

ΕΝΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗΣ ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗΣ ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΣ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ (ADH 1) ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

CR17



M. E. Χονδρογιάννη¹, I. Κύρου², A. Παπαδοπούλου³, A. Καπέρδα¹, Π. Διαμαντόπουλος⁴, A. Αγγελούση⁴, E. Βλαχοπαπαδοπούλου⁵, E. Κασσή¹

¹Ενδοκρινολογική Μονάδα, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπανίων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων, ΓΝΑ Λαϊκό

²Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο, Αθήνα

³Γ΄ Παιδιατρική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, Αθήνα

⁴Α΄ Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα



Εισαγωγή

Η αυτοσωμική επικρατούσα υπασβεστιαμία (ADH) τύπου 1 είναι μια σπάνια μορφή υποπαραθυρεοειδισμού, που προκαλείται από κληρονομούμενες ή *de novo*, ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *CaSR*. Ο *CaSR* εκφράζεται και στους νεφρούς όπου οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις οδηγούν σε μειωμένη νεφρική απορρόφηση ασβεστίου. Επιπροσθέτως, αναστέλλουν την επαναρρόφηση NaCl , οδηγώντας σε σύνδρομο Bartter (BS) τύπου V που μπορεί να συνυπάρχει με την ADH1. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) χαρακτηρίζεται από τον κλωνικό υπερπολλαπλασιασμό ανώριμων λευκών αιμοσφαιρίων. Πρόσφατα, ο *CaSR* έχει αναδειχθεί ως ένας στοχεύσιμος παράγοντας στην εξέλιξη της ΟΜΛ, ωστόσο, τα δεδομένα για το ρόλο του στη ΧΜΛ είναι περιορισμένα.

Κλινικό Περιστατικό

Ένας 33χρονος άνδρας παραπέμφθηκε στο ΕΙ λόγω μη επαρκούς ρύθμισης του υποπαραθυρεοειδισμού. Παρουσίαζε ακόμα υπομαγνησισμιά, ήπια υποκαλιαιμία και αφυδάτωση. Ο υποπαραθυρεοειδισμός είχε διαγνωστεί τη δεύτερη ημέρα της ζωής του. Ο ασθενής παρουσίαζε νεφρολιθίαση και αποτιτανώσεις των βασικών γαγγλίων. Το 2020 διαγνώστηκε επίσης με ΧΜΛ. Ήταν υπό αγωγή με ανθρακικό ασβέστιο, αλφακαλσιδόλη, χοληκαλσιφερόλη, υδροχλωροθειαζίδη. Ελάμβανε επίσης *dasatinib* για τη ΧΜΛ. Στα ΕΙ έγινε έναρξη *rhPTH* μαζί με συμπληρώματα μαγνησίου με αποτέλεσμα τη μείωση των αναγκών σε συμπληρώματα αλφακαλσιδόλης και ασβεστίου και σε καλύτερο έλεγχο της υπασβεστιαμίας και της υπερασβεστιουρίας.

Μετά από έντυπη συγκατάθεση του ασθενούς, πραγματοποιήθηκε NGS στην NextSeq2000 πλατφόρμα (Illumina) και το Clinical Exome solution v3 πάνελ γονιδίων (CES_v3_hg38) χρησιμοποιήθηκε. Μεταξύ των γονιδίων που αναλύθηκαν ήταν αυτά που σχετίζονται με υποπαραθυρεοειδισμό. Η ανάλυση έδειξε μια γενετική αλλαγή (c.2486A>G) στο εξόνιο 7 του *CaSR* που μπορεί να οδηγήσει σε αντικατάσταση του αμινοξέος τυροσίνη σε κυστεΐνη στη θέση 829 της πρωτεΐνης (p.Tyr829Cys).

Συζήτηση

Αυτή είναι η τρίτη περίπτωση με την συγκεκριμένη μετάλλαξη στην διεθνή βιβλιογραφία. Σε μία ακόμα περίπτωση, συνυπήρχε και ήπιο BS V. Οι κλινικές εκδηλώσεις και ο χρόνος έναρξης του φαινοτύπου BS διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο της μετάλλαξης. Επιπλέον, ο φαινότυπος BS μπορεί να διαφέρει μεταξύ ασθενών που έχουν την ίδια μετάλλαξη *CaSR* προδιαθέτοντας σε ποικίλου βαθμού υποκαλιαιμία. Η υποκαλιαιμία αυτή μπορεί να επιδεινώνεται από τη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών που χορηγούνται για τον έλεγχο της ασβεστιουρίας των ασθενών με υποπαραθυρεοειδισμό, δυσχεραίνοντας ακόμη περισσότερο τη ρύθμισή τους.

Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή είναι η δεύτερη περίπτωση που παρουσιάζεται με συνύπαρξη ADH1 και ΧΜΛ. Στην πρώτη περίπτωση ενήλικα ασθενούς προκλήθηκε σοβαρή υπασβεστιαμία από το *imatinib* η οποία και οδήγησε στη διάγνωση της υποκείμενης ADH1. Το *CaSR* έχει βρεθεί ότι ρυθμίζει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα του Ca^{2+} και κατά συνέπεια τις πρωτεϊνικές κινάσες που εξαρτώνται από το ασβέστιο και που συντονίζουν διάφορα μονοπάτια σηματοδότησης (π.χ. P-ERK και β-κατενίνη) που είναι κρίσιμα για τον κακοήγη μετασχηματισμό της ΧΜΛ με τον ίδιο τρόπο που δρα και το χμιαϊκό γονίδιο BCR-ABL. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με ιδιοσυστασιακή ενεργότητα τυροσινικής-κινάσης και που ανευρίσκεται σε όλες τις περιπτώσεις ΧΜΛ.

Συμπεράσματα

1. Η ADH1 πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση του υποπαραθυρεοειδισμού.
2. Η ADH1 μπορεί να συνυπάρχει με Σύνδρομο Bartter και να προκαλεί υποκαλιαιμία και δυσκολία στη ρύθμιση της υπερασβεστιουρίας με θειαζιδικά διουρητικά.
3. Στην ΧΜΛ η πιθανή συνύπαρξη ADH1 μπορεί να χρειάζεται να διερευνηθεί, κυρίως στις περιπτώσεις που εκδηλώνεται σοβαρή υπασβεστιαμία με τη χορήγηση TKIs.

Βιβλιογραφία

- Jones- Ryan M, et al. *J Endocr Soc.* 2020 May 8; 4(Suppl 1): SAT-347.
Choi KH, et al. *Korean J Pediatr [Internet].* 2015;58(4):148