

ΕΝΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ ΜΕ ΣΥΝΘΕΤΗ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΙΑ ΣΤΟ TBCE

CR18



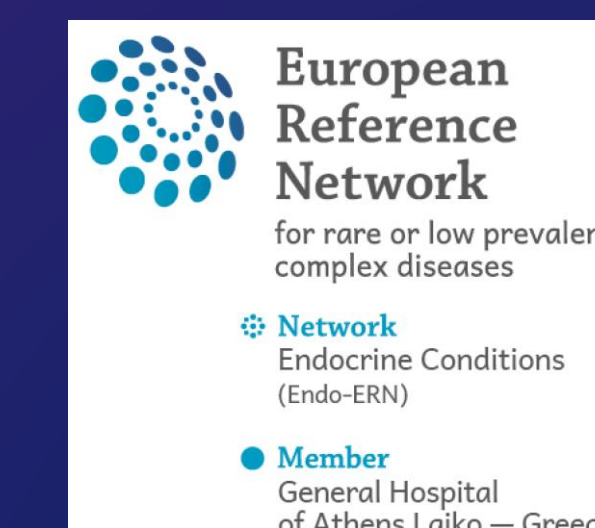
M. E. Χονδρογιάννη¹, I. Κύρου², A. Παπαδοπούλου³, M. Παναγάκη¹, M. Γιαβροπούλου¹, E. Δικαιάκου⁴, E.A. Βλαχοπαπαδοπούλου⁴, E. Κασσή¹

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

²Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο, Αθήνα

³Γ' Παιδιατρική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, Αθήνα

⁴Ενδοκρινολογικό Τμήμα-Αύξησης και Ανάπτυξης, Νοσοκομείο Παίδων «Π. Και Α. Κυριακού», Αθήνα



Εισαγωγή

Αν και το συχνότερο αίτιο υποπαραθυρεοειδισμού είναι ο μετεγχειρητικός υπάρχουν άλλες αιτιολογίες όπως π.χ. αυτοάνοσος ή στο πλαίσιο κάποιου γενετικού συνδρόμου. Το σύνδρομο HRDS (hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndrome) ή Sanjad-Sakati χαρακτηρίζεται από υποπαραθυρεοειδισμό (με επεισόδια υπασβεστιαμίας, τετανίας και σπασμών), διανοητική καθυστέρηση και δυσμορφικά χαρακτηριστικά. Έχει αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονόμησης και εμφανίζεται κυρίως στη Μ. Ανατολή. Το σύνδρομο Kenny-Caffey τύπου 1 (KCS 1) είναι μια σπάνια σκελετική διαταραχή που έχει επίσης αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονόμησης και εκδηλώνεται με καθυστέρηση της ανάπτυξης, πάχυνση των μακρών οστών, στένωση του μυελού, δυσμορφικά χαρακτηριστικά και υποπαραθυρεοειδισμό με επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπασβεστιαμίας. Το σύνδρομο Gitelman (GS) χαρακτηρίζεται από υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση, υπομαγνησιαιμία και χαμηλό ασβέστιο ούρων.

Κλινικό Περιστατικό

Μία 22χρονη γυναίκα καυκάσιας φυλής παραπέμφθηκε στα ΕΙ λόγω μη επαρκώς ρυθμιζόμενου υποπαραθυρεοειδισμού που εκδηλώθηκε στην ηλικία των 12 ετών. Από το λοιπό ατομικό αναμνηστικό εμφάνιζε σύνδρομο Raynaud και δεν παρουσίαζε κάτι αξιοσημείωτο από το οικογενειακό ιστορικό. Το υπερηχογράφημα νεφρών δεν ανέδειξε λιθίαση και η MRI εγκεφάλου δεν ανέδειξε αποτιτανώσεις βασικών γαγγλίων. Ελάμβανε αγωγή με συμπληρώματα ανθρακικού ασβεστίου και αλφακαλσιδόλης. Η ασθενής, προ μηνός εμφάνισε διαταραχές όρασης (σκότωμα αριστερού οφθαλμού), οίδημα οπτικής θηλής άμφω, για το οποία νοσηλεύτηκε στη Νευρολογική Κλινική που διαπιστώθηκε αυξημένη ενδοκράνια πίεση κατά την ΟΝΠ. Η ασθενής κατά το προηγούμενο διάστημα δύο εβδομάδων παρουσίασε υπασβεστιαμία λόγω κατάργησης της διατροφικής πρόσληψης ασβεστίου.

Κατόπιν έγγραφης συγκατάθεσης της ασθενούς, πραγματοποιήθηκε NGS όπου ανιχνεύθηκαν 2 γενετικές αλλαγές στο γονίδιο TBCE και μία γενετική αλλαγή στο γονίδιο SLC12A3, και οι τρεις σε ετερόζυγη μορφή. Η μία από αυτές στο γονίδιο TBCE (c.155_166del; p.Ser52_Gly55del) όταν βρίσκεται σε ομοζυγωτία έχει συσχετιστεί με το σύνδρομο Sanjad-Sakati καθώς και με το σύνδρομο Kenny-Caffey τύπου 1. Η άλλη μετάλλαξη που βρέθηκε επίσης στο TBCE γονίδιο (c.1196A>G; p.His399Arg) είναι αβέβαιης κλινικής σημασίας. Επιπλέον, βρέθηκε στο γονίδιο SLC12A3, η αλλαγή c.1963C>T (p.Arg655Cys) που έχει περιγραφεί σε ομοζυγωτία σε ασθενείς με GS.

Συζήτηση -Συμπεράσματα

Ανευρέθησαν 2 μεταλλάξεις στο γονίδιο TBCE, η μία από τις οποίες σχετίζεται με δύο σπάνια σύνδρομα. Λόγω του υπολειπόμενου τρόπου κληρονομικότητας και της αβέβαιης κλινικής σημασίας της δεύτερης μετάλλαξης στο TBCE ο φαινότυπος της ασθενούς μας θα μπορούσε να αποδοθεί στην σύνθετη ετεροζυγωτία που οδήγησε στον υποπαραθυρεοειδισμό ως μόνη εκδήλωση, και σε κανένα άλλο κλινικό σημείο των συνδρόμων Sanjad-Sakati και Kenny-Caffey τύπου 1. Η αυξημένη ενδοκράνια πίεση μπορεί να αποδοθεί είτε στην υπασβεστιαμία είτε στην μετάλλαξη στο SLC12A3. Η χρόνια υπασβεστιαμία έχει συσχετιστεί με αυξημένη ενδοκράνια πίεση, όχι όμως η βραχύχρονη υπασβεστιαμία που εμφάνισε η ασθενής μας. Μεμονωμένες περιπτώσεις στη βιβλιογραφία που συσχετίζουν το GS με αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Η ασθενής μας φέρει όμως ετερόζυγη μετάλλαξη στο SLC12A3, που μόνο σε μία περίπτωση στη βιβλιογραφία περιγράφηκε να σχετίζεται με παθολογία. Συμπερασματικά, λόγω της μεγάλης ετερογένειας των γενετικών αιτιών του υποπαραθυρεοειδισμού είναι σημαντική η κλινική επαγρύπνηση ώστε να ζητείται γενετικός έλεγχος με βάση τις διεθνείς οδηγίες, σε περιπτώσεις ασθενών με μη χειρουργικό υποπαραθυρεοειδισμό που είναι <40 ετών, έχουν συνδρομικά χαρακτηριστικά, θετικό οικογενειακό ιστορικό ή χαρακτηριστικά του συνδρόμου APECED, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και την εξατομικευμένη αντιμετώπιση της νόσου και των συνεπειών της. Η αλληλούχιση όλων των εξονίων του γονιδιώματος μας επιτρέπει να εξηγήσουμε καλύτερα τον φαινότυπο των ασθενών με σπάνια σύνδρομα.

Βιβλιογραφία

1. David O. et al. Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndrome-Clinical insights from a large longitudinal cohort in a single medical center. Front Pediatr. 2022 Jul 22;10:916679.
2. El Jabbour T. et al. Kenny-Caffey syndrome type 1. Avicenna J Med. 2014 Jul;4(3):74-6.
3. Khan AA et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. J Bone Miner Res. 2022 Dec;37(12):2568-2585.
4. Tsutsui H et al. A case of Gitelman syndrome associated with idiopathic intracranial hypertension. Intern Med. 2011;50(14):1493-6. Epub 2011 Jul 15.