

ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΘΕΙΔΙΣΜΟΣ

Συμεών Τουρνής
Ενδοκρινολόγος
ΕΕΠΜΣ ΕΚΠΑ
Νοσοκομείο ΚΑΤ

Ορισμός

- Νόσος που χαρακτηρίζεται από υποασβεστιαμία και χαμηλά ή απρόσφορα φυσιολογικά επίπεδα PTH.
- Υποασβεστιαμία: Επίπεδα ιονισμένου ή διορθωμένου ως προς την αλβουμίνη ολικού ασβεστίου κάτω από το κατώτερο επίπεδο της τιμής αναφοράς.
- Συχνότητα: 24-37/100000 (2/100000 μη χειρουργική αιτία)

STARLING REVIEW

Parathyroid hormone: past and present

John T Potts

Endocrine Unit, Department of Medicine, The Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, 149 Thirteenth Street, Room 4013, Charlestown, Boston, Massachusetts 02114, USA



Journal of Endocrinology (2005) 187, 311–325

Table 1 Chronology of major advances in PTH research

Date	
1850–1900	Parathyroid glands discovered as separate entities from thyroid Function unknown
1900–1925	Parathyroid gland function debated Tetany after parathyroidectomy: cause—hypocalcemia vs methyl guanidine
1925	Active gland extract purified Calcium regulation established
1927–1950s	Pathophysiology of hormone excess and deficiency defined Hyper- and hypoparathyroidism
1929	Bone mass increase in rats Paradox (largely ignored)
1970s	Hormone structure and synthesis Bone anabolic effects in animals confirmed Human clinical trials in osteoporosis start
1990s	Parathyroid hormone receptor cloned Rapid advances in understanding hormone action at the cellular and molecular level
2001	PTHrP gene knockout—abnormal bone development Striking clinical benefit in osteoporosis established Era of skeletal 'anabolic' agents begins





Figure 1 Sir Richard Owen, KCB, FRS (1804-1892) (courtesy of Royal College of Surgeons of England, London)

III. *On the Anatomy of the Indian Rhinoceros (Rh. unicornis, L.).*
By PROFESSOR OWEN, F.R.S., F.Z.S. &c.

Read Feb. 12, 1850.

PART I.

The thyroid gland consisted of two elongate, subtriangular lobes extending from the sides of the larynx to the fourth tracheal ring; diminishing as they descend and united by a very thin and narrow strip continued between their inferior extremities, obliquely across the front of the trachea. The structure of this body is more distinctly lobular than is usually seen; a small compact yellow glandular body was attached to the thyroid at the point where the veins emerge.



1852–1889

UPSALA LÄKAREFÖRENINGENS FÖRHANDLINGAR

Band. XV.

1879—1880.

N:r 7 & 8.

Fredagen den 5 Mars.

SANDSTRÖM, Glandulæ parathyreoidesæ. — BLIX, Myograf. — SANDSTRÖM, Prostatapreparat. — WIDE, Lefverpreparat. — HOLMGREN, Retinaströmmen. — Svar till *H. Cohn* om färgblindheten. — Föreningens yttrande mot *K. Wicksells* föredrag om dryckenskap.

1. Om en ny körtel hos människan och åtskilliga däggdjur

af

IVAR SANDSTRÖM.

För snart tre år sedan påträffade jag å sköldkörteln af en hund en liten, knappt hampfröstor bildning, som låg innesluten

1877

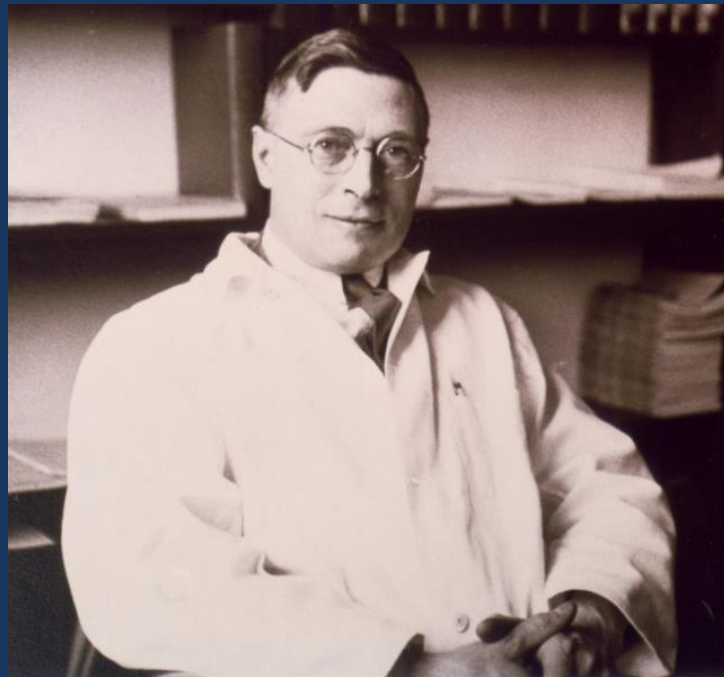
**THE EXTRACTION OF A PARATHYROID HORMONE WHICH
WILL PREVENT OR CONTROL PARATHYROID TETANY
AND WHICH REGULATES THE LEVEL OF
BLOOD CALCIUM.***

BY J. B. COLLIP.

*(From the Department of Biochemistry, University of Alberta,
Edmonton, Alberta, Canada.)*

(Received for publication, December 3, 1924.)

J. Biol. Chem. 1925, 63:395-438



James Bertram Collip, Ph.D. (November 20,
1892 – June 19, 1965)

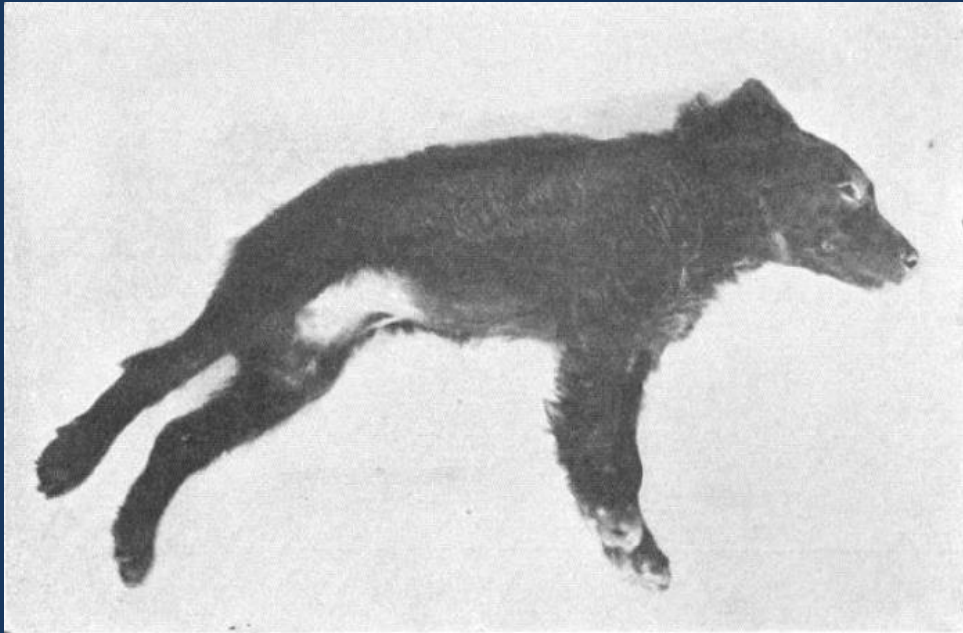


FIG. 1. Dog 32. 59 days after thyroparathyroidectomy. In a state of tetany.



the normal function of the parathyroid gland would appear to be related to. Direct control of the calcium level of the blood.” and “these glands have no function to them other than the regulation of calcium metabolism.”

STUDIES ON THE PHYSIOLOGY OF THE PARATHYROID GLANDS

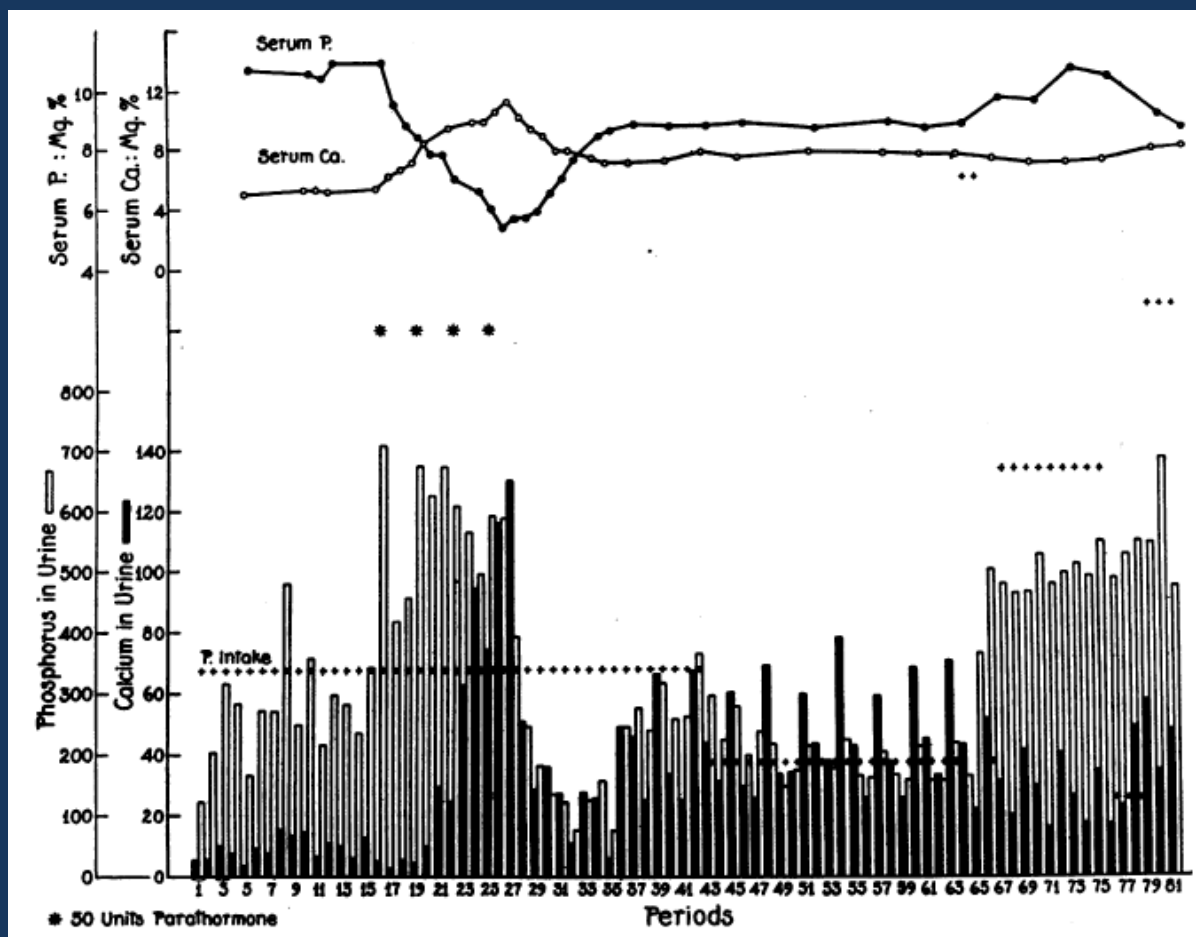
I. CALCIUM AND PHOSPHORUS STUDIES ON A CASE OF IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM

BY FULLER ALBRIGHT AND READ ELLSWORTH

(From the Medical Clinic of the Johns Hopkins Hospital, Baltimore)

(Received for publication December 12, 1928)

J Clin Invest. 1929;7(2):183-201. <https://doi.org/10.1172/JCI100224>.



Διάπλαση-Ανατομία

- **Διάπλαση Παραθυροειδών Αδένων**

- Αναπτύσσονται από τον 3^ο και 4^ο βραγχιακό θύλακο
- 3^ο βραγχιακό θύλακο: Κάτω παραθυροειδείς αδένες μαζί με το θύμο
- 4^ο βραγχιακό θύλακο: Άνω παραθυροειδείς αδένες

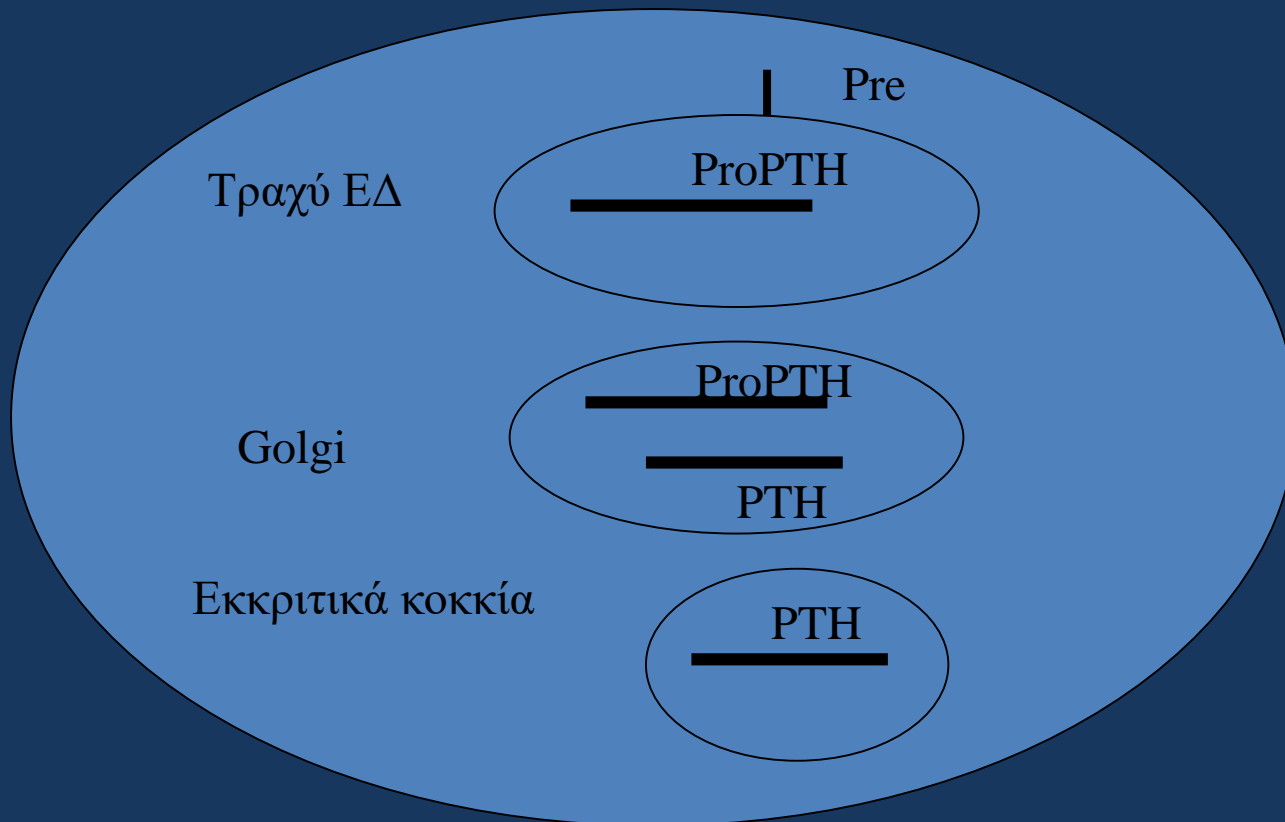
- **Ανατομία**

- Αριθμό
 - 84% ατόμων έχουν 4 αδένες
 - 1-7% έχουν 3 αδένες
 - 3-13% έχουν 5 αδένες
- Θέση
 - Κύρια οι κάτω παραθυροειδείς εμφανίζονται σε ποικίλες θέσεις (πίσω από το θυροειδή, παρατραχειακά ή εντός του θύμου στο άνω μεσοθωράκιο)
 - Άνω: κοντά στην κάψα του θυροειδούς, εντός αυτής, πίσω από το φάρυγγα, τον οισοφάγο ή πλάγια στο λάρυγγα
 - Στο 75% διατηρείται η συμμετρικότητα
- Αιμάτωση
 - Άνω και κάτω θυροειδική αρτηρία
- Μέγεθος
 - Καστανοκίτρινα ωοειδή σωματίδια
 - Μέγεθος: 6 mm
 - Βάρος: 40 mg

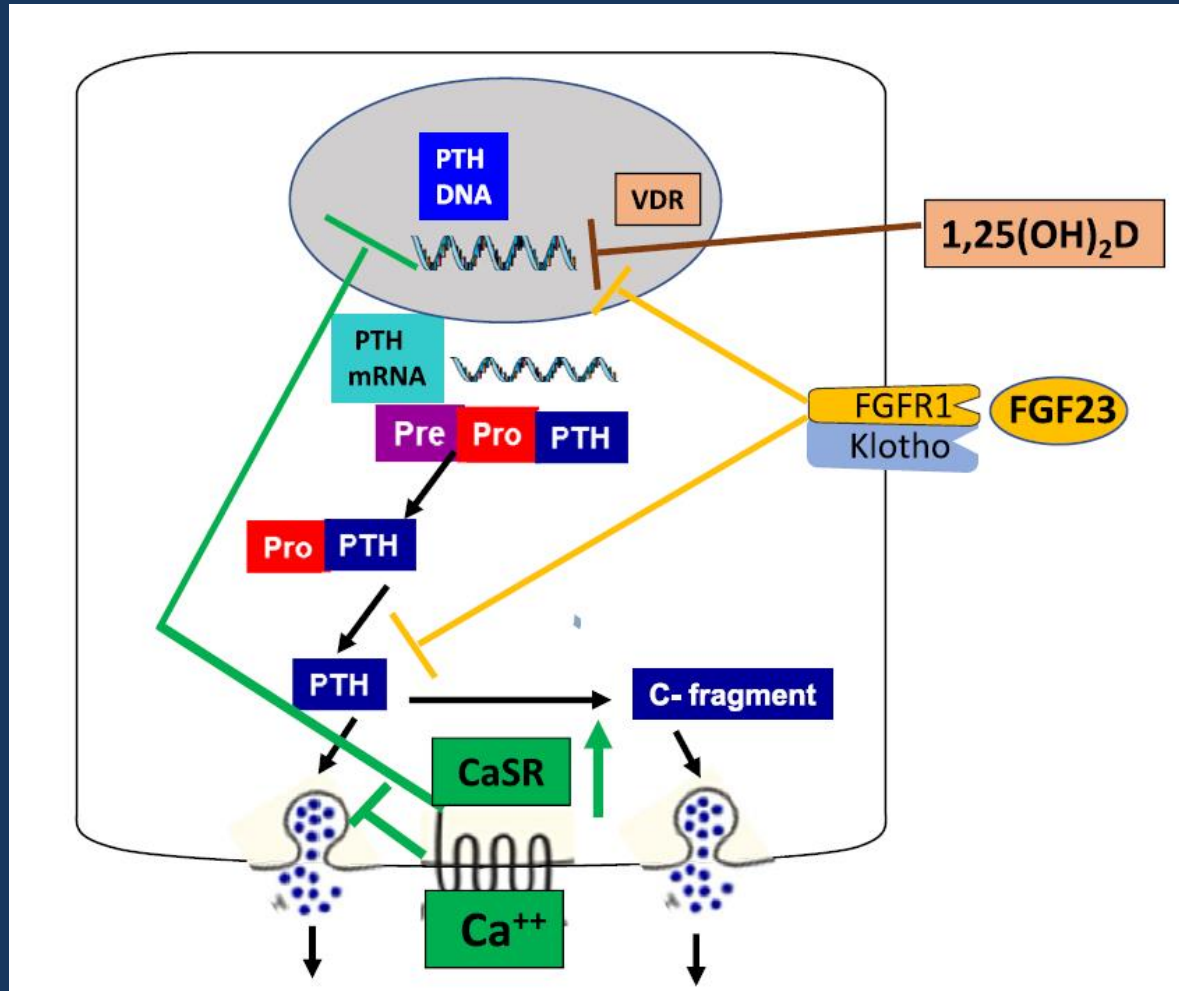
ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ (ΡΤΗ)

- Πολυπεπτίδιο 84 αμινοξέων (ενεργό τμήμα 1-34)
- Μετά την σύνθεση της υφίσταται αποδόμηση τόσο μέσα στους παραθυρεοειδείς όσο και μετά την έκκριση της από τα μακροφάγα του ήπατος (αμινοτελικό, μεσαίο, καρβοξυτελικό τμήμα)
- Χρόνος ημίσειας ζωής: 5 min
- Απομακρύνεται από τους νεφρούς και το ήπαρ
- Παρουσιάζει νυχθημερινό ρυθμό με υψηλότερες τιμές το απόγευμα
Διακρίνεται τονική (βασική) έκκριση και παλμική έκκριση ανά 15-20 min, η οποία αποτελεί το 25% του συνόλου της ημερήσιας έκκρισης ΡΤΗ

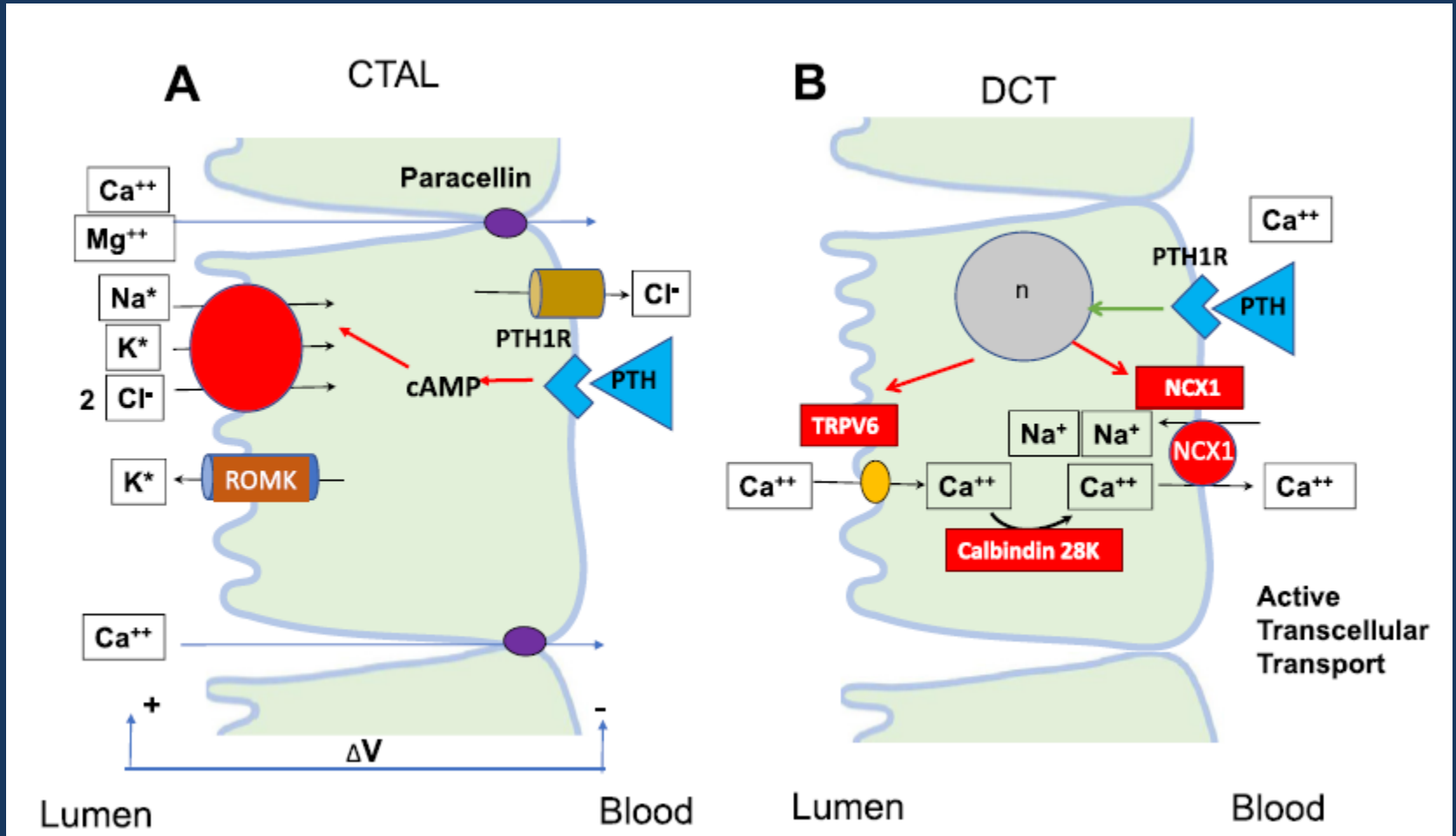
Pre-pro-PTH



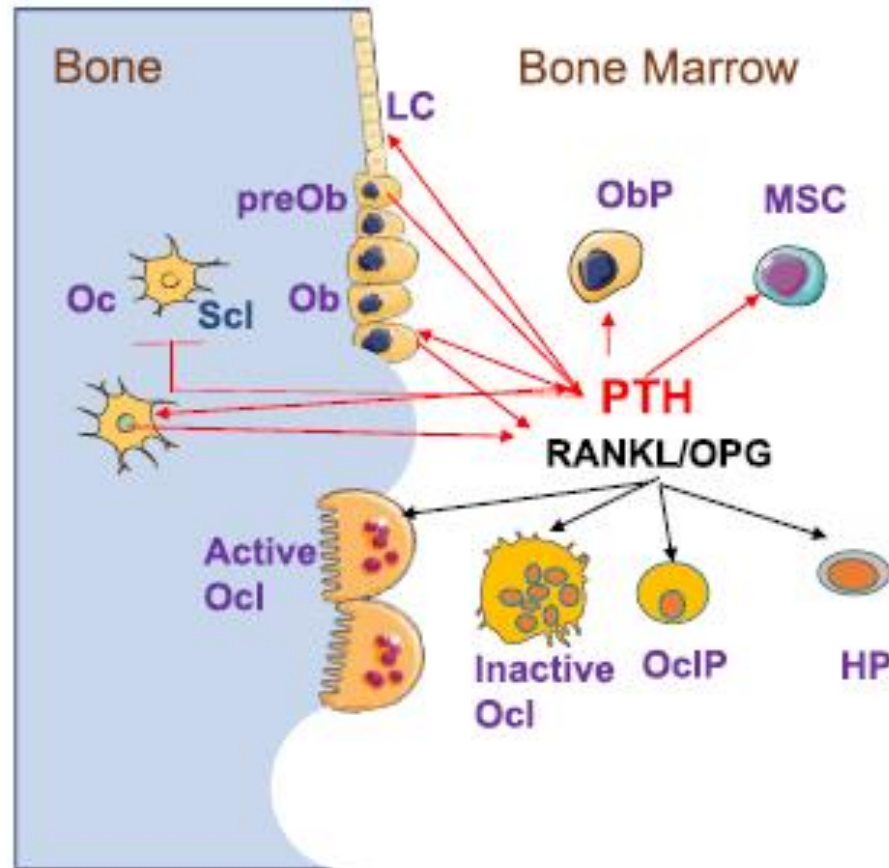
Ρύθμιση της έκκρισης PTH

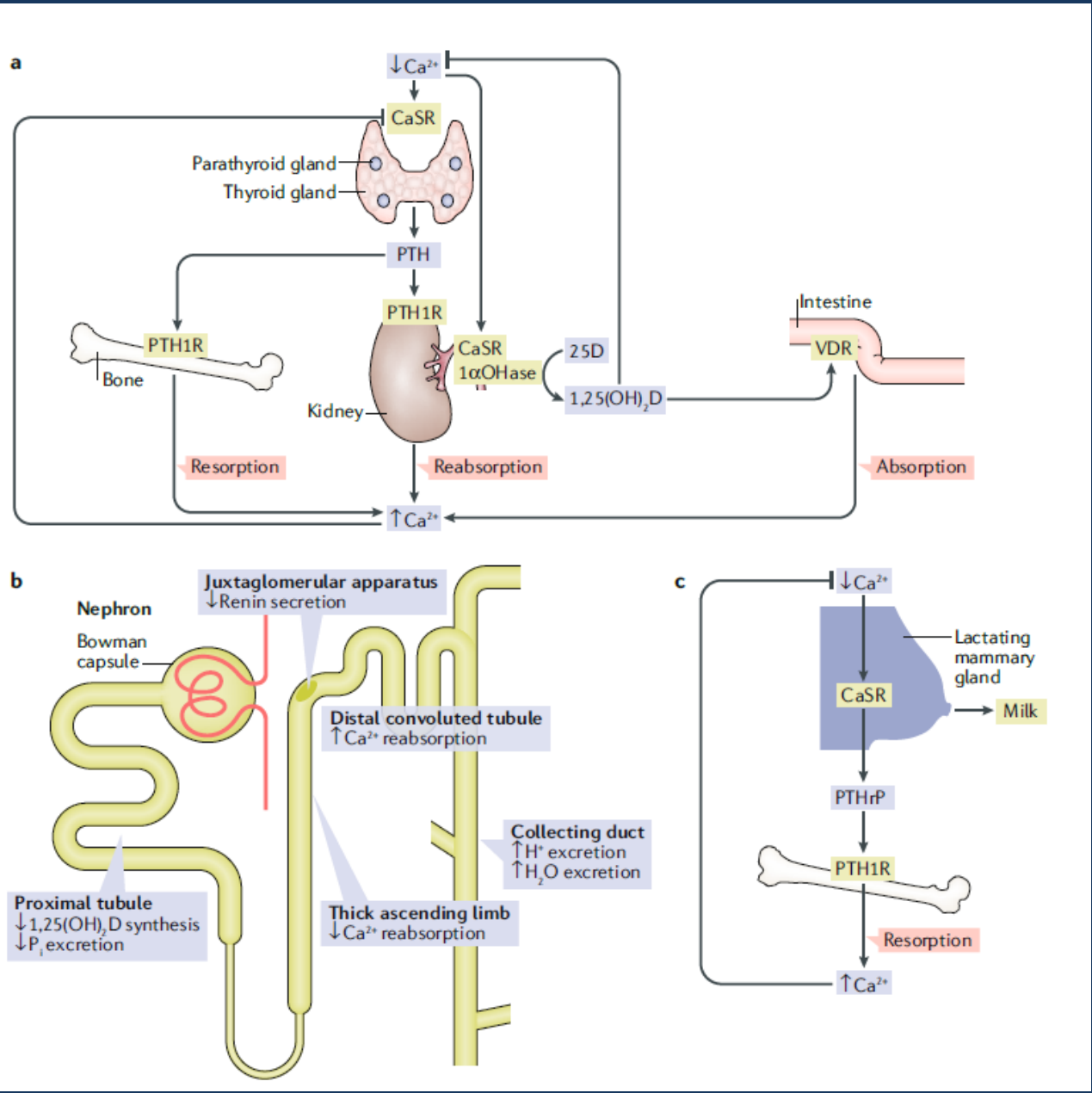


PTH και νεφρική διακίνηση Ca



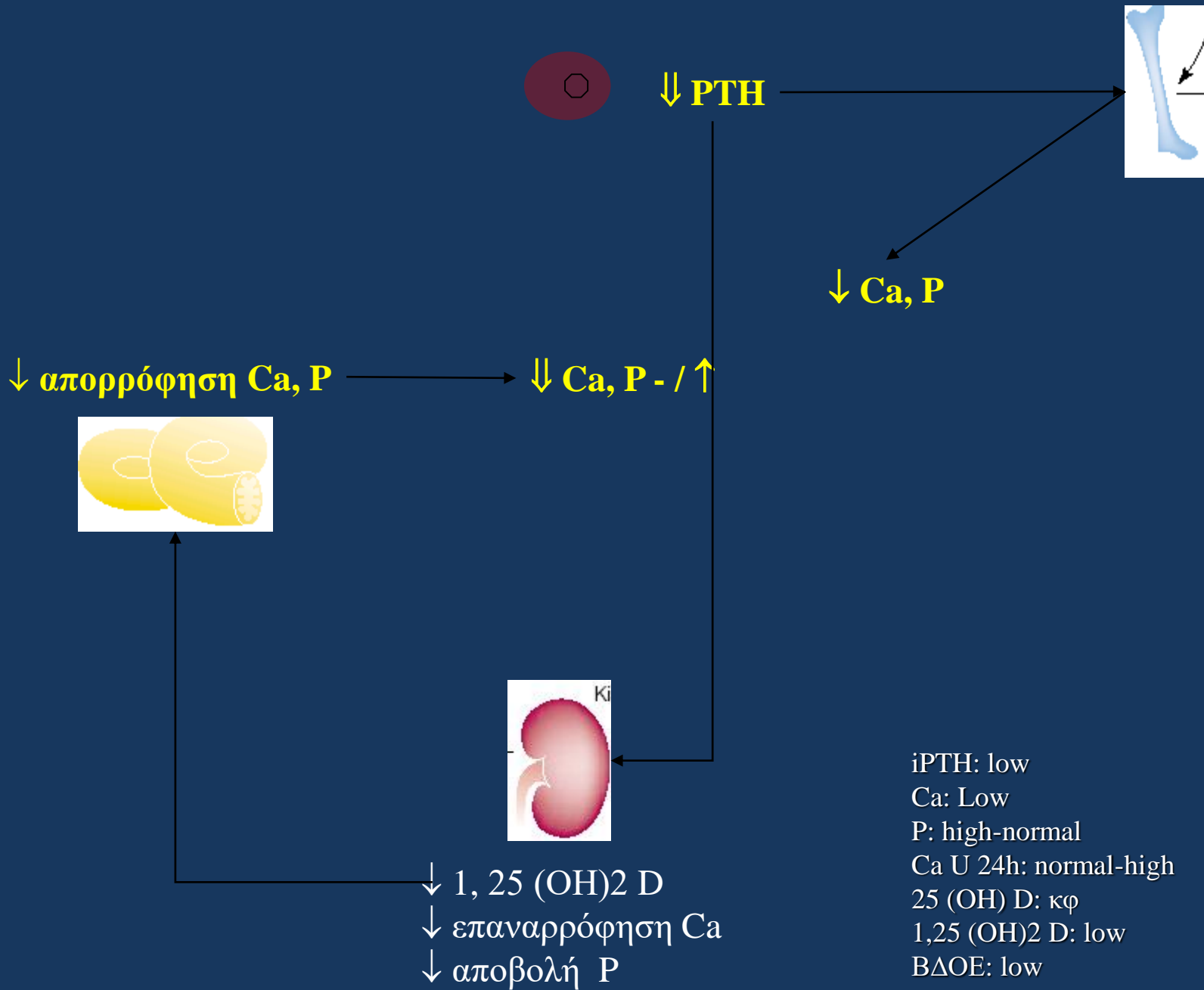
Δράση ΡΤΗ στα οστά





ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

- Αφαίρεση/καταστροφή παραθυρεοειδών
 - Μετεγχειρητικός
 - Ακτινοβολία
 - Μεταστατική διήθηση παραθυρεοειδών
 - Εναπόθεση βαρέων μετάλλων
 - Αιμοχρωμάτωση/θαλασαιμία
 - Νόσος Wilson
- Αυτοάνοσος
 - Μεμονωμένος
 - Πολλαπλές ενδοκρινικές ανεπάρκειες
- Διαταραχή έκκρισης της PTH με ακέραη εκκριτική ικανότητα
 - Υπομαγνησισαιμία
 - Υπερμαγνησισαιμία
 - Ενεργοποίηση CaSR (κληρονομική/επίκτητη)
- Γενετικές διαταραχές σύνθεσης της PTH ή της διάπλασης των παραθυρεοειδών
 - Μεμονωμένος υποπαραθυρεοειδισμός
 - Υποπαραθυρεοειδισμός με επιπρόσθετες εκδηλώσεις
- Αντίσταση στη δράση της PTH-Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός
 - 1a, 1b, 1c, 2
 - PHP
 - Χονδροδυσπλασία του Blomstrand



Μετεγχειρητικός Υποπαραθυρεοειδισμός

- Παροδικός μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός (19-38%)
- Ανεπάρκεια παραθυρεοειδών (Parathyroid Insufficiency or relative hypopara)
- Χρόνιος υποπαραθυρεοειδισμός : Παραμονή της διαταραχής τουλάχιστον 6 μήνες μετά την επέμβαση
 - 0-3% (0,9-1,6% -τριτοβάθμια κέντρα)
- Παράγοντες κινδύνου: Επανεπέμβαση, Graves, κακοήθεια, επέκταση στο άνω μεσοθωράκιο, μη διεγχειρητική αναγνώριση παραθυρεοειδών
- Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας είναι ο αριθμός των παραθυρεοειδών αδένων που παραμένουν in situ (16% 1-2 glands, 6% 3 glands, 2.5% 4 glands)

Μετεγχειρητικός Υποπαραθυρεοειδισμός

Προγνωστικοί δείκτες

1. PTH < 15 pg/ml
2. Negative calcium slope
3. Elevated P
4. Low preop 25 (OH)D

Αυτοάνοσος υποπαραθυρεοειδισμός

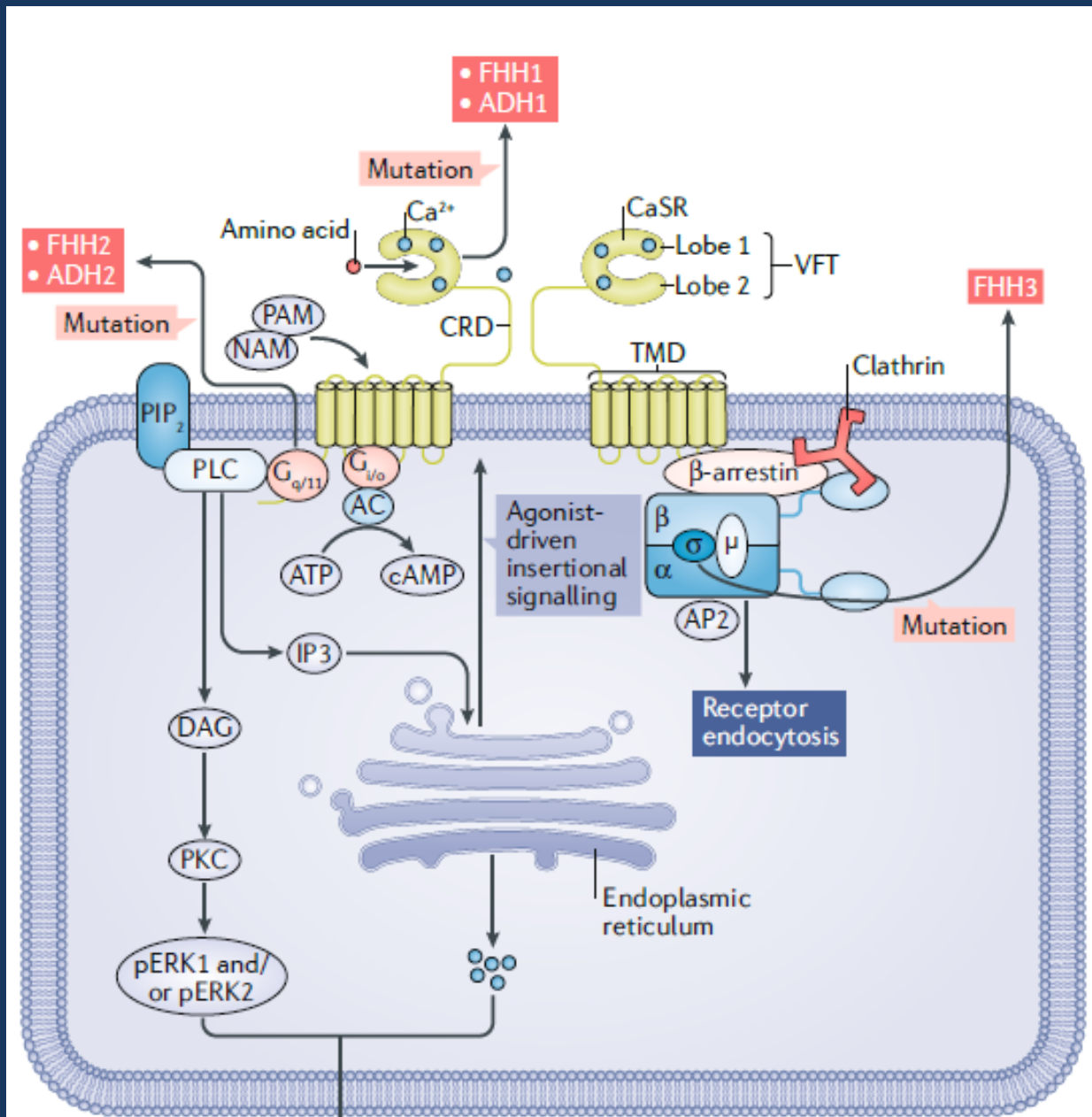
- Αυτοάνοσο πολυαδενικό σύνδρομο τύπου 1 (ΣΥΧ, $1/10^6$)
 - Υποπαραθυρεοειδισμός (5-9 ετών, 80%)
 - Νόσος Addison (εφηβεία)
 - Καντιντίαση (παιδική ηλικία)
 - ΣΔ τύπου 1, πρωτοπαθής υπογοναδισμός, αυτοάνοση θυρεοειδίτις, κακοήθης αναιμία, χρόνια ενεργός ηπατίτιδα, αλωπεκία, λεύκη
- Μεμονωμένος (anti-parathyroid antib, CaSR ab-binding or activating)

Table 1 Characteristics of the polyglandular autoimmune syndromes (PAS).

	PAS type I	PAS type II
Prevalence	Very rare	Relatively common
Incidence	< 1:100 000/year	1–2:10 000/year
M/F ratio	3:4	1:3
Onset	Childhood	Childhood through adulthood
Inheritance	Monogenic (<i>AIRE</i> gene)	Polygenic
Autoimmune endocrine diseases	Hypoparathyroidism (80–85%) Addison's disease (60–70%) Type 1 diabetes (< 20%) Hypogonadism (12%) Thyroid disease (10%)	Thyroid disease (70–75%) Type 1 diabetes (50–60%) Addison's disease (40%) Hypoparathyroidism (3%) Hypopituitarism (0–2%)
Concomitant disease	Mucocutaneous candidiasis (70–80%)	No candidiasis
Non-endocrine diseases	Immune gastritis, pernicious anemia, celiac disease, immune hepatitis, vitiligo, alopecia areata, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, myasthenia gravis	

Διαταραχή έκκρισης της PTH με ακέραιη εκκριτική ικανότητα

- **Υπομαγνησισαιμία**
 - Αλκοολισμός, δυσαπορρόφηση, διαρροικά σύνδρομα, αρρυθμιστος ΣΔ
 - Φάρμακα (e.g., diuretics, cisplatinum, aminoglycoside antibiotics, amphotericin B, and cyclosporine)
 - Μεταβολική οξέωση
 - Νεφρικά νοσήματα με απώλεια μαγνησίου (chronic pyelonephritis, postobstructive nephropathy, renal tubular acidosis, primary renal magnesium wasting, and diuretic stage of acute tubular necrosis)
- **Υπερμαγνησισαιμία**
 - Τοκολυτική θεραπεία
 - ΧΝΝ με λήψη συμπληρωμάτων μαγνησίου, αντιόξινα, καθαρτικά
- **Ενεργοποίηση CaSR (κληρονομική/επίκτητη)**
 - ΣΕΧ
 - Περισσότερες από 40 μεταλλάξεις, στο εξωκυττάριο και διαμεμβρανικό τμήμα του υποδοχέα
 - PTH: normal- low normal, υπομαγνησισαιμία
 - Ca U24h: high-normal
 - Barter type 5



Μεμονωμένες γενετικές υποπαραθυρεοειδικές διαταραχές

- Σωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας
 - PTH/ 11p15, *preproPTH*
 - Μετάλλαξη στο σηματοδοτικό πεπτίδιο ή σε άλλο σημείο με συνέπεια τη μη μεταγραφή του exon 2, το οποίο περιέχει το εναρκτήριο κωδικίο και το σηματοδοτικό πεπτίδιο.
 - PTH: very low or undetectable, συμπτωματική υποασβεστιαμία
 - Glial cells missing homolog B (GCMB) 6.p24.2
 - Εκφράζεται στους παραθυρεοειδείς- παράγοντας απαραίτητος για τη διάπλαση
 - Πρώιμη υποασβεστιαμία- PTH: undetectable
- Σωματικός επικρατούντας χαρακτήρας
 - PTH / 11p15, *preproPTH*
 - Σημειακές μεταλλάξεις που εμποδίζουν τη διαμόρφωση και διακίνηση της PTH ενδοκυττάρια, προκαλώντας stress στο ΕΔ και απόπτωση
 - Dominant-negative effect
 - GCMB: ηπιότερη υποασβεστιαμία
 - CaSR
- Χ-φυλοσύνδετος υπολειπόμενος χαρακτήρας
 - Απώλεια και εισαγωγή γενετικού υλικού (2p25.3 and Xq27.1) , γεγονός που επηρεάζει την έκφραση του SOX3 οδηγώντας σε αγενεσία παραθυρεοειδών

Κληρονομικός υποπαραθυρεοειδισμός με επιπρόσθετους χαρακτήρες

- APS1
- Σύνδρομο DiGeorge
 - 1/4000-5000 γεννήσεις
 - Ετεροζυγωτία, de novo, Ελλείψεις 22q11.2 (*TBX1*)
 - Υποπαρα (60% of cases), απλασία/υποπλασία θύμου με ανοσοανεπάρκεια, συγγενείς καρδιοπάθειες, σχιστίες, δυσμορφίες, νεφρικές ανωμαλίες
- Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndrome (HRD-ΣΥΧ)
 - TBCE gene / 1q42-43- πρωτεΐνη απαραίτητη για τη συνάθροιση μικροσωληναρίων
 - **Sanjad-Sakati syndrome** : parathyroid dysgenesis, short stature, mental retardation, microphthalmia, microcephaly, small hands and feet, and abnormal teeth
 - **Kenny-Caffey syndrome** : hypoparathyroidism, dwarfism, medullary stenosis of the long bones, and eye abnormalities
- Hypoparathyroidism-deafness-renal dysplasia syndrome
 - 10p14-10pter- GATA3 πρωτεΐνη απαραίτητη στη διάπλαση παραθυρεοειδών, νεφρού, ωτός
- Mitochondrial disorders associated with hypoparathyroidism
 - Kearns-Sayre syndrome
 - Progressive external ophthalmoplegia, pigmentary retinopathy, heart block or cardiomyopathy, diabetes, and hypoparathyroidism;
 - MELAS: Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes with DM, hypopara
 - Mitochondrial trifunctional protein deficiency syndrome: peripheral neuropathy, retinopathy, acute fatty liver in pregnancy, and hypoparathyroidism

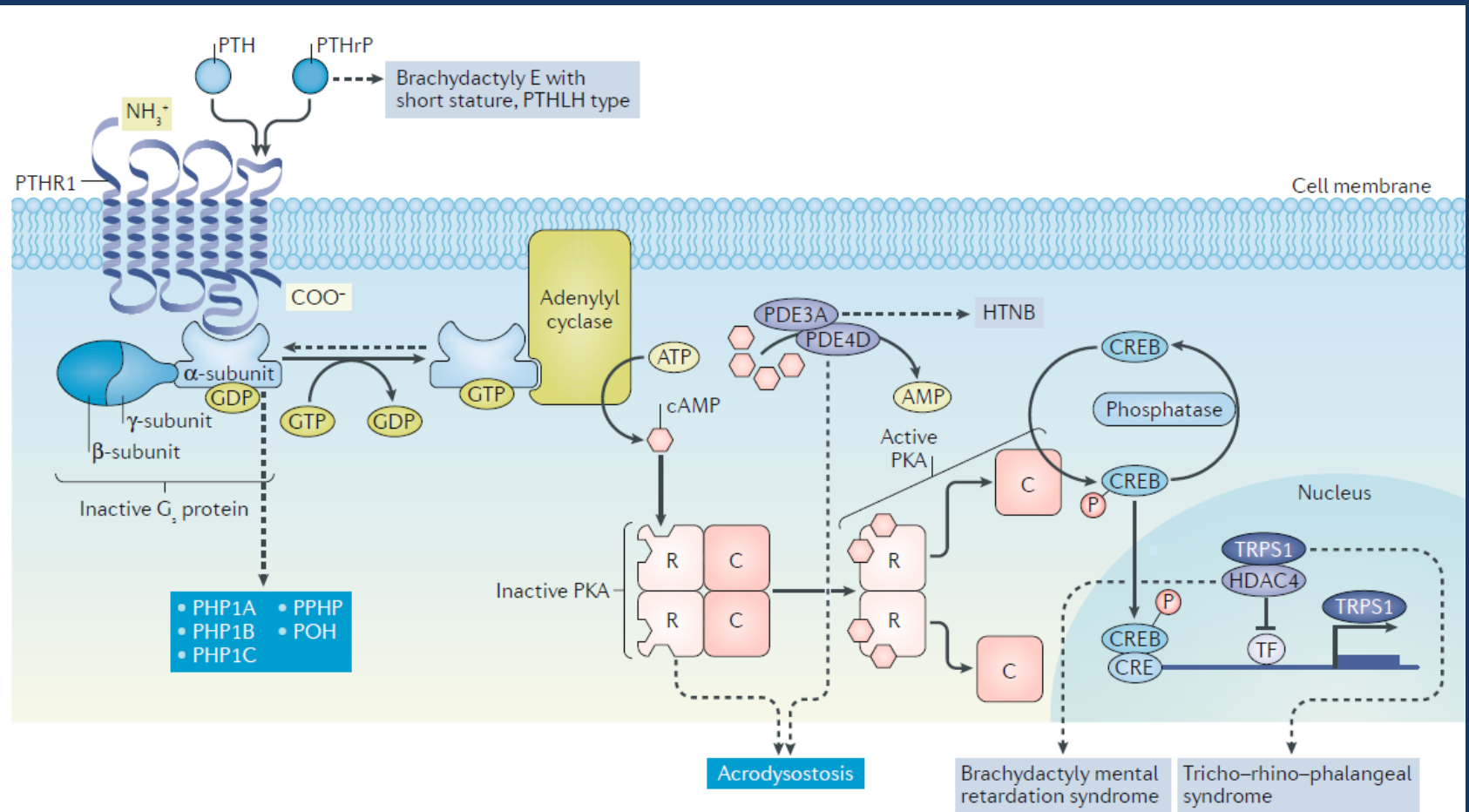
Table 3. Genetic Disorders Associated with Hypoparathyroidism

Disease	Inheritance	Gene / Protein	Chromosomal location
<i>Syndromic forms</i>			
Hypoparathyroidism associated with polyglandular autoimmune syndrome (APECED)	Autosomal recessive	AIRE-1	21q22.3
DiGeorge type 1	Autosomal dominant	TBX1	22q11.2/10p
DiGeorge type 2	Autosomal dominant	NEBL	10p13-p12
CHARGE	Autosomal Dominant	CHD7, SEMA3E	8q12.1-q12.2, 7q21.11
HDR Syndrome	Autosomal dominant	GATA3	10p14
Kenney Caffey type 1, Sanjad-Sakati	Autosomal dominant/ recessive	TBCE	1q42.3
Kenney-Caffey type 2	Autosomal recessive	FAM111A	11q12.1
Barakat	Autosomal recessive †	Unknown	?
Dubowitz	Autosomal recessive †	Unknown	?
Barter type 5	Autosomal dominant	CaSR	3q21.1
Lymphedema	Autosomal recessive	Unknown	?
Nephropathy, nerve deafness	Autosomal dominant †	Unknown	?
Nerve deafness without renal dysplasia	Autosomal dominant	Unknown	?
Hypoparathyroidism associated with KSS, MELAS and MTPDS	Maternal	Mitochondrial genome	
<i>Non-syndromic forms</i>			
Isolated hypoparathyroidism	Autosomal dominant	PTH, GCMB	11p15*, 6p24.2
	Autosomal recessive	PTH, GCMB	11p15*, 6p24.2
	X linked recessive	SOX3¶	Xq26-27
ADH1	Autosomal dominant	CaSR	3q21.1
ADH2	Autosomal dominant	Gα11	19p13

Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός

JCEM 2011;96:3020-3030

- Αντίσταση στη δράση της PTH στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο
 - Μείωση
 - Καλσιτριόλης
 - Φωσφατουρικής δράσης
 - Διατήρηση επαναρρόφησης ασβεστίου
 - Διατήρηση ανταπόκρισης στα οστά
- Επιπολασμός : 1.1 / 100000 Denmark
- Η μετάδοση της νόσου αποδίδεται στη διαφορετική ιστική έκφραση της GNAS
 - Εκδήλωση της νόσου (Ia, Ic) λόγω αδρανοποιητικών μεταλλάξεων όταν πάσχει η μητέρα
 - PPHP: μετάδοση όταν πάσχει ο πατέρας
 - PHP1b:
 - Σποραδική (συνήθης- επιγενετική απώλεια της ιστικής έκφρασης)



Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός

	Hypoparathyroidism	Pseudohypoparathyroidism (PHP)		
		PHP1A	PPHP	PHP1B
AHO manifestations	No	Yes	Yes	No/rarely
Serum calcium	↓	↓	N	↓
Serum PO ₄	↑	↑	N	↑
Serum PTH	↓	↑	N	↑
Response to PTH:				
Urinary cAMP ^a (Chase--Aurbach test)	↑	↓	↑	↓
Urinary PO ₄ (Ellsworth--Howard test)	↑	↓	↑	↓
Gsα activity	N	↓	↓	N
Inheritance	AD/AR/X	AD	AD	AD/sporadic
Molecular defect	<i>PTH/CaSR/GATA3/GCM2/</i> others	GNAS	GNAS	STX16/GNAS ^b
Other hormonal resistance	No	Yes	No	in some pts

	PHP1C	PHP2
AHO manifestations	Yes	No
Serum calcium	↓	↓
Serum PO ₄	↑	↑
Serum PTH	↑	↑
Response to PTH:		
Urinary cAMP ^a (Chase--Aurbach test)	↓	↑
Urinary PO ₄ (Ellsworth--Howard test)	↓	↓
Gsα activity	N	N
Inheritance	AD	Sporadic
Molecular defect	?adenyl cyclase	?cAMP targets
Other hormonal resistance	Yes	No

Feature	PHP1A	PHP1B	PPHP	POH
Growth	<ul style="list-style-type: none"> • Growth velocity decreasing progressively • Adult short stature 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrosomia • Average adult stature 	<ul style="list-style-type: none"> • SGA • Growth velocity decreasing progressively • Adult short stature 	SGA
Obesity	Early onset	Early onset	Normal weight or lean	Normal weight or lean
Brachydactyly	70–80%	15–33%	<30%	Rare
Advanced bone age	70–80%	15–33%	Unknown	Unknown
Ectopic ossification	30–60%	0–40%	18–100%	100%
PTH resistance (progressive)	100%	100%	Rare and mild	Absent
TSH resistance	100%	30–100%	Rare and mild	Absent
Neurological symptoms	<ul style="list-style-type: none"> • Neurocognitive impairment • Cerebral calcifications 	Cerebral calcifications	Unknown	Unknown
Gonads	Gonadotropin resistance	Normal	Normal	Unknown

Κλινική εικόνα

- Υποασβεστιαμία
 - Απόλυτη τιμή ασβεστίου
 - Ταχύτητα εγκατάστασης υποασβεστιαμίας
- Υποκείμενη αιτιολογία
- Ανεπιθύμητες ενέργειες θεραπευτικών παρεμβάσεων

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ-ΣΗΜΕΙΑ

- **Νευρομυκικά συμπτώματα**
 - Παιραιοθησία, αιμωδίες άκρων, άλγη, κόπωση, κράμπες, τετανία, σπασμοί, επιλ. κρίση, δ/χη ψυχροσύνθεσης, μειωμένη νοητική λειτουργία, ασβέστωση των βασικών γαγγλίων, λαρυγγόσπασμος, βρογχόσπασμος, ελαττωμένο επίπεδο συνείδησης, κώμα.
- **Καρδιαγγειακό**
 - Παράταση του Q-T, T- κύματα μιμούμενα OEM, θωρακικό άλγος, ↑CPK, ΣΚΑ.
- **Ψυχιατρικές διαταραχές**
 - Κατάθλιψη
- **Νεφρός**
 - Νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση, ΧΝΝ
- **Λοιμώξεις**
- **Οφθαλμοί**
 - Καταρράκτης
- **Δέρμα - οδοντοφυΐα**
 - Αλωπεκία, ξηρό-δέρμα, εύθραυστα νύχια, Δ/χες οδοντοφυΐας/αδαμαντίνης στα παιδιά

Table 1. Signs and Symptoms of Chronic Hypoparathyroidism (excluding bone, kidney and quality of life, which are discussed in the text)

Organ System	Manifestations, Signs, Symptoms
Neuromuscular	Fatigue Generalized muscle weakness Muscle cramping (sometimes painful), manifested as carpal and or pedal spasms Neuromuscular irritability resulting in tetany Laryngospasm and stridor Bronchospasm and wheezing +Trousseau sign +Chvostek sign Electromyography: burst of rapid firing either spontaneously or induced by hyperventilation
Neurologic, psychiatric	Elevated creatine kinase Paresthesias and numbness especially around the mouth and in the fingers and toes Seizures, spells Poor memory and concentration Parkinsonism and chorea Pseudotumor cerebri Depression Anxiety Personality disturbances
Cardiovascular	Basal ganglia and brain calcifications (Fahr's disease) Congestive heart failure (cardiomegaly, pulmonary congestion, volume overload) Chest pain Arrhythmias Heart block ECG: prolonged QTc interval; changes suggestive of myocardial ischemia
Ophthalmologic	Papilledema Calcification of the cornea
Dermatologic	Cataract Alopecia Scaling of the skin Deformities of the nails
Gastrointestinal	Constipation Abdominal cramps
Dental	Steatorrhea Cemental hyperplasia Hypoplastic enamel Short rounded roots Hypodontia and delay or lack of tooth eruption Possibly widening of the periodontal ligament space

Οστική νόσος

- ↓ ρυθμός οστικής εναλλαγής (54-80%)
- ↓ ↓ οστική απορρόφηση και ↓ οστική παραγωγή
- ↑ οστική πυκνότητα
- ↑ vBMD στο σπογγώδες και φλοιώδες οστόν
- ↑ πάχους φλοιού
- Βελτίωση αρχιτεκτονικής
- Μείωση της πορωτικότητας του φλοιού
- Επιμετάλωση: normal/ ↑

Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism

Deborah M. Mitchell, Susan Regan, Michael R. Cooley, Kelly B. Lauter, Michael C. Vrla, Carolyn B. Becker, Sherri-Ann M. Burnett-Bowie, and Michael Mannstadt

TABLE 1. Demographics of patient cohort

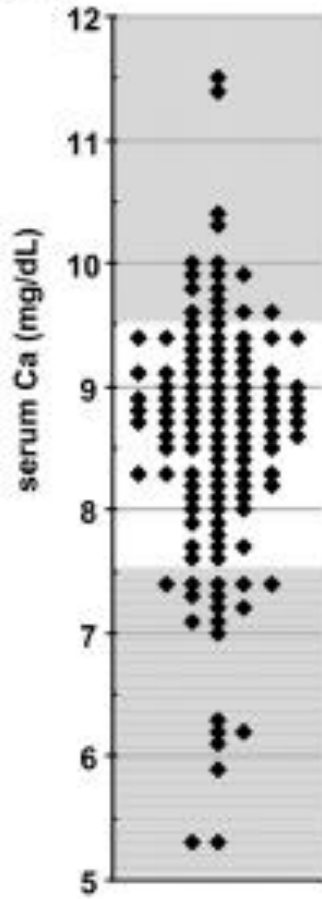
	n = 120 for cohort
Age at end of study period (yr)	52 ± 19 (2–87)
Sex	
Male	32 (27%)
Female	88 (73%)
Race	
White	97 (81%)
Black	6 (5%)
Hispanic	6 (5%)
Asian	3 (3%)
Other/not recorded ^a	8 (7%)
Age at onset of hypoparathyroidism (yr)	35 ± 21 (0–76)
Duration of hypoparathyroidism (yr)	17 ± 16 (1–59)
Etiology	
Total acquired	107 (89%)
Postsurgical	79 (66%)
Autoimmune	9 (7%)
Idiopathic (acquired)	19 (16%)
Total congenital	13 (11%)
Activating CaSR mutation	5 (4%)
DiGeorge syndrome	3 (3%)
Kearns-Sayre syndrome	1 (1%)
Idiopathic (congenital)	4 (3%)

13%

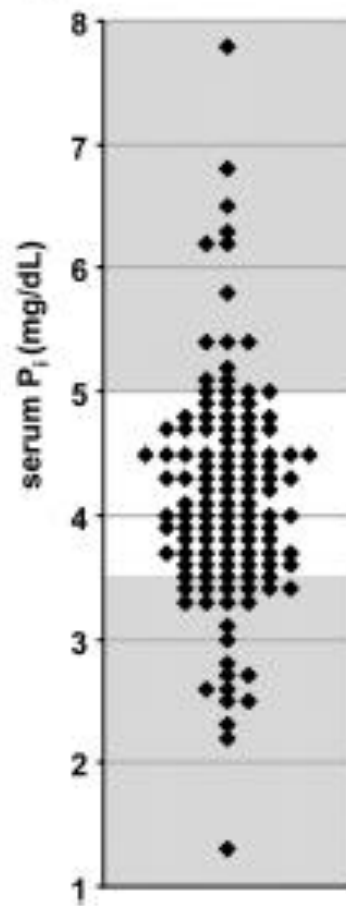
71%

16%

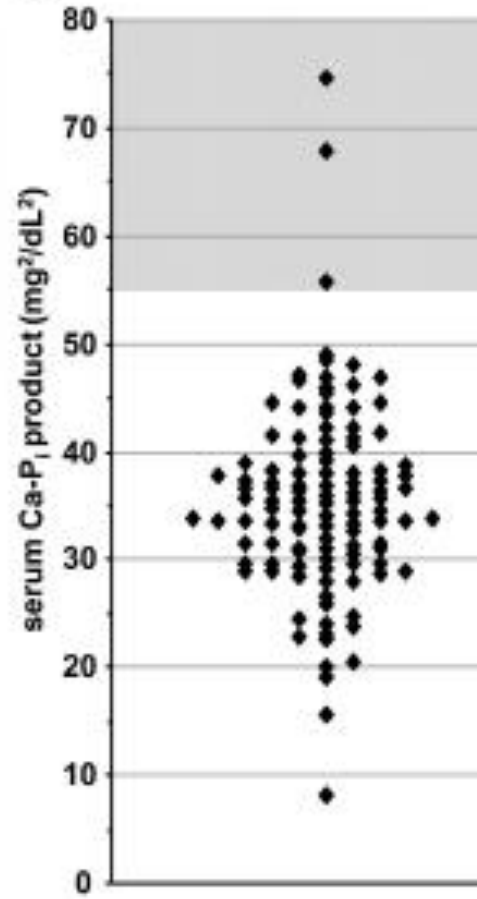
A



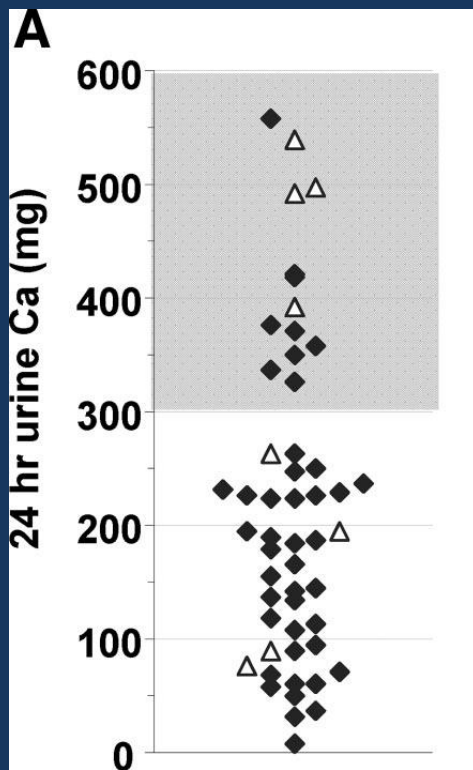
B



C

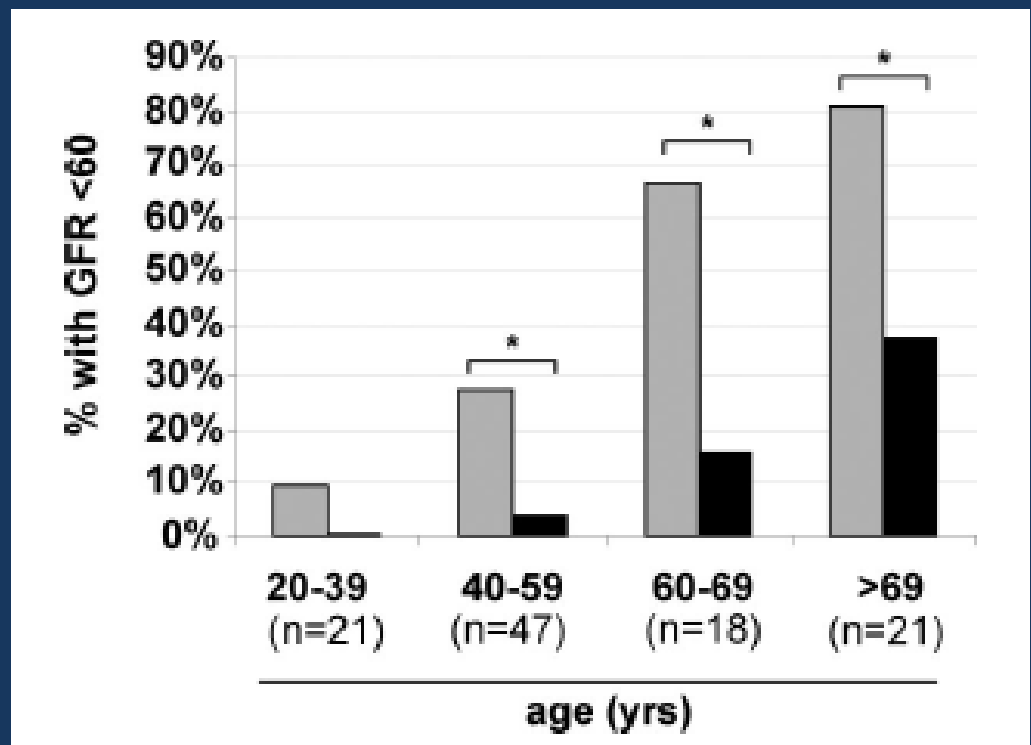


Ασβεστιουρία-ΧΝΝ



Μέτρηση μόνο στο 44%
26%: > 300 mg/24h

38% τουλάχιστον μια μέτρηση > 300 mg/24h



Ηλικία, διάρκεια νόσου,
χρόνος με σχετική υπερασβεστιαμία

Renal and CNS imaging

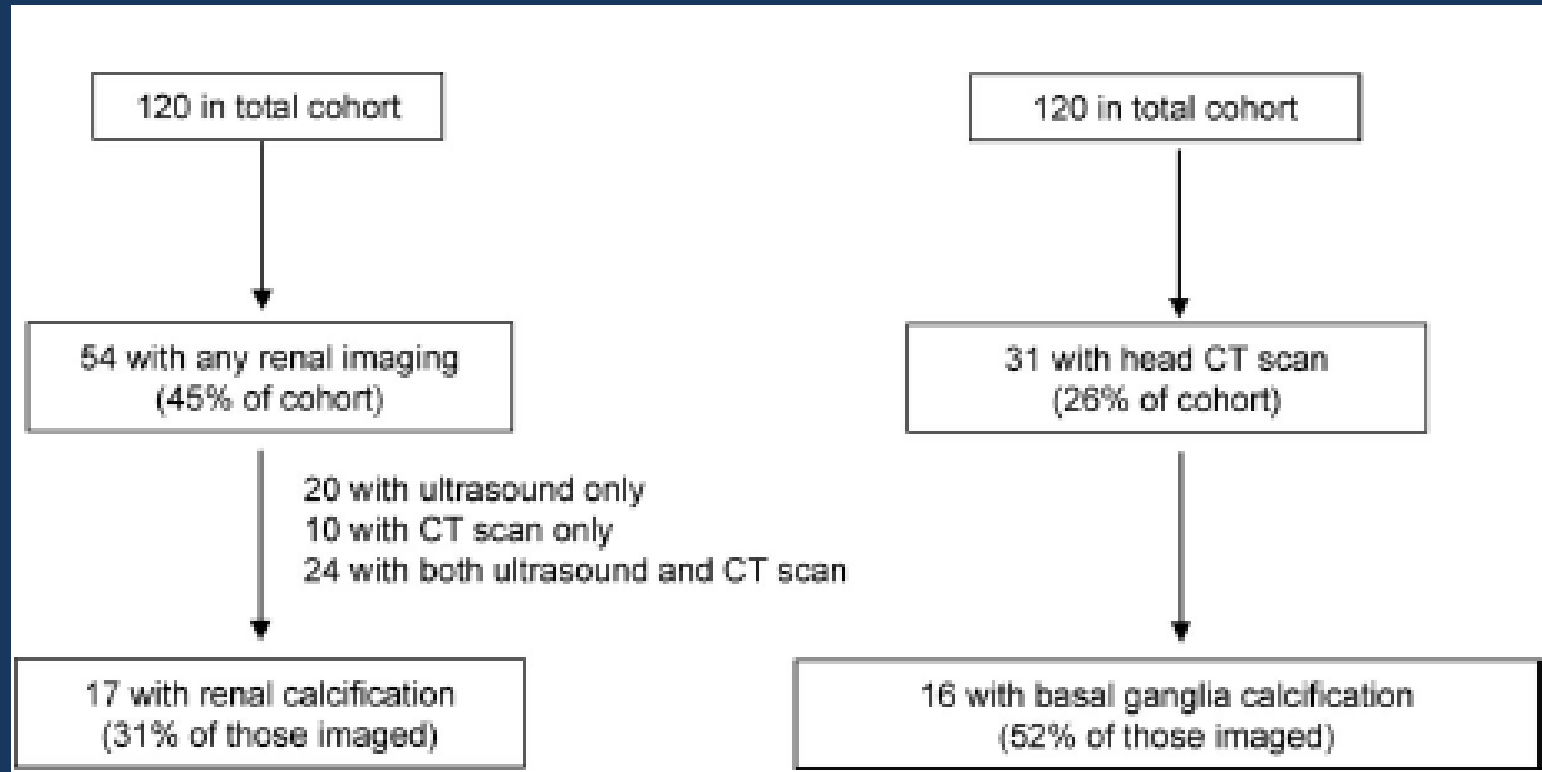


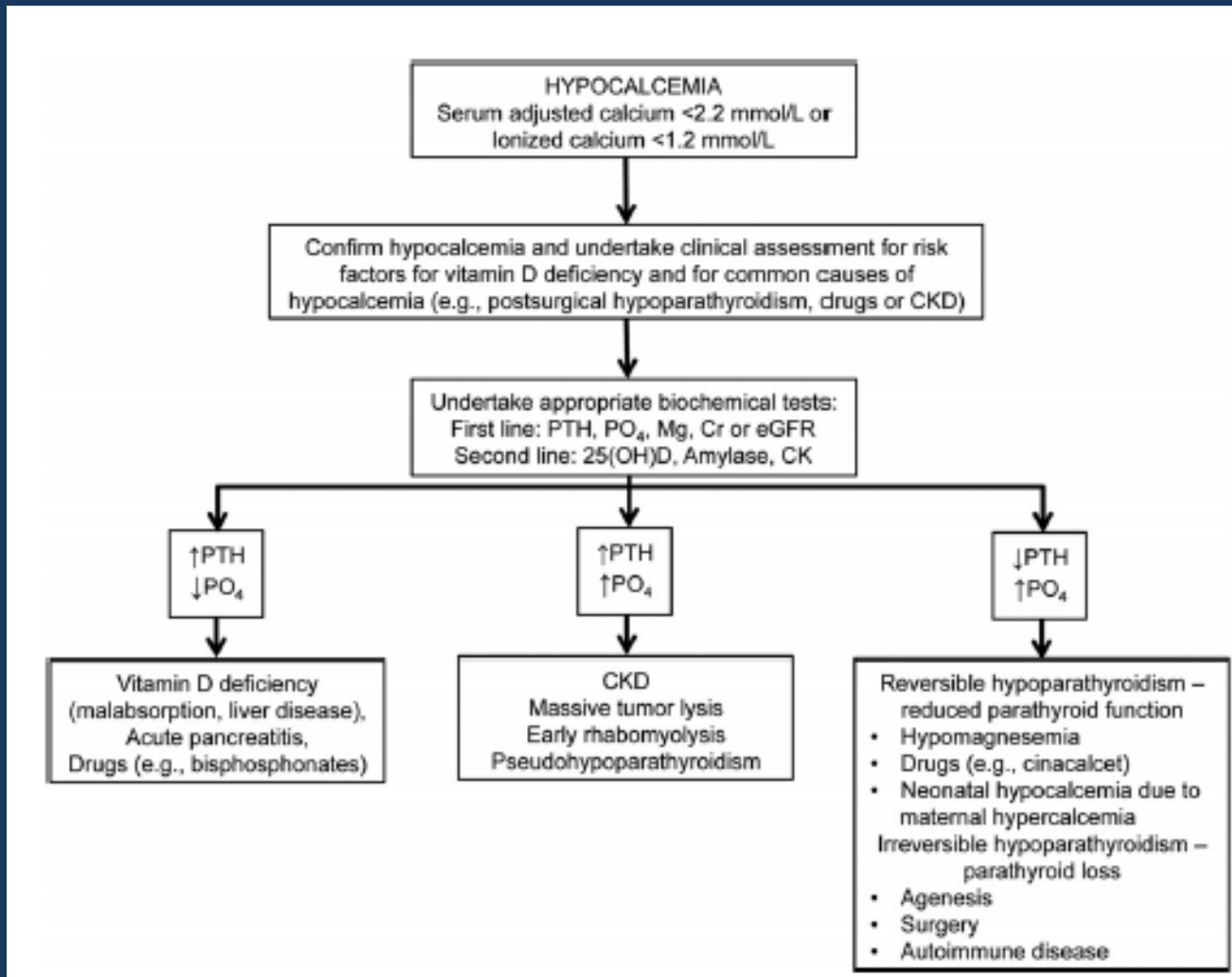
Table 1. Epidemiology of Hypoparathyroidism

	Hypoparathyroidism 37/100 000 person- years ¹	Postsurgical Hypoparathyroidism 22/100 000 person-years ²	Nonsurgical Hypoparathyroidism 2.3/100 000 person-years ³
Prevalence			
Incidence	0.8/100 000 person- years ²	29/100 000 person-years ¹ -	8/100 000 person-years ¹ -
Mortality	-	HR 0.98; 95% CI, 0.76–1.26 ²	HR 1.25; 95% CI, 0.90–1.73 ³
Risk of Hospitalization for Complications and Co-Morbidities²			
Renal Disease of all types	-	→ HR 3.67; 95% CI, 2.41–5.59 ²	→ HR 3.39; 95% CI, 1.67–6.88 ³
Renal Insufficiency	-	→ HR 3.10; 95% CI, 1.73–5.55 ²	→ HR 6.01; 95% CI, 2.45–14.75 ³
Renal Stones	-	→ HR 4.02; 95% CI, 1.64–9.90 ²	-
Any Cardiovascular Disease	-	-	→ HR 1.91; 95% CI, 1.29–2.81 ³
Ischemic Cardiovascular Disease	-	HR 1.09; 95% CI, 0.83–1.45 ²	HR 2.01; 95% CI, 1.31–3.09 ³
Neuropsychiatric Disease	-	→ HR 1.26; 95% CI, 1.01–1.56 ⁴	→ HR 2.45; 95% CI, 1.78–3.35 ³
Depression and Bipolar Disease	-	→ HR 2.01; 95% CI, 1.16–3.50 ⁴	-
Infection	-	→ HR 1.42; 95% CI, 1.20–1.67 ⁴	→ HR 1.94; 95% CI, 1.55–2.44 ³
Seizures	-	→ HR 3.82; 95% CI, 2.15–6.79 ⁴	→ HR 10.05; 95% CI, 5.39–18.72 ³
Cataracts	-	HR 1.17; 95% CI, 0.66–2.09 ⁴	→ HR 4.21; 95% CI, 2.13–8.34 ³
Fractures	-	HR 1.03; 95% CI, 0.83–1.29 ⁴	-
Upper Extremity Fractures	-	HR 0.69; 95% CI, 0.49–0.97 ⁴	→ HR 1.93; 95% CI, 1.31–2.85 ³
Intracranial Calcifications	-	56% ⁵	69–74% ⁶
Malignancy	-	HR 0.83; 95% CI, 0.61–1.13 ⁴	→ HR 0.44; 95% CI, 0.24–0.82 ³

Διάγνωση

- Ιστορικό
- Κλινική εξέταση
- Οικογενειακό αναμνηστικό
- Παρακλινικός έλεγχος

Διάγνωση



ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Ca
- P
- Mg
- κρεατινίνη
- iPTH
- 25(OH)D
- albumin

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Οξεία

- $Ca < 7,5 \text{ mg/dl}$ ή συμπτώματα
- Γλυκονικό ασβέστιο iv (1 amp 10% : 93 mg Ca)
- Αρχικά 1 amp σε 100 ml DW εντός 5-10 min/ ΗΚΓ
- 1-2 mg/kg/h σε 5% D%W
- Έναρξη από του στόματος αγωγής με ανάλογο βιταμίνης D και ασβέστιο

- Χρόνια

- Ενδείξεις θεραπείας
 - Συμπτωματική υποCa ή $ca < 8 \text{ mg/dl}$
 - Ασυμπτωματικοί ασθενείς με Ca: 8-8.4 mg/dl με στόχο την πιθανή βελτίωση της ποιότητας ζωής
- Ασβέστιο, ανάλογα βιταμίνης D, θειαζιδικά διουρητικά
- Εξατομίκευση του θεραπευτικού σχήματος
- Εκπαίδευση/ενημέρωση ασθενών για συμπτώματα υπο/υπερ-ασβεστιαϊμίας/ επιπλοκών νόσου
- Θεραπευτικοί στόχοι
 - Ca: low-normal
 - P: normal
 - $Ca \cdot P: < 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$
 - Mg: normal
 - $Ca \text{ U24h} < 300 / 250 \text{ mg}/24\text{h}$ ($< 4 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$)
 - $25 (\text{OH})\text{D} > 20 \text{ ng/ml}$

American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults

TABLE 3. APPROACHES TO MANAGEMENT OF POSTOPERATIVE HYPOPT

<i>Setting</i>	<i>Oral calcium</i>	<i>Calcitriol</i>	<i>Calcium i.v.</i>
Empiric prophylaxis ^a	Calcium ^d : 0.5–1.25 g b.i.d.–t.i.d.	Calcitriol: 0.25– 0.5 μ g b.i.d.	N/A
Mild–moderate hypoPT ^b	Calcium: 1–3 g daily divided doses b.i.d.–t.i.d.	Calcitriol: 0.25– 0.5 μ g b.i.d.	N/A
Progressive/symptomatic hypoPT ^c	Calcium: 3–4 g daily in divided doses b.i.d.–t.i.d.	Calcitriol: 0.25–1.0 μ g b.i.d.	i.v. bolus: 1–2 g Ca gluconate followed by continuous i.v. infusion

^aOptimize 25 OH-vitamin D levels and serum magnesium.

^bSerum Ca <8.5 mg/dL, new-onset symptoms.

^cSerum Ca <7.0 mg/dL, persistent/severe symptoms despite therapy; check EKG for QTc prolongation.

^dCalcium carbonate, or equivalent in calcium citrate.

THYROID

Volume 28, Number 7, 2018

Ασβέστιο

Calcium salts*

Calcium carbonate	40% elemental calcium by weight; begin with 500–1000 mg of elemental calcium (three times per day) and adjust the dose to control symptoms and achieve the targeted calcium level; at least 1–2 g of elemental calcium (three times daily) generally required and more frequent dosing sometimes needed	Constipation is a common side effect; calcium carbonate is best absorbed with meals and with acid present in the stomach
(Titalac)	420-mg tablet (168 mg of elemental calcium), 750-mg tablet (300 mg)	
(Os-Cal)	650-mg tablet (260 mg of elemental calcium), 1.25-g tablet (500 mg)	
(Tums)	500-mg tablet (200 mg of elemental calcium), 750-mg tablet (300 mg), 1000-mg tablet (400 mg), 1.2-g tablet (480 mg)	
(Caltrate)	1.5-g tablet (600 mg of elemental calcium)	
Calcium citrate	21% elemental calcium by weight	Recommended in patients who have achlorhydria or who are taking a proton-pump inhibitor, in order to achieve sufficient absorption of calcium
(Citracal)	950-mg tablet (200 mg of elemental calcium)	

- Πολλαπλές διαιρεμένες δόσεις, σε απόσταση χρονικά από θυροξίνη (θυροξίνη: 1 h πριν / 3h μετά το ασβέστιο)
- Ανθρακικό ασβέστιο: κόστος, λήψη με τα γεύματα
- Κιτρικό ασβέστιο: αχλωρυδρία, PPI, εκτός γευμάτων
- Βελτίωση απορρόφησης με αύξηση της πρόσληψης λευκόματος, προβιοτικών

Βιταμίνη D και ανάλογα

Table 2 Vitamin D metabolites in the management of chronic hypoparathyroidism^a.

Medication	Typical dose	Time to onset of action (days)	Time to offset of action (days)
Calcitriol (1,25(OH) ₂ D ₃)	0.25–2.0 µg once or twice daily	1–2	2–3
Alfacalcidol ^b (1α(OH)D ₃)	0.5–4 µg once daily	1–2	5–7
Dihydroxycholecalciferol ^b	0.3–1.0 mg once daily	4–7	7–21
Vitamin D ₂ (ergocalciferol) or vitamin D ₃ (cholecalciferol) ^c	25 000–200 000 IU daily	10–14	14–75

^aDerived from Shoback (4).

^bAlfacalcidol and dihydroxycholecalciferol are rapidly activated in the liver to 1,25(OH)₂D and 25(OH) dihydroxycholecalciferol.

^cThese compounds could be used in a setting where active vitamin D metabolites are not available and/or too expensive.

Θειαζιδικά διουρητικά

Thiazide diuretics		Added to prevent or control hypercalciuria; should be combined with a low-salt diet (80–100 mmol of sodium per day) to promote calcium retention; doses are increased as tolerated; adverse events include hypokalemia and hyponatremia
Hydrochlorothiazide	25–100 mg per day	Doses at high end of these ranges are usually needed to achieve substantial lowering of urinary calcium
Chlorthalidone	25–100 mg per day	
Amiloride and hydrochlorothiazide (Moduretic)	50 mg of hydrochlorothiazide combined with 5 mg of amiloride once daily	Potassium-sparing diuretics may be used to prevent hypokalemia

- Υδροχλωροθειαζίδη 50 mg bid, bendroflumethiazide 5 mg bid
- Χλωροθαλιδόνη, ινδαπαμίδη once a day
- Αμιλορίδη: περαιτέρω μείωση ασβεστιουρίας, πρόληψη υποκαλιαιμίας και μείωση μαγνησιουρίας

Παραθορμόνη

- PTH (1-84)
- PTH (1-34)
 - Μείωση των αναγκών σε ασβέστιο και ανάλογο βιταμίνης D
 - Μείωση ασβεστιουρίας (?)
 - Αύξηση BMD (?) στο σπογγώδες και μείωση στο φλοιώδες (αντιβράχιο)
 - Μακροχρόνια ασφάλεια?
 - Cost-effectiveness?

Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study



Michael Mannstadt, Bart L Clarke, Tamara Vokes, Maria Luisa Brandi, Lakshminarayan Ranganath, William D Fraser, Peter Lakatos, Laszlo Bajnok, Roger Garceau, Leif Mosekilde, Hjalmar Lagast, Dolores Shoback, John P Bilezikian

Lancet Diabetes Endocrinol
2013; 1: 275–83

Inclusion Criteria

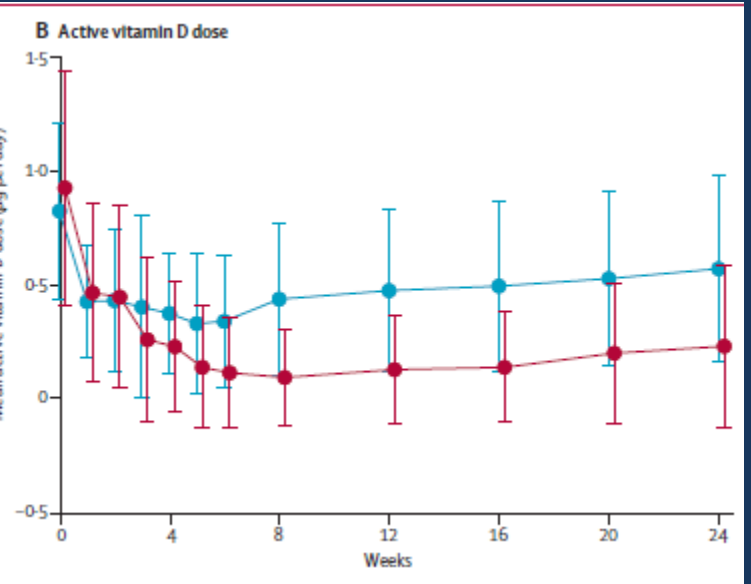
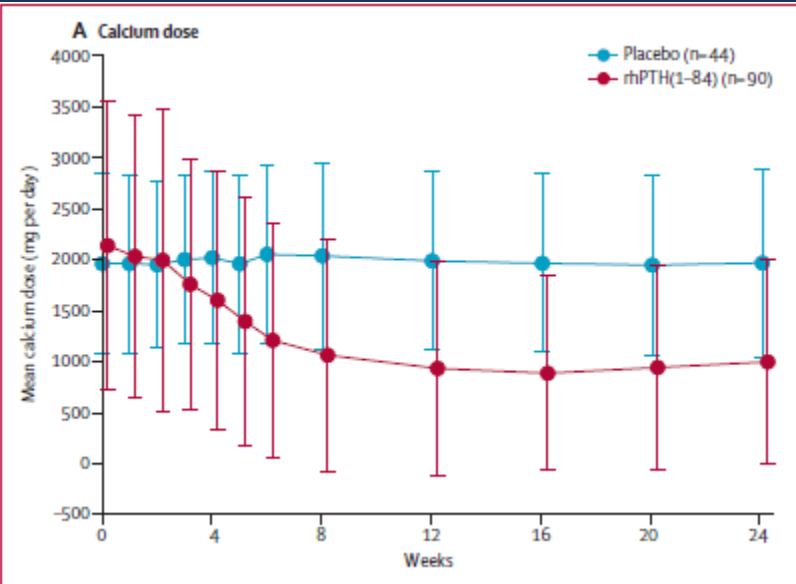
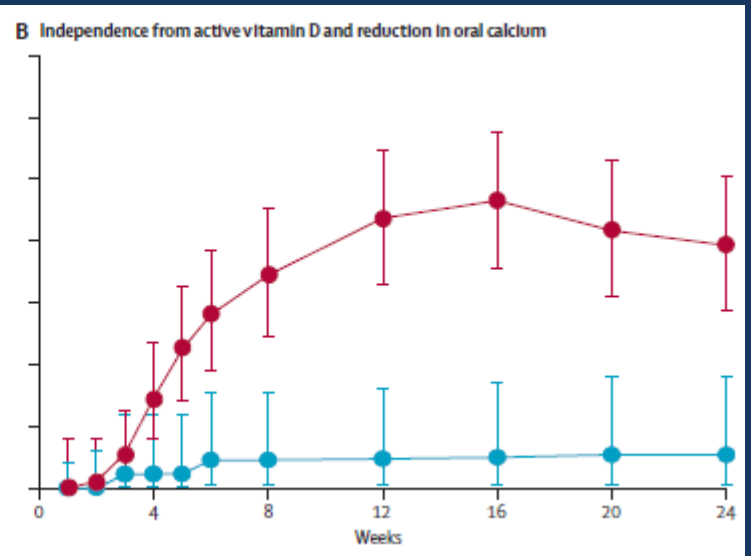
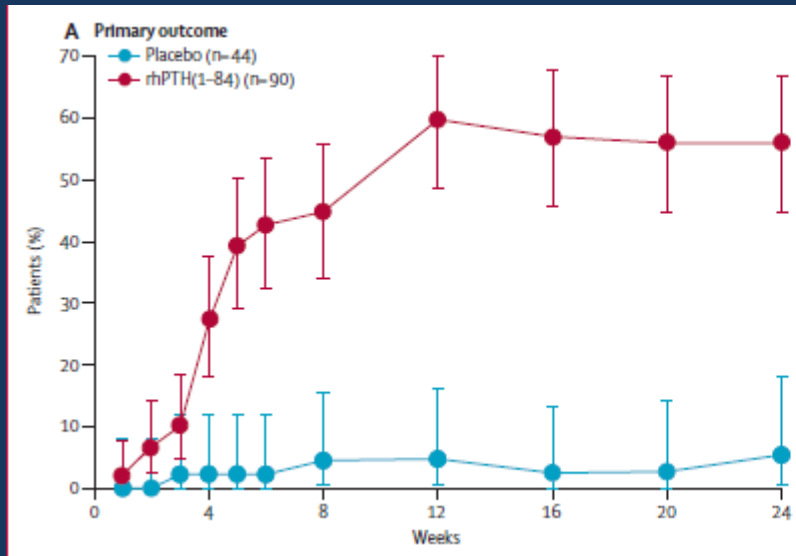
1. Documented hypoparathyroidism for 18 months or longer
2. Hypoparathyroidism was defined as hypocalcaemia (calcium concentration below the lower limit of normal) and documented PTH concentrations below the lower limit of the normal range, recorded on at least two occasions within the previous 12 months

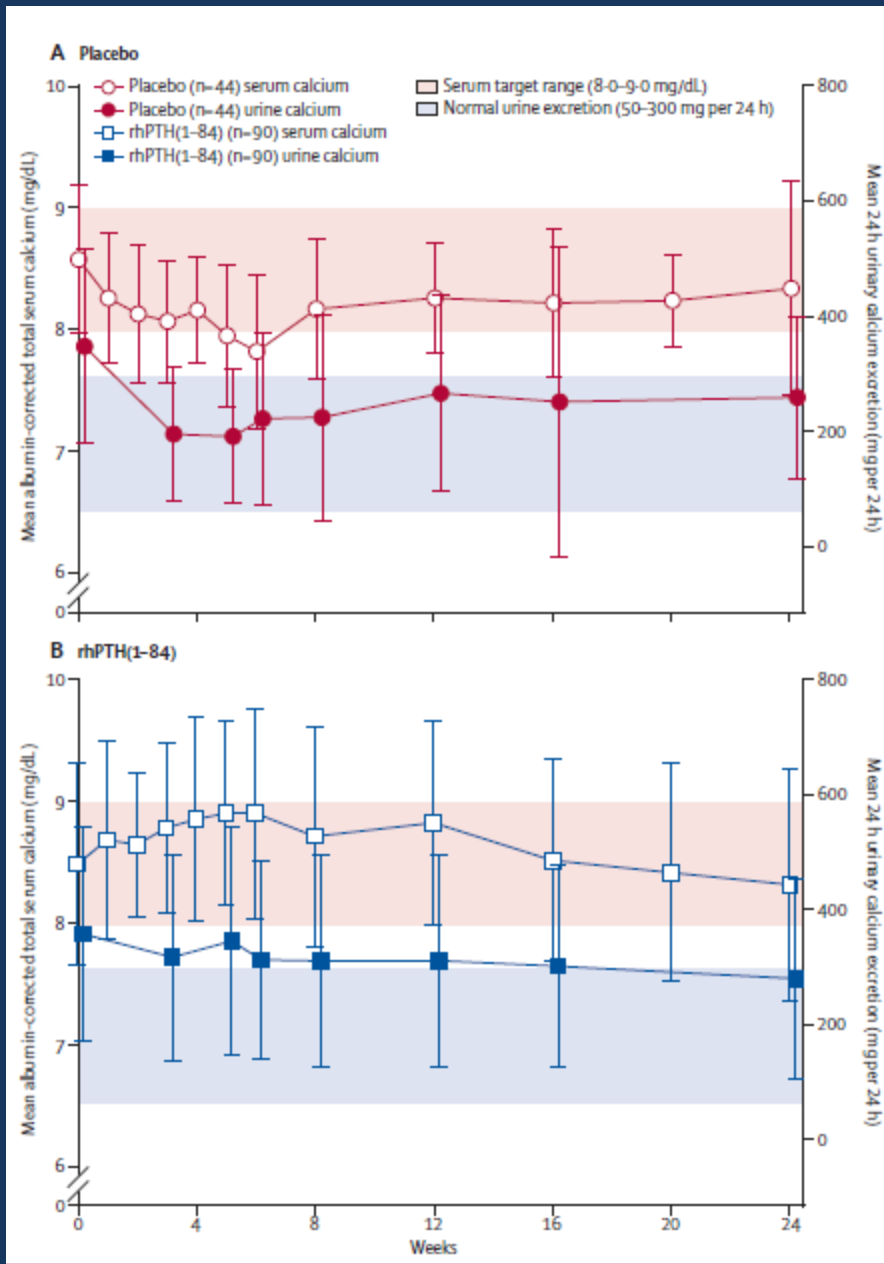
Primary End-point

proportion of patients at week 24 who achieved all three of the following criteria:

1. 50% or greater reduction from baseline of oral calcium dose;
2. 50% or greater reduction from baseline of active vitamin D dose;
3. Maintenance of a stable albumin- corrected total serum calcium concentration greater than or equal to baseline concentration and less than or equal to the upper limit of normal, but ideally within the target range of 2.0–2.25 mmol/L.

	rhPTH(1-84) (n=90)	Placebo (n=44)
Age, years	47.0 (12.2)	48.5 (13.7)
Sex		
Women	69 (77%)	36 (82%)
Men	21 (23%)	8 (18%)
Race		
White	85 (94%)	43 (98%)
Other	5 (6%)	1 (2%)
Geographic region*		
North America	49 (54%)	25 (57%)
Europe	41 (46%)	19 (43%)
Duration of hypoparathyroidism, years	14.1 (11.14)	11.0 (7.98)
≤5 years	19 (21%)	12 (27%)
5-10 years	28 (31%)	14 (32%)
≥10 years	43 (48%)	18 (41%)
Cause of hypoparathyroidism		
Postsurgical	68 (76%)	31 (70%)
Idiopathic	14 (16%)	8 (18%)
Autoimmune disease	5 (6%)	4 (9%)
Known genetic disorder	2 (2%)	1 (2%)
Radiation	1 (1%)	0
Prescribed active vitamin D metabolite/analogue†		
Low dose	6 (7%)	4 (9%)
Medium dose	23 (26%)	12 (27%)
High dose	61 (68%)	28 (64%)
Prescribed calcium		
0-2000 mg per day	61 (68%)	31 (70%)
>2000 mg per day	29 (32%)	13 (30%)
Laboratory variables		
Albumin-corrected total serum Ca, mmol/L	2.12 (0.20)	2.15 (0.15)
Serum phosphate, mmol/L	0.47 (0.07)	0.48 (0.07)
Serum magnesium, mmol/L	0.82 (0.08)	0.82 (0.08)
Serum 25-hydroxyvitamin D, nmol/L	108.08 (45.93)	110.32 (45.18)
Serum 1,25-dihydroxyvitamin D, pmol/L	82.33 (50.16)	78.25 (27.60)
Urine calcium, mg per 24 h	356.6 (189.0)	345.4 (170.7)
Creatinine, μmol/L	87.52 (18.48)	83.10 (21.75)
Calcium-to-creatinine ratio, mg/mg	0.271 (0.1)	0.287 (0.1)
Calcium-phosphate product >4.4 mmol ² /L ²	1 (1.1%)	0





	rhPTH(1-84)		Placebo	
	Patients (n=90)	Events	Patients (n=44)	Events
Any AE				
No	6 (7%)	NA	0	NA
Yes	84 (93%)	854	44 (100%)	354
AE of highest severity*				
Mild	25 (28%)	--	15 (34%)	--
Moderate	44 (49%)	--	24 (55%)	--
Severe	15 (17%)	--	5 (11%)	--
AEs leading to study discontinuation	3 (3%)	15	0	NA
AEs leading to death	0	NA	0	NA
Serious AEs	10 (11%)	12	4 (9%)	5
Mild	1 (1%)	1	1 (2%)	1
Moderate	3 (3%)	5	2 (5%)	2
Severe	6† (7%)	6	1‡ (2%)	2

Data are number of patients (% of patients) and number of events. If a patient had more than one AE in a category, the patient was counted only once in that category; each event is counted. AE- adverse event. rhPTH(1-84)-recombinant human parathyroid hormone 1-84. * Patients with several adverse events were classified according to their event with the highest severity. †Includes hypocalcaemia (n=2), hypercalcaemia (n=1), pancreatitis (n=1), cerebrovascular accident (n=1), and diarrhoea (n=1); all cases resolved themselves except the case of cerebrovascular accident; none was study drug related except the case of hypercalcaemia. ‡One patient reported asthma or chronic obstructive pulmonary disease that was not study drug related and resolved itself.

Long Term data

- Οστικός Μεταβολισμός
 - BMD: ↑ στην OM, TH, ↓ Rad
 - ↑ ετερογένειας επιμετάλλωσης, ↑ cortical porosity, ↑ ρυθμού οστικής ανακατασκευής, TBS (↑18 mo, ↓24 mo)
- Νεφρός: Βελτίωση αλλά όχι ομαλοποίηση ασβεστιουρίας
- Ποιότητα ζωής: Βελτίωση ?
- Safety: 7,5 yrs (4,5-11,5) / 33 pts

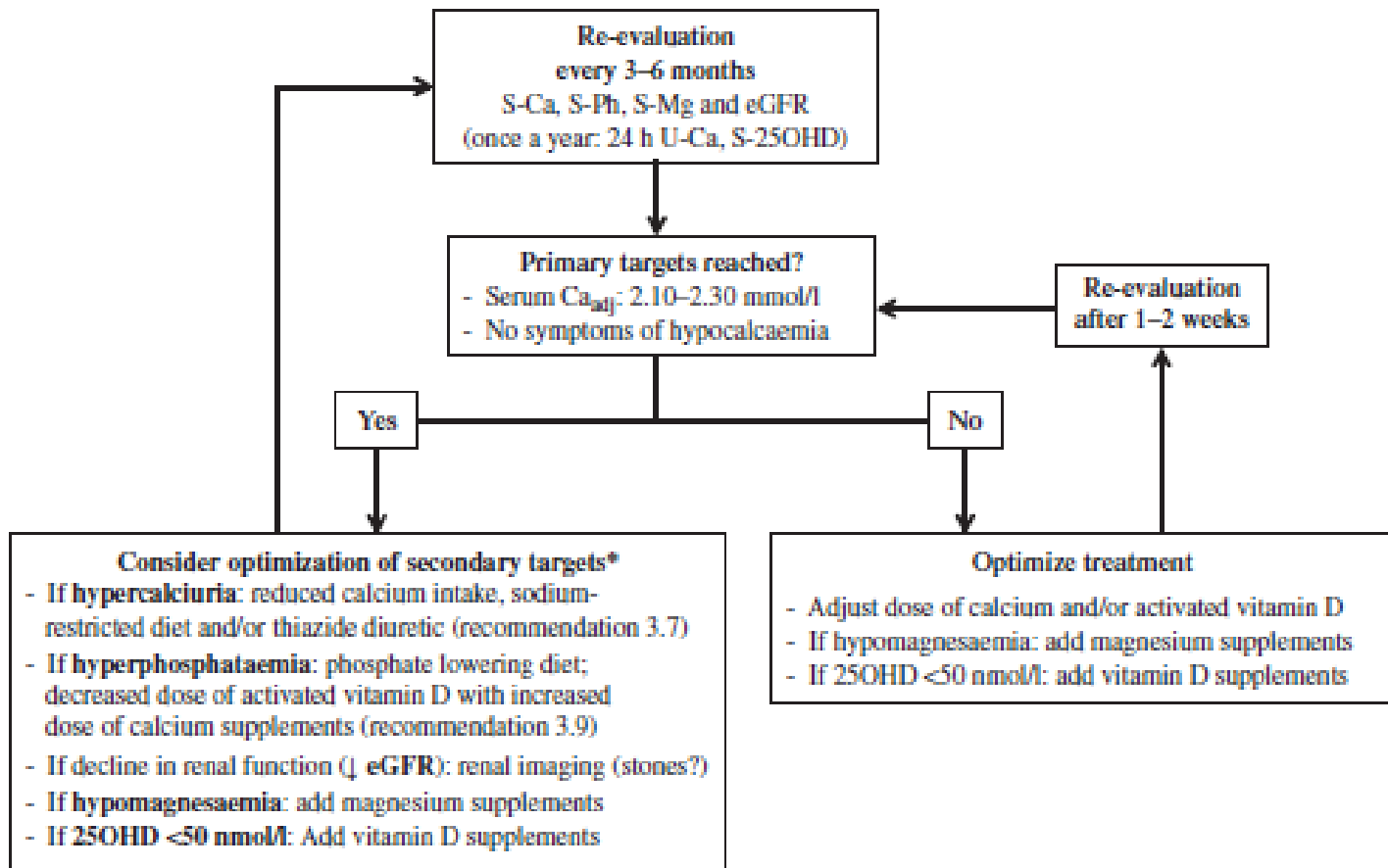
Table 5. Indications for considering the use of rhPTH(1–84) in hypoparathyroidism

1. Inadequate control of the serum calcium concentration (this could be due to intercurrent illness, compliance, absorption, or intrinsic changes in requirements that are beyond facile correction with calcium and active vitamin D)
2. Oral calcium/vitamin D medications required to control the serum calcium or symptoms that exceed 2.5 g of calcium or >1.5 µg of active vitamin D or >3.0 µg of the 1-α vitamin D analogue.
3. Hypercalciuria, renal stones, nephrocalcinosis, stone risk, or reduced creatinine clearance or eGFR (<60 ml/min)
4. Hyperphosphatemia and/or calcium-phosphate product that exceeds 55 mg²dL² (4.4 mmol²L²)
5. A gastrointestinal tract disorder that is associated with malabsorption
6. Reduced quality of life

Future treatments

- Pump treatment
- Pegylated PTH
- New PTH analogues- LA PTH (R^G)
- TransCon PTH: a prodrug inactive form of PTH(1–34).
- Treatment for ADH
 - Calcilytics

Παρακολούθηση



Παρακολούθηση

Υπερφωσφοραιμία

- Αύξηση πρόσληψης ασβεστίου, μείωση αναλόγου βιταμίνης D
- Φωσφοροδεσμευτικά?

Υπομαγνησισαιμία

- Διουρητικά? PPI?
- Χορήγηση αμιλορίδης
- Συμπληρώματα μαγνησίου

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

- Change in therapy: monitoring every wk/
every other wk
- CaU24h: yearly or every 2 yrs
- Renal imaging: if symptoms or ↑ creatinine
- No routine BMD assessment
- Pts with ADH: frequent monitoring (↑ risk for
CaUria/ renal complications)

Επιπλοκές

- Υποασβεστιαμία
- Υπερασβεστιαμία-υπερασβεστιουρία
- Νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση, ΧΝΝ
- Υπερφωσφοραιμία
- Εξωσκελετικές ασβεστώσεις (BGC:12-74%)
- Υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια

Κύηση-Γαλουχία

- Θεραπεία με Ασβέστιο/ ανάλογα βιταμίνης D
- Αύξηση αναγκών μετά την 20^η wk
- Μείωση αναγκών στη γαλουχία
- Παρακολουθήση με ιονισμένο Ca (ή διορθωμένο ως προς αλβουμίνη ολικό ασβέστιο) ανά 2-3 wks
- Στόχος: ca στα κατώτερα φυσιολογικά (1.05–1.15 mmol/l)
- Ενημέρωση νεογνολόγου
 - Αν μητρική υπερCa: κίνδυνος υποCa στο νεογνό
 - Αν μητρική υποCa: κίνδυνος β/π υπερπαραθυρεοειδισμού με υπομετάλλωση σκελετού στο νεογνό