κυκλοφορία ασβεστίου με συνολική συγκέντρωση μεγαλύτερη από 3mmol ανά λίτρο αίματος παράλληλα με την αναλογία δοκιμής PTH 3<sup>ης</sup>/2<sup>ης</sup> γενιάς, πηλίκο το οποίο πρέπει να ξεπερνάει τη μονάδα.

Επιπλέον, βασικά σημεία που επιδεικνύουν την ύπαρξη της νόσου είναι η εμφάνιση συμπτωμάτων από τον ασθενή κόπωσης, αδυναμίας, πολυουρίας, πολυδιψίας, απώλειας βάρους, ανορεξίας, ναυτίας, εμέτου καθώς και έντονο κοιλιακό άλγος. Τέλος μερικά πιο εξειδικευμένα κλινικά χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνουν την εκδήλωση αναιμίας, νεφρολιθίασης, πόνου των οστών, καταγμάτων και η προϋπαρξη της νόσου του πεπτικού έλκους. Σημαντικό να προστεθεί πως η παγκρεατίτιδα ενοχοποιείται κατά μεγάλο βαθμό ως σύμπτωμα εκδήλωσης του παραθυρεοειδούς καρκινώματος. Σύμφωνα με ενδεδειγμένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με την πάροδο των ετών βεβαιώνεται ότι σε ποσοστό περίπου 40-90% των ασθενών που πάσχουν από το καρκίνωμα εμφανίστηκε οστεοπόρωση, οισίτιδα ινώδους cystica, απορρόφηση υποπεριτοναϊκού οστού καθώς και αλλοιώσεις του κρανίου του αλόγου. Όσον αφορά την λειτουργία των νεφρών σημειώνεται πως η νόσος εμφανίζεται σε ποσοστό 30-85% του πληθυσμού με νεφρική δυσλειτουργία και ειδικότερα σε 15-55% εκείνων που πάσχουν από νεφροκαλσινίωση, 55-70% από νεφρολιθίαση και τέλος 55-85% από νεφρική ανεπάρκεια, πράγμα που υποδεικνύει ότι η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου συνύπαρξης με την νόσο.

Εν κατακλείδι, είναι αποδεδειγμένο πως οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο των παραθυρεοειδών έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις υπομονάδων χοριακής γοναδοτροπίνης στο αίμα κύριως των υπεργλυκοζυλιωμένων ισομορφών οι οποίες συνδέονται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων στη περιοχή του ισχίου καθώς και θανάτου, γεγονός το οποίο διαφοροποιεί το κακοήθη από το καλοήθη καρκίνωμα, για τα οποία θα γίνει αναφορά παρακάτω. (Akin L, Kurtoğlu S, Yıldız A, Akin MA, Kendirici M. ,2010, Berger C, et al, 2015, Carling T., Szabo E., Bai M., Ridentfelt P., Westin G., Gustavsson P., Rastad J. ,2000, Lee S, Mannstadt M, Guo J, 2015)

#### **4.2.2 Ανατομικά χαρακτηριστικά**

Ο καρκίνος του παραθυρεοειδούς εμφανίζει αρκετές ανατομικές ανωμαλίες οι οποίες γίνονται σχετικά εύκολα αντιληπτές. Αυτές με τη σειρά τους εντοπίζονται στην περιοχή που καταλαμβάνουν οι παραθυρεοειδής αδένες και περιλαμβάνουν την αγγειακή εισβολή, την περιφερική εισβολή καθώς και την ακατάλληλη εισβολή σε γειτονικές ανατομικές δομές του όγκου. Τέλος, βασικό κριτήριο στην προκειμένη περίπτωση αποτελεί η μετάσταση εφόσον η θέση του όγκου καθιστά εξαιρετικά εφικτή αυτού του είδους διεργασία λόγω των ανατομικών ανωμαλιών και της μεταφοράς ορμονών διαμέσου του ανθρώπινου αίματος.

Πέρα από τις προαναφερθείσες ανατομικές εκδηλώσεις που γίνονται αντιληπτές με άλλου είδους εξετάσεις, υπάρχουν και εκείνες των οποίων η διάγνωση τους επιτυγχάνεται εύκολα με μία απλή ιατρική εξέταση. Αυτές, αποτελούν την ψηλάφηση μιας μάζας στην περιοχή του αυχένα η οποία υπερβαίνει τα 3 εκατοστά και τέλος η εύρεση ενός μεγάλου γκρίζου-λευκού χρώματος όγκου ο οποίος είναι τοπικά διηθητικός και εντοπίζεται στην περιοχή του λαιμού κατά τη διάρκεια εξερεύνησης του από τον αντίστοιχα ειδικά εκπαιδευμένο θεράποντα ιατρό. (DeLellis RA, 2005)

#### **4.3 Φαρμακευτική αγωγή ασθενών με καρκίνο των παραθυρεοειδών**

Η φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται σε ασθενείς με καρκίνο των παραθυρεοειδών αδένων, δεν ακολουθεί κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο, αντιθέτως πορεύεται με ένα αρκετά γενικευμένο πλάνο το οποίο περιλαμβάνει τη χρήση δισφωσφονικών δεύτερης γενιάς, που γίνονται ενδοφλεβίως στον ασθενή, ταυτόχρονα βέβαια με την εφαρμογή εξειδικευμένης χημειοθεραπείας όταν η

χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου κρίνεται ανεπιτυχής. Άλλο ένα φαρμακευτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται είναι ο ασβεστοποιητικός παράγοντας NPS R-568. Τα δύο αυτά φαρμακευτικά σκευάσματα δεν αντιμετωπίζουν αυτούσια τον προϋπάρχων όγκο και επιπλέον δεν συνίσταται μακροχρόνια χορήγηση διότι είναι αποδεδειγμένα αναποτελεσματική. Σκοπός της δράσης τους αποτελεί η ομαλοποίηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στον ορό του αίματος καθώς και η καλύτερευση από τα συμπτώματα της υπερασβεσταιμίας που προκαλείται λόγω της νόσου. Σημειώνεται πως η αγωγή αυτή συμβάλλει ως ένα καλό βοήθημα στην θεραπεία της νόσου με ακτινοβολία και χημειοθεραπεία εφόσον η πιθανότητα εξάλειψης με χειρουργική επέμβαση δεν καθίσταται εφικτή, λόγω μη αναστρέψιμου καρκινικού αδενώματος. (DeLellis RA ,2005, Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM., 2007)

#### **4.4 Χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου των παραθυρεοειδών αδένων**

Η εξάλειψη της νόσου σε ασθενείς που δεν υπάγονται στην κατηγορία των ατόμων με μη αναστρέψιμο καρκινικό αδένωμα επιτυγχάνεται με δύο διαφορετικές χειρουργικές επεμβάσεις. Καταρχάς, βασικό να αναφερθεί ότι ο όγκος είναι δύσκολο να προσδιοριστεί προεγχειρητικά. Η βασική χειρουργική επέμβαση που ακολουθείται και κρίνεται ως η πιο αποτελεσματική είναι η ολική εκτομή στην οποία αφαιρούνται οι παραθυρεοειδείς αδένες μαζί με το καρκίνωμα έτσι ώστε να εκριζωθεί πλήρως το σημείο εμφάνισης του καρκίνου με σκοπό να μην υπάρχει πιθανότητα επανεμφάνισης του. Η δεύτερη χειρουργική μέθοδος αφορά την πιθανότητα μη επιβεβαιωμένης διάγνωσης και εφαρμόζεται μονάχα όταν υπάρχει βάσιμη υποψία ότι δεν είναι σίγουρα επιβεβαιωμένο, μέχρι αποδείξεως του εναντίου. Αυτή η επέμβαση είναι η εκτομή όγκου ενάντια σε ογκομετρική λοβιοεκτομή του θυρεοειδούς. Απαιτεί λεπτότητα, εμπειρία και εξειδικευμένη λεπτομερή εκπαίδευση τόσο του νοσηλευτικού όσο και του ιατρικού προσωπικού που θα την πραγματοποιήσει, καθώς συνδιάζει τόσο τον εντοπισμό του θυρεοειδούς αδένος όσο και του αδενώματος που βρίσκεται στους παραθυρεοειδείς αδένες. Τέλος, στην περίπτωση ασθενών που παρουσιάζουν υποτροπιάζον η επίμονο καρκίνωμα παραθυρεοειδούς επιβάλλεται να

επιτευχθούν έρευνες εντοπισμού για την ταυτοποίηση τοπικών ή απομακρυσμένων θέσεων όγκου.

Στην χειρουργική εκτομή είναι αναγκαίο να διατηρηθούν οι ζωτικές δομές κυρίως εκείνη του επαναλαμβανόμενου λαρυγγικού νεύρου. Βασικό σημείο είναι πως πολύ συχνά απαιτείται η εκτομή του ομόπλευρου λοβού του θυρεοειδούς με ολοκληρωμένο επίπεδο διαλογής VI. Εν κατακλείδι, για να ολοκληρωθεί το κεφάλαιο της χειρουργικής αντιμετώπισης κρίνεται απαραίτητο να αναφερθεί πως η μετεγχειρητική θεραπεία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. (Clark O,Duh Q.,1997,Enomoto K.,Uchino S.,Ito A.,Watanabe S.,Shibuya H., Enomoto Y.,& Noguchi S.,2010)

#### **4.5 Κατηγορίες καρκίνου παραθυρεοειδών**

Ο καρκίνος του παραθυρεοειδούς είναι μία σύνθετη ασθένεια όπως και οποιαδήποτε άλλη μορφή καρκίνου και χωρίζεται τόσο σε καλοήγη όσο και κακοήγη ογκίδια. Μία κατηγορία αυτού, αποτελούν οι συνθετικές και κληρονομικές μορφές ομοσπονδικού παραθυρεοειδούς καρκίνου στην οποία διενεργούνται διεργασίες μετάλλαξης του γονιδίου 73 κυτάρων (CDC73) οι οποίες είναι γνωστές και ως γονίδιο υπερπαραθυρεοειδισμού τύπου 2 ο οποίος έχει ήδη προαναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο. Επιπλέον είναι υπεύθυνες και για την εμφάνιση MEN τύπου 1. Οι μεταλλάξεις αυτές με τη σειρά τους αναδιατάσσονται κατά τη διάρκεια της επιμόλυνσης. Οι υπεύθυνες για την ανάπτυξη του όγκου μεταλλάξεις οι οποίες είναι εκείνες που κυριαρχούν σε κυτταρικό επίπεδο και απαιτείται μονάχα ένα αντίγραφο του γονιδίου τους, είναι οι ονομαζόμενες μεταλλάξεις RET. Παρόλα αυτά υπάρχουν και οι υπολειπόμενες σε κυτταρικό επίπεδο μεταλλάξεις οι οποίες χρειάζονται 2 αντίγραφα των γονιδίων τους για την ανάπτυξη του καρκινώματος του τύπου που μελετάται. Ειδικότερα, διαχωρίζονται σε μία σωματική μετάλλαξη και σε μία γενετική γραμμή, η οποία οδηγεί σε απώλεια χρωμοσωμάτων γεγονός που καθιστά εύκολη την ανίχνευση απώλειας ετεροζυγωτίας στον καρκινικό όγκο. Τέτοιοι όγκοι μπορούν να εκδηλωθούν και σε ασθενείς χωρίς κληρονομικότητα και οικογενειακό ιστορικό καρκινοπάθειας αλλά αυτό συμβαίνει σποραδικά. (Agha A.,Carpenter R., Bhattacharya S.,Edmonson S. J., Carlsen E.,& Monson J. P. ,2007,Aldred M. J., Talacko A.A., Savarirayan R.,Murdolo V.,Mills A. E., Radden B.G.,Larsson C.,



2006, Bergman L., Teh B., Cardinal J., Palmer J., Walters M., Shepherd J., Hayward N., 2000, Bjorklund P., Akerstrom G., & Westin G., 2007)

#### 4.5.1 Ομαλός όγκος στον υπερπαραθυρεοειδισμό

Ο ομαλός όγκος στον υπερπαραθυρεοειδισμό γνωστός και ως HPT-JT ορίζεται ως μία αυτοσωμική κυρίαρχη ασθένεια λόγω μεταλλάξεων βλαστικής γραμμής του γονιδίου CDC73 σύμφωνα με τον Hum Mutat σε άρθρο του που δημοσιεύθηκε στο αμερικάνικο ηλεκτρονικό περιοδικό Willey-Blackwell. Η μετάλλαξη αυτή αποτελείται από 17 εξώνια και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1q31.2. Ρόλος της, αποτελεί η κωδικοποίηση της πρωτεΐνης parafibromin η οποία ενσωματώνεται στο σχετικό παράγοντα πολυμεράσης, σύμπλοκο με τις πρωτεΐνες PAF1, θρυπτοφάνη-ασπαρτικό οξύ διπεπτίδιο το οποίο καταλήγει στην περιοχή επαναλήψεως 61 (WDR61) καθώς και των πρωτεϊνών που συνδέονται με τη πολυμεράση RNA-αριστερού ομόλογου πλαισίου ανάγνωσης, το οποίο αποτελεί κυκλίνη τριών που προαπαιτούν ένα ομόλογο που αποκαθιστά εκείνο της πρωτεΐνης σύνδεσης. Ουσιαστικά το σύμπλοκο Paf1 αλληλεπιδρά με την υπομονάδα 2<sup>A</sup> πολυμεράσης του RNA τα οποία είναι υπεύθυνα για την γενετική μεταγραφή. Η ανάπτυξη των γονιδίων στόχων της νόσου λαμβάνει χώρα όταν οι λειτουργίες που συνδέονται με την παραφιβρομίνη επιδρούν με την Β-κατεμίνη. Όσοι ασθενείς πάσχουν από αυτού του είδους καρκινώματος έχουν μεταλλάξεις βλαστικής γραμμής CDC73 εντός της περιοχής κωδικοποίησης με ακριβές ποσοστό 75%. Μονάχα στο 25% των ασθενών αυτών δεν συναντώνται τέτοιου είδους μεταλλάξεις, και εκείνοι είναι όσοι πάσχουν από αυτή τη κατηγορία καρκινώματος με τη διαφορά ότι είναι κληροδοτούμενη από το οικογενειακό περιβάλλον. Όσον αφορά τις μεταλλάξεις που διενεργούνται σ αυτού του τύπου το καρκίνωμα παρατηρήθηκε ότι το 55% σχετίζονται με HTP-JT και αυτές με τη σειρά τους χωρίζονται σε μετατόπιση πλαισίου με ποσοστό 60%, ανοησία με ποσοστό 26%, απώλεια μεθειονίνης εκκινήτη η οποία οδηγεί σε περικοπή παραφιμβρόνης είτε σε απώλεια πρωτεϊνικής μεταγραφής με ποσοστό 3%. Τέλος έχουμε 5% missense και 5% μεταλλάξεις θέσεως ματίσματος. Το υπόλοιπο 45% των προαναφερόμενων μεταλλάξεων έχει να κάνει σε ποσοστό 21% με ασθενής που πάσχουν από FHP των οποίων το 50% είναι εισαγωγές ή διαγραφές πλαισίου μετατόπισης, 29% ανωμαλιών και 21% μεταλλάξεις θέσεως ματίσματος. Τέλος το υπόλοιπο 15% των μεταλλάξεων που οδηγούν στο καρκίνωμα,

παρατηρείται σε ασθενείς με σποραδικό καρκίνωμα των παραθυρεοειδών των οποίων το 50% είναι εισαγωγή ή διαγραφή πλαισίου μετατόπισης, 40% ανοησίες και 10% μεταλλάξεις τύπου missense. Εν κατακλείδι, 6% των μεταλλάξεων αναφέρθηκαν από ασθενείς με σποραδικά αδενώματα και 3% από ασθενείς με οστεοποιητικά ινώματα της γνάθου. (Corbetta S.,Vaira V.,Guarnieri V.,Scillitani A.,Eller-Vainicher C.,Ferrero S., Spada A.,2010,Dionisi S.,Minisola S.,Pepe J., De Geronimo S.,Paglia F.,Memeo.L.,&Fitzpatrick L.A.,2002,Bradley K.J.,&Thakker R.V.,2006,Gill A.J.,Clarkson A., Gimm O.,Keil J.,Dralle H.,Howell V. M.,& Marsh D.J. ,2006)

#### 4.5.2 Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1

Η ασθένεια αυτού του τύπου ορίζεται ως μια αυτοσωματική κυρίαρχη ασθένεια, λόγω μεταλλάξεων βλαστικής γραμμής του γονιδίου *MEN1* που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q13. *MEN1* κωδικοποιεί την πρωτεΐνη menin, η οποία έχει ρόλους στη ρύθμιση της μεταγραφής, τη σταθερότητα του γονιδιώματος, την κυτταρική διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό σύμφωνα με την πηγή που προαναφέρθηκε παραπάνω. Η συμβολή του στις διεργασίες αυτές οδηγεί στη βλάβη του ανθρώπινου γονιδιώματος καθώς κύριος ρόλος της είναι να διατηρεί τη σταθερότητα του DNA με αποτέλεσμα την αναστολή μεταγραφής του. Οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από αυτή τη νεοπλασία διαθέτουν μεταλλάξεις ως προς την απώλεια έκφρασης menin, παρόλα αυτά υφίστανται και ασθενείς που διαθέτουν μεταλλάξεις βλαστικής γραμμής *MEN1*, με συνολικό ποσοστό 20%. Εκείνοι συνήθως έχουν κληρονομικής και σποραδικής προέλευσης μεταλλάξεις. Βασικό να αναφερθεί πως αυτού του είδους οι μεταλλάξεις σπάνια να οδηγήσουν σε καρκίνωμα. Μέχρι στιγμής έχει παρατηρηθεί μονάχα σε 13 διαφορετικούς ασθενείς. (Arnold A.,Motokura T.,Bloom T.,Rosenberg C.,Bale A.,Kronenberg H.,Kim H.G. 1992)

#### 4.5.3 Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2

Η νεοπλασία αυτή είναι γνωστή και ως σύνδρομο Sipple και περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές διεργασίες μεταλλάξεων, τις *MEN2A*, *MEN2B* και τέλος το μυελικό θυρεοειδές καρκίνωμα. Κλινικές εκδηλώσεις της καθεμίας αποτελούν η εμφάνιση MTC, φαιοχρωμοκυτώματος καθώς και παραθυρεοειδικών όγκων αντίστοιχα. Ποσοστά εμφάνισης τους σε ασθενείς είναι πάνω από 99% για την πρώτη, περίπου 40% για τη δεύτερη και τέλος περίπου 30% για την τρίτη. Όσον

αφορά τις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στην ανάπτυξη της νόσου, είναι οι μεταλλάξεις του γονιδίου RET, γονίδιο το οποίο εμπλέκεται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη νευρωνική πλοήγηση, τη μετανάστευση καθώς και τη διαφοροποίηση κυττάρων αφού έχει προηγηθεί δέσμευση συνθετικών νευροτροφικών παραγόντων που προέρχονται από τα γλοία. Η νεοπλασία αυτή ανιχνεύθηκε μονάχα σε 3 περιπτώσεις ασθενών με παραθυρεοειδές καρκίνωμα και όλοι ήταν ανδρικού φύλου. (Jenkins P.J., Satta M.A., Simmgen M., Drake W.M., Williamson C., Lowe D.G., Besser G.M., 1997, Aldred M.J., Talacko A.A., Savarirayan R., Murdolo V., Mills A.E., Radden B.G., Larsson C., 2006, Alfaro J.J., Lamas C., Estrada J., & Lucas T., 2002)

#### **4.5.4 Σποραδικό και μη κεντρικό παραθυρεοειδές καρκίνωμα**

Ο σποραδικός και μη κληρονομικός καρκίνος των παραθυρεοειδών μπορεί να συνδεθεί με ανωμαλίες όγκων και ογκογόνων οι οποίες μοιάζουν με τις αντίστοιχες MEN1 και CDC73 μεταλλάξεις, που είναι κληροδοτούμενες. Παρόλο αυτά ο καρκίνος αυτός συνδέεται και με άλλου είδους ανωμαλίες που περιλαμβάνουν το ρετινοβλάστωμα, τη πρωτεΐνη όγκου P53, την κυκλίνη D1, τον ενισχυτή της υπομονάδας zeste2 πολυομικής καταστολής 2, αδενοματώδη πολυποδίαση, κινάση 3 βήτα συνθετάσης γλυκογόνου 3 και τέλος, ομόλογο 2 δαμάσκηνου. Επιπλέον, μπορεί να ανιχνευθούν επιγενετικές ανωμαλίες καθώς και microRNAs τα οποία θα μελετηθούν ξανά ώστε να επιβεβαιωθεί η εγκυρότητα τους. Όσον αφορά το ποσοστό των μεταλλάξεων που λαμβάνουν χώρα σε αυτού του είδους το καρκίνωμα έχει επιβεβαιωθεί πως το 40% αυτών ανήκει σε μεταλλάξεις βλαστικής γραμμής CDC73, οι οποίες επιδεικνύουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου τόσο του ασθενούς όσο και του συγγενικού του περίγυρου. Μεταλλάξεις τύπου MEN1 συναντώνται σε ποσοστό 35% και παραπάνω των ασθενών.

Λοιπές μεταλλάξεις που έχουν ανιχνευθεί και συνδέονται με το καρκίνωμα είναι η μετάλλαξη του γονιδίου καταστολής όγκου του αμφιβληστροειδοβλαστώματος 1 σε ποσοστό περίπου 30% όταν υπάρχει αλληλεπικλή απώλεια, και σε ποσοστό 85% όταν υπάρχει μειωμένη έκφραση του. Άλλου είδους μετάλλαξη αποτελεί η πρωτεΐνη όγκου P53 η οποία συναντάται μόνο σε ποσοστό περίπου 4% όλων των ειδών του καρκινώματος, η υπερέκφραση της κυκλίνης D1 η οποία συναντάται σε ποσοστό ανώτερο από 70% των ασθενών σε

αντίθεση με την αύξηση αριθμού αντιγράφων του γονιδίου που συναντάται σε ποσοστό 20% των ασθενών, ο ενισχυτής γονιδίου 2 υπομονάδας πολυπεπτιδίου 2 zeste εμφανίζεται σε περίπου 60% των καρκινωμάτων, η αδеноματώδης πολυποδίαση σε ποσοστό 75% με έκφραση ACP ενώ η μεθυλίωση του σε ποσοστό μεγαλύτερο από 85% . Τέλος, η έκφραση πρωτεΐνης κινάσης 3 βήτα συνθετάσης γλυκογόνου συναντάται σε ποσοστό μικρότερο από 35% των ασθενών καθώς και η μεταμόσχευση γονιδιακής γραμμής ομόλογης 2 λαμβάνει χώρα σε ποσοστό περίπου 20% των περιπτώσεων της νόσου. Όσον αφορά τον ρόλο των microRNAs στην ανάπτυξη της νόσου δεν μπορεί να δωθεί σαφής αιτιολόγηση, πάραυτα έχει παρατηρηθεί μια σημαντική μείωση της ρύθμισης τους σε ποσοστό 60% των καρκινωμάτων του παραθυρεοειδούς συγκριτικά με τους κανονικούς παραθυρεοειδής αδένες. (Dwight T.,Twigg S.,Delbridge L.,Wong F.K.,Farnebo F.,Richardson A.L., Robinson B.,2000,Hu Y.,Liao Q.,Cao S.,Gao X.,&Zhao Y.,2016) Kebebew E, Arici C,Duh QY, Clark OH, 2001)

#### **4.6 Καλοήθης και κακοήθης καρκίνος των παραθυρεοειδών**

Το παραθυρεοειδές καρκίνωμα διαχωρίζεται τόσο σε καλοήθη ογκίδια όσο και σε κακοήθη ογκίδια, όπως κάθε είδους καρκίνου που είναι δυνατό να πάσχει ο ανθρώπινος οργανισμός. Στην προκειμένη περίπτωση η διάκριση τους παραμένει μία πολύ δύσκολη διεργασία καθώς και τα δύο είδη καρκινώματος εκδηλώνουν όμοια κλινικά χαρακτηριστικά όπως η αυξημένη συγκέντρωση ασβεστίου στο αίμα, PTH στο πλάσμα του αίματος και τέλος αυξημένη δραστηριότητα της αλκαλικής φασφατάσης. Η μόνη εξέταση διάγνωσης που κάνει μία αξιόλογη προσπάθεια διάκρισης των ογκιδίων είναι η ιστολογική, παρόλο αυτά έχει κριθεί ανεπιτυχής. Βασικό παράδειγμα που στηρίζει αυτή τη θεωρία αποτελεί η διάγνωση ενός ογκιδίου ως καλοήθους ενώ εκείνο συμπεριφέρθηκε με κακοήθη τρόπο. Ένα στοιχείο που μπορεί να δωθεί ως κριτήριο διαχωρισμού είναι πως τα παθολογικά χαρακτηριστικά έχουν συνδεθεί με ποσοστό μεγαλύτερο του 50% με κακοήθη ογκίδια. Μέχρι στιγμής ποσοστό μικρότερο του 15% έχει επιτυχή διάγνωση του καρκινώματος, γι αυτό τον λόγο θα αναφερθούν παρακάτω κάποια βασικά κριτήρια διαχωρισμού καλοήθους και κακοήθους παραθυρεοειδούς καρκίνου τα οποία αποτελούν μία εξαιρετικά αξιόπιστη μέθοδο διαφοροποίησής τους. (Kassahun WT, Jonas S, 2011)

#### 4.6.1 CDC73 ανάλυση και αποσάθρωση *parafimbromin*

Η CDC73 ανάλυση μεταλλάξεων όπως και η ανοσόχρωση παραφιμβρόνης αποτελούν το πιο αξιόπιστο κριτήριο διαχωρισμού των καρκινωμάτων που εμφανίζονται. Όσον αφορά την ανάλυση CDC73, τέτοιου είδους μεταλλάξεις συναντώνται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75% σε κακοήθες καρκίνωμα, σε αντίθεση με το καλοήθες στο οποίο το ποσοστό αγγίζει λιγότερο από το 1%. Βασικό να αναφερθεί πως η απώλεια της ακτινοβολίας ραδιενεργού παραφιμβρόνης συνδέεται σε ποσοστό ανώτερο του 95% με κακοήθη όγκο ενώ ποσοστό μικρότερο του 1% εμπλέκεται με καλοήθες ογκίδιο. Επιπρόσθετα, ασθενείς που δεν διαθέτουν κληρονομικό καλοήθες η κακοήθες παραθυρεοειδές καρκίνωμα, αποδείχθηκε πως πάνω από το 30% αυτών έχουν μεταλλάξεις βλαστικής γραμμής CDC73 δείχνοντας με αυτόν τον τρόπο πως υπάρχει πιθανότητα να πάσχουν από το σύνδρομο HPT-JT ή FIHP. Συμπέρασμα λοιπόν όλων των προαναφερομένων στοιχείων αποτελεί πως η ανοσοχρωματοποίηση με παραφιμβρόνη είναι πολύ χρήσιμη για τη διάγνωση ασθενών με κακοήθες καρκίνωμα, όσο χρήσιμη αποτελεί και η διάγνωση μεταλλάξεων CDC73 καθώς οι ασθενείς αυτοί και ο συγγενικός τους περίγυρος διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ογκιδίων που σχετίζονται με το σύνδρομο HTP-JT. Παρόλο αυτά βασικό να σημειωθεί πως στοχευμένες θεραπείες για κακοήθες καρκίνωμα, δεν είναι εφικτές όπως και η γενετική ανάλυση μεταλλάξεων CDC73 μπορεί να αποδειχθεί άχρηστη εφόσον οι ίδιες χρησιμοποιούν όγκο παραθυρεοειδούς, διαδικασία η οποία κρίνεται ανεπιτυχής στην διάγνωση και διάκριση σταδίου του καρκινώματος, καθώς έχει βεβαιωθεί ότι ένα τέτοιο καρκίνωμα διαθέτει πολλαπλές διαφορετικές μεταξύ τους μεταλλάξεις. Συγκεκριμένα ολόκληρη έρευνα που διεξάχθηκε απέδειξε πως ο αριθμός σωματικών μεταλλάξεων στους όγκους αυτούς κυμαίνεται από 3 έως 176 στους κακοήθεις και 2 έως 110 στους καλοήθεις όγκους αντίστοιχα. Ακόμη, βεβαιώθηκε πως ποσοστό πάνω από 50% αυτών των όγκων διαθέτουν μεταλλάξεις τύπου MEN1 ο οποίος αναφέρθηκε παραπάνω. Επιπλέον, ανακαλύφθηκε πως άλλου είδους σωματικές μη συνώνυμες μεταλλάξεις οι οποίες λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα με τις CDC73 τύπου μεταλλάξεις, ήταν 65 φορές περισσότερες από εκείνες της CDC73 γενετικής γραμμής. Τέλος, να αναφερθεί ότι οι μεταλλάξεις για το γονίδιο νευροϊνίνης 1, οι σωματικές μη συνώνυμες μεταλλάξεις ήταν 80 φορές περισσότερες από εκείνες της βλαστικής γραμμής CDC73. Εν κατακλείδι, για την

ολοκλήρωση του κεφαλαίου διαχωρισμού των καρκινωμάτων κρίνεται απαραίτητο να αναφερθεί πως οι εξετάσεις CDC73 μεταλλάξεων μπορούν να αποδειχθούν αρκετά χρήσιμες στην κλινική πράξη καθώς επιβεβαιώνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθους όγκου παραθυροειδών και των σχετιζόμενων με αυτόν συνδρόμων κληρονομικών και μη, βοηθάνε στην εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας των ασθενών με σύνδρομο HPT-JT και τέλος συμβάλλουν στην αναγνώριση των μελών της οικογενείας που είναι πιθανόν να μην εμφανίζουν συμπτώματα αλλά πάραυτα να διαθέτουν τη μετάλλαξη με αποτέλεσμα να καθίσταται εφικτή η πρώιμη διάγνωση και η θεραπεία πιθανών ευρισκόμενων όγκων. (DeLellis RA: , 2005)

#### **4.7 Σύνοψη κεφαλαίου**

Στο κεφάλαιο αυτό, έγινε ενδελεχής μελέτη της μείζονος σημασίας νόσου του καρκίνου και ειδικότερα προσφέρθηκε μία εξειδικευμένη ματιά σε έναν συγκεκριμένο τύπο του, το παραθυροειδές καρκίνωμα. Μέσα από το κεφάλαιο αυτό διαπιστώσαμε πως ο καρκίνος του παραθυροειδούς μπορεί να εμφανιστεί λόγω πολλαπλών παραγόντων στους οποίους εκτίθεται ένας ασθενής και ποικίλουν από περιβαλλοντικούς έως και κληρονομικούς ακόμη παράγοντες. Ειδικότερα αναλύθηκαν οι μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων οι οποίες οδηγούν και σε διαφορετικού τύπου καρκινώματος των παραθυροειδών, απαριθμήθηκε μια σειρά ειδικών εξετάσεων που οδηγούν στη διάγνωση τους, τονίστηκε η σημασία της προληπτικής για τη νόσο εξέτασης καθώς κάποιες από τις μορφές της νόσου αποτελούν καθαρά κληρονομικού τύπου γονιδιακών μεταλλάξεων. Επιπλέον, δόθηκε μία γενικευμένη εικόνα της επιδημιολογίας της νόσου σε ολόκληρο τον κόσμο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>

### ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ ΑΔΕΝΩΝ

#### 5.1 Νοσηλευτική φροντίδα

Νοσηλευτική φροντίδα ορίζεται ως το σχέδιο φαρμακευτικών και μη παρεμβάσεων και βημάτων που πρέπει να ακολουθηθούν, προκειμένου να προαχθεί η υγεία του ασθενούς με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Το πλάνο αυτό σχεδιάζεται με την ομαλή συνεργασία του ιατρικού με το νοσηλευτικό προσωπικό έτσι ώστε να επιτευχθεί η ανάρρωση του ασθενούς, προκειμένου να επανενταχθεί στις καθημερινές του δραστηριότητες.

Η νοσηλευτική φροντίδα με τη σειρά της χωρίζεται σε τρεις βασικές κατηγορίες ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενούς. Όταν ο ασθενής δεν χρήζει ανάγκη χειρουργικής επέμβασης, η φροντίδα που εκτελείται ονομάζεται συντηρητική και περιλαμβάνει ένα πλάνο χορήγησης κατάλληλων φαρμακευτικών σκευασμάτων που αποβλέπουν στη θεραπεία της συγκεκριμένης νόσου που πάσχει το άτομο καθώς και τις νοσηλευτικές διεργασίες που πρέπει να εκτελεστούν πέρα από την χορήγηση αυτών των φαρμάκων, όπως η λήψη ζωτικών σημείων, πλάνο διατροφής κ.τ.λ. Όταν κρίνεται ότι ο ασθενής χρήζει ανάγκη χειρουργικής επέμβασης, τότε η νοσηλευτική φροντίδα χωρίζεται σε τρεις ξεχωριστές κατηγορίες οι οποίες περιλαμβάνουν τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν πριν τη χειρουργική επέμβαση, εκείνα που πρέπει να ακολουθηθούν κατά τη διάρκεια της επέμβασης και τέλος εκείνα που πρέπει να ακολουθηθούν μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης. Έτσι λοιπόν ονομάστηκαν ως προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική φροντίδα αντίστοιχα. Όσον αφορά τη προεγχειρητική φροντίδα περιλαμβάνει όπως προαναφέρθηκε και παραπάνω τα βήματα και τις διεργασίες που εκτελούνται πριν τη χειρουργική επέμβαση. Ξεκινά με την απόφαση ότι η χειρουργική επέμβαση είναι απαραίτητη και διαρκεί μέχρι τη μεταφορά του ασθενούς στο χειρουργικό κρεβάτι.

Σκοπός της αποτελεί η εξασφάλιση της καλύτερης δυνατής σωματικής και φυσικής κατάστασης του ασθενούς, η ελάττωση του κινδύνου λοιμώξεων που επιτυγχάνεται με τη μείωση των πηγών μόλυνσης και με την ενίσχυση της αντίστασης του ασθενούς και τέλος η πρόληψη των επιπλοκών καθώς και η

επιτάχυνση της ανάρρωσης. Ο ρόλος του νοσηλευτή σε αυτό το κομμάτι είναι να αναγνωρίσει τους παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση κινδύνων από τη χειρουργική διαδικασία, να αξιολογήσει τις σωματικές και ψυχοκοινωνικές ανάγκες του ασθενούς και του οικογενειακού του περιγύρου, να αναπτύξει ένα σχέδιο φροντίδας και να διευκολύνει την νοσηλεία του ασθενή κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής περιόδου. (αρχείο E-class K. Δημητριάδου, βασικές Αρχές Νοσηλευτικής). Η διεγχειρητική φροντίδα, ξεκινά από την ώρα που ο ασθενής μεταφέρεται στο κρεβάτι του χειρουργείου και διαρκεί μέχρι το τέλος της χειρουργικής επέμβασης όταν ο ασθενής μεταφέρεται στην ανάνηψη. Σκοπός της αποτελεί η εξασφάλιση σταθερότητας των ζωτικών σημείων του ασθενούς καθώς και η απόλυτη πρόληψη από μικροβιακές λοιμώξεις του ασθενούς καθώς εφαρμόζονται μέθοδοι πλήρους αποστείρωσης. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην προκειμένη περίπτωση είναι η διαρκής λήψη ζωτικών σημείων έτσι ώστε να προληφθεί η αστάθεια τους, η κατάλληλη εκπαίδευση τους για την χρήση ειδικών μηχανημάτων που αποτελούν ένα εξαιρετικό βοήθημα διατήρησης των ζωτικών σημείων του ασθενούς καθώς και η καταμέτρηση του υλικού που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ώστε να μην υπάρχει πιθανότητα να βρεθεί μέσα στο σώμα του ασθενούς λόγω αμέλειας του χειρουργού.

Τέλος, όσον αφορά τη μετεγχειρητική φροντίδα, κρίνεται απαραίτητο να αναφερθεί πως ξεκινάει από την στιγμή που ο ασθενής μεταφέρεται στην ανάνηψη και τελειώνει με τη πλήρη ανάρρωση του ασθενούς από την χειρουργική επέμβαση. Η φροντίδα αυτή, διαχωρίζεται σε εκείνη που παρέχεται στη μονάδα ανάνηψης και στη συνεχιζόμενη φροντίδα που διαρκεί από τη στιγμή που ο ασθενής θα επιστρέψει από την ανάνηψη στο θάλαμο νοσηλείας του μέχρι και την έξοδο του από το νοσοκομείο. Σκοπός αυτής της διαδικασίας αποτελεί, όπως και στη προεγχειρητική φροντίδα, η προαγωγή σωματικής και ψυχικής υγείας του ασθενούς, η πρόληψη των πιθανών επιπλοκών και η αντιμετώπιση τους και τέλος, η διδασκαλία του ασθενούς και του συγγενικού του περιγύρου με σκοπό να αποκτήσουν δεξιότητες για φροντίδα στο σπίτι. Ο ρόλος του νοσηλευτή σε αυτήν την διαδικασία είναι να έχει γνώση της χειρουργικής επέμβασης και της θέσης του τραύματος, να γνωρίζει τις προεγχειρητικές και διεγχειρητικές παρεμβάσεις που προηγήθηκαν, να γνωρίζει τη χρονική διάρκεια της επέμβασης, το προηγούμενο ιστορικό και τις τιμές αναφοράς των ζωτικών σημείων του ασθενούς, το είδος της αναισθησίας που χρησιμοποιήθηκε, καθώς και να



αξιολογήσει το επίπεδο άνεσης του ασθενούς κυρίως την ύπαρξη πόνου ή ναυτίας και εμέτου, να διαπιστώσει εάν υπάρχουν φραγμοί επικοινωνίας λόγω διαφορετικής εθνικότητας του ασθενούς, λόγω λεκτικού περιορισμού, λόγω πιθανών νευρολογικών βλαβών είτε ύπαρξης τραχειοστομίας. Τέλος, κρίνεται απαραίτητο ο νοσηλευτής να αξιολογήσει επιτυχώς το επίπεδο συνείδησης και προσανατολισμού του ασθενούς. (αρχείο E-class K. Δημητριάδου, Βασικές Αρχές Νοσηλευτικής).

## **5.2 Νοσηλευτική φροντίδα ασθενών με υπερπαραθυρεοειδισμό**

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός όπως προαναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο είναι μια πάθηση που ασκεί επιρροή στους παραθυρεοειδείς αδένες, αποτελεί μια συνήθως σιωπηλή νόσο, οπότε κρίνεται απαραίτητο το νοσηλευτικό προσωπικό να διαθέτει την κατάλληλου είδους εκπαίδευση έτσι ώστε να είναι σε θέση να αναγνωρίσει τα συμπτώματα-κλειδιά που αναδεικνύουν την ύπαρξη της νόσου. Αυτή η διαδικασία επιτυγχάνεται με την άριστη γνώση της παθοφυσιολογίας της νόσου η οποία στη συνέχεια γίνεται βασικό κριτήριο για τον σχεδιασμό του καλύτερου δυνατού πλάνου νοσηλευτικής φροντίδας του αρρώστου. Το πλάνο αυτό διαχωρίζεται σε φαρμακευτικό-συντηρητικό όταν η ανάγκη χειρουργικής επέμβασης δεν είναι απαραίτητο, καθώς και σε προεγχειρητικό, διεγχειρητικό και μετεγχειρητικό όταν υφίσταται ανάγκη χειρουργικής επέμβασης. Στο κεφάλαιο αυτό θα αναλυθεί λεπτομερώς ο σχεδιασμός φροντίδας για ασθενή που έπεται στην ανάγκη παραθυρεοειδεκτομής. (αρχείο E-class K. Δημητριάδου, Βασικές Αρχές Νοσηλευτικής, Inabnet WB et al , 2006)

### **5.2.1 Προεγχειρητική φροντίδα ασθενούς με υπερπαραθυρεοειδισμό**

Η επέμβαση που πραγματοποιείται γι' αυτού του είδους πάθησης αποτελεί μία προγραμματισμένη διαδικασία η οποία θεωρείται σχετικά εύκολη στην διεξαγωγή της. Συνήθως ο ασθενής ο οποίος επρόκειτο να χειρουργηθεί εισέρχεται στο νοσοκομείο ή κλινική μία μέρα νωρίτερα από την ημέρα προγραμματισμού του χειρουργείου. Εφόσον ο ασθενής δεν βρίσκεται σε κρίση, κατάσταση η οποία θα αναλυθεί παρακάτω, υποβάλλεται σε παραθυρεοειδομετρία προαιρετικά η οποία γίνεται με βάση τα άλλα προβλήματα υγείας που μπορεί να έχει ο ασθενής. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην προκειμένη περίπτωση

είναι να εκτελέσει μία προεγχειρητική αξιολόγηση η οποία περιλαμβάνει τη λήψη σύνηθων νοσηλευτικών παρατηρήσεων (επικοινωνία με τον ασθενή, ιστορικό, λήψη ζωτικών σημείων) οι οποίες με τη σειρά τους θα αποτελέσουν βοήθημα για τον μετεγχειρητικό σχεδιασμό φροντίδας καθώς και την διδασκαλία του ασθενούς με αναπαράσταση έτσι ώστε να έχει γνώσει για το τι επρόκειτο να επακολουθήσει, δίνοντας του έτσι ψυχολογική υποστήριξη. Όσον αφορά την κατηγορία των ασθενών με κρίση ακολουθείται διαφορετικού είδους πλάνο λόγω της κρισιμότητας της κατάστασης.

Ο νοσηλευτής είναι απαραίτητο να είναι κατάλληλα καταρτισμένος και να έχει απόλυτη γνώση της παθοφυσιολογίας καθώς το πρόβλημα σε αυτήν την περίπτωση είναι οξύ και βαρύ. Ρόλος του εδώ αποτελεί η διατήρηση καταρχάς της ψυχραιμίας των μελών της οικογένειας του ασθενούς. Έπειτα κρίνεται απαραίτητη η αιμοδυναμική παρακολούθηση και η μέτρηση της ισορροπίας των υγρών του ασθενούς έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η ασφάλεια του. Σε ορισμένες οξείες περιπτώσεις πάραυτα είναι αναγκαίο ο νοσηλευτής να βρίσκεται σε θέση λήψης πρωτοβουλιών όπως η παραγγελία αιματολογικών εξετάσεων τα οποία θα πρέπει ούτως ή άλλως να λαμβάνονται καθημερινά για την παρακολούθηση των επιπέδων ουρίας, ηλεκτρολυτών, φωσφορικών αλάτων και ασβεστίου. Ακόμη είναι απαραίτητη η χρήση ενός ηλεκτρικού μηχανήματος ελέγχου και έγκαιρης προειδοποίησης των οποίων οι φυσιολογικές τιμές καθορίζονται για κάθε ασθενή ατομικά από το ιατρικό προσωπικό.

Ο νοσηλευτής πρέπει να καταγράφει τις τιμές εκτός των φυσιολογικών ορίων καθώς τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου μπορούν να επηρεάσουν τον καρδιακό ρυθμό. Η χειροκίνητη λήψη παλμού αποτελεί επίσης αναγκαίο στοιχείο παρατήρησης καθώς πολλές φορές τα ηλεκτρικά μηχανήματα παρουσιάζουν αποκλείσεις και σφάλματα από την πραγματικότητα. Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις όπου οι ασθενείς είναι εξαιρετικά αφυδατωμένοι, οπότε η λήψη παρατηρήσεων από το νοσηλευτικό προσωπικό αποτελούν εξαιρετικό βοήθημα στον προσδιορισμό επιπέδων ενυδάτωσης. Βασική κλινική εκδήλωση της αφυδάτωσης αποτελεί η χαμηλή αρτηριακή πίεση. Έτσι λοιπόν οι νοσηλευτές θα πρέπει να παρακολουθούν τους καρδιακούς παλμούς καθώς ο ανθρώπινος οργανισμός προσπαθεί να αντισταθμίσει τη μείωση του κυκλοφορικού υγρού με την αύξηση του καρδιακού παλμού. Η διατήρηση της ισορροπίας των υγρών αποτελεί βασικό βήμα του πλάνου της προεγχειρητικής νοσηλευτικής φροντίδας.

Μία ακόμη ένδειξη απώλειας τους αποτελεί το σκούρο χρώμα των ούρων του ασθενούς καθώς ο οργανισμός απελευθερώνει αντιδιουρητική ορμόνη προκειμένου να προληφθεί η περαιτέρω απώλεια υγρών από τους νεφρούς.

Βασικό επίσης να διασφαλιστεί ότι δεν υφίσταται υπερφόρτωση του ασθενούς με υγρά καθώς αυτή η κατάσταση οδηγεί σε καρδιακά προβλήματα. Όσον αφορά τους ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν τη δυνατότητα κατάποσης από του στόματος αρκετών υγρών, έτσι ώστε να προάγεται επαρκής διούρηση, απαιτούνται ενδοφλέβιες εγχύσεις. Επιπρόσθετα απαιτείται η τοποθέτηση ειδικών σωληνίσκων η θέση των οποίων απαραίτητα θα παρακολουθείται τακτικά από τους νοσηλευτές της κάθε βάρδιας έτσι ώστε να διασφαλιστεί η ομαλή πρόσληψη υγρών η οποία θα αποτρέψει την πιθανότητα αφυδάτωσης. Τέλος, είναι αναγκαία η αλλαγή θέσεως των σωληνίσκων, διαδικασία η οποία πρέπει να λαμβάνει χώρα κάθε 72 ώρες. (Endocrine Surgeon ,2010b)

### **5.2.2 Μετεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα ασθενών με υπερπαραθυροειδισμό**

Η μετεγχειρητική φροντίδα των ασθενών με υπερπαραθυροειδισμό περιλαμβάνει την αιμοδυναμική παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης της ισορροπίας των υγρών. Παρόλο αυτά, είναι βασική η φροντίδα των πληγών καθώς και ο έλεγχος του πόνου του ασθενούς. Όσον αφορά τους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση η ισχυρή αναλγησία αποτελεί απαραίτητο στοιχείο φροντίδας τους. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση μετά από κρίση ειδικά εάν έχει προηγηθεί και θωρακική επέμβαση κρίνεται απαραίτητο να λάβουν αναλγησία ελεγχόμενη από τον ίδιο τον ασθενή. Η σημασία της παρακολούθησης τους δεν πρέπει να υποτιμηθεί καθώς υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αναπνευστικής κατάθλιψης.

Ο νοσηλευτής θα πρέπει να καταγράψει τις τιμές σε διαγράμματα MEWS κάνοντας ταυτόχρονη χρήση των συστημάτων βαθμολόγησης πόνου έτσι ώστε να εξασφαλιστεί πλήρως η εγκυρότητα της μεθόδου ελέγχου του πόνου. Άλλος ένας βασικός ρόλος του νοσηλευτή στην μετεγχειρητική φροντίδα αποτελεί η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών που αντιμετωπίζουν μεταβαλλόμενα προβλήματα εικόνας μετά το χειρουργείο καθώς οι ουλές μπορεί να είναι αρκετά ορατές με αποτέλεσμα να προκαλέσουν τη δυσφορία του ασθενούς. Έτσι λοιπόν είναι απαραίτητες οι επικοινωνιακές δεξιότητες στον νοσηλευτή και η δυνατότητα

απόκτησης συμπάθειας του από τον ασθενή. Οι ουλές στο μεσοθωράκιο και στον λαιμό έχουν ως επακόλουθο την αίσθηση απώλειας οπότε κρίνεται απαραίτητη η ικανότητα συμβουλευτικής από το νοσηλευτικό προσωπικό καθώς τέτοιες καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε κατάθλιψη του ασθενούς και κοινωνική απομόνωση.

Επιπρόσθετα ο κίνδυνος βλάβης του λαρυγγικού νεύρου είναι εφικτός οπότε κρίνεται απαραίτητη η σωστή ψυχολογική φροντίδα των ασθενών. Άλλη μια επιπλοκή αποτελεί η εμφάνιση HPS μετεγχειρητικά οπότε η παρατήρηση σημάδιών υπερασβεστιαϊμίας είναι αναγκαίο κομμάτι της φροντίδας τους. Κλασικά σημάδια αυτής αποτελούν η εμφάνιση τετανίας όπου παρατηρείται νευρομυϊκή διέγερση, το θετικό σημάδι Trousseau όπου ο σπασμός του καρποπαιδικού τύπου συμβαίνει μετά από την εμφύσηση μίας τιμής αρτηριακής πίεσης πάνω στο βραχίονα ανώτερη από τη συστολική πίεση για χρονικό διάστημα πάνω από 3 λεπτά και τέλος το σημάδι του Chovstek όπου το χτύπημα του νεύρου του προσώπου προκαλεί σπασμούς στους μύες του προσώπου. Εν κατακλείδι, για την κατηγορία ασθενών οι οποίοι πάσχουν από μείωση οστικής πυκνότητας λόγω παθοφυσιολογικών αλλαγών οι οποίες συνδέονται με τον πρωτοπαθή παραθυρεοειδισμό κρίνεται απαραίτητη η μακροχρόνια περίθαλψη. Σε αυτήν περιλαμβάνεται ο ογκομετρικός έλεγχος οστικής πυκνότητας ανά 2 έτη έτσι ώστε να εξασφαλιστεί βελτίωση στην οστική μάζα, η οποία σύμφωνα με έρευνες που διεξήχθησαν ανακάμπτει κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού έτους. (McArthur-Rouse and Prosser, 2007, Rumsey and Harcourt, 2005, Merck, 2010, Suliburk and Perrier, 2007)

### **5.2.3 Διεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με υπερπαραθυρεοειδισμό**

Όσον αφορά το πλάνο διεγχειρητικής φροντίδας του ασθενούς με υπερπαραθυρεοειδισμό, είναι βασικό να αναφερθεί πως ξεκινάει με τη χορήγηση προνάρκωσης η οποία περιλαμβάνει φάρμακα για το στομάχι καθώς και ηρεμιστικά τα οποία χορηγούνται στον θάλαμο νοσηλείας του ασθενούς λίγη ώρα πριν το χειρουργείο. Επιπλέον, είναι βασικό να ελεγχθούν τα επίπεδα του ορού που χορηγείται στον ασθενή και αν είναι απαραίτητο να αλλαχθεί ο ορός του. Όταν φτάνει η ώρα του χειρουργείου ο νοσηλευτής υποχρεούται να έχει πλήρη έλεγχο των ζωτικών σημείων ο οποίος επιτυγχάνεται με τη σύνδεση του

ασθενούς σε ηλεκτρονικό σύστημα παρακολούθησής τους. Ωστόσο, η χειροκίνητη αξιολόγησή τους από τον νοσηλευτή δεν πρέπει να παραλείπεται. Όταν χορηγείται η αναισθησία από τον αναισθησιολόγο κρίνεται αναγκαίο ο νοσηλευτής να αξιολογήσει τα επίπεδα συνείδησης και το χρώμα του ασθενούς έτσι ώστε να αποτραπούν τυχόν επιπλοκές. Την ώρα που διενεργείται το χειρουργείο, πρέπει να φροντίζει να τηρούνται οι μέθοδοι πλήρους αποστείρωσης και να βοηθάει τον χειρουργό δίνοντάς του τα απαραίτητα χειρουργικά εργαλεία και σετ κάθε χρονική στιγμή. Ακόμη, είναι απαραίτητο να βρίσκεται σε θέση να εκτελέσει οποιαδήποτε νοσηλευτική παρέμβαση χρειαστεί οι οποίες περιλαμβάνουν την τοποθέτηση ουροκαθετήρα και την τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής καθώς και τη φλεβοκέντηση ένα τα υγρά που χορηγούνται ενδοφλεβίως δεν ρέουν ικανοποιητικά. Επιπρόσθετα, ο νοσηλευτής υποχρεούται να καταμετρήσει τα χειρουργικά εργαλεία και τις γάζες που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της επέμβασης έτσι ώστε να αποτραπεί οποιαδήποτε επιπλοκή που μπορεί να προκύψει από αμέλεια του ιατρικού προσωπικού. Τέλος, όταν ο ασθενής μεταφέρεται στην ανάνηψη, είναι απαραίτητο ο νοσηλευτής να τον τοποθετήσει σε σωστή θέση και να αξιολογήσει το επίπεδο συνείδησης του όταν ανακτήσει τις αισθήσεις του καθώς και τα ζωτικά του σημεία. Με αυτόν τον τρόπο, προλαμβάνεται τυχόν εισρόφηση υγρών καθώς το επίπεδο του ασθενούς είναι εξαιρετικά μειωμένο και αξιολογείται το επίπεδο πόνου και συνείδησης του ασθενούς έτσι ώστε να προωθηθεί το πλάνο μετεγχειρητικής φροντίδας του. (αρχείο E-class K. Δημητριάδου, Βασικές Αρχές Νοσηλευτικής)

### **5.3 Νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με υποπαραθυρεοειδισμό**

Ο υποπαραθυρεοειδισμός όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο ορίζεται ως η νόσος η οποία προάγει την χαμηλή παραγωγή της παραθυρεοειδούς ορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Απαραίτητη προϋπόθεση για την διάγνωση της νόσου είναι η πλήρης γνώση της παθοφυσιολογίας των αδένων καθώς και των συμπτωμάτων-κλειδιών της νόσου. Το πλάνο φροντίδας που ακολουθείται στην περίπτωση αυτή είναι το ίδιο με το πλάνο που προαναφέρθηκε για τον υπερπαραθυρεοειδισμό με κάποιες μικρές

διαφοροποιήσεις στην αγωγή και στην σειρά των εξετάσεων. (αρχείο E-class K. Δημητριάδου, Βασικές Αρχές Νοσηλευτικής)

### 5.3.1 Προεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα υποπαραθυρεοειδισμού

Η επέμβαση που πραγματοποιείται στην συγκεκριμένη πάθηση είναι η παραθυρεοειδεκτομή, η οποία εκτελείται και σε περιπτώσεις υπερπαραθυρεοειδισμού. Παρόλο αυτά, οι εξετάσεις που πρέπει να κάνει ο ασθενής πριν το χειρουργείο διαφέρουν από αυτές που γίνονται για τον υπερπαραθυρεοειδισμό. Ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε αιματολογικές εξετάσεις στις οποίες θα πρέπει να μελετηθούν τα επίπεδα ασβεστίου και του μαγνησίου καθώς η χαμηλή συγκέντρωσή τους υποδηλώνει την ύπαρξη της νόσου. Επιπλέον, μία μέρα νωρίτερα πραγματοποιείται η διαδικασία της παραθυρεοειδομετρίας, η οποία γίνεται προαιρετικά ανάλογα με τα υπόλοιπα προβλήματα υγείας του ασθενούς.

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην προκειμένη περίπτωση είναι η παρακολούθηση των επιπέδων του ασβεστίου το οποίο φυσιολογικά κυμαίνεται από 8,6 έως 10,0 mg / dL καθώς και τα επίπεδα φωσφορικών αλάτων των οποίων τα φυσιολογικά όρια κυμαίνονται από 2,7 έως 4,5 mg / dL. Επιπλέον, κρίνεται απαραίτητη η παρακολούθηση του αεραγωγού, διότι λόγω τετανίας είτε επιληπτικών κρίσεων μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο ή λαρυγγόσπασμο. Έτσι λοιπόν, είναι αναγκαίο να υπάρχει διαθεσιμότητα του κατάλληλου εξοπλισμού ( αναρρόφηση, οξυγόνο). Άλλη μία διεργασία που πρέπει να πραγματοποιείται είναι η διαβεβαίωση από τον ασθενή ότι τρέφεται με δίαιτα υψηλή σε περιεκτικότητα ασβεστίου καθώς και χαμηλή σε φωσφορικά άλατα. Τέλος, είναι αναγκαίο να ακολουθείται φαρμακευτική αγωγή με ενδοφλέβιο ασβέστιο εφόσον τα επίπεδα του στο αίμα είναι εξαιρετικά χαμηλά, παρόλο αυτά θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά ο καρδιακός παλμός καθώς το ασβέστιο προκαλεί καρδιακή αρρυθμία. Το ασβέστιο μπορεί να δοθεί και δια της στοματικής οδού σε συνδυασμό με βιταμίνη D. Τέλος, θα ήταν ωφέλιμο να δοθούν συμπληρώματα φωσφορικών τα οποία χορηγούνται δια της στοματικής οδού μετά από τα γεύματα του ασθενούς. Βασικό να αναφερθεί ότι ο νοσηλευτής πρέπει να ελέγχει την άνεση του ασθενούς καθώς τα φωσφορικά σκευάσματα προκαλούν ναυτία ή έμετο, καθώς και παραισθησία. (Hypoparathyroidism NCLEX Review)

### **5.3.2 Μετεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με υποπαραθυρεοειδισμό**

Το πλάνο μετεγχειρητικής φροντίδας του ασθενούς με υποπαραθυρεοειδισμό επικεντρώνεται κυρίως στη συμβουλευτική και την ψυχολογική στήριξη του ασθενούς που επεβλήθη στην αντίστοιχη επέμβαση. Όπως προαναφέρθηκε και παραπάνω η ύπαρξη ουλής στο λαιμό δημιουργεί κατάθλιψη και κοινωνική απομόνωση, για αυτό λοιπόν κρίνεται απαραίτητη η κουβέντα του νοσηλευτή με τον ασθενή και η απόκτηση συμπάθειας από εκείνον έτσι ώστε να αποτραπούν τα ψυχολογικά προβλήματα. Επιπλέον κρίνεται απαραίτητη η γνώση της θέσης του τραύματος και η σωστή διαχείριση του τραύματος το οποίο πρέπει να υποβάλλεται τακτικά σε περιποίηση και καθαρισμό τόσο από το ιατρικό όσο και από το νοσηλευτικό προσωπικό. Επιπρόσθετα ρόλος του νοσηλευτή, αποτελεί η αξιολόγηση του πόνου του ασθενούς έτσι ώστε να δοθεί η σωστή ποσότητα αναλγησίας προς ανακούφιση του. Τέλος, είναι αναγκαίο να ελέγχονται όλες οι διεργασίες που προηγήθηκαν μετεγχειρητικά (κεντρική φλεβική γραμμή, τοποθέτηση ουροκαθετήρα, σωληνάκια αεραγωγού) και η τακτική αλλαγή θέσεων τους προτιμότερα κάθε 72 ώρες από τον νοσηλευτή της αντίστοιχης βάρδιας. (Hypoparathyroidism NCLEX Review)

### **5.4 Νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς**

Ο καρκίνος των παραθυρεοειδών όπως προαναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο αποτελεί μία σπάνια νόσο στην οποία ευρίσκονται κακοήθη καρκινικά κύτταρα στους ιστούς ενός από τους 4 παραθυρεοειδείς αδένες. Το πλάνο φροντίδας του απαιτεί ειδική εκπαίδευση του νοσηλευτικού προσωπικού, καθώς χρησιμοποιείται μία εξειδικευμένη σειρά εξετάσεων και δοκιμασιών προεγχειρητικά. Επιπλέον κρίνεται απαραίτητη η γνώση της συμπτωματολογίας του καθώς και η δυνατότητα λήψης πρωτοβουλιών όταν έπεται έκτακτη ανάγκη.

#### **5.4.1 Προεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με παραθυρεοειδές καρκίνωμα**

Η επέμβαση που ακολουθείται στην αποκατάσταση της συγκεκριμένης νόσου αποτελεί μία προγραμματισμένη διαδικασία πριν από την οποία προηγείται μία σειρά εξετάσεων. Αυτές είναι κυρίως αιματολογικές εξετάσεις καθώς και απεικονιστικές στις οποίες είναι φανερή η θέση και η έκταση του ογκίδιου. Ρόλος του νοσηλευτή στην προκειμένη περίπτωση είναι η λήψη

ιστορικού από τον ασθενή εφόσον έχει προηγηθεί φυσική εξέταση από τον θεράποντα ιατρό, έτσι ώστε να γνωρίζει προηγούμενα προβλήματα υγείας του ασθενούς καθώς και τις θεραπευτικές μεθόδους που ακολουθήθηκαν. Επιπλέον, είναι αναγκαία η λήψη αιματολογικών εξετάσεων σε καθημερινή βάση έτσι ώστε να ελέγχονται τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα καθώς η υπερασβεσταιμία υποδηλώνει την ύπαρξη της νόσου.

Ακόμη, ο νοσηλευτής υποχρεούται να εξασφαλίζει την άνεση του ασθενούς πρωτού προβεί την επέμβαση έτσι ώστε να τον ανακουφίζει από τα συμπτώματα που δημιουργεί το καρκίνωμα. Τα συμπτώματα αυτά είναι η ναυτία, ο έμετος, η δυσκοιλιότητα, η αίσθηση αδυναμίας, καθώς και η απώλεια όρεξης. Έτσι λοιπόν ο νοσηλευτής θα πρέπει να χορηγεί την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για την ανακούφιση του ασθενούς ενώ ταυτόχρονα θα πρέπει να ελέγχει τακτικά τα ζωτικά σημεία, το επίπεδο συνείδησης του ασθενούς καθώς και το χρώμα του. Επιπρόσθετα, κρίνεται απαραίτητο ο νοσηλευτής να κάνει φλεβική δειγματοληψία κατά την οποία θα συλλέγει μία ποσότητα αίματος έτσι ώστε να ελεγχθεί η έκκριση ορισμένων ουσιών από κοντινά όργανα και ιστούς. Τέλος, βασικό κομμάτι της φροντίδας αποτελεί η ψυχολογική στήριξη του ασθενούς και του οικογενειακού του περιβάλλοντος, καθώς και η ενημέρωση και προετοιμασία τους για το τι θα επακολουθήσει με τη μέθοδο του θεάτρου. Βασικό να σημειωθεί πως στην προκειμένη περίπτωση το νοσηλευτικό προσωπικό πρέπει να διασφαλίσει ότι τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας δεν διατρέχουν κίνδυνο κληρονομικότητας της νόσου, ειδάλως είναι υποχρεωμένο να τους παραπέμψει στο κατάλληλο ιατρό ώστε να υποβληθούν σε μία σειρά ειδικών εξετάσεων. (Clark O, Duh Q., 1997)

#### **5.4.2 Διεγχειρητική φροντίδα ασθενούς με παραθυρεοειδές καρκίνωμα**

Το πλάνο διεγχειρητικής φροντίδας του ασθενούς με το παραθυρεοειδές καρκίνωμα ξεκινάει από την ώρα που ο ασθενής φτάνει στο κρεβάτι του χειρουργείου όπου θα πραγματοποιηθεί η επέμβαση. Πριν την έξοδο του από τον θάλαμο, χορηγείται ένα είδος προνάρκωσης στην οποία συμπεριλαμβάνονται φάρμακα για το στομάχι καθώς και κάποιου είδους ηρεμιστικά. Επιπλέον, κρίνεται απαραίτητο ο ορός που χορηγείται στον ασθενή να βρίσκεται σε ικανοποιητικά επίπεδα, ειδάλως αλλάζεται. Όταν ο ασθενής φτάνει στον χειρουργικό θάλαμο, χορηγείται από τον αναισθησιολόγο η αναισθησία. Ρόλος



του νοσηλευτή σε αυτήν τη διαδικασία αποτελεί ο έλεγχος των ζωτικών σημείων του ασθενούς, καθώς και του επιπέδου συνείδησής του. Με αυτόν τον τρόπο αξιολογείται κατά πόσο επιτεύχθηκε η πλήρης αναισθησία του ασθενούς και αποτρέπεται η τυχόν εμφάνιση επιπλοκών έτσι ώστε να προχωρήσει η χειρουργική διαδικασία. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης, κρίνεται απαραίτητο ο νοσηλευτής να τηρεί τις μεθόδους πλήρους αποστείρωσης, και να βοηθάει τον χειρουργό δίνοντας του τα απαραίτητα χειρουργικά εργαλεία που απαιτούνται για την επέμβαση.

Ακόμη, κρίνεται απαραίτητο να γίνεται καταμέτρηση των εργαλείων και των αποστειρωμένων σετ που χρησιμοποιήθηκαν μετά το τέλος της επέμβασης έτσι ώστε να αποτραπούν επιπλοκές που μπορούν να προκύψουν από αμέλεια του ιατρικού προσωπικού. Επιπλέον, όταν ο ασθενής μεταφέρεται στην ανάνηψη, ο νοσηλευτής υποχρεούται να τον τοποθετήσει στην κατάλληλη θέση μέχρι να ανακτήσει τις αισθήσεις του, έτσι ώστε να αποτραπεί τυχόν εισρόφηση στοματικών υγρών καθώς το επίπεδο αντίληψης του ασθενούς είναι μειωμένο. Βασικό να σημειωθεί πως σε αυτό το στάδιο γίνεται αξιολόγηση για άλλη μια φορά των ζωτικών σημείων του ασθενούς καθώς και το επίπεδο συνείδησής του όταν ανακτήσει τις αισθήσεις του και μετά μεταφέρεται πίσω στον θάλαμο νοσηλείας του. Τέλος, κατά τη διάρκεια της επέμβασης είναι αναγκαίο ο νοσηλευτής να είναι σε θέση να κάνει τις απαραίτητες διεργασίες εάν χρειαστεί (π.χ. τοποθέτηση ουροκαθετήρα, τοποθέτηση φλεβικής γραμμής). (Kassahun WT, Jonas S, 2011), (DeLellis RA: 2005)

### **5.4.3 Μετεγχειρητική νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς με καρκίνο παραθυρεοειδούς**

Το πλάνο μετεγχειρητικής φροντίδας ασθενούς με παραθυρεοειδές καρκίνωμα είναι παρόμοιο με εκείνα που ακολουθούνται για τις υπόλοιπες παθήσεις των παραθυρεοειδών αδένων. Εστιάζει στην ψυχολογική στήριξη και την συμβουλευτική του ασθενούς καθώς η πάθηση αυτή προκαλεί εύκολα ψυχολογικά προβλήματα όπως κατάθλιψη και κοινωνική απομόνωση. Ρόλος του νοσηλευτή είναι να συζητάει με τον ασθενή και να τον στηρίζει ψυχολογικά, έτσι ώστε να μην αισθάνεται μόνος και διαφορετικός από τον υπόλοιπο κοινωνικό περίγυρο. Επιπλέον κρίνεται απαραίτητη η συμβουλευτική στο οικογενειακό του περιβάλλον έτσι ώστε εκείνο με τη σειρά του να είναι σε θέση να βοηθήσει τον

ασθενή να σταθεί στα πόδια του αργότερα. Ακόμη κρίνεται απαραίτητη η γνώση από το νοσηλευτικό προσωπικό της θέσης του τραύματος και η κατάλληλη φροντίδα του με τακτικές αλλαγές γαζών.

Ταυτόχρονα με αυτή τη διαδικασία είναι απαραίτητη και η διδασκαλία του οικογενειακού περιγύρου του ασθενούς ώστε να έχει τη δυνατότητα να την επαναλαμβάνει μόνο του στο σπίτι για όσο χρονικό διάστημα χρειαστεί. Όσον αφορά τους ασθενείς που εκδηλώνουν επανεμφανιζόμενο καρκινικό όγκο κρίνεται απαραίτητο ο νοσηλευτής να χορηγεί την κατάλληλη δοσολογία ενδοφλεβίων φαρμακευτικών σκευασμάτων και χημειοθεραπείας, ενώ ταυτόχρονα καλείται να ελέγχει την κατάσταση του ασθενούς με την αξιολόγηση του πόνου, των ζωτικών του σημείων και των παρενεργειών που μπορεί να προκύψουν από την χορήγηση αυτού του είδους θεραπείας. Τέλος, καλείται να στηρίξει ψυχολογικά τον ασθενή και να φροντίζει για την ανακούφιση των συμπτωμάτων αυτών ενώ παράλληλα εκτελεί τακτικές αλλαγές θέσεως των διεγχειρητικών διαδικασιών που προηγήθηκαν, ανά 72 ώρες. (DeLellis RA: , 2005)

## **5.5 Φαρμακευτική αγωγή**

Η φαρμακευτική αγωγή χρησιμοποιείται μονάχα όταν η χειρουργική επέμβαση του ασθενούς που πάσχει από κάποια από τις προαναφερόμενες νόσους δεν κρίνεται απαραίτητη, εφόσον δεν βρίσκεται σε κατάσταση κρίσης. Το πλάνο αγωγής για κάθε νόσο είναι διαφορετικό και απαιτεί κατάλληλη γνώση της παθοφυσιολογίας από τον θεράποντα ιατρό.

### **5.5.1 Φαρμακευτική αγωγή ασθενούς με υπερπαραθυρεοειδισμό**

Όσον αφορά τους ασθενείς που πάσχουν από υπερπαραθυρεοειδισμό, κρίνεται απαραίτητο να έχει προηγηθεί μια σειρά εξετάσεων έτσι ώστε να έχει διαγνωσθεί η νόσος και ο τύπος υπερπαραθυρεοειδισμού από τον οποίο πάσχει. Η φαρμακευτική θεραπεία χρησιμοποιείται όταν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα είναι ελαφρώς αυξημένα, τα νεφρά του ασθενούς λειτουργούν κανονικά, η οστική του πυκνότητα είναι ελάχιστα μειωμένη από τα φυσιολογικά επίπεδα και τέλος όταν η ύπαρξη άλλων συμπτωμάτων είναι ανυπόστατη και τα ήδη προϋπάρχοντα συμπτώματα μπορούν να ανακουφιστούν μονάχα με την χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων. Σε αυτή τη περίπτωση συνίσταται

τακτικός έλεγχος των επιπέδων του ασβεστίου με αιματολογικές εξετάσεις καθώς και προγραμματισμός τακτικών μετρήσεων οστικής πυκνότητας. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στην προκειμένη περίπτωση χωρίζονται σε 3 κατηγορίες: τα καλσιμομητικά, τη θεραπεία αντικατάστασης ορμονών, και τα διφωσφονικά. Όσον αφορά τη πρώτη κατηγορία, βασικό να σημειωθεί πως αυτή η κατηγορία φαρμάκων μιμείται το ασβέστιο που κυκλοφορεί στο αίμα. Οι ουσίες που περιέχει, μπορούν να ξεγελάσουν τους παραθυρεοειδείς αδένες έτσι ώστε να εκκριθεί μικρότερη ποσότητα παραθυρεοειδούς ορμόνης. Η εμπορική του ονομασία είναι Cinacalcet ή Sensipar. Η χορήγηση του γίνεται για τη θεραπεία του υπερπαραθυρεοειδισμού που προκαλείται από χρόνια νεφρική νόσο, καθώς και για ασθενείς με καρκίνο του παραθυρεοειδούς και τέλος για ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

Παρόλο αυτά όμως, όπως κάθε φαρμακευτικό σκεύασμα έτσι και αυτό περιλαμβάνει μια σειρά παρενεργειών. Αυτές είναι η διάρροια, η ναυτία, ο πόνος των αρθρώσεων και μυών και τέλος η αναπνευστική λοίμωξη. Όσον αφορά τη δεύτερη κατηγορία φαρμάκων, η χρήση της συνιστάται για το γυναικείο φύλο που βρίσκεται σε ηλικία κατά την οποία έχει προηγηθεί εμμηνόπαυση και εμφανίζει σημάδια οστεοπόρωσης. Η ορμονοθεραπεία αυτή αποτελεί βοήθημα στο να διατηρηθεί το ασβέστιο στα οστά, όμως δεν αντιμετωπίζει τα ήδη υπάρχοντα προβλήματα των παραθυρεοειδών αδένων. Επιπλέον, είναι απαραίτητο να σημειωθεί πως η παρατεταμένη χρήση της θεραπείας αυτής μπορεί να προκαλέσει θρόμβο αίματος και καρκίνο του μαστού οπότε είναι αναγκαίο ο ασθενής να αξιολογήσει τα οφέλη και τους κινδύνους προτού αποφασίσει να προχωρήσει σε αυτού του είδους την αγωγή.

Παρενέργειες των σκευασμάτων αυτών αποτελούν ο πόνος και η τρυφερότητα του μαστού καθώς και η εμφάνιση ζάλης και κεφαλαλγίας. Τέλος, όσον αφορά τη τελευταία κατηγορία σκευασμάτων, τα διφωσφονικά, αποτρέπουν την απώλεια ασβεστίου από τα οστά αντίστοιχα με τη δράση της ορμονοθεραπείας αλλά ταυτόχρονα μειώνουν και την οστεοπόρωση που αποτελεί αποτέλεσμα του υπερπαραθυρεοειδισμού. Παρενέργειες αυτού, αποτελούν η χαμηλή αρτηριακή πίεση, ο έμετος και η εμφάνιση πυρετού. (NYU Langone )

### 5.5.2 Φαρμακευτική αγωγή ασθενούς με υποπαραθυρεοειδισμό

Όσον αφορά τους ασθενείς που πάσχουν με υποπαραθυρεοειδισμό, είναι απαραίτητο να έχουν υποβληθεί σε εξετάσεις αίματος και φυσική εξέταση από τον ειδικό ιατρό προκειμένου να διαγνωσθεί η νόσος. Η φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται και σε αυτήν τη περίπτωση λαμβάνει χώρα όταν η χειρουργική επέμβαση δεν είναι αναγκαία. Η δράση της αγωγής εστιάζει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην ομαλοποίηση των επιπέδων φωσφόρου και ασβεστίου στο σώμα του ασθενούς. Το θεραπευτικό πλάνο περιλαμβάνει συνήθως στοματικά δισκία ανθρακικού ασβεστίου, βιταμίνη D και παραθυρεοειδή ορμόνη Natpara. Όσον αφορά τη πρώτη κατηγορία σκευασμάτων, βασικό να σημειωθεί πως αποτελούν συμπληρώματα ασβεστίου τα οποία αυξάνουν τη συγκέντρωση του στο αίμα και λαμβάνονται δια μέσω της στοματικής οδού. Παρόλο αυτά, η υπερδοσολογία τους μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές παρενέργειες όπως δυσκοιλιότητα σε ένα ποσοστό ασθενών που τα λαμβάνουν. Όσον αφορά τη βιταμίνη D η οποία χορηγείται με τη μορφή της καλσιτριόλης, έχει αποδειχθεί πως αποτελεί βοήθημα για τον ανθρώπινο οργανισμό να απορροφάει ασβέστιο εξαλείφοντας έτσι τον φώσφορο.

Τέλος, η παραθυρεοειδής ορμόνη Natpara βρίσκεται σε ενέσιμη μορφή και εγκρίθηκε σε δοσολογία μίας ένεσης την ημέρα έτσι ώστε να θεραπευτούν τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα λόγω του υποπαραθυρεοειδισμού. Υφίσταται όμως ο κίνδυνος καρκίνου του οστού (οστεοσάρκωμα), ο οποίος προέκυψε μετά από εκτεταμένες μελέτες σε ζώα, γι' αυτό λοιπόν τον λόγο η αγωγή αυτή είναι περιορισμένη και χορηγείται μονάχα σε ιδιαίτερες περιπτώσεις όπου τα συμπληρώματα ασβεστίου και η βιταμίνη D δεν μπορούν να ελέγξουν τα επίπεδα ασβεστίου του ασθενούς. Για άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια έγχυση ασβεστίου σε συνδιασμό με τη βιταμίνη D και τα δισκία ασβεστίου. ( Mayo Clinic 2018)

### 5.5.3 Φαρμακευτική αγωγή ασθενούς με παραθυρεοειδές καρκίνωμα

Όσον αφορά τους ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του παραθυρεοειδούς, το θεραπευτικό σχήμα που ακολουθείται είναι κυρίως παρηγορητικό σε προχωρημένα στάδια της νόσου καθώς έχει κριθεί αναποτελεσματική. Παλαιότερα βέβαια οι ασθενείς με παραθυρεοειδές καρκίνωμα υποβάλλονταν σε εξωτερική ακτινοβολία δέσμης ακόμη και αν ο

όγκος ήταν μη ανιχνεύσιμος και η νόσος μη διαγνωσμένη. Επιπλέον, άλλη μία μέθοδος που έχει χρησιμοποιηθεί, είναι η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, η οποία λαμβάνει χώρα σπάνια. Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες έχει γίνει εμβολισμός ραδιοσυχνότητας είτε εμβολισμός διαμεσολαβητικού καθετήρα σε απομακρυσμένη μεταστατική νόσο οι οποίοι στέφθηκαν με επιτυχία, βέβαια σε περιορισμένο αριθμό ατόμων. Γενικότερα, η συντηρητική θεραπεία της νόσου εστιάζει στη θεραπεία της υπερασβεστιαϊμίας η οποία επιτυγχάνεται με τη χορήγηση σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του υπερπαραθυρεοειδισμού όπως τα διφοσφωνικά και τα ασβεστιομιμητικά σκευάσματα. Ωστόσο έχει προταθεί ως εναλλακτική λύση η χορήγηση ενός μονόκλωνου ανθρώπινου αντισώματος το οποίο αναστέλλει την επιβίωση των οστεοκλαστών.

Παρόλο αυτά, είναι βασικό να αναφερθεί ότι το αποτέλεσμα της θεραπείας εξασθενεί με τη πάροδο του χρόνου και έτσι καθίσταται απίθανη η ανακούφιση των συμπτωμάτων του ασθενούς μακροχρόνια. Σπάνια επίσης συναντάται και η χορήγηση ανοσοενισχυτικών των οποίων δεν είναι επιβεβαιωμένη η ανταπόκριση και η αποτελεσματικότητά τους από τον ασθενή. Τέλος, για να ολοκληρωθεί το κεφάλαιο αυτό, μπορεί να αναφερθεί πως η θεραπεία για αυτού του είδους νόσου επικεντρώνεται στην ενυδάτωση και στα διφοσφωνικά (συνηθέστερα ζολεδρονικό οξύ ή παμιδρονάτη). Όταν η αγωγή αυτή κρίνεται αναποτελεσματική χρησιμοποιούνται ασβεστιομιμητικά με δοσολογία 30mg δύο φορές την ημέρα, δόση η οποία μπορεί να αυξηθεί ανά 2-4 εβδομάδες μετά, με βάση την ανοχή στο φάρμακο καθώς και των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα. Συνήθως όμως λόγω ναυτίας, η δοσολογία του περιορίζεται. (DeLellis RA: , 2005)

## 5.6 Έλεγχος διατροφής

Το πλάνο διατροφής που ακολουθείται για κάθε είδους πάθηση σχεδιάζεται από ειδικευμένο σε αυτές διαιτολόγο και είναι διαφορετικό για κάθε περίπτωση. Όσον αφορά τον υποπαραθυρεοειδισμό, η δίαιτα που ακολουθείται πρέπει να είναι πλούσια σε ασβέστιο το οποίο περιλαμβάνεται σε τρόφιμα όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, το μπρόκολο και τα τρόφιμα με επιπλέον ασβέστιο όπως κάποιου είδους χυμός πορτοκαλιού και τα δημητριακά για πρωινό. Επιπλέον, η δίαιτα αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τρόφιμα χαμηλά σε φώσφορο πράγμα που προωθεί την αποφυγή αεριούχων

αναψυκτικών που περιέχουν φώσφορο με τη μορφή φωσφορικού οξέος, τον περιορισμό κρεάτων, σκληρών τυριών και των ολικών κόκκων. Όσον αφορά τη δίαιτα για τον υπερπαραθυρεοειδισμό, κρίνεται απαραίτητο να είναι πλούσια σε ασβέστιο και βιταμίνη D τα οποία υφίστανται σε τρόφιμα που αναφέρθηκαν παραπάνω. Ωστόσο, η πρόσληψη τους για κάθε ηλικιακό σύνολο διαφέρει. Το ινστιτούτο ιατρικής συμβουλεύει την πρόσληψη 1000mg ασβεστίου ημερησίως για ενήλικες ηλικίας 19 έως 50 ετών και άνδρες ηλικίας 51 έως 70 ετών. Όσον αφορά τις γυναίκες 51 ετών και άνω καθώς και τους άνδρες 71 ετών και άνω συνίσταται η πρόσληψη 1200mg ασβεστίου ημερησίως. Οι μονάδες της βιταμίνης D που πρέπει να προσλαμβάνονται ημερησίως είναι 600iu για ηλικίες 1-70 έτη και 800iu για ηλικίες που υπερβαίνουν το 71<sup>ο</sup> έτος. Επιπλέον, είναι αναγκαίο οι ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό να πίνουν πολλά υγρά κυρίως νερό έτσι ώστε να παράγουν καθαρά ούρα και να μειώσουν ταυτόχρονα τον κίνδυνο εμφάνισης λίθου.

Άλλες κατευθυντήριες οδηγίες για αυτούς τους ασθενείς αποτελούν η αποφυγή του καπνίσματος, καθώς αυτό αυξάνει την οστική απώλεια, η τακτική άσκηση η οποία ενισχύει την δύναμη των οστών και βοηθά στην διατήρησή τους και τέλος η αποφυγή των φαρμάκων που αυξάνουν το ασβέστιο καθώς ορισμένα φάρμακα μαζί με τα διουρητικά και τα σκευάσματα λιθίου αυξάνουν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, γεγονός που εντείνει τη προϋπάρχουσα νόσο. Όσον αφορά τη διατροφή που πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με καρκίνο του παραθυρεοειδούς, είναι αναγκαίο να είναι λιγότερο πλούσια σε ασβέστιο και βιταμίνη D καθώς κύριο σύμπτωμα δράσης του καρκινώματος είναι η υπερασβεστιαμία. Έτσι λοιπόν, συμπεραίνεται πως ο ασθενής πρέπει να αποφεύγει τα πολλά γαλακτοκομικά προϊόντα καθώς και τα τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη D τα οποία προαναφέρθηκαν παραπάνω, και να προτιμάει εναλλακτικά τρόφιμα τα οποία είναι περισσότερο πλούσια σε φώσφορο. (Bawa S.2010, Walker MD, Silverberg SJ, 2018)

## 5.7 Σύνοψη κεφαλαίου

Στο κεφάλαιο αυτό τονίστηκε η σημασία της νοσηλευτικής φροντίδας στο πλαίσιο αντιμετώπισης των νόσων των παραθυρεοειδών αδένων. Αρχικά παρουσιάστηκε μία γενικευμένη εικόνα της φροντίδας καθώς και το πλάνο που ακολουθείται από το ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό για την διεξαγωγή της.

Αυτό με τη σειρά του χωρίζεται σε προεγχειρητικό, διεγχειρητικό και μετεγχειρητικό όταν πρόκειται για την διεξαγωγή μιας χειρουργικής επέμβασης, καθώς και σε φαρμακευτικό, εφόσον επιλεχθεί η συντηρητική αντιμετώπιση μίας ασθένειας. Στη συνέχεια αναλύθηκε το προαναφερόμενο πλάνο ξεχωριστά για κάθε νόσο των παραθυρεοειδών αδένων, ακόμη και για την ειδική μορφή του καρκινώματος των παραθυρεοειδών. Τέλος, δόθηκε μία παρουσίαση που αφορά το διατροφικό σχέδιο που εφαρμόζεται σε ασθενείς που πάσχουν από οποιαδήποτε μορφή της ασθένειας αυτής, καθώς και οδηγίες που αναφέρουν τα τρόφιμα και συστατικά που κρίνεται απαραίτητο να αποφύγει ένας τέτοιος ασθενής.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Οι παραθυρεοειδείς αδένες παρόλη την σημαντικότητα και αναγκαιότητα τους για τον ανθρώπινο οργανισμό δεν λαμβάνουν την ίδια αντιμετώπιση όπως άλλα ενδοκρινολογικά όργανα. Για αυτό τον λόγο και οι ασθένειες τους, αν και είναι σπάνιες, δεν ταυτοποιούνται εγκαίρως με αποτέλεσμα να φτάνουν στα τελικά τους στάδια όπου πλέον είναι δύσκολα αντιμετωπίσιμες. Οι προτάσεις μας αρχικά αφορούν τους ασθενείς και τους εν δυνάμει ασθενείς που με τις συχνές προληπτικές εξετάσεις μπορούν να προλάβουν τις ασθένειες αυτές στα πρώιμα στάδιά τους. Οι βασικές εξετάσεις αναγνώρισης των περισσότερων νόσων είναι οι αιματολογικές οι οποίες θα εμφανίσουν οποιαδήποτε ανωμαλία στα επίπεδα ασβεστίου και παραθορμόνης. Εκτός από αυτές, μπορούν να γίνουν προληπτικές εξετάσεις ανάλυσης του γονιδιώματος για εμφάνιση πιθανού μεταλλαγμένου γονιδίου.

Όσο αναφορά τους νοσηλευτές, προτείνουμε την παρακολούθηση σεμιναρίων για την ενημέρωση και επιμόρφωση πάνω στο ενδοκρινολογικό σύστημα και κατά προέκταση τους παραθυρεοειδείς αδένες καθώς και τις ασθένειές τους. Ένα μεγάλο κομμάτι της αποθεραπείας που αφορά όλους τους ασθενείς, είναι η ψυχολογική υποστήριξη πριν και μετά τα χειρουργεία τους. Σε συνδυασμό με την σωματική φροντίδα, πρέπει ο νοσηλευτής να βοηθήσει τον ασθενή να ακολουθήσει την απαιτούμενη διαίτα και τον καινούριο τρόπο ζωής έτσι ώστε η περίοδος αποθεραπείας να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη.

Τέλος, προτείνουμε να διεξαχθούν περαιτέρω έρευνες παγκοσμίως που θα προωθήσουν την κατανόηση των παραθυρεοειδών και των ασθενειών τους με σκοπό να βρεθούν ταχύτεροι, φθηνότεροι και πιο αποτελεσματικοί τρόποι πρόληψης και αντιμετώπισης αυτών.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι παραθυροειδείς αδένες αποτελούν κομμάτι του ενδοκρινολογικού συστήματος του ανθρώπου. Συνήθως είναι τέσσερεις και βρίσκονται στην περιοχή του λαιμού, πάνω στο θυροειδή αδένα. Είναι υπεύθυνοι για τη ρύθμιση του ασβεστίου στο αίμα. Οι ασθένειες χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, τον Υποπαραθυροειδισμό, τον Υπερπαραθυροειδισμό και το καρκίνωμα των παραθυροειδών. Στην πρώτη κατηγορία παρατηρείται υπασβεσταιμία λόγω μη επαρκούς έκκρισης της παραθορμόνης. Τα αίτια εμφάνισης Υποπαραθυροειδισμού είναι είτε μετεγχειρητικά είτε γενετικά ή μπορεί να ανήκουν σε κάποιο σύνδρομο. Η συνηθέστερη ασθένεια των παραθυροειδών είναι ο Υπερπαραθυροειδισμός στον οποίο παρατηρείται υπερασβεσταιμία. Χωρίζεται σε τρεις υποκατηγορίες, τον πρωτοπαθή, τον δευτεροπαθή και τον τριτοπαθή. Ο πρωτοπαθής μπορεί να είναι είτε ιδιοπαθής είτε να ανήκει σε σύνδρομο και οφείλεται κυρίως σε αδένωμα αλλά και σε γενετικούς παράγοντες. Ο δευτεροπαθής και ο τριτοπαθής σχετίζονται μεταξύ τους. Ο δευτεροπαθής εμφανίζεται στα τελικά στάδια του Χρόνιου Συνδρόμου του νεφρού και ο ασθενής σε αυτή την περίπτωση υποβάλλεται σε μεταμόσχευση. Το 30% αυτών εμφανίζει τριτοπαθή Υπερπαραθυροειδισμό. Σε πιο σπάνιες περιπτώσεις πρωτοπαθούς Υπερπαραθυροειδισμού (>1%) ο ασθενής εμφανίζει καρκίνωμα στο οποίο παρουσιάζεται υπερασβεσταιμία καθώς ο καρκινικός παραθυροειδής είναι λειτουργικός. Η νοσηλευτική φροντίδα του ασθενούς εξαρτάται από τη νόσο που πάσχει. Στον Υπερπαραθυροειδισμό ο ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση και κατόπιν ακολουθεί μετεγχειρητική φροντίδα που περιλαμβάνει ψυχολογική, φαρμακευτική και σωματική αποκατάσταση. Στην περίπτωση Υποπαραθυροειδισμού πραγματοποιείται παραθυροειδεκτομή. Ο νοσηλευτής οφείλει να παρακολουθεί τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφορικών αλάτων αλλά και δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο μετά το χειρουργείο. Ακόμα κρίνεται αναγκαία η διασφάλιση βατότητας του αεραγωγού για τυχόν βρογχόσπασμο, λαρυγγόσπασμο ή επιληπτική κρίση. Εν κατακλείδι, οι ασθένειες των παραθυροειδών είναι, στο μεγαλύτερο τους μέρος χρόνιες, και χρίζουν ανάλογης νοσηλευτικής φροντίδας.

**Λέξεις κλειδιά :** παραθυροειδείς, αδένες, Υπερπαραθυροειδισμός, Υποπαραθυροειδισμός, καρκίνωμα παραθυροειδούς, Χρόνιο Σύνδρομο του νεφρού

## ABSTRACT

The parathyroid glands are part of the endocrinological system of us humans. They are usually four and they are placed at the center of the neck on the thyroid gland. They are also in charge of arranging the calcium in the blood circulation. Their diseases can be divided in three categories : Hypoparathyroidism, Hyperparathyroidism and parathyroid carcinoma. In the first category we can observe hypercalcemia due to non sufficient discharge of parathormone. The causes for Hypoparathyroidism are either post-surgical, genetic, or might be a part of a syndrome. The most common disease is Hyperparathyroidism in which we can observe hypercalcemia. It's also divided in three categories : primary, secondary and tertiary Hyperparathyroidism. The primary can also be idiopathic or can be a part of a syndrome, but mostly it's caused by adenoma or genetic factors. Secondary and tertiary are mostly related. The secondary can be found when a patient is on the last stages of Chronic Kidney Disease, therefore he is obligated to undergo renal transplant. 30% of those patients will eventually show signs of tertiary Hyperparathyroidism. In more rare cases of primary Hyperparathyroidism the patient will exhibit carcinoma in which we can find hypercalcemia because the cancerous parathyroid is still functional. The nursing care a patient will have to receive depends on his case. In Hyperparathyroidism a patient will undergo surgery and after that his care will include psychological, pharmaceutical and physical support. In case of Hypoparathyroidism we use parathyroidectomy. The nurse has to monitor the patients' levels of calcium, phosphates and his high calcium concentration diet post-surgery. Furthermore, its essential to keep the airway open in cases of bronchospasm , laryngospasm or epileptic seizures. To conclude, the parathyroid diseases are chronic for the most part and the must have their own, special treatment and care.

**Keywords:** parathyroids, glands, Hyperparathyroidism, Hypoparathyroidism, parathyroid carcinoma, nursing care, CKD

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdulla A., O'Leary E. M., Isorena J. P., Diaz M. F., & Yeh M. W. (2013). *Recurrent hyperparathyroidism and a novel nonsense mutation in a patient with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome*. *Endocrine Practice*, 19(6), e134–e137.
- Abood A, Vestergaard P. ,(2013), *Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark*, *Danish Medical Journal*, 60:A4567.
- Agha A., Carpenter R., Bhattacharya S., Edmonson S. J., Carlsen E., & Monson J. P. (2007). *Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) syndrome: Two case reports of an unrecognised entity*. *Journal of Endocrinological Investigation*, 30(2), 145–149.
- Akerstrom G, Malmaeus J., Bergstrom R., (1984), *Surgical Anatomy of human parathyroid glands*, *Surgery*, 14-21.
- Akın L, Kurtođlu S, Yıldız A, Akın MA, Kendirici M. ,(2010), *Vitamin D deficiency rickets mimicking pseudohypoparathyroidism*, *Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology*, 2:173–175.
- Aladren Regidor M.J. ,(2009), *Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients*. *Clin. Nephrol.* ,71:207–213.
- Aldred M. J., Talacko A. A., Savarirayan R., Murdolo V., Mills A. E., Radden B. G., Larsson C. (2006). *Dental findings in a family with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome and a novel HRPT2 gene mutation*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(2), 212–218.
- Alfaro J. J., Lamas C., Estrada J., & Lucas T. (2002). *MEN-2A syndrome and pulmonary metastasis*. *Postgraduate Medicine Journal*, 78(915), 51–52.
- American Society of Technology. ,(2015), <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/suppl/2015/12/23/ASN.2015050542.DCSupplemental/ASN2015050542SupplementaryData.pdf>
- ANZDATA Registry, 38th Report . *Chapter 1: incidence of end stage kidney disease*. Adelaide: Australia and New Zealand Dsialysis and Transplant Registry; 2016. p. 2016.
- Arnold A, et al. ,(1989), *Molecular cloning and chromosomal mapping of DNA rearranged with the parathyroid hormone gene in a parathyroid adenoma*, *J Clin Invest.* ,83:2034–2040.
- Arnold A, Levine A, (2015), *In: The Parathyroids Basic and Clincial Concepts*. Bilezikian JP, et al., editors. Academic Press, pp. 279–296.
- Arnold A., Motokura T., Bloom T., Rosenberg C., Bale A., Kronenberg H., Kim H. G. (1992). *PRAD1 (cyclin D1): A parathyroid neoplasia gene on 11q13*. *Henry Ford Hospital Medicine Journal*, 40(3–4), 177–180.
- Arrangoiz RaR, J.A. (2012) *Parathyroid Carcinoma*. *In: Textbook of Uncommon Cancer* , John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ.

- Axen E. ,(1995), *Purification from pig kidney of a microsomal cytochrome P450 catalyzing 1 alpha-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3*, FEBS Lett. ,375:277–279.
- Bandeira F, Griz L, Caldas G, Bandeira C, Freese E. ,(2006), *From mild to severe primary hyperparathyroidism: the Brazilian experience*, Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 50:657–663.
- Barger-Lux MJ, Heaney RP, Recker RR.,(1989), *Time course of calcium absorption in humans: evidence for a colonic component*, Calcified Tissue International.
- Belar O, et al. ,(2012) *Novel mutations in MEN1, CDKN1B and AIP genes in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome in Spain*, Clin Endocrinol (Oxf) ,76:719–724.
- Bellido V., Larranaga I., Guimon M., Martinez-Conde R., Eguia A., Perez de Nanclares G.,Gaztambide S. (2016). *A novel mutation in a patient with hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome*. Endocrine Pathology, 27(2), 142–146.
- Berger C, et al,(2015),*Clinical Endocrinology*,Oxford.
- Bergman L., Teh B., Cardinal J., Palmer J., Walters M., Shepherd J., ... Hayward N. (2000). *Identification of MEN1 gene mutations in families with MEN 1 and related disorders*. British Journal of Cancer, 83(8), 1009–1014.
- Betterle C, Garelli S, Presotto F.,(2014), *Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease*, Autoimmunity Reviews, 13:417–422.
- Bilezikian JP, et al. ,(2014), *Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism* ,summary statement from the Fourth International Workshop, J Clin Endocrinol Metab. , 99:3561–3569.
- Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al, (2011), *Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research*, Journal of Bone and Mineral Research, 26:p.p.2317–2337.
- Bilezikian JP, Khan AA & Potts JT Jr.,(2009), *Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 94, 335–339.
- Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. ,(2000), *Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities- New York and Beijing*, International journal of fertility and women's medicine, 45:158–165.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ., (2004),*Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism*, The New England Journal of Medicine, 350:1746–1751.
- Biyabani SR, Talati J.,(1999), *Bone and renal stone disease in patients operated for primary hyperparathyroidism in Pakistan: is the pattern of disease different from the west?*, Journal Of Pakistan Medical Association, 49:194–198.

- Bjorklund P., Akerstrom G., & Westin G. (2007). *Activated  $\beta$ -catenin in the novel human parathyroid tumor cell line sHPT-1*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 352(2), 532–536.
- Bradley K. J., & Thakker R. V. (2006). *The hyperparathyroidism-jaw tumour (HPT-JT) syndrome*. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 3(2), 167–174.
- Bradley K. J., Bowl M. R., Williams S. E., Ahmad B. N., Partridge C. J., Patmanidi A. L., ... Thakker R. V. (2007). *Parafibromin is a nuclear protein with a functional monopartite nuclear localization signal*. *Oncogene*, 26(8), 1213–1221.
- Bradley K. J., Cavaco B. M., Bowl M. R., Harding B., Cranston T., Fratter C., ... Thakker R. V. (2006). *Parafibromin mutations in hereditary hyperparathyroidism syndromes and parathyroid tumours*. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 64(3), 299–306.
- Bradley K. J., Hobbs M. R., Buley I. D., Carpten J. D., Cavaco B. M., Fares J. E., Thakker R. V. (2005b). *Uterine tumours are a phenotypic manifestation of the hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome*. *Journal of Internal Medicine*, 257(1), 18–26.
- Brown A.J., Ritter C.S., Finch J.L., Slatopolsky E.A. (1999), *Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: Role of dietary phosphate*, *Kidney Int.* ,55:1284–1292.
- Brown EM, et al. ,(1978), *Dispersed cells prepared from human parathyroid glands: distinct calcium sensitivity of adenomas versus primary hyperplasia* ,*J Clin Endocrinol Metab.* , 46:267–275.
- Cardinal J. W., Bergman L., Hayward N., Sweet A., Warner J., Marks L., ... Prins J. B. (2005). *A report of a national mutation testing service for the MEN1 gene: Clinical presentations and implications for mutation testing*. *Journal of Medical Genetics*, 42(1), 69–74.
- Carling T., Szabo E., Bai M., Ridefelt P., Westin G., Gustavsson P., ... Rastad J. (2000). *Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(5), 2042–2047.
- Carpten JD, et al. ,(2002),*HRPT2 encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome* ,*Nat Genet.*, 32:676–680.
- Carrasco C. A., Gonzalez A. A., Carvajal C. A., Campusano C., Oestreicher E., Arteaga E., ... Fardella C. E. (2004). *Novel intronic mutation of MEN1 gene causing familial isolated primary hyperparathyroidism*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(8), 4124–4129.
- Cascon A., Huarte-Mendicoa C. V., Javier Leandro-Garcia L., Leton R., Suela J., Santana A., ... Robledo M. (2011). *Detection of the first gross CDC73 germline deletion in an HPT-JT syndrome family*. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 50(11), 922–929.

- Cebrian A., Ruiz-Llorente S., Cascon A., Pollan M., Diez J. J., Pico A., Robledo M. (2003). *Mutational and gross deletion study of the MEN1 gene and correlation with clinical features in Spanish patients*. Journal of Medical Genetics, 40(5), e72.
- Cetani F, et al. ,(2000), *Six novel MEN1 gene mutations in sporadic parathyroid tumors*, Hum Mutat. , 16:445.
- Cetani F, et al. ,(2004), *Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors*, J Clin Endocrinol Metab. ,89:5583–5591.
- Cetani F, et al. ,(2007), *Should parafibromin staining replace HRTP2 gene analysis as an additional tool for histologic diagnosis of parathyroid carcinoma?* ,Eur J Endocrinol ,156:547–554.
- Cetani F., Banti C., Pardi E., Borsari S., Viacava P., Miccoli P., Marcocci C. (2013). *CDC73 mutational status and loss of parafibromin in the outcome of parathyroid cancer*. Endocrine Connections, 2(4), 186–195.
- Cetani F., Pardi E., Ambrogini E., Lemmi M., Borsari S., Cianferotti L., Marcocci C. (2006). *Genetic analyses in familial isolated hyperparathyroidism: Implication for clinical assessment and surgical management*. Clinical Endocrinology (Oxford), 64(2), 146–152.
- Cetani F., Pardi E., Banti C., Collecchi P., Viacava P., Borsari S., Marcocci C. (2010). *β-catenin activation is not involved in sporadic parathyroid carcinomas and adenomas*. Endocrine-Related Cancer, 17(1), 1–6.
- Chan J. K. C. (2013). *Tumors of thyroid and parathyroid glands* In Fletcher C. D. M., editor. (Ed.), Diagnostic histopathology of tumors (4th ed., pp. 1273–1293). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Chandrasekharappa SC, et al. (1997) *Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1*, Science, 276:404–407.
- Chen Q., Kaji H., Nomura R., Sowa H., Yamauchi M., Tsukamoto T., Chihara K. (2003). *Trial to predict malignancy of affected parathyroid glands in primary hyperparathyroidism*. Endocrine Journal, 50(5), 527–534.
- Cheuiche AV, Soares AA, Camargo EG, Weinert LS, Camargo JL, Silveiro SP., (2013), *Comparison between IDMS-traceable Jaffe and enzymatic creatinine assays for estimation of glomerular filtration rate by the CKD-EPI equation in healthy and diabetic subjects* , Clinical Biochemistry, 46: 1423–1429.
- Christakis I., Busaidy N. L., Cote G. J., Williams M. D., Hyde S. M., Silva Figueroa A. M., Perrier N. D. (2016). *Parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasms in MEN1 patients; A clinico-pathologic challenge. The MD Anderson case series and review of the literature*. International Journal of Surgery, 31, 10–16.
- Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T.,(2011), *Vitamin D and intestinal calcium absorption*, Molecular and Cellular Endocrinology.

- Clark O, Duh Q., (1997), *Textbook of endocrine surgery*. Philadelphia, Willey Blackwell, Saunders, pp. 277-283.
- Clarke BL, Leibson C, Emerson J, Ransom JE, Lagast H, (2011), *Co-morbid-medical conditions associated with prevalent hypoparathyroidism: a population-based study*, *Journal of Bone and Mineral Research*, 26:S182.
- Clifton-Bligh PB, et al., (2015), *Mortality associated with primary hyperparathyroidism*, *Bone*, 74:121–124.
- Cope O, (1966), *The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital*, *The New England Journal of Medicine*, 274:1174–1182.
- Corbetta S., Vaira V., Guarnieri V., Scillitani A., Eller-Vainicher C., Ferrero S., ... Spada A. (2010). *Differential expression of microRNAs in human parathyroid carcinomas compared with normal parathyroid tissue*. *Endocrine-Related Cancer*, 17(1), 135–146.
- Costa-Guda J, Marinoni I, Molatore S, Pellegata NS, Arnold A. (2011), *Somatic mutation and germline sequence abnormalities in CDKN1B, encoding p27Kip1, in sporadic parathyroid adenomas*, *J Clin Endocrinol Metab.* ,96:E701–E706.
- Cryns V. L., Rubio M. P., Thor A. D., Louis D. N., & Arnold A. (1994a). *p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78(6), 1320–1324.
- De Groot LJ, Jameson JL, (2016), *Endocrinology Adult and Pediatric*, 7<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Elsevier.
- DeLellis R. A. (2011). *Parathyroid tumors and related disorders*. *Modern Pathology*, 24(Suppl 2), S78–93.
- DeLellis RA: (2005), *Parathyroid carcinoma: an overview*, *Advanced Anatomy and Pathology*, 12(2):53-61.
- Dionisi S., Minisola S., Pepe J., De Geronimo S., Paglia F., Memeo L., & Fitzpatrick L. A. (2002). *Concurrent parathyroid adenomas and carcinoma in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: Presentation as hypercalcemic crisis*. *Mayo Clinic Proceedings*, 77(8), 866–869.
- Dotzenrath C., Teh B. T., Farnebo F., Cupisti K., Svensson A., Toell A., ... Larsson C. (1996). *Allelic loss of the retinoblastoma tumor suppressor gene: A marker for aggressive parathyroid tumors?* *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(9), 3194–3196.
- Dwarakanathan A. A., Zwart S., & Oathus R. C. (2000). *Isolated familial hyperparathyroidism with a novel mutation of the MEN1 gene*. *Endocrine Practice*, 6(3), 268–270.
- Dwight T., Twigg S., Delbridge L., Wong F. K., Farnebo F., Richardson A. L., Robinson B. (2000). *Loss of heterozygosity in sporadic parathyroid tumours: Involvement of chromosome 1 and the MEN1 gene locus in 11q13*. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 53(1), 85–92.
- Eastell R., Brandi M. L., Costa A. G., D'Amour P., Shoback D. M., & Thakker R. V. (2014). *Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism:*

*Proceedings of the Fourth International Workshop*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 99(10), 3570–3579.

- Enomoto K., Uchino S., Ito A., Watanabe S., Shibuya H., Enomoto Y., & Noguchi S. (2010). *The surgical strategy and the molecular analysis of patients with parathyroid cancer*. World Journal of Surgery, 34(11), 2604–2610.
- Eurostat: Table: Average population by sex and five-year age groups, 2009. Available at: <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>. Accessed July 15, 2009.
- Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al., (2004), *Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study*, Nephrology Dialysis Transplantation, 9(5):1281–7.
- Fancy, T., Gallagher, D. 3rd, Hornig, J.D.,(2010), *Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands*, Otolaryngologic Clinics of North America,221-227.
- Food and Drug Administration. Full Prescribing Information, Sensipar (cinacalcet) [Accessed May 5, 2015];2011 Aug 1; [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021688s017lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021688s017lbl.pdf).
- Fujimori M., Shirahama S., Sakurai A., Hashizume K., Hama Y., Ito K., ... Fukushima Y. (1998). *Novel V184E MEN1 germline mutation in a Japanese kindred with familial hyperparathyroidism*. American Journal of Medical Genetics, 80(3), 221–222.
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP., (2013), *Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention.*, Lancet 382: 339–352.
- Gill A. J., Clarkson A., Gimm O., Keil J., Dralle H., Howell V. M., & Marsh D. J. (2006). *Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias*. American Journal of Surgical Pathology, 30(9), 1140–1149.
- Gomes, E.M., Nunes, R.C., Lacativa, P.G., et al. (2007) *Ectopic and Extranumerary Parathyroid Glands Location in Patients with Hyperparathyroidism Secondary to end stage renal disease*, Acta Cirurgica Brasileira,105-109.
- Gopal RA, et al,(2010), *Clinical profile of primary hyperparathyroidism from western India: a single center experience*, Journal of Postgraduate Medicine, 56:79–84.
- Gracanin A, Dreijerink KM, van der Luijt RB, Lips CJ, Hoppener JW. ,(2009), *Tissue selectivity in multiple endocrine neoplasia type 1-associated tumorigenesis*, Cancer Res. ,69:6371–6374.



- Griebeler ML et al,(2015), *Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades*, Bone 73, 1–7.
- Grigorieva IV, Thakker RV. ,(2011), *Transcription factors in parathyroid development: lessons from hypoparathyroid disorders*, Ann NY Acad Sci , 1237:24–38.
- Guarnieri V., Battista C., Muscarella L. A., Bisceglia M., de Martino D., Baorda F., Scillitani A. (2012). *CDC73 mutations and parafibromin immunohistochemistry in parathyroid tumors: Clinical correlations in a single-centre patient cohort*. Cellular Oncology (Dordrecht), 35(6), 411–422.
- Hamidi S, Soltani A, Hedayat A, Kamalian N. ,(2006), *Primary hyperparathyroidism: a review of 177 cases*, Medical Science Monitor, 12:CR86–9.
- Hannan F. M., Nesbit M. A., Christie P. T., Fratter C., Dudley N. E., Sadler G. P., & Thakker R. V. (2008). *Familial isolated primary hyperparathyroidism caused by mutations of the MEN1 gene*. Nature Clinical Practice. Endocrinology and Metabolism, 4(1), 53–58.
- Hannan FM, Nesbit MA, Zhang C, et al.,( 2012), *Identification of 70 calcium-sensing receptor mutations in hyper- and hypo-calcaemic patients: evidence for clustering of extracellular domain mutations at calcium-binding sites*, Hum Mol Genet ,21:2768–2778.
- Hannan FM, Thakker RV, (2013), *Investigating hypocalcaemia.*, BMJ, 346:f2213
- Haustein S, Mack E, Starling J, et al. ,(2005), *The role of intraoperative parathyroid hormone testing in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation*, Surgery ,138:1066–1071.
- Haven C. J., van Puijenbroek M., Tan M. H., Teh B. T., Fleuren G. J., van Wezel T., & Morreau H. (2007). *Identification of MEN1 and HRPT2 somatic mutations in paraffin-embedded (sporadic) parathyroid carcinomas*. Clinical Endocrinology (Oxford), 67(3), 370–376.
- Holmen J, Midthjell K, Krüger O, Langhammer A, Holmen TL, Bratberg GH, Vatten L, Lund-Larsen PG., (2002),*The Nord-Trøndelag Health Study 1995-97 (HUNT 2): Objectives, contents, methods and participation*, Norsk Epidemiologi, 13: 19–32.
- Howell VM, et al. ,(2003) ,*HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours* , J Med Genet, 40:657–663.
- Hu Y., Liao Q., Cao S., Gao X., & Zhao Y. (2016). *Diagnostic performance of parafibromin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: A meta-analysis*. Endocrine, 54(3), 612–619.
- Iacobone M., Barzon L., Porzionato A., Masi G., Macchi V., Marino F., Favia G. (2007). *Parafibromin expression, single-gland involvement, and limited parathyroidectomy in familial isolated hyperparathyroidism*. Surgery, 142(6), 984–991.

- Irene Lou, David F Schneider,1 Glen Levenson, 1 David Foley, Rebecca Sippel, and Herbert Chen, (2016), *Parathyroidectomy is Underutilized in Patients with Tertiary Hyperparathyroidism after Renal Transplantation, Surgery.*
- Isakov O., Rinella E. S., Olchovsky D., Shimon I., Ostrer H., Shomron N., & Friedman E. (2013). *Missense mutation in the MEN1 gene discovered through whole exome sequencing co-segregates with familial hyperparathyroidism.* Genetics Research (Cambridge), 95(4), 114–120.
- Ito Y, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A.,(2014), *Permanent hypoparathyroidism after completion total thyroidectomy as a second surgery: how do we avoid it?*, Endocrine Journal, 61:403–408.
- Jager M.D., Serttas M., Beneke J., Muller J.A., Schrem H., Kaltenborn A., Ramackers W., Ringe B.P., Gwiasda J., Trankenschuh W., et al. ,(2017), *Risk-factors for nodular hyperplasia of parathyroid glands in sHPT patients*, PLoS ONE. ,12:e0186093.
- Jenkins P. J., Satta M. A., Simmgem M., Drake W. M., Williamson C., Lowe D. G.,Besser G. M. (1997). *Metastatic parathyroid carcinoma in the MEN2A syndrome.* Clinical Endocrinology (Oxford), 47(6), 747–751.
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW,(2013), *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*, Lancet 382: 260–272.
- Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, Zackai EH, Sullivan KE., . (2009), *CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features.* Pediatrics ,123:e871–877
- Karges W., Jostardt K., Maier S., Flemming A., Weitz M., Wissmann A., ... Boehm B. O. (2000). *Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene mutations in a subset of patients with sporadic and familial primary hyperparathyroidism target the coding sequence but spare the promoter region.* Journal of Endocrinology, 166(1), 1–9.
- Kaseda R., Hosojima M., Sato H., Saito A. ,(2011) ,*Role of megalin and cubilin in the metabolism of vitamin D(3)* ,Ther. Apher. Dial. 15(Suppl. 1):14–17.
- Kassahun WT, Jonas S, (2011),*Focus on parathyroid carcinoma.* International Journal of Surgery, 9(1): 13-19.
- Kebebew E, Arici C,Duh QY, Clark OH,(2001), *Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma*, Archives of Surgery, 136(8): 878-885.
- Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 ,(2013). *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*, Kidney Int Suppl 3: 1–150.

- Kobayashi T, Sugimoto T, Chihara K.,(1997), *Clinical and biochemical presentation of primary hyperparathyroidism in Kansai district of Japan*, Endocrine Journal, 44:595–601.
- Koumakis E et al.,(2013), *Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 98, 3213–3220.
- Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, et al. (2005), *The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism*, Nephrology Dialysis Transplantation, 20(7):1311–4.
- Kutcher M. R., Rigby M. H., Bullock M., Trites J., Taylor S. M., & Hart R. D. (2013). *Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome*. Head and Neck, 35(6), E175–177.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, (2003) , *Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed*, Philadelphia: Saunders.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, (2010) , *A Practical Manual of Thyroid and Parathyroid Disease*, Chichester, UK: Wiley-Blackwell.
- Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM.,(2007), *Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States*,Cancer, 109:1736–1741.
- Lee S, Mannstadt M, Guo J, (2015), *A homozygous [Cys25]PTH(1–84) mutation that impairs PTH/PTHrP receptor activation defines a novel form of Hypoparathyroidism*, Journal of Bone and Mineral Research, 30:1803–1813.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) , (2009), *A new equation to estimate glomerular filtration rate* ,Ann Intern Med 150, 604–612
- Levine MA. ,(2012), *An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.,19:443–451.
- Li D, Opas EE, Tuluc F, et al.,( 2014), *Autosomal dominant hypoparathyroidism caused by germline mutation in GNA11: phenotypic and molecular characterization*, J Clin Endocrinol Metab ,99:E1774–E1783.
- Lin MY, Chiu YW, Lee CH, HY Y, Chen HC, MT W, et al.,(2013), *Factors associated with CKD in the elderly and nonelderly population*, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 8(1):33–40.
- Liu JM, et al.,(2013), *Primary hyperparathyroidism: a tale of two cities revisited — New York and Shanghai*, Bone Research, 1:162–169.
- Lo CY, et al.,(2004), *Surgical treatment for primary hyperparathyroidism in Hong Kong: changes in clinical pattern over 3 decades*, Archives of Surgery, 139:77–82.
- Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ., (2007),*Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization*

*of a new clinical phenotype*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism ,92:3001–3005

- Malabu UH, Founda MA.,(2007), *Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases*, Medical Journal of Malaysia, 62:394–397.
- Mantovani G.,(2011), *Clinical review: pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.
- Marcocci C, Cetani F. ,(2011), *Clinical practice. Primary hyperparathyroidism*, N Engl J Med., 365:2389–2397.
- Maruani G, Hertig A, Paillard M & Houillier P.,(2003), *Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone*, Metab 88, 4641–4648.
- Mathews J. W., Winchester R., Alsaygh N., Bartlett A. M., & Luttrell L. (2016). *Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: An overlooked cause of severe hypercalcemia*. American Journal of the Medical Sciences, 352(3), 302–305.
- Memmos D, Williams G, Eastwood J, et al. (1982), *The role of parathyroidectomy in the management of hyperparathyroidism in patients on maintenance haemodialysis and after renal transplantation*, Nephron. 30:143–148
- Molinaro A, Tiosano D, Takatani R, et al. ,( 2015), *TSH elevations as the first laboratory evidence for pseudohypoparathyroidism type 1b (PHP-1b)*. J Bone Miner Res ,30:906–912.
- Mulligan L. M., Kwok J. B., Healey C. S., Elsdon M. J., Eng C., Gardner E.,Ponder B. A. J. (1993). *Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A*. Nature, 363(6428), 458–460.
- Naiki M, Ochi N, Kato YS, et al.,( 2014), *Mutations in HADHB, which encodes the  $\beta$ -subunit of mitochondrial trifunctional protein, cause infantile onset hypoparathyroidism and peripheral polyneuropathy*, Am J Med Genet,164A:1180–1187.
- Nesbit MA, et al. (2013) *Mutations in AP2SI cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3*, Nat Genet. , 45:93–97.
- Nitsch D, Nonyane BA, Smeeth L, Bulpitt CJ, Roderick PJ, Fletcher A.,(2011), *CKD and hospitalization in the elderly: a community-based cohort study in the United Kingdom*, American Journal of Kidney Diseases, 57: 664–672.
- Ogata T, Niihori T, Tanaka N, et al. ,(2014), *TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia*, PLoS One, e91598.
- Page C, Strunski V.,(2007), *Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases*, The Journal of Laryngology and Otology, 121:237–241.
- Pallan S, Rahman MO, Khan AA.,(2012), *Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism* ,BMJ,344:e1013.

- Palmer M, Jakobsson S, Akerstrom G, Ljunghall S. ,(1988), *Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values*, European Journal of Clinical Investigation, 18:39–46.
- Paruk IM, Esterhuizen TM, Maharaj S, Pirie FJ, Motala AA.,(2013), *Characteristics, management and outcome of primary hyperparathyroidism in South Africa: a single-centre experience*, Postgraduate Medical Journal, 89:626–631.
- Pasiaka J, Parsons L. ,( 2000), *A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism*, Surgery, ;128:531–539.
- Pellegata NS, et al. ,(2006), *Germ-line mutations in p27<sup>Kip1</sup> cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans*, Proc Natl Acad Sci USA. ,103:15558–15563.
- Pitt SC, Sippel RS, Chen H.,(2009), *Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management*, Surgical Clinics of North America, 89(5):1227–39.
- Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H, *Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database*, Journal of Bone and Mineral Research, 28:2570–2576.
- Pradeep PV, Jayashree B, Mishra A, Mishra SK.,(2011), . *Systematic review of primary hyperparathyroidism in India: the past, present, and the future trends*, International Journal of Endocrinology, 2011:921814.
- Prasarttong-Osoth P, Wathanaoran P. Imruetaicharoenchoke W, Rojananin S.,(2012), *Primary hyperparathyroidism: 11-year experience in a single institute in Thailand*, International Journal of Endocrinology, 2012:952426.
- Press DM, et al.,(2013), *Surgery*, volume 154,Elsevier,6:1230-1231.
- Rahbari R., Holloway A. K., He M., Khanafshar E., Clark O. H., & Kebebew E. (2011). *Identification of differentially expressed microRNA in parathyroid tumors*. Annals of Surgical Oncology, 18(4), 1158–1165.
- Rejnmark L, Amstrup AK, Mollerup CL, Heickendorff L & Mosekilde L.,(2003), *Further insights into the pathogenesis of primary hyperparathyroidism: a nested case-control study*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 98, 87–96 .
- Restrepo Valencia C.A., David S.P., Pinilla C., Elias C., Cardona C., Arnoby J. ,(2011), *Ultrasound Detection of Parathyroid Hyperplasia and Correlation with Clinical and Laboratory Findings in Patients with Chronic Kidney Disease*, Rev. Colomb. Radiol. ,22:3341–3347.
- Richard N, Abeguilé G, Coudray N, et al. ,( 2012), *A new deletion ablating NESP55 causes loss of maternal imprint of A/B GNAS and autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib* ,J Clin Endocrinol Metab. ,97:E863–E867.

- Rodriguez M., Nemeth E., Martin D. ,(2005), *The calcium-sensing receptor: A key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism*, Am. J. Physiol. Renal Physiol. ,288:F253–F264.
- Romanchishen AF.,(1989) *The use of chromothyrolymphography for selection of surgical volume in patients with thyroid cancer*, 35:1037–1040.
- Rozenblatt-Rosen O., Hughes C. M., Nannepaga S. J., Shanmugam K. S., Copeland T. D., Guszczynski T.,Meyerson M. (2005). *The parafibromin tumor suppressor protein is part of a human Paf1 complex*. Molecular and Cellular Biology, 25(2), 612–620.
- Sanchez J, Perera E, Jan de Beur S, et al.,( 2011), *Madelung-like deformity in pseudohypoparathyroidism type 1b*, J Clin Endocrinol Metab. 96:E1507–E1511.
- Sandelin K, Thompson NW, Bondeson L, (1991), *Metastatic parathyroid carcinoma: dilemmas in management*. Surgery 110(6): 978-986
- Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, et al.,(2005), *Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism*, Nephrology Dialysis Transplantation, 20(7):1315–9.
- Shah VN, Bhadada S, Bhansali A, Behera A, Mittal BR. ,(2014), *Changes in clinical and biochemical presentations of primary hyperparathyroidism in India over a period of 20 years*, Indian Journal of Medical Research, 139:694–699.
- Shattuck TM, et al. ,(2003), *Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma*, N Engl J Med, 349:1722–1729.
- Shoback D. , (2008) , *Clinical practice, Hypoparathyroidism*, New England Journal Med,359(4):p.p.391–403.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al, (2016) , *Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 101:2300–2312.
- Silverberg SJ et al.,(2014), *Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 99, 3580–3594.
- Somnay YR, Weinlander E, Schneider DF, et al ,(2014), *The effect of cinacalcet on intraoperative findings in tertiary hyperparathyroidism patients undergoing parathyroidectomy*, Surgery, 156(6):1308–13.
- Spivacow FR, Martinez C, Polonsky A. ,(2010), *Primary hyperparathyroidism: postoperative long-term evolution*,Medicina Buenos Aires, 70:408–414.
- Stearns M, Cox J.,( 2010), *Parathyroid disease: symptoms, differential diagnosis, and management In: Arora A, Tolley NS, Tuttle RM, eds. A Practical Manual of Thyroid and Parathyroid Disease*, Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 145–163.
- Suliburk JW, Perrier ND. ,(2007), *Primary hyperparathyroidism*, Oncologist, 12(6):644–653.

- Takeyama K., Kitanaka S., Sato T., Kobori M., Yanagisawa J., Kato S. (1997), *25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis*, Science. ,277:1827–1830.
- Thakker RV, Bringham FR, Jüppner H. (2016) ,*Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that affect calcium metabolism*. In: De Groot LJ, Jameson JL., eds. Endocrinology. 7th ed Philadelphia, PA: Elsevier ,1063–1089
- Thakker RV. (2015)In: The Parathyroids. Basic and Clinical Concepts. Bilezikian JP, et al., editors. Academic Press;. pp. 341–364.
- Thiele S, de Sanctis L, Werner R, et al., (2011),*Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type 1c defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively Gsa-receptor interaction*, Human Mutation.
- THOMAS C. MICHELS, MD, MPH, Madigan Army Medical Center, Tacoma, Washington, KEVIN M. KELLY, MD, MBA, Carl R , (2013) , *American Family Physician*, Darnall Army Community Hospital, Fort Hood, Texas.
- Tominaga Y., Tanaka Y., Sato K., Nagasaka T., Takagi H. (1997), *Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism*,. Semin. Surg. Oncol. ,13:78–86.
- Triponez F, Clark OH, Vanrenthegem Y, et al.,(2008), *Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation*, Annals of Surgery, 248(1):18–30.
- Triponez F, Kebebew E, Dosseh D, et al,(2006), *Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation*, Surgery.140(6):990–7.
- Tuna MM et al.,(2016), *Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism*, Journal of Bone and Mineral Metabolism 34, 331–335.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. , (2013) , *Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study*, Journal of Bone and Mineral Research, 28:2277–2285.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L., (2014), *Postsurgical hypoparathyroidism–risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections*, Journal of Bone and Mineral Research, 29:2504–2510.
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L.,(2015), *The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study*, Journal of Bone and Mineral Research, 30:1738–1744.
- Usman Mahmood ,Helen G. Healy, Adrian Kark, Anne Cameron, Zaimin Wang, Rajitha Abeysekera, Wendy E. Hoy, (2018), *Spectrum (characteristics) of patients with chronic kidney disease (CKD) with increasing age in a major metropolitan renal service*, BMC Nephrology.

- Vart P, Gansevoort RT, Coresh J, Reijneveld SA, Bültmann U.,(2013), *Socioeconomic measures and CKD in the United States and The Netherlands*, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 8: 1685–1693.
- Venuthurupalli SK, Hoy WE, Healy HG, Salisbury A, Fassett RG.,(2012), *CKD.QLD: chronic kidney disease surveillance and research in Queensland, Australia*, Nephrology Dialysis Transplantation, 27(Suppl 3:iii):139–145.
- Vulpio C., Bossola M. ,(2018), *Parathyroid Nodular Hyperplasia and Responsiveness to Drug Therapy in Renal Secondary Hyperparathyroidism: An Open Question*, Ther. Apher. Dial. ,22:11–21.
- Wermers RA et al., (2006),*Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease*, Journal of Bone and Mineral Research 21, 171–177.
- Wermers RA et al.,(1997),*The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965–1992*, Annals of Internal Medicine 126, 433–440.
- Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al., (2012),*Synthetic human parathyroid hormone 1–34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic Hypoparathyroidism*, Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology, 97:391–399.
- Wohllk N, et al. ,(2010), *Multiple endocrine neoplasia type 2*, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. ,24:371–387.
- Yeh MW, et al.,(2013), *Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population* , The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 98:1122–1129.
- Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. ,(2009), *Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK*,Clinical Endocrinology,Oxford, 71:485–493.
- Zhao L, et al.,(2013), *The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: data from 2000 to 2010 in a single clinical center*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 98:721–728.
- Zheng C.M., Zheng J.Q., Wu C.C., Lu C.L., Shyu J.F., Yung-Ho H., Wu M.Y., Chiu I.J., Wang Y.H., Lin Y.F., et al. (2016), *Bone loss in chronic kidney disease: Quantity or quality?* ,Bone ,87:57–70.