

Primarni hipoparatiroidizam u djece

Gunjević, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:488020>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2020-11-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marta Gunjević

Primarni hipoparatiroidizam u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Maria Ćuka, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

Mentor rada: doc.dr.sc Mario Ćuk, dr.med.

Popis korištenih kratica i pojašnjenje

PTH – paratireoidni hormon

CaSR – receptor za očitavanje kalcija (eng. *calcium-sensing receptor*)

PTH1R – PTH1 receptor

PHP – pseudohipoparatireoidizam

rhPTH(1-84) – rekombinantni humani PTH(1-84)

hPTH(1-34) – humani PTH(1-34)

1,25(OH)₂D – kalcitriol, aktivni oblik vitamina D

FIH – obiteljski izolirani hipoparatireoidizam (eng. *familial isolated hypoparathyroidism*)

GNA11 – eng. *guanine nucleotide binding protein $\alpha 11$ gene*

GCMB – eng. *glial cell missing gene b*

ADH1 – autosomno dominantna hipokalcijemija tip 1

ADH2 – autosomno dominantna hipokalcijemija tip 2

DGS – DiGeorgeov sindrom

HDR – sindrom hipoparatireoidizma, senzorneuralne gluhoće i renalne displazije (eng. *hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia syndrome*)

GATA3 – eng. *GATA binding protein 3 gene*

KCS2 – Kenny-Caffey sindrom tip 2

OCS – osteokraniosinostoza

KCS1 – Kenny-Caffey sindrom tip 1

SSS – Sanjad-Sakati sindrom

APS1 – autoimuni poliglandularni sindrom tip 1

AIRE – autoimuni regulatorni gen

HRVD – nasljedna rezistencija na vitamin D

25(OH)D – kalcidiol, 25-hidroksi vitamin D

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

G α – alfa podjedinica G-proteina koji je dio G-proteinskog kompleksa vezanog za PTH1R

AHO – Albrightova hereditarna osteodistrofija

PPHP – pseudopseudohipoparatiroidizam

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije

24h urin – 24-satni urin

TRPM6 gen – eng. *transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6 gene*

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE PRIMARNOG HIPOPARATIREOIDIZMA	1
1.1. Uvod	1
1.2. Anatomija i embriologija paratireoidnih žlijezda te povijest	2
1.3. Djelovanje PTH i mehanizam lučenja	3
1.4. Epidemiologija.....	5
1.5. Etiologija	5
1.5.1. Obiteljski izolirani hipoparatireoidizam	6
1.5.2. Hipoparatireoidizam u sklopu sindroma	8
1.5.3. Hipoparatireoidizam u sklopu mitohondrijskih poremećaja.....	11
1.5.4. Autoimuni hipoparatireoidizam	12
1.5.5. Hipokalcijemija s visokim PTH.....	13
2. KLINIČKA SLIKA.....	19
2.1. Periferni živčani sustav.....	19
2.2. Središnji živčani sustav	20
2.3. Kardiovaskularni sustav	20
2.4. Mokraćni sustav.....	21
2.5. Muskuloskeletni sustav i zubi.....	21
2.6. Oko	22
2.7. Koža.....	22
2.8. Psihijatrijski poremećaji	23
3. DIJAGNOSTIKA.....	24
3.1. Anamneza i fizikalni pregled.....	25
3.2. Laboratorijska dijagnostika	25

3.3. Diferencijalna dijagnoza.....	27
4. LIJEČENJE	31
4.1. Akutno liječenje.....	31
4.2. Dugoročno liječenje.....	32
4.2.1. Konvencionalna terapija	32
4.2.2. Nadomjesna terapija s PTH peptidima	34
5. KOMPLIKACIJE I PRAĆENJE.....	37
6. ZAKLJUČAK	38
7. ZAHVALE	39
8. LITERATURA.....	40
9. ŽIVOTOPIS	51

SAŽETAK

Primarni hipoparatiroidizam u djece

Primarni hipoparatiroidizam je rijetko stanje karakterizirano niskom koncentracijom cirkulirajućeg paratiroidnog hormona (PTH). PTH je glavni regulator serumske koncentracije kalcija. Podiže njegovu koncentraciju djelujući direktno na skeletni i mokraćni sustav te posredno na gastrointestinalni sustav. Posljedično se u hipoparatiroidizmu javljaju simptomi koji su uzrokovani hipokalcijemijom. Težina simptoma je jako varijabilna te ovisi o težini hipokalcijemije i brzini kojom se razvila. Simptomi se mogu javiti u gotovo svakom organskom sustavu i neki od njih su tetanija, aritmije, katarakta i depresija. Uzrok primarnog hipoparatiroidizma su brojni genetski poremećaji. U djece se hipoparatiroidizam najčešće pojavljuje u sklopu DiGeorgeovog sindroma. Primarni se hipoparatiroidizam može javiti i u sklopu Barakat sindroma, Kenny-Caffey te Sanjad-Sakati sindroma. Hipoparatiroidizam može biti i izoliran te se tada naziva obiteljski izolirani hipoparatiroidizam. Taj oblik bolesti nastaje zbog defekata brojnih gena koji kodiraju transkripcijske faktore, receptore te signalne preptide. Osim toga, hipoparatiroidizam može biti jedna od manifestacija u sklopu brojnih nasljednih mitohondrijskih bolesti. Povrh toga, postoji i autoimuni nasljedni oblik primarnog hipoparatiroidizma. Primarni hipoparatiroidizam ima široku diferencijalnu dijagnozu jer se mnoga stanja prezentiraju hipokalcijemijom, pa prema tome imaju simptome poput hipoparatiroidizma. Među njima su pseudohipoparatiroidizam, hipomagnezijemija, hiperfosfatemija, hipovitaminoza D, sepsa te brojna druga stanja. Za postavljanje dijagnoze hipoparatiroidizma ključna je laboratorijska dijagnostika. Potrebno je odrediti serumsku koncentraciju ukupnog te ioniziranog kalcija, intaktnog PTH, albumina, fosfata, magnezija, kreatinina te 25-hidroksi vitamina D. Za konačno utvrđivanje genetskog defekta koji je doveo do primarnog hipoparatiroidizma potrebni su specijalni testovi. Konvencionalna terapija hipoparatiroidizma je oralna suplementacija kalcija ili aktivnog vitamina D ili kombinacija oboje u različitim dozama ovisno o kliničkoj procjeni. Primjenom konvencionalne terapije moguće je kontrolirati bolest kod većine pacijenata. Međutim, ovaj je oblik liječenja praćen brojnim komplikacijama kao što su bubrežni kamenci, nefrokalcinoza, kronična bubrežna bolest te ektopične kalcifikacije. Stoga se razmatra primjena sintetskih PTH peptida u liječenju hipoparatiroidizma u djece. Istraživanja su pokazala njihovu superiornost nad konvencionalnom terapijom zbog manje učestalosti nuspojava u usporedbi, poboljšanja mikrostrukture kosti te pojave znatno većih serumskih koncentracija kalcija i manje fluktuacija njegove koncentracije kroz dan u osoba koje su liječene PTH peptidima. Daljnje su studije potrebne za utvrđivanje dugoročne sigurnosti primjene PTH peptida u djece.

KLJUČNE RIJEČI: primarni hipoparatiroidizam, paratiroidni hormon, hipokalcijemija, konvencionalna terapija, sintetski PTH peptidi

Marta Gunjević

SUMMERY

Primary hypoparathyroidism in children

Primary hypoparathyroidism is a rare condition characterized by low concentration of circulating parathyroid hormone (PTH). PTH is main regulator of serum calcium concentration. It increases calcium concentration acting directly on skeletal and urinary system and indirectly on gastrointestinal system. Consequently, the symptoms in hypoparathyroidism are result of hypocalcemia. The severity of symptoms varies greatly and it depends on the severity of hypocalcemia and its development rate. The symptoms may occur in almost every organ system and some of them are tetany, arrhythmias, cataract and depression. The causes of primary hypoparathyroidism are genetic disorders. In children hypoparathyroidism mostly occurs within DiGeorge syndrome. Primary hypoparathyroidism can also occur within Barakt syndrome, Kenny-Caffey and Sanjad-Sakati syndrome. Hypoparathyroidism can also be isolated and it is called familial isolated hypoparathyroidism, which arises from defects of many genes that encode transcription factors, receptors and signal peptides. Additionally, hypoparathyroidism may be one of manifestations within numerous inherited mitochondrial diseases. Furthermore, there is autoimmune inherited form of primary hypoparathyroidism. Primary hypoparathyroidism has a wide differential diagnosis because many conditions present with hypocalcemia and therefore have symptoms like hypoparathyroidism. Among them are pseudohypoparathyroidism, hypomagnesemia, hyperphosphatemia, hypovitaminosis D, sepsis and many other conditions. Laboratory diagnostic is crucial in diagnosing hypoparathyroidism. It is required to measure serum concentrations of total and ionized calcium, intact PTH, albumin, phosphate, magnesium, creatinine and 25-hydroxi vitamin D. Special tests are required to determine genetic defect that caused primary hypoparathyroidism. Conventional therapy of hypoparathyroidism is oral supplementation of calcium or active form of vitamin D or combination of both in variable doses depending on clinical estimation. By using conventional therapy, the disease can be controlled in most patients. However, this form of treatment is accompanied by many complications, such as kidney stones, nephrocalcinosis, chronic kidney disease and ectopic calcifications. Therefore, the usage of synthetic PTH peptides in children is considered. Researches have shown superiority of PTH peptides over conventional therapy because of less side effects, improvement of bone microstructure, considerably higher serum calcium concentration and less daily fluctuation in its concentration in persons treated with PTH peptides. Further studies are needed to establish long term safety of therapy with PTH peptides in children.

KEY WORDS: primary hypoparathyroidism, parathyroid hormone, hypocalcemia, conventional therapy, synthetic PTH peptides

Marta Gunjević

1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE PRIMARNOG HIOPARATIREOIDIZMA

1.1. Uvod

Hipoparatiroidizam je rijetko stanje karakterizirano nedostatkom ili niskom koncentracijom cirkulirajućeg paratiroidnog hormona (PTH) što dovodi do poremećaja metabolizma minerala, odnosno do hipokalcijemije i hiperfosfatemije. Dijeli se u primarni i sekundarni oblik bolesti. Primarni hipoparatiroidizam uzrokovan je intrinzičnim defektom paratiroidne žlijezde u čijoj je podlozi genetski defekat. Sekundarni hipoparatiroidizam je u općoj populaciji puno češći i to je stečeni oblik bolesti. Nastaje zbog mnogih stanja koja dovode do oštećenja ili uništenja paratiroidnih žlijezda. (1) Najčešći je uzrok ozljeda paratiroidnih žlijezda tijekom operacija vrata, najčešće totalne tireoidektomije ili radikalne disekcije vrata kod malignoma glave i vrata. Drugi uzroci uključuju autoimune i rijetko infiltrativne bolesti. (2, 3) Naravno, postoji i idiopatski oblik bolesti u kojemu je uzrok nepoznat. Primarni se hipoparatiroidizam u djece češće pojavljuje nego sekundarni. Otkrivanje brojnih genetskih defekata odgovornih za primarni hipoparatiroidizam obogatilo je razumijevanje fiziologije paratiroidne žlijezde. Ovi defekti uključuju mutacije receptora za očitavanje kalcija (eng. *calcium-sensing receptor*; CaSR) te mutacije PTH1 receptora (PTH1R) te mnoge druge.

Termin pseudohipoparatiroidizam (PHP) označava stanje u kojemu postoji rezistencija ciljanih organa na PTH. U serumu također nalazimo hipokalcijemiju i hiperfosfatemiju, međutim koncentracija PTH je povišena. Uzrok tomu poremećaju su mnog genetski poremećaji. (4) Važno je naglasiti da hipomagnezijemija može biti jedan od uzroka hipoparatiroidizma izazivajući funkcionalni hipoparatiroidizam smanjujući sekreciju PTH iz paratiroidne žlijezde te dovodeći do rezistencije perifernih tkiva na PTH. (5)

Klinička prezentacija bolesti seže u rasponu od blagih simptoma kao što su parestezije i grčevi mišića pa do teških simptoma kao što je laringealni spazam i konvulzije. Iako su oralni kalcij i aktivni oblik vitamina D danas standardna terapija, oni ne zamjenjuju u potpunosti funkciju PTH te kod pacijenata liječenih konvencionalnom terapijom dolazi do brojnih komplikacija kao što su ekstraskelne kalcifikacije i oštećenje bubrega. Donedavno je

hipoparatiroidizam bio jedana od samo nekoliko klasičnih endokrinih hormonskih deficita koja nije liječen uvođenjem hormona koji nedostaje. Međutim, klinička istraživanja su pokazala efikasnost PTH u liječenju hipoparatiroidizma i dovela su do odobrenja korištenja humanog PTH(1-34) (hPTH(1-34)) i rekombinantnog humanog PTH (rhPTH(1-84)) za liječenje hipoparatiroidizma kod odraslih u Sjedinjenim Američkim državama i Europskoj Uniji te poticanja daljnjih istraživanja novih terapijskih modaliteta. Procjena je njihove efikasnosti i sposobnosti kontrole bolesti te dugoročnih komplikacija još potrebna, a njihova se primjena u djece još istražuje. (6, 7)

1.2. Anatomija i embriologija paratiroidnih žlijezda te povijest

Paratiroidne žlijezde su male žlijezde endokrinog sustava smještene iza tireoidne žlijezde. Normalno su velike 5 x 4 x 2 mm i teške od 30 do 50 mg. Većina osoba ima četiri paratiroidne žlijezde, dvije gornje i dvije donje, dok između 2,5% i 13% osoba ima prekobrojne žlijezde, a 3% ima manje od četiri žlijezde. (8, 9) Razvijaju se iz trećeg i četvrtog škržnog luka. Gornje paratiroidne žlijezde potječu od četvrtog škržnog luka. Nalaze se uglavnom u razini ili iznad razine krikotiroidnog spoja. Ektopične žlijezde se mogu naći retrofaringealno ili retroezofagealno sve do medijastinuma. Njihova je lokalizacija uglavnom konstantna zbog uske veze s tireoidnom žlijezdom. Donje paratiroidne žlijezde razvijaju se iz trećeg škržnog luka zajedno s timusom i imaju dug silazak tijekom razvoja. Zbog toga imaju mnogo varijabilniju lokalizaciju u usporedbi s gornjim žlijezdama. Mogu biti lokalizirane bilo gdje između kuta mandibule i gornjeg medijastinuma. Arterijska opskrba paratiroidnih žlijezda potječe iz gornje i donje tireoidne arterije, a venska se drenaža odvija putem tiroidnih vena. (10, 11)

Mehanizam djelovanja paratiroidnog hormona prvi su opisali Collip i njegovi suradnici 1912. godine kada su paratiroidektomiranim psima koji su razvili tetaniju dali pročišćeni PTH što je dovelo do prestanka simptoma. Collip je zaključio da PTH ima važnu ulogu u održavanju normalne serumske koncentracije kalcija. Sam aminokiselinski sastav PTH otkriven je kasnije. (12)

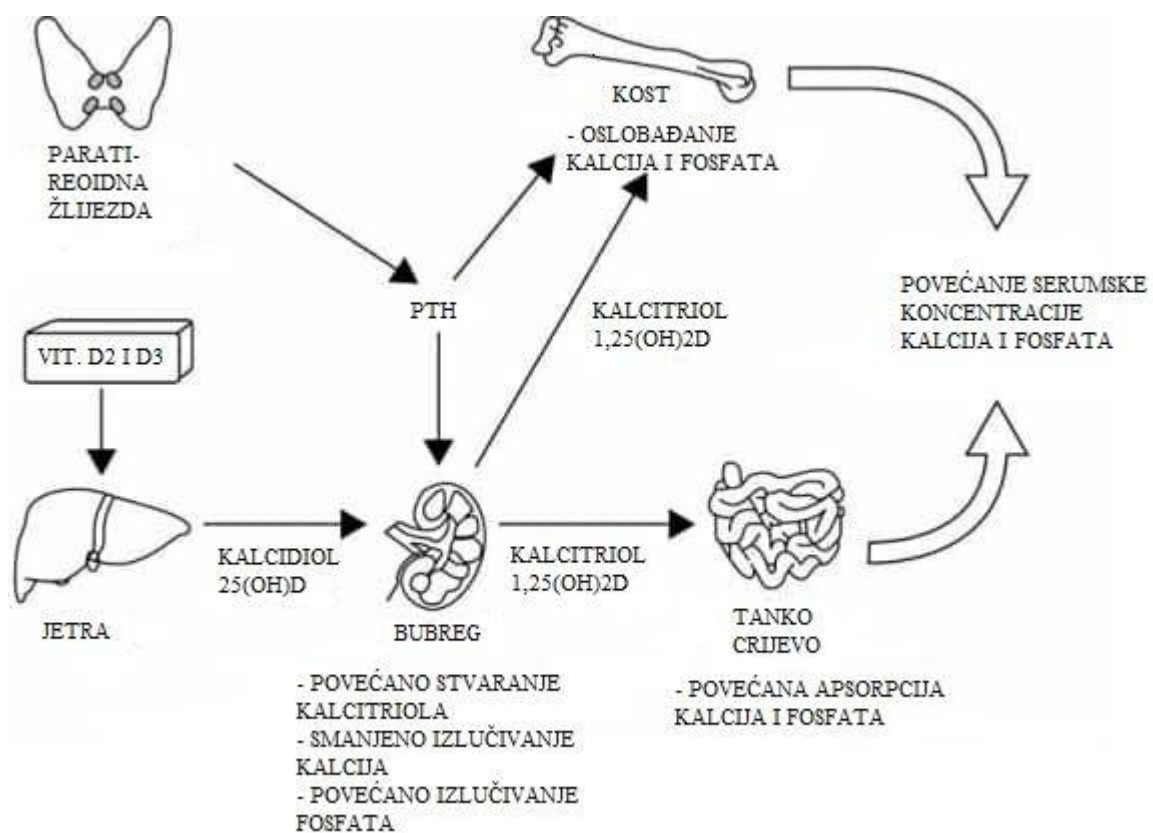
1.3. Djelovanje PTH i mehanizam lučenja

Hipoparatiroidizam je karakteriziran potpunim nedostatkom ili nenormalno niskom vrijednošću PTH, hormona koji je ključan u metabolizmu minerala. (13) U stanicama se paratiroidnih žlijezda PTH sintetizira prvo kao 115-aminokiselinska prekursorska molekula (pre-proPTH(1-115)) koja onda sazrijeva u zreli PTH koji sadrži 84 aminokiseline (PTH(1-84)). Zreli PTH pohranjuje se u sekretornim mjehurićima iz kojih se oslobađa kada razina cirkulirajućeg kalcija padne ispod normalne vrijednosti. Normalna vrijednost ukupnog kalcija u serumu iznosi između 2,10 i 2,60 mmol/l, dok normalna vrijednost ioniziranog serumskog kalcija iznosi od 1,1 do 1,4 mmol/l. (14) Razlike u serumskoj koncentraciji kalcija bilježi CaSR, G-proteinski receptor koji je visoko eksprimiran na površini stanica paratiroidnih žlijezda. (15) Smanjenje koncentracije ekstracelularnog kalcija smanjuje signalizaciju CaSR putem $G_{11\alpha}$ i $G_q\alpha$, što onda izaziva otpuštanje PTH u cirkulaciju. U suprotnome, ako se koncentracija kalcija poveća CaSR ne dopušta oslobađanje PTH. Izlučeni PTH zatim cirkulira i veže se na G-proteinske PTH1 receptore (PTH1R) koji su smješteni na površini stanica kostiju i bubrega te djelujući na njih izaziva podizanje serumске vrijednosti kalcija. (16) PTH također regulira serumsku koncentraciju fosfata, ali i fosfati reguliraju lučenje PTH. Povećana razina fosfata izaziva lučenje PTH koji onda djeluje na stanice tubula bubrega inhibirajući tubularnu reapsorpciju fosfata. (17) PTH također sudjeluje u homeostazi magnezija potičući reapsorpciju magnezija u tubulima bubrega. Međutim, teška i dugotrajna hipomagnezijemija dovodi do hipokalcijemije inhibirajući lučenje PTH i izazivajući rezistenciju ciljnih organa na PTH. Hipermagnezijemija može blokirati oslobađanje PTH aktivirajući CaSR te tako izazvati hipokalcijemiju, jer je magnezij također ligand za CaSR. (18) Iako je serumski kalcij glavni regulator lučenja PTH, i drugi faktori koji su uključeni u regulaciju koncentracije kalcija mogu utjecati na njegovo lučenje. Tako aktivni oblik vitamina D, kalcitriol, sprječava njegovu sintezu, a visoka razina serumskog fosfata, kao što je već navedeno, potiče njegovu sekreciju. (19)

Kalcij ima važnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima kao što su izgradnja kosti i koštana pregradnja, održavanje normalne ekscitabilnosti neurona, omogućavanje mišićne kontrakcije te sudjelovanje u procesu zgrušavanja krvi. Čak 98% kalcija u tijelu se nalazi vezano u kostima dok je ostatak raspoređen između izvanstanične i unutarstanične tekućine. Kalcij se u serumu nalazi u tri oblika: (1) frakcija vezana za proteine (30-50% kalcija u serumu), primarno za albumine; (2) udio vezan za serumске anione kao što su fosfati, citrati i

bikarbonati (5-15%); te (3) ionizirani kalcij (Ca^{2+}) (40-60%). Upravo je ionizirani kalcij metabolički aktivna forma koja je usko regulirana. U regulaciji serumske koncentracije kalcija osim PTH sudjeluju još i vitamin D, kalcitonin te čimbenik rasta fibroblasta 23 (FGF23). (20)

PTH održava homeostazu kalcija djelujući na tri sustava: skeletni, mokraćni te gastrointestinalni, gdje je djelovanje na skeletni i mokraćni direktno, a na gastrointestinalni indirektno. U skeletnom sustavu PTH potiče mobilizaciju kalcija iz kosti aktivirajući osteoklaste posredno preko osteoblasta. U bubregu djeluje na proksimalni tubul gdje aktivira 1- α -hidroksilazu koja sintetizira kalcitriol (1,25(OH) $_2$ D), aktivni oblik vitamina D, te povećava apsorpciju kalcija, natrija i bikarbonata, dok transport fosfata blokira i izaziva fosfaturiju. Osim što djeluje na proksimalni tubul, PTH u bubregu također djeluje i na distalni tubul gdje ima najznačajnije djelovanje izazivajući reapsorpciju kalcija aktivnim transportom. U gastrointestinalnom sustavu PTH indirektno putem 1,25(OH) $_2$ D povećava apsorpciju kalcija i fosfata. (21) PTH je izrazito osjetljiv na razgradnju u serumu te je njegovo vrijeme poluživota u serumu manje od 8 minuta. Bioaktivna komponenta PTH sastoji se od prvih 27 aminokiselina i ona se veže za PTH1R. (22)



Slika 1. Regulacija serumske koncentracije kalcija (preuzeto sa <https://basicmedicalkey.com/disorders-of-calcium-metabolism>)

1.4. Epidemiologija

Podatci o prevalenciji dostupni su samo za Sjedinjene američke države i nekolicinu europskih država, kao što su Danska, Norveška, Italija i Mađarska i kreću se u relativno istim vrijednostima, u rasponu između 23 i 37 na 100,000 stanovnika, međutim podatci o prevalenciji bolesti kod djece nisu dostupni. (2) Razlika se u incidenciji među različitim državama vjerojatno može pripisati različitim rezultatima kirurških ishoda liječenja, jer je čak 75 % slučajeva hipoparatiroidizma u općoj populaciji posljedica kirurškog zahvata u području vrata. (23) U 75% slučajeva oboljele su žene, a u 25% slučajeva muškarci. To je posljedica toga što žene češće oboljevaju od bolesti štitne žlijezde pa su zbog toga češće podvrgnute operacijama u području vrata. U male djece kod koje su uzroci hipoparatiroidizma uglavnom genetički takve se razlike ne uočavaju. Više od 75% pacijenata su stariji od 45 godina. (24)

Hipoparatiroidizam je u općoj populaciji uzrokovan genetičkim uzrocima u manje od 10% slučajeva. (2) Međutim, mikrodelecije i monogenske abnormalnosti glavni su uzrok hipoparatiroidizma u djece. U djece se najčešće radi o idiopatskom hipoparatiroidizmu ili o onom uzrokovanom 22q11.2 mikrodelecijom. Ostali genetski uzroci su rjeđi. (25)

1.5. Etiologija

Primarni hipoparatiroidizam može se podijeliti u dvije skupine na temelju patogeneze. Prva su skupina oblici kod kojih je oštećena sinteza i sekrecija PTH zbog manjka ili potpunog gubitka tkiva paratiroidne žlijezde te oni kod kojih postoji defekt sinteze ili oslobađanja PTH. Druga skupina su defekti CaSR i sličnih proteina. Sličnu kliničku sliku može izazvati rezistencija ciljnih organa na djelovanje PTH (pseudohipoparatiroidizam), međutim taj je oblik hipokalcijemije karakteriziran visokom razinom PTH. Svi oblici primarnog hipoparatiroidizma genetski su uzrokovani. Primarni hipoparatiroidizam može biti prisutan samostalno ili u sklopu određenih sindroma.

Tablica 1. Etiologija primarnog hipoparatiroidizma

Obiteljski izolirani hipoparatiroidizam (FIH)	Hipoparatiroidizam u sklopu sindroma	Hipoparatiroidizam u sklopu mitohondrijskih bolesti	Autoimuni hipoparatiroidizam
ADH1	DiGeorgeov sindrom	Kearns-Sayre sindrom	APS1
ADH2	Barakat sindrom	MELAS sindrom	
Mutacije gena GCMB	Kenny-Caffey sindrom	Pearsonov sindrom	
Mutacije PTH gena	Sanjad-Sakati sindrom	LCHAD sindrom	
X-vezani recesivni		MTPD sindrom	

1.5.1. Obiteljski izolirani hipoparatiroidizam

Obiteljski izolirani hipoparatiroidizam (eng. *familial isolated hypoparathyroidism*; FIH) je genetski heterogena skupina jako rijetkih poremećaja koji mogu biti uzrokovani mutacijom CaSR gena, GCMB gena (eng. *glial cell missing gene b*), GNA11 gena (eng. *guanine nucleotide binding protein $\alpha 11$ gene*) te PTH gena. FIH može pokazivati autosomno dominantno, autosomno recesivno ili X-vezano nasljeđivanje. (26)

Aktivirajuća mutacija CaSR gena (MIM#601199) uzrokuje autosomno dominantnu hipokalcijemiju tip 1 (ADH1; MIM#601198), koja je opisana u brojnim obiteljima. (27, 28) Aktivirajuća mutacija uzrokuje hipokalcijemiju pomičući zadanu točku CaSR pri kojoj se oslobađa PTH, te se zbog toga PTH ne luči pri koncentraciji kalcija koja bi normalno izazvala njegovo lučenje te je oslobađanje PTH suprimirano. U bubrezima aktivirani CaSR potiče kalciuriju koja može doprinijeti hipokalcijemiji te izazvati nefrokalcinozu ili formiranje bubrežnih kamenaca. U mnogim slučajevima ADH1 postoji pozitivna obiteljska anamneza, međutim, *de novo* mutacije su češće. (29, 30) U 40% pacijenata s ADH1 koncentracija PTH u serumu je normalna. (31) U nekih pacijenata ovaj sindrom je udružen s Bartterovim sindromom. (32) Kod nekih pacijenata koji imaju teži oblik mutacije CaSR može se javiti i hipomagnezijemija. (33)

Autosomno dominantna hipokalcijemija tip 2 (ADH2; MIM#615361) uzrokovana je aktivirajućom mutacijom GNA11 (MIM#139313), GTPaze koja posreduje nizvodnu CaSR signalizaciju. Ta mutacija povećava osjetljivost paratireoidne žlijezde i tubula bubrega na ekstracelularnu koncentraciju kalcija te tako dovodi do smanjenog otpuštanja PTH. (34) Urinarno izlučivanje kalcija nije povećano u pacijenata s ADH2. Iako se pacijenti s ADH1 i ADH2 mogu prezentirati već u neonatalnom periodu, nije rijetkost da budu bez simptoma ukoliko imaju blagu ili umjerenu hipokalcijemiju. Međutim, u periodima stresa, kao što je na primjer febrilna bolest, ti pacijenti mogu postati simptomatski i prezentirati se s konvulzijama i tetanijom. Prema tome, moguće je da neki od tih pacijenata ne budu detektirani kao ADH, već pogrešno proglašeni kao djeca s febrilnim konvulzijama. Zato je važno provjeravanje serumske koncentracije kalcija kod svakog djeteta koje se prezentira sa konvulzijama. (35)

GCMB gen (MIM#603716) je eksprimiran isključivo u stanicama paratireoidne žlijezde u razvoju. Kodira transkripcijski faktor koji je ključan za normalan embrionalni razvoj paratireoidnih žlijezda te interakcijom s drugim transkripcijskim faktorima povećava ekspresiju PTH gena. (36, 37) Radi se uglavnom o *loss-of-function* mutacijama. Mutacija GCMB obilježena je teškom hipokalcijemijom i nemjerljivim razinama PTH zbog ageneze paratireoidnih žlijezda. Mutacije GCMB nasljeđuju se autosomno recesivno i autosomno dominantno. (38)

Mutacije PTH gena (MIM# 168450) jako su rijetke. Uglavnom zahvaćaju egzon 2 koji kodira start kodon i signalni peptid za preproPTH mRNA te ova mutacija onemogućava normalnu biosintezu PTH. (39) Mutacije PTH nasljeđuju se autosomno recesivno i autosomno dominantno. U jednoj obitelji je nedavno nađena mutacija koja zahvaća zreli PTH(1 – 84) peptid. Ta mutacija onemogućava vezanje PTH za PTH1R. Kod njih su nađene visoke razine PTH u krvi. (40)

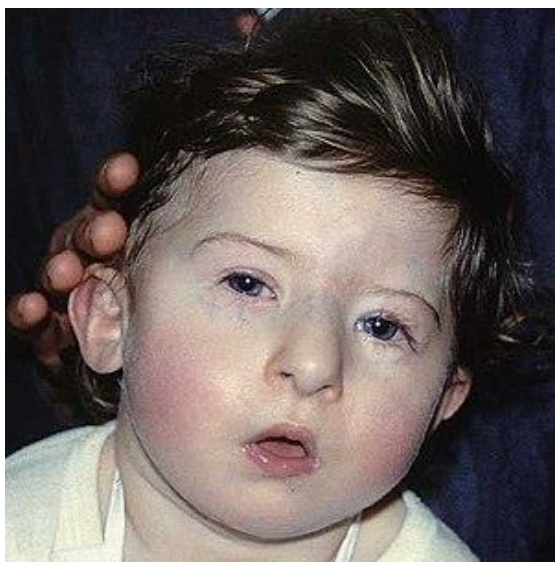
X-vezani recesivni hipoparatireoidizam pogađa samo muškarce te se očituje hipokalcijemijom i konvulzijama u neonatalnoj ili ranoj dječjoj dobi zbog ageneze paratireoidnih žlijezda. (41) Uzrokovan je genetskom translokacijom između kromosoma Xq27 i 2p25. Ta strukturne izmjena među kromosomima dovodi do gubitka 23 – 25 kb na kromosomu Xq27 što može izmijeniti ekspresiju susjednog gena SOX3 (eng. *Sry-box 3 gene*), koji kodira transkripcijski faktor koji je eksprimiran u paratireoidnoj žlijezdi za vrijeme embrionalnog razvoja te ima ulogu u razvoju same žlijezde iz škržnih lukova. (42)

1.5.2. Hipoparatireoidizam u sklopu sindroma

1.5.2.1. DiGeorgeov sindrom

DiGeorgeov sindrom (DGS; MIM#188400) najčešći je uzrok primarnog hipoparatireoidizma. Uzrok je 60% svih hipoparatireoidizama u djece. Nastaje kao posljedica nenormalnog razvoja trećeg i četvrtog škržnog luka, što dovodi do ageneze ili hipoplazije paratiroidnih žlijezda, timusa i prednjeg djela srca. Djelomično se preklapa s velokardiofacijalnim sindromom (VCFS; MIM#192430). DGS je najčešći mikrodelecijski sindrom i zahvaća 1 na 4 000 do 5 000 živorođenih. Većina je slučajeva DGS sporadična te se uglavnom radi o *de novo* mutaciji za vrijeme mejotičke rekombinacije. (43) Međutim, postoje slučajevi u kojima se radi o autosomno dominantnom nasljeđivanju. Većina je slučajeva DGS uzrokovana delecijom na kromosomu 22q11 (DGS tip 1), dok se puno rjeđe radi o deleciji na 10p13 kromosomu (DGS tip 2). U regiji 22q11, gdje se događa mikrodelecija, nalazi se gen TBX1 (eng. *T-box transcription factor 1 gene*; MIM#602054) koji kodira transkripcijski faktor T box protein 1 koji ima važnu ulogu u organogenezi i diferencijaciji tkiva te sudjeluje u razvoju škržnih lukova. (44) DGS tip 2 nastaje kao posljedica delecije gena NEBL (eng. *actin-binding protein nebulin gene*; MIM#605491) na kromosomu 10p13. (45)

Klinička prezentacija DGS je jako varijabilna. Pacijenti se mogu prezentirati sa neonatalnim hipokalcijemijskim konvulzijama kao posljedica hipoparatireoidizma, teškim infekcijama zbog hipoplazije timusa te kardiološkim simptomima zbog konotrunkalnih srčanih defekata. (46) Pridružene kraniofacijalne anomalije uključuju rascjep nepca, faringealnu insuficijenciju (zbog koje se javlja nazalni govor) te blago dismorfične crte lica (hipertelorizam, prominentan nos, trokutasti korijen nosa, nisko položene uške, skraćeni, filtrum, mikrognatija; Slika 2). U većine pacijenata prisutan je određeni stupanj intelektualne zaostalosti te pacijenti imaju veliku predispoziciju za razvoj psihijatrijskih bolesti kao što su shizofrenija ili bipolarni poremećaj u adolescentskoj ili odrasloj dobi. Sindrom može ostati klinički neprepoznat u slučaju da se radi o blažem ili varijantnom obliku bolesti. (43)



Slika 2. Fenotip djeteta s DiGeorgeovim sindromom (preuzeto sa https://en.wikipedia.org/wiki/DiGeorge_syndrome)

Iako je hipoparatiroidizam prisutan u 50 – 60% pacijenata, uglavnom nije težak te se često liječenjem nakon neonatalne hipokalcijemije koncentracija PTH može približiti normalnoj koncentraciji. Hipoparatiroidizam može također biti asimptomatski sve do adolescentske dobi ili se pojavljivati u razdobljima stresa, kao što su teška febrilna bolest ili korektivna kardiološka operacija, što znači da je konstantan nadzor funkcije paratiroidne žlijezde jako bitan zbog moguće rekurencije hipokalcijemije. (47)

1.5.2.2. Barakat sindrom

Barakat sindrom (MIM#146255) rijedak je poremećaj koji se još naziva i HDR sindrom (sindrom hipoparatiroidizma, sensorineuralne gluhoće i renalne displazije, eng. *hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia syndrome*). Nastaje kao posljedica mikroleucije u kromosomskoj regiji 10p14-15. U tom području nalazi se gen GATA3 (eng. *GATA binding protein 3 gene*; MIM#13120) koji kodira transkripcijski faktor važan za normalan embriološki razvoj paratiroidne žlijezde, bubrega, unutarnjeg uha, timusa i središnjeg živčanog sustava. (48) Nasljeđuje se autosomno dominantno, ali opisano je nekoliko slučajeva s autosomno recesivnim nasljeđivanjem. (49) Nekoliko različitih mutacija GATA3 gena dovode do HDR sindroma, pa se zbog toga pacijenti mogu fenotipski različito prezentirati. (50) Hipoparatiroidizam i gluhoća prisutni su u 95%, a renalna displazija u 60% pacijenata. Težina sensorineuralne gluhoće se razlikuje među pacijentima, ali je u većini

slučajeva obostrana. Renalna displazija se također može prezentirati na različite načine, od ageneze ili hipoplazije do cista bubrega i nefrotskog sindroma. Većina pacijenata ima simptome povezane sa hipoparatiroidizmom, međutim neki mogu imati normalne razine kalcija u serumu ili imaju asimptomatsku hipokalcijemiju. Ostale abnormalnosti koje mogu biti prisutne u ovom sindromu su malformacije ženskih spolnih organa, Hirschsprungova bolest, anomalije oka, mentalna retardacija te zastoj u rastu i razvoju. (51)

1.5.2.3. Kenny-Caffey i Sanjad-Sakati sindrom

Hipoparatiroidizam udružen s osteosklerozom, niskim rastom, kortikalnim zadebljanjem dugih kostiju, anomalijama oka i zakašnjelim zatvaranjem velike fontanele obilježje je Kenny-Caffey sindroma tipa 2 (KCS2; MIM#127000), prije nazvanog autosomno dominantnim oblikom Kenny-Caffey sindroma. (52) KCS2 je jako rijedak sindrom uzrokovan mutacijom FAM111A gena (MIM#61592), smještenog na kromosomu 11q12, čija funkcija još u potpunosti nije poznata te se ne razumije točan način na koji izaziva bolest. Poznato je da je uključen u formiranje kromatina za vrijeme replikacije DNA. Inteligencija je osoba oboljelih od KCS2 normalna. Porođajna težina djece sa KCS2 je uglavnom niska. (53) Drugačija mutacija toga istoga gena dovodi do teške letalne bolesti, osteokraniosinostoze (OCS). Hipokalcijemija zbog hipoparatiroidizma nađena je u nekih pacijenata s OCS koji su preživjeli perinatalno razdoblje. (54)

Autosomno recesivni oblik Kenney-Caffey sindroma (Kenney-Caffey sindrom tip 1 (KCS1; MIM #244460) ima slična klinička obilježja kao Sanjad-Sakati sindrom (SSS; MIM#241410) koji se također nasljeđuje autosomno recesivno, a ta obilježja uključuju kongenitalni hipoparatiroidizam, mentalnu retardaciju, teško zaostajanje u rastu, mikrocefaliju, male šake i stopala te karakteristične dismorfije lica (duboko postavljene male oči, udubljeni korijen nosa, dugačak filtrum, tanka gornja usna, mikrognatija i velike uške; Slika 3). Djeca sa SSS se tipično rađaju s niskom porođajnom težinom zbog intrauterinog zastoja u rastu. (55, 56) SSS se gotovo isključivo pojavljuje na Bliskom istoku te je još poznat kao HRD sindrom (sindrom hipoparatiroidizma, retardacije i dismorfije, eng. *hypoparathyroidism, retardation and dysmorphism syndrome*; MIM#241410). U genomu su oba sindroma, i KCS1 i SSS, lokalizirana na kromosomu 1q42-43 te uzrokovana mutacijom u TBCE genu (eng. *tubulin-specific chaperone E gene*; MIM#604934) koji kodira protein nužan za pravilno slaganje alfa-

tubulinskih podjedinica (57) te se pretpostavlja da ima ulogu u migraciji paratireoidne žlijezde. (58)



Slika 3. Tipiče dismorfije lica kod djece sa Sanjad-Sakati sindromom (135, 136)

1.5.3. Hipoparatireoidizam u sklopu mitohondrijskih poremećaja

Hipoparatireoidizam se također može pojaviti u sklopu neuromiopatija koje su uzrokovane greškom u mitohondrijskom genomu. Među tim su poremećajima:

- Kearns-Sayre sindrom (KSS; MIM#530000) koji se očituje oftalmoplegijom, pigmentnom degeneracijom retine te poremećajima provodnosti srca,
- MELAS sindrom (Sindrom mitohondrijske miopatije, encefalopatije, laktacidoze i epizoda koje emitiraju moždani udar; eng. *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*; MIM#540000) koji je karakteriziran mitohondrijskom encefalopatijom, laktacidozom i epizodama nalik na moždani udar,
- Pearsonov sindrom (MIM#557000) kod kojega se osim hipoparatireoidizma javlja laktacidoza, neutropenija, sideroblastična anemija i egzokrina disfunkcija pankreasa,
- LCHAD sindrom (eng. *long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency*; MIM#600890), poremećaj oksidacije masnih kiselina, koji može biti praćen hipoparatireoidizmom,
- MTPD sindrom (*Mitochondrial trifunctional protein deficiency*; MIM#609015), također poremećaj oksidacije masnih kiselina koji se može klinički prezentirati u

različitim razdobljima života. (59, 60) Može započeti u novorođenčadi, kada se očituje kao teška kardiomiopatija i nagla smrt, u dječjoj dobi kao Rey-like sindrom ili tek u adolescentskoj dobi kao miopatija skeletnih mišića te je u nekoliko slučajeva bolest udružena s hipokalcijemijom i pigmentnom retinopatijom.

Molekularni defekti kod ovih poremećaja imaju široki raspon, od velikih delecija i duplikacija mitohondrijskog genoma u velikom broju tkiva pa do mutacija u jednom paru baza. Uloga tih mutacija u razvoju hipoparatiroidizma još nije jasna. Ovi se poremećaji nasljeđuju po majci, pošto se radi o defektima mitohondrijske DNA. (4)

1.5.4. Autoimuni hipoparatiroidizam

Hipoparatiroidizam je jedna od manifestacija nasljednog autoimunog poremećaja koji se naziva autoimuni poliglandularni sindrom tip 1 (APS1, MIM#240300), poznatog i kao autoimuna poliendokrinopatija-kandidijaza-ektodermalna distrofija (APECED sindrom, eng. *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*). Najčešće se nasljeđuje autosomno recesivno, a rijetko autosomno dominantno. (61) Kod pacijenata oboljelih od APS1 javlja se imunološko uništenje paratiroidnih žlijezda i drugih endokrinih žlijezda. Osim hipoparatiroidizma, najčešće manifestacije su primarna adrenalna insuficijencija, odnosno Addisonova bolest te kronična mukokutana kandidijaza. Dodatne značajke mogu biti perniciozna anemija, kronični aktivni hepatitis, alopecija, keratitis, bolest štitne žlijezde, insuficijencija pankreasa te diabetes melitus. Fenotip pacijenata je jako varijabilan te ne moraju svi pokazivati sve karakteristike osnovnog trijasa (hipoparatiroidizam, Addisonova bolest i kronična mukokutana kandidijaza). Za postavljanje dijagnoze nužno je postojanje dvije od tri manifestacije osnovnog trijasa. (62) Bolest najčešće započinje u djetinjstvu kao kronična oralna kandidijaza (oko 5. godine života), nakon čega se javlja hipoparatiroidizam (oko 9. godine života) te na posljatku adrenalna insuficijencija u adolescenciji (oko 14. godine života). Adrenalna insuficijencija oba spola zahvaća u jednakom omjeru, dok se hipoparatiroidizam razvija kod svih ženskih pacijentica te kod 60% muških pacijenata. (63)

Gen koji je odgovoran za bolest je AIRE (autoimuni regulatorni gen, eng. *autoimmune regulator*; MIM#607358) koji se nalazi na kromosomu 21q22 i normalno je eksprimiran u timusu, limfnim čvorovima, pankreasu, korteksu adrenalne žlijezde te fetalnoj jetri. (64) U nedostatku AIRE proteina tkivno specifični antigeni nisu eksprimirani u timusu i razvija se

autoimunost jer je poremećena negativen selekcija T stanica koje nose autoantigene. (65) U više od polovice pacijenata koji boluju od APS1 nađena su i antitijela na ekstracelularnu domenu CaSR. Mora se razjasniti jesu li ta antitijela od primarne ili sekundarne važnosti. Postoje dobri dokazi da ta antitijela mogu biti funkcionalni aktivatori CaSR receptora te da stoga mogu uzrokovati hipoparatiroidizam. (66)

1.5.5. Hipokalcijemija s visokim PTH

Iako se ne radi o hipoparatiroidizmu, važno je opisati i poremećaje koji dovode do hipokalcijemije s visokim PTH jer se mogu klinički prezentirati kao hipoparatiroidizam pa stoga predstavljaju važnu diferencijalnu dijagnozu. Hipokalcijemija s visokim serumskim koncentracijama PTH uzrokovana je niskim unosom ili nedovoljnom hidroksilacijom vitamina D, malim unosom kalcija prehranom, rezistencijom perifernih tkiva na vitamin D ili PTH ili gubitkom kalcija iz cirkulacije. U ovom poglavlju bit će prikazani samo nasljedni uzroci hipokalcijemije s visokim PTH.

1.5.5.1. O vitaminu D ovisni rahitis

Nedostatak 1-alfa-hidroksilaze, nedostatak 25-hidroksilaze i nasljedna rezistencija na vitamin D različiti su poremećaji koji su karakterizirani hipokalcijemijom, hipofosfatemijom, povišenom razinom alkalne fosfataze i rahitisom. Nasljeđuju se autosomno recesivno. Rahitis uzrokovan ovim poremećajima prije se nazivao o vitaminu D ovisni rahitis zbog njegovog dobrog odgovora na farmakološke doze vitamina D. (67)

Nedostatak 1-alfa-hidroksilaze (#MIM264700), prije poznat kao o vitaminu D ovisni rahitis tip 1a, uzrokovan je mutacijom gena za CYP27B1 (#MIM609506) koji je komponenta 1-alfa-hidroksilaznog enzimskog kompleksa koji katalizira konverziju 25-hidroksi vitamina D (25(OH)D) u 1,25(OH)₂D. (68) Mutacija dovodi do stvaranja defektnog enzima koji onda ne može vezati supstrat (25(OH)D) ili neophodne kofaktore. Poremećaj je obilježen hipokalcijemijom, hipofosfatemijom, povišenom razinom PTH i alkalne fosfataze te znakovima rahitisa. Serumske razine 25(OH)D su normalne, dok su razine 1,25(OH)₂D jako niske. Ovaj se poremećaj može liječiti niskim oralnim dozama kalcitriola. (69)

Nedostatak 25-hidroksilaze (#MIM600081), još poznat kao o vitaminu D ovisan rahitis tip 1b, posljedica je mutacije gena za jetreni mikrosomalni enzima CYP2R1 (#MIM608713), koji je glavna 25-hidroksilaza u ljudi. Jako je rijedak poremećaj koji je do sada opisan u samo četiri obitelji. Oboljeli se prezentiraju slično kao pacijenti s nedostatko 1-alfa-hidroksilaze (hipokalcijemija, hipofosfatemija te visoka koncentracija PTH i alkalne fosfataze), s razlikom da su razine 25(OH)D nemjerljive. (70, 71)

Nasljedna rezistencija na vitamin D (HRVD; #MIM277440), prije poznata kao o vitaminu D ovisni rahitis tip 2, uzrokovana je rezistencijom perifernih tkiva na 1,25(OH)₂D. (72) Nastaje kao posljedica mutacije gena koji kodira receptor za vitamin D (VDR; #MIM601769) lociran na kromosomu 12q13-14. (73) Kliničke karakteristike HRVD-a su slične onima kod nedostatka 1-alfa-hidroksilaze (hipokalcijemija, hipofosfatemija te visoka koncentracija PTH i alkalne fosfataze), osim što je serumska koncentracija 1,25(OH)₂D visoka. Osim rahitisa, većina pacijenata ima rijetke dlake ili alopeciju. Terapija s farmakološkim dozama 1,25(OH)₂D ili 25(OH)D u većini slučajeva nije djelotvorna. Rahitis se može popraviti sa dugoročnim intravenskim unošenjem visokih doza kalcija. (74)

1.5.5.2. Rezistencija perifernih organa na PTH (pseudohipoparatiroidizam)

Pseudohipoparatiroidizam (PHP) prvi je puta opisan 1942. godine i prvi je otkriveni primjer hormonske rezistencije u ljudi. Ima slična biokemijska obilježja kao hipoparatiroidizam sa hiokalcijemijom i hiperfosfatemijom, osim što je u PHP serumska razina PTH povišena. PHP se odnosi na grupu heterogenih poremećaja koji su obilježeni rezistencijom ciljnih tkiva (bubreg i kosti) na djelovanje PTH. Za razliku od većine hormonskih rezistencijskih sindroma kod kojih je defekt receptora uzrok sindromu, kod PHP podležeći defekt je uglavnom u signalnom proteinu G α . PHP se najčešće nasljeđuje autosomno dominantno. (75)

PHP se dijeli u dva tipa ovisno o odgovoru tubula bubrega na infuziju egzogenog PTH. Normalno PTH u bubregu izaziva fosfaturiju i povećano izlučivanje cikličkog adenzin monofosfata (cAMP-a). Infuzijom PTH kod PHP tip 1 ne dolazi do povećanja urinarnog izlučivanja ni cAMP-a ni fosfata, dok se kod PHP tip 2 povećava izlučivanje cAMP-a, a izlučivanje fosfata se ne povećava. (76) PHP1 se dijeli u 3 podtipa i sva 3 su uzrokovana mutacijom GNAS gena (MIM#139320) smještenog na kromosomu 20q13.2-13.3. GNAS gen

kodira alfa podjedinicu G proteina ($G\alpha$) koja je dio G-proteinskog kompleksa vezanog uz PTH1R te prenosi signal između PTH1R i adenilat ciklaze. Mutacija dovodi do nemogućnosti $G\alpha$ da aktivira adenilat ciklazu nakon vezanja PTH. Adenilat ciklaza katalizira sintezu sekundarnog glasnika cAMP-a. Zbog toga pacijenti s PHP1 imaju smanjeno stvaranje cAMP-a u mnogim tkivima što se može mjeriti već spomenutim testom s primjenom PTH. Bez stvaranja cAMP-a nije moguć odgovor ciljnih tkiva na PTH. GNAS gen je u humanom genomu imprintan, odnosno metiliran tako da ekspresija alela u specifičnom tkivu ovisi o tome je li alel naslijeđen od majke ili oca. Zbog toga se bolest manifestira različito ovisno o tome od kojeg je roditelja naslijeđen defektan gen. (75, 77)

Tablica 2. Osnovne razlike među tipovima pseudohipoparatireoidizma

	Odgovor na primjenu PTH	Obilježja AHO	Rezistencija na hormone	Podrijetlo mutacije	Genetski defekt
PHP1a	Nema odgovora (nizak cAMP i fosfati)	Da	PTH, TSH, LH, FSH, GHRH, kalcitonin	Maternalno	Inaktivirajuća mutacija GNAS
PPHP	Normalan odgovor (povećanje cAMP-a i fosfat)	Da	Nema	Paternalno	Inaktivirajuća mutacija GNAS
PHP1b	Nema odgovora	Ne	PTH, TSH	Maternalno, najčešće sporadično	Najčešće poremećaj metilacije GNAS
PHP1c	Nema odgovora	Da	PTH, TSH, LH, FSH, GHRH	Maternalno	Mutacija GNAS
PHP2	Dijelomičan odgovor (niski fosfati, visok cAMP)	Ne	PTH	Nepoznato	Nepoznat

1.5.5.2.1 Pseudohipoparatireoidizam tip 1a

Oboljeli od PHP1a (MIM#103580) osim rezistencije na PTH, imaju obilježja Albrightove hereditarne osteodistrofije (AHO) te rezistenciju ciljnih tkiva na druge hormone. AHO označava specifičan skup fizičkih značajki među kojima su nizak rast, okruglo lice, brahidaktilija (skraćenje četvrte i pete metakarpalne i metatarzalne kosti), pretilost, ektopične osifikacije mekih tkiva i kože te zastoj u razvoju. Kod nekih pacijenata prisutna je mentalna

retardacija. Rezistencija se osim na PTH, javlja najčešće i na tireoid-stimulirajući hormon (TSH) te na gonadotropine (LH, FSH) zbog čega su prisutni hipotireoza i hipogonadizam. Hipotireoza se može manifestirati prije hipokalcijemije pa je potreban rani nadzor funkcije štitne žlijezde. U žena je hipogonadizam djelomičan, pa se liječenjem oralnim kontraceptivima može uspostaviti normalan menstrualni ciklus. Osim toga, može se javiti nalaz niske razine hormona rasta zbog rezistencije GHRH receptora na GHRH (hipotalamički hormon koji oslobađa hormon rasta). U nekim slučajevima javlja se rezistencija na kalcitonin. Za normalnu aktivnost receptora svih navedenih hormona potrebna je normalna funkcija Gs α . (75, 78)

Podležeci defekt je inaktivirajuća mutacija majčinog alela GNAS gena. Ove mutacije su prisutne u 70% zahvaćenih. U nekih pacijenata su nađeni samo defekti metilacije GNAS gena. (79, 80) Poremećaj sličan PHP1a naziva se pseudopseudohipoparatiroidizam (PPHP, MIM#612463), kod kojega zahvaćene osobe imaju obilježja AHO, ali nemaju znakove hormonske rezistencije, te je uzrok bolesti također mutacija GNAS gena, ali očevog alela. Prema tome, fenotip koji će se eksprimirati ovisi o spolu roditelja koji je prenio mutaciju gena. Tako će paternalni prijenos uzrokovati PPHP, a maternalni PHP1a. To se događa zbog različitog imprintinga GNAS gena u različitim tkivima. Majčin alel je predominantno eksprimiran u stanicama proksimalnog tubula bubrega, štitne žlijezde, gonada i pituitarne žlijezde (u tim tkivima je očev alel utišan). Zbog toga će osoba koja nosi majčin alel pokazivati znakove hormonske rezistencije, za razliku od osobe koja je paternalno naslijedila mutaciju, koja te znakove neće pokazivati jer očev alel nije eksprimiran u proksimalnom tubulu i endokrinim žlijezdama. (81) Utišavanje ekspresije očevog alela GNAS gena u proksimalnom tubulu i endokrinim žlijezdama događa se postnatalno, što objašnjava kasni nastup hipokalcijemije u ovom stanju. (75)

1.5.5.2.2 Pseudohipoparatiroidizam tip 1b

PHP1b (MIM#603233) odnosi se na stanje karakterizirano bubrežnom rezistencijom na PTH uz odsutnost drugih endokrinih rezistencija i odsutnost obilježja AHO te uz prisutnost normalne Gs α aktivnosti u staničnoj membrani eritrocita. (82) Iako pacijenti nemaju tipična obilježja AHO, mogu imati blagu brahidaktiliju ili pokazivati neka druga obilježja AHO. Kod nekih pacijenata se javlja i rezistencija na TSH koja je uglavnom blaga. Rezistencija na PTH razvija se polagano tijekom vremena, pa se oboljeli često manifestiraju tek u adolescenciji.

Težina bolesti je jako varijabilna. Oboljeli pokazuju poremećaj u PTH signalizaciji u bubregu, ali je odgovor kosti na PTH normalan, što može dovesti do povećane resorpcije i demineralizacije kosti, što onda može nalikovati na primarni hiperparatireoidizam. PHP1b je, kao i PHP1a, uzrokovan defektom majčinog alela GNAS gena, dok nasljeđivanje istog defekta od oca ne uzrokuje endokrine poremećaje. Većina slučajeva je sporadična (80-85%), dok je manji broj autosomno dominantno naslijeđen. Glavni je uzrok PHP1b poremećaj metilacije dijela majčinog alela GNAS gena, dok je većina autosomno dominantno naslijeđenih slučajeva uzrokovana mikrolecijom u majčinom alelu. (75, 77)

1.5.5.2.3. Pseudohipoparatireoidizam tip 1c

Pacijenti s PHP1c (MIM#612462) imaju slične karakteristike kao i oni s PHP1a. Dakle, imaju obilježja AHO te rezistenciju na mnoge hormone (PTH, TSH, gonadotropini, GHRH), ali je aktivnost $Gs\alpha$ u staničnoj membrani eritrocita normalna (dok je u PHP1a snižena na 50%). (75) Uzrok poremećaju je također mutacija majčinog alela GNAS gena. Identificirano je nekoliko mutacija GNAS koje dovode do PHP1c. Sve mutacije dovode do nemogućnosti interakcije receptora s adenilat ciklazom. (78)

1.5.5.2.4. Pseudohipoparatireoidizam tip 2

PHP2 (MIM#203330) je rijedak poremećaj s nepoznatom genetskom osnovom. Sumnja se da bi defekt mogao biti u protein kinazi ovisnoj o cAMP-u, jednom od njezinih supstrata ili u nekoj od komponenata PTH – proteinkinaznog puta. Ovi pacijenti nemaju obilježja AHO, a rezistencija na PTH je ograničena na fosfaturijski učinak jer imaju normalnu produkciju cAMP-a. Zbog toga pri davanju PTH dolazi do povećanog izlučivanja cAMP-a u mokraći, a izlučivanje fosfata se ne povećava. Aktivnost $Gs\alpha$ u membrani eritrocita je normalna. (75, 77)

2. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika hipoparatiroidizma je jako varijabilna. Većina simptoma nastaje kao posljedica hipokalcijemije. Težina simptoma ovisi o veličini hipokalcijemije te o njezinom trajanju odnosno kronicitetu. Pacijenti kod kojih se koncentracija kalcija postepeno smanjuje imaju manje simptoma pri istoj koncentraciji kalcija u usporedbi s onima kod kojih je kalcij naglo snižen. Simptomi variraju sve od minimalnih ili gotovo nikakvih pa do životno ugrožavajućih kao što su konvulzije ili laringospazam. Stanje može biti i asimptomatsko. Znakovi hipoparatiroidizma se mogu očitovati u gotovo svim organskim sustavima. (1)

2.1. Periferni živčani sustav

Hipokalcijemija djelomično depolarizira membranu živčanih stanica u mirovanju što dovodi do povećane vjerojatnosti pojave akcijskog potencijala. (35) To rezultira povećanom neuromuskularnom ekscitabilnošću koja je glavni simptom hipokalcijemije bilo koje etiologije. Povećana ekscitabilnost osjetnih neurona manifestira se kao parestezije u ekstremitetima te preioralnom i oralnom području, dok se povećana ekscitabilnost motornih neurona ispoljava kao spazam mišića odnosno tetanija, koja može biti prisutna u rasponu od karpopedalnog spazma pa sve do laringospazma. (83) Tetanija se najčešće pojavljuje kada se serumska koncentracija ioniziranog kalcija snizi ispod 1,1 mmol/l, odnosno kada se koncentracija ukupnog kalcija snizi ispod 1,8 mmol/l. Povećana neuromuskularna ekscitabilnost, odnosno latentna tetanija, otkriva se koristeći Chvostekov i Trousseauov znak. Chvostekov znak je pojava kontrakcije ipsilateralnih mišića lica izazvana perkusijom facijalnog živca u području ispred uha. Odgovor varira od trzaja usne pa do spazma svih mišića lica te strane i ovisi o razini hipokalcijemije. Chvostekov znak se također pojavljuje u 10% osoba koje nemaju hipokalcijemiju. Trousseauov znak je izazivanje karpopedalnog spazma postavljanjem manžete tlakomjera na nadlakticu i njezinim napuhivanjem iznad vrijednosti sistoličkog tlaka u trajanju od 3 minute, čime se zatvori brahijalna arterija. Karpopedalni spazam je bolna pojava karakterizirana adukcijom palca, fleksijom metakarpofalangealnih zglobova, ekstenzijom interfalangealnih zglobova te fleksijom ručnog zlova. Trousseauov znak je specifičniji od Chvostekovog u otkrivanju latentne tetanije, međutim, oba mogu biti negativna u pacijenata s hipokalcijemijom. (14)

2.2. Središnji živčani sustav

Teška hipokalcijemija može dovesti do pojave konvulzija, koje mogu biti fokalne ili generalizirane, kloničko-toničkog tipa. Prevalencija konvulzija među pacijentima s hipoparatiroidizmom danas je relativno niska, te su dvije nedavne studije pokazale učestalost od svega 4 do 8%. (84)

Kalcifikacije središnjeg živčanog sustava jako su česte u osoba sa hipoparatiroidizmom s prevalencijom između 52 i 74%. Kalcifikacije se najčešće pojavljuju u bazalnim ganglijima, ali se mogu pojaviti i na spoju bijele i sive tvari, u parenhimu malog mozga, talamusu te u *nucleusu dentatusu*. Znak su dugotrajnog hipoparatiroidizma. Točan uzrok pojave kalcifikacija nije poznat, iako se pretpostavlja da promijenjen metabolizam fosfata ima ključnu ulogu u pojavi ektopičnih kalcifikacija. Klinički se kalcifikacije različito očituju te mogu dovesti do pojave Parkinsonove bolesti, distonije ili demencije, međutim, veliki je broj pacijenata s kalcifikacijama koji nemaju nikakve simptome. (84, 85) Također, veza između veličine kalcifikacije i njezine lokalizacije s kliničkom slikom nije u korelaciji. (86)

2.3. Kardiovaskularni sustav

Aritmije su rijetke kod hipoparatiroidizma. Kronična hipokalcijemija povezana s hipoparatiroidizmom može dovesti do produljenja QT interval u EKG-u. Osim toga, može se javiti naglašeni U val te abnormalnosti T vala. (87) Hipokalcijemija produljuje drugu fazu akcijskog potencijala mijenjajući potencijal mirovanja srčanih stanica te mijenjajući funkciju kalcijevih kanala srčanih stanica. Produljeni QT interval je povezan s ranim ponovnim depolarizacijama te može inducirati aritmije. Iako su abnormalnosti EKG-a relativno česte, aritmije inducirane hipokalcijemijom su rijetke. Većina ovih abnormalnosti se ispravi odmah nakon korekcije hipokalcijemije. (88)

Dilatacijska kardiomiopatija povezana s hipokalcijemijom također je jako rijetka. Može se javiti kod kronične teške hipokalcijemije. Tipično je reverzibilna nakon ispravljanja koncentracije kalcija. Sam je mehanizam nastanka nepoznat, iako se zna da je kalcij ključan u povezivanju depolarizacije membrane srčane stanice sa njezinom kontrakcijom. (89)

2.4. Mokraćni sustav

Oštećena bubrežna funkcija najčešća je komplikacija u pacijenata koji se liječe od hipoparatiroidizma. Sam hipoparatiroidizam uglavnom nije povezan sa bolestima bubrega, čak ni kod pacijenata s mutacijom CaSR koji češće imaju hiperkalciuriju. Međutim, konvencionalna terapija hipoparatiroidizma s kalcijem i vitaminom D dovodi do povećane ekskrecije kalcija iz bubrega zbog nedostatka PTH koji bi inducirao reapsorpciju u tubulima. (90, 91) Tako nastala hiperkalciurija može izazvati nefrokalcinozu ili bubrežne kamence. Nefrokalcinoza se pojavljuje 12-57% osoba liječenih od hipoparatiroidizma. (92) Omjer rizika za razvoj bubrežnih kamenaca iznosi 4.82 (95% CI: 2.00–11.64). (93) Pacijenti s hipoparatiroidizmom na konvencionalnoj terapiji također imaju veći rizik od pojave kroničnih bubrežnih bolesti. U velikom američkom istraživanju je čak 41% osoba s hipoparatiroidizmom imalo oštećenu bubrežnu funkciju, odnosno procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR) <60 ml/min/1.73 m² (normalna eGFR je ≥90 ml/min/1.73 m²). (84) Tiazidni diuretici mogu smanjiti hiperkalciuriju. (13)

2.5. Muskuloskeletni sustav i zubi

Hipoparatiroidizam karakteristično je povezan sa smanjenom koštanom pregradnjom (proces istovremenog stvaranja i razgradnje kosti) što dovodi do povećanja mineralne gustoće te do poremećene mikroarhitekture kosti. Te se abnormalnosti vide u trabekularnoj i kortikalnoj kosti te se mogu dokazati mikroCT-om ili biopsijom kosti. Nisu posljedica hipokalcijemije kao većina simptoma, već su posljedica osnovnog uzroka bolesti. Utjecaj smanjene koštane pregradnje i povećane mineralne gustoće kosti na pojavu fraktura nije u potpunosti jasan. (94) Danska studija nije pokazala povećani ukupni broj fraktura u osoba s hipoparatiroidizmom u usporedbi s kontrolama. (93) Analiza specifičnih tipova fraktura pokazala je povećani broj fraktura gornjih udova u pacijenata s hipoparatiroidizmom s omjerom rizik 1.94 (95% CI: 1.31–2.85). U nekoliko prikaza slučajeva hipoparatiroidizam bio je povezan sa spondiloartropatijama zbog pojave sindezmofta i osifikacija ligamenata. Osim toga, pacijenti s primarnim hipoparatiroidizmom koji je udružen sa sindromima mogu imati osteosklerozu, kortikalno zadebljanje kosti te kraniofacijalne abnormalnosti. (95)

Također se mogu javiti miopatije skeletnih mišića karakterizirane povišenim serumskim koncentracijama kreatin fosfokinaze te histološkim abnormalnostima strukture mišića. Čini se

da težina miopatije ovisi o težini hipokalcijemije. (96) U usporedbi sa kontrolama pacijenti s hipoparatiroidizmom imaju izraženo smanjenje mišićne snage te im treba puno više vremena da izvrše test fizičke funkcije. (97)

Anomalije zuba se javljaju kada je hipokalcijemija prisutna od ranog razvoja. Anomalije uključuju nedostatak zuba, hipoplaziju zuba, neuspjeh izbijanja zuba, hipoplastičnu caklinu i skraćene korijene zuba te kariozne zube. Rana terapija hipokalcijemije može dovesti do reverzije ovih promjena. (98)

2.6. Oko

Pacijenti s hipoparatiroidizmom imaju povećani rizik za razvoj katarakte za 27-55%. (99) U danskoj studiji pacijenti s nekirurškim hipoparatiroidizmom su imali povišen prevalenciju katarakte s omjerom rizika 4.21 (95% CI: 2.13–8.34) u usporedbi s kontrolama, dok se rizik za razvoj katarakte kod pacijenata s kirurškim hipoparatiroidizmom nije razlikovao od opće populacije, što govori da su dob početka i trajanje hipoparatiroidizma faktori koji pridonose razvoju katarakte. (95) Pacijenti s hipoparatiroidizmom u mnogo ranijoj dobi obole od katarakte u usporedbi s osobama koje nemaju hipoparatiroidizam. Osim toga, osobe s hipoparatiroidizmom češće obole od kortikalne katarakte, dok su obične staračke katarakte češće nuklearne. (99) Točna etiologija katarakte u hipoparatiroidizmu je nepoznata, iako se pretpostavlja da je posljedica kronične hipokalcijemije. Toj teoriji pridonosi i to što se liječenjem hipokalcijemije može zaustaviti progresija katarakte. (13)

Kod pacijenata s hipoparatiroidizmom se također može razviti edem papile vidnog živca. Pojavljuje se samo kada je hipokalcijemija izrazito teška i uglavnom nestaje nakon što se kalcij u serumu dovede na normalnu razinu. Edem papile može i ne mora biti praćen s povišenim intrakranijskim tlakom. (100) Jako rijetko s hipoparatiroidizmom može biti udružen i optički neuritis. (101)

2.7. Koža

Koža i kožni adneksi mogu biti zahvaćeni u hipoparatiroidizmu. Suha, gruba i ljuskava koža relativno se često javlja. Osim toga, nokti su lomljivi i može doći do oniholize (odvajanje nokta od njegovog ležišta). Kosa te pubične i aksilarne dlake mogu biti prorijeđene, grube,

tanke i lomljive. Težina kožnih promjena korelira s težinom i trajanjem hipokalcijemije. Kožne promjene su reverzibilne kada se uspostavi normokalcijemija. (102) U osoba s APS1 javlja se kandidijaza. Rijedak i težak oblik psorijaze, generalizirana pustulozna psorijaza, udružena s hipoparatiroidizmom opisana je u mnogim prikazima slučajeva. U svim slučajevima psorijaza je bila povezana sa teškom hipokalcijemijom i poboljšala se s terapijom hipokalcijemije. (103) U mekim tkivima (koža, oči, zglobovi, krvne žile) se mogu javiti ektopične kalcifikacije (depoziti spoja kalcija i fosfata koji su netopivi), koje nastaju kao posljedica hiperfosfatemije. (7)

2.8. Psihijatrijski poremećaji

Hipoparatiroidizam je povezan s povećanim rizikom za pojavu psihičkih poremećaja. Hipokalcijemija može izazvati psihičke simptome kao što su emocionalna nestabilnost, depresija i anksioznost. Rjeđe se javljaju konfuzna stanja, halucinacije i psihoze. (13) U danskoj studiji rizik za hospitalizaciju zbog psihijatrijske bolesti, kao što je depresija ili bipolarni afektivni poremećaj, bio je puno već u postkirurškom (omjer izgleda: 2.01; 95% CI: 1.16–3.50) i nekirurškom (omjer izgleda: 2.45; 95% CI: 1.78–3.35) hipoparatiroidizmu u usporedbi s kontrolama. (95)

3. DIJAGNOSTIKA

Tablica 3. Dijagnostika hipoparatiroidizma

Osobna anamneza	<ul style="list-style-type: none">• podatak o kirurškom zahvatu u području vrata• druge endokrine bolesti, kandidijaza• kongenitalne abnormalnosti
Obiteljska anamneza	<ul style="list-style-type: none">• hipokalcijemija u obitelji• druge endokrine bolesti
Fizikalni pregled	<ul style="list-style-type: none">• ožiljci od operacije na vratu• Chvostekov i Trousseauov znak• ektopične kalcifikacije• mukokutana kandidijaza, vitiligo• kongenitalne anomalije, zastoje u rastu
Laboratorijska dijagnostika	<ul style="list-style-type: none">• Kalcij, PTH• Fosfati, magnezij• Albumini, kreatinin• 25(OH)D, 1,25(OH)₂D• 24h urin
Slikovne pretrage	<ul style="list-style-type: none">• RTG glave• UZV ili CT bubrega• denzitometrija
Genetska analiza	<ul style="list-style-type: none">• suspektan genetski uzrok: rana dob, pozitivna obiteljska anamneza, prisutne kongenitalne anomalije, bolesti drugih endokrinih organa

3.1. Anamneza i fizikalni pregled

Analiza pacijentove povjesti bolesti te obiteljske anamneze može sugerirati uzrok hipokalcijemije. Podatak o kirurškom zahvatu u području vrata govori u prilog postkirurškog hipoparatiroidizma. Hipokalcijemija u obiteljskoj anamnezi može biti znak genetskog uzroka hipoparatiroidizma. Prisutnost još neke endokrinopatije ili kandidijaze upućuje na APS1. Imunodeficijencija i kongenitalne abnormalnosti upućuju na DiGeorgeov sindrom.

Fizikalni pregled uključuje procjenu neuromuskularne ekscitabilnosti koristeći Chvostekov i Trousseauov znak. Njihovo izvođenje opisano je u poglavlju 2.1. Koža se detaljno pregledava tražeći ožiljke na vratu, koji upućuju na postkirurški hipoparatiroidizam, kandidijazu i vitiligo, koji sugeriraju APS-1, te generaliziranu tamniju obojenost kože i znakove bolesti jetre, što je znakovito za hemokromatozu. Zastoj u razvoju, kongenitalne anomalije, gubitak sluha te mentalna retardacija mogu upućivati na primarni hipoparatiroidizam u sklopu sindroma. (1)

3.2. Laboratorijska dijagnostika

Biokemijske pretrage su nužne za potvrdu kliničke dijagnoze hipoparatiroidizma. Kombinacija nalaza korigiranog kalcija ispod normalne razine u najmanje dva nalaza koji su vremenski odvojeni najmanje dva tjedna te nalaza niske ili neprimjereno normalne razine PTH (referentna vrijednost PTH u serumu: 1,06-5,83 pmol/l) u vrijeme hipokalcijemije izmjerena na testovima druge i treće generacije u najmanje dva navrata ključna je za postavljanje dijagnoze hipoparatiroidizma. Koncentracija fosfata uglavnom je na gornjoj normalnoj razini ili iznad normalne razine. Osim mjerenja serumske koncentracije ukupnog te ioniziranog kalcija i intaktnog PTH, potrebno je također mjerenje koncentracije albumina, fosfata, magnezija, kreatinina te 25(OH)D vitamina. Ukoliko je prisutna hipoalbuminemija potrebno je korigirati ukupnu razinu izmjerenog kalcija prema formuli:

korigirani ukupni kalcij = ukupni kalcij(mmol/l) + 0,02 x (40 – koncentracija albumina(g/l)).

Korekcija je potrebna jer je kalcij u serumu vezan za albumine, pa zato njegova koncentracija ovisi o koncentraciji albumina. Potrebno je isključiti hipomagnezijemiju, jer ona može sniziti koncentraciju PTH te ukupnog i ioniziranog kalcija. U nekim slučajevima može biti teško isključiti hipomagnezijemiju kao uzrok hipokalcijemije jer serumska koncentracija magnezija

može biti normalna iako je intracelularna razina magnezija snižena. Međutim, kako se nastavlja trošenje magnezija njegova serumaska koncentracija pada ispod normalne vrijednosti. U načelu, ako je primarni poremećaj trošenje magnezija, serumaska koncentracija kalcija je najčešće blago snižena, dok je intaktni PTH uglavnom detektabilan, ali neprimjereno nizak. Pacijenti sa pseudohipoparatiroidizmom imaju slične laboratorijske nalaze kao oni sa hipoparatiroidizmom (hipokalcijemija i hiperfosfatemija), međutim, koncentracija PTH je povišena. (1, 13)

Cirkulirajući PTH peptidi uključuju PTH pune duljine tj. aktivni PTH(1-84) peptid (intaktni PTH) i nekoliko okrnjenih peptida, uglavnom karboksi-terminalnih fragmenata, od kojih su većina PTH(34-84) i PTH(37-84). (104, 105) Okrnjeni se fragmenti ne mogu vezati niti aktivirati PTH1R. Iako je plazmatski poluživot intaktnog PTH samo nekoliko minuta, bubrežni klirens PTH fragmenata je sporiji. Zbog toga je, u uvjetima normokalcijemije, samo 20% PTH peptida biološki aktivni intaktni PTH. Uređaji prve generacije mjerili su sve fragmente PTH, zbog čega nisu dobivani točni podatci o koncentraciji aktivnog PTH. (106) Zato je 1987. godine predstavljen dvostrani imunoradiometrijski test (IRMA) koji koristi karboksi-terminalna hvatajuća protutjela za inaktivne fragmente vezana za krutu fazu i amino-terminalna protutjela, čime je mjerenje intaktnog PTH puno točnije jer se većina inaktivnih fragmenata ne detektira. Ta se druga generacija testova i danas najčešće primjenjuje. (107) Treća generacija testova za mjerenje PTH predstavljena je 1999. godine. Ta generacija koristi karboksi-terminalna protutjela slična onima kod druge generacije, ali amino-terminalna protutjela detektiraju samo krajnju amino-terminalnu regiju PTH (PTH(1-6)). (108) Iako ovaj test teoretski daje točnije rezultate od testa druge generacije, nije se pokazao superiorniji u kliničkoj primjeni. (109, 110)

Mjerenje razine 25(OH)D nužno je za isključivanje hipovitaminoze D kao uzroka hipokalcijemije. U klasičnoj hipovitaminozi D koncentracija intaktnog PTH je povišena dok je koncentracija fosfata snižena, za razliku od njegove povišene razine kod hipoparatiroidizma. Kod hipoparatiroidizma koncentracija 1,25(OH)₂D najčešće je u niskom normalnom rasponu. Mjerenje koncentracije kalcija, magnezija i kreatinina u 24-satnom urinu (24h urin) može pomoći kod postavljanja dijagnoze hipoparatiroidizma. Niska koncentracija kalcija u urinu prisutna je kod teške hipokalcijemije zbog hipoparatiroidizma ili hipovitaminoze D. U pacijenata s hipokalcijemijom zbog aktivirajuće mutacije CaSR (ADH1) koncentracija kalcija u urinu je znatno viša nego u pacijenata s drugim oblicima hipoparatiroidizma (omjer koncentracija kalcija i kreatinina u 24h urinu kod ADH1 je 0,362,

a kod drugih oblika hipoparatiroidizma je 0,093). (111) Ukoliko je nedostatak magnezija definiran kao uzrok hipokalcijemije korisno je izmjeriti koncentraciju magnezija u 24h urinu prije početka nadoknade magnezija. Povšena ili pak samo detektabilna koncentracija magnezija u urinu upućuje na to da je uzrok hipomagnezije gubitak bubregom, jer bi bubreg trebao čuvati magnezij u slučaju njegovog nedostatka. (1)

Za utvrđivanje točnog uzroka hipoparatiroidizma genetskog podrijetla potrebni su specijalni testovi koji su dostupni u bolnicama i referentnim laboratorijima. Ti testovi mogu uključivati sekvencioniranje gena, fluorescentnu *in situ* hibridizaciju ili *microarray* testove te mjerenje razina drugih hormona (za postavljanje dijagnoze APS1). (1)

3.3. Diferencijalna dijagnoza

Mnoga stanja dovode do hipokalcijemije, pa prema tome predstavljaju diferencijalnu dijagnozu primarnog hipoparatiroidizma. Hipomagnezijemija je jedna od najvažnijih diferencijalnih dijagnoza hipoparatiroidizma. Magnezij je neophodan za oslobađanje PTH te za njegovo djelovanje na ciljne organe. Nedostatak magnezija dovodi do hipokalcijemije djelovanjem na tri način: (1) onemogućavanjem oslobađanja PTH, (2) izazivanjem rezistencije ciljnih organa na PTH te (3) onemogućavanjem stvaranja 1,25(OH)₂D, što vjerojatno nastaje kao posljedica prva dva navedena mehanizma. Pacijenti s hipomagnezijemijom prezentiraju se s karpopedalnim spazmom, tetanijom, konvulzijama, mišićnom slabošću, anoreksijom, hipokalemijom te tahikardijom. Serumska koncentracija PTH je ispod normalne razine ili je niska normalna. Hipomagnezijemija može biti primarni poremećaj ili nastati sekundarno kao posljedica drugih bolesti. (35) Hipomagnezijemija sa sekundarnom hipokalcijemijom, također poznata kao intestinalna hipomagnezijemija tip 1 (MIM#602014) je autosomno recesivna bolest uzrokovana mutacijom gena TRPM6 (eng. *transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6 gene*) smještenom na kromosomu 9q22. TRPM6 eksprimiran je na sluznici crijeva i u bubregu. Kodira protein koji ima dvostruku funkciju, funkciju protein kinaze i ionskog kanala za magnezij i kalcij. U zahvaćenih pacijenata razvija se izolirani defekt intestinalne apsorpcije magnezija, dok je bubrežna ekskrecija magnezija normalna. Pacijenti se prezentiraju u neonatalnoj dobi s konvulzijama, hipomagnezijemijom i hipokalcijemijom. Zahtjevaju visoke doze magnezija, čak do 20 puta više od uobičajenih dnevnih potreba. Te visoke doze dovode do potpunog ispravljanja hipokalcijemije i nestanka simptoma, iako rijetko dovode do normalizacije

koncentracije magnezija. Rana dijagnoza i terapija mogu pomoći u izbjegavanju teških posljedica dugotrajnih konvulzija. (112, 113) Glavni uzroci sekundarne hipomagnezijemije su posljedica smanjenog unosa magnezija ili njegovog povećanog gubitka urinarnim ili gastrointestinalnim sustavom, jer koncentracija magnezija nije regulirana hormonski, već ovisi o ravnoteži između intestinalne apsorpcije i bubrežne ekskrecije. Gastrointestinalni gubici mogu nastati u bilo kojem poremećaju povezanom s akutnim ili kroničnim proljevom, steatorejom ili malapsorpcijom. Gubici mokraćnim sustavom mogu nastati kao posljedica uporabe diuretika, nefrotoksičnih tvari (kao što su aminoglikozidi) ili renalne tubularne disfunkcije. (35, 114)

Hiperfosfatemija je također jedna od diferencijalnih dijagnoza. Endoeni ili egzogeni izvor fosfata može dovesti do povišenja koncentracije fosfata iznad bubrežnog kapaciteta za njihovu ekskreciju. Tako nastala hiperfosfatemija dovodi do stvaranja kalcijско-fofatnih precipitata koji se odlažu u tkiva što rezultira hipokalcijemijom. Akutna hiperfosfatemija se razvija kod velikog razaranja tkiva (npr. kod rhabdomiolize ili lize tumora) te kod velikog unosa fosfata. Korištenje klistira koji sadržava fosfate može dovesti do hiperfosfatemije. To je poseban problem kod djece koja imaju slabi intestinalni motilitet, kao što su djeca s kroničnom konstipacijom ili neuromuskularnom disfunkcijom, te kada se više takvih klistira primjeni kod malom djetetu. (35, 115)

Hipovitaminoza D definirana je kao smanjena koncentracija 25(OH)D. Ovaj je poremećaj karakteriziran sniženom serumskom razinom kalcija, normalnom ili sniženom razinom fosfata te povišenom koncentracijom PTH te može dovesti do razvoja rahitisa. Serumaska koncentracija 25(OH)D je manja od 50 nmol/l. Mjerenje cirkulirajućeg 1,25(OH)₂D nije korisno u ovom stanju jer njegove razine mogu biti snižene, normalne ili povišene. Hipovitaminoza D najčešće je uzrokovana smanjenim unosom vitamina D, međutim smanjena izloženost ultraljubičastom zračenju može doprinijeti nedostatku. U Hrvatskoj postoji prevencija hipovitaminoze D u dojenčadi primjenom vitamina D₃ u dozi od 400 IU na dan. Drugi su uzroci smanjenih zaliha vitamina D smanjena intestinalna apsorpcija vitamina D (zbog gastrektomije, celijačne bolesti, malapsorpcije, opsežne operacije crijeva ili insuficijencije gušterače), povećani katabolizam vitamina D ili njegovih metabolita u jetri, nedovoljna hidroksilacija vitamina D zbog mutacije gena za CYP2R1 (glavna vitamin D 25-hidroksilaza) ili za CYP27B1 (1-alfa-hidroksilaza) te teške jetrene ili bubrežne bolesti. (35)

Sindrom gladne kosti također može uzrokovati hipokalcijemiju. Taj sindrom označava fazu snažne mineralizacije kosti s hipokalcijemijom zbog brzog prijelaza kalcija iz cirkulacije u koštani odjeljak. Najčešće se javlja u ranoj fazi oporavka od teškog defekta mineralizacije ili nakon produljenog perioda resorpcije kalcija iz kosti, kao npr. nakon kirurškog liječenja hiperparatireoidizma ili kod započinjanja terapije vitaminom D kod teškog rahitisa. Paralelni povećani unos magnezija u kosti dovodi do hipomagnezijemije koja može otežati hipokalcijemiju. Osteopetroza je još jedan poremećaj kostiju koji može dovesti do hipokalcijemije. Osteopetroza može dovesti do značajnog gubitka funkcije osteoklasta i smanjenja resorpcije kosti što rezultira smanjenom mobilizacijom kalcija u krvotok i hipokalcijemijom. (35)

Hipokalcijemija također može biti izazvana sepsom ili teškom akutnom bolešću. Gram-negativna sepsa, toksični šok sindrom (TSS) i teške opekline izazivaju smanjeno lučenje i djelovanje PTH te smanjenu aktivaciju vitamina D iz 25(OH)D u 1,25(OH)₂D. Mehanizam nije u potpunosti poznat, ali vjerojatno uključuje hipomagnezijemiju i djelovanje upalnih citokina na paratireoidne žlijezde, bubrege i kosti. (116, 117) Akutni pankreatitis dovodi do hipokalcijemije prvenstveno zbog stvaranja precipitata kalcijevih sapuna u abdominalnoj šupljini. Povećano oslobađanje kalcitonina stimulirano glukagonom te smanjena sekrecija PTH također mogu biti uključeni mehanizmi. (116, 118)

Primjena velikih volumena intravenskih preparat koji sadrže citrate (npr. krvni pripravci) i laktate može smanjiti koncentraciju serumskog ioniziranog kalcija zbog povećanog vezivanja kalcija u kalcij-citrat i kalcij-laktat kompleks. Hipoalbuminemija uzrokuje smanjenje koncentracije ukupnog kalcija, dok koncentracija ioniziranog kalcija ostaje normalna, jer se smanjuje samo količina vezane frakcije kalcija. Takva hipokalcijemija nema simptoma, budući da je ionizirana frakcija nepromijenjena. Taj se fenomen naziva pseudohipokalcijemija. (35, 116)

Hipokalcijemiju izazivaju lijekovi kojima se liječi hiperkalcijemija (npr. bisfosfonati), zatim antikonvulzivi (fenitoin, fenobarbiton), kalcimimetici, antivirusni lijek foskarnet, rifampicin, neki kemoterapeutici te radiološki kontrasti s etilendiamintetraacetatom, kelatorom dvovaljanih iona. (35, 116) Rijetko veliki unos fluorida može uzrokovati hipokalcijemiju, budući da inhibira resorpciju kosti. (119)

Tablica 4. Diferencijalna dijagnoza hipokalcijemije

	Ukupni kalcij	Ionizirani kalcij	Fosfati	PTH	25(OH)D	Magnezij
Hipoparatiroidizam	↓	↓	↑	↓	N	N
Pseudohipoparatiroidizam	↓	↓	↑	↑	N	N
Hipoalbuminemija	↓	N	N	N	N	N
Hipomagnezijemija	↓	↓	↑	↓ / N / ↑	↓ / N	↓
Hiperfosfatemija	↓	↓	↑	↑	N	N
Hipovitaminoza D	↓	↓	↓	N	↓ / N	N
Sepsa	↓	↓	N	↑	N	↓ / N
Akutni pankreatitis	↓	↓	↓ / N	↑	↑	↓
Kronično zatajenje bubrega	↓	↓	↑	↑	↓ / N	N / ↑
Alkaloza	N	↓	N	N / ↑	↑	↓ / N
Sindrom gladne kosti	↓	↓	↓	↓ / N / ↑	N	↓

↓ = snižena koncentracija; N = normalna koncentracija; ↑ = povišena koncentracija

4. LIJEČENJE

4.1. Akutno liječenje

Liječenje hipoparatiroidizma ovisi o dva faktora: (1) o tome uzrokuje li hipokalcijemija teške simptome i (2) o tome koji je uzrok hipoparatiroidizma. Iako je hipoparatiroidizam kronično stanje, pacijenti se mogu prezentirati s akutnom hipokalcijemijom. Pacijenti koji zahtijevaju intravensku primjenu kalcija su oni koji imaju simptome (parestezije, karpopedalni spazam, bronho- ili laringospazam, tetaniju, konvulzije ili promijenjen mentalni status) i znakove (Chvostekov ili Trousseauov znak, bradikardiju, smanjenu kontraktilnost srca ili produljenje QT intervala) hipokalcijemije te oni s izraženom hipokalcijemijom ($<1,75$ mmol/l) iako nemaju simptome, jer se pri tako niskim koncentracijama kalcija životno ugrožavajući simptomi, kao laringospazam ili konvulzije, mogu naglo razviti. Također, pacijenti na kroničnoj terapiji hipoparatiroidizma koji postanu nesposobni uzimati oralnu terapiju (kalcij i vitamin D) mogu jako brzo razviti simptome, iako koncentracija kalcija nije dramatično pala, pa bi se i kod njih trebala razmotriti intravenska primjena kalcija. Cilj akutnog liječenja je kontrola simptoma, nestajanje kliničkih znakova te povratak koncentracije kalcija na nižu normalnu razinu.

Akutno liječenje hipokalcijemije uključuje intravensku primjenu kalcijevih soli u dva koraka:

1. 10%-tna otopina kalcijeva glukonata u dozi od 0,5 ml/kg (0,11 mmol/kg) do maksimalno 20 ml/kg kroz 5 do 10 minuta intravenski. Kalcij se ne smije davati brže od toga zbog rizika od pojave srčane disfunkcije, uključujući i zastoj srca.
2. nakon prestanka akutnih simptoma: kontinuirana intravenska infuzija primjenom 50 do 70 mg/kg elementarnoh kalcija unutar 24 sata.

Osim 10%-tne otopine kalcijeva glukonata, može se koristiti kalcijev klorid, ali se manje preferira jer češće izaziva nekrozu subkutanog tkiva ako dođe do ekstravazacije. Ekstravazacija kalcija može izazvati ožiljkavanje i nekrozu kože i subkutanog tkiva te se zato mjesto infuzije mora često kontrolirati. Serumna koncentracija kalcija treba se često mjeriti zbog prilagođavanja terapije (svaka 1 do 2 sata na početku, dok se ne podesi brzina infuzije te dok se stanje pacijenta ne stabilizira, a nakon toga svakih 4 do 6 sati). Intravenska se primjena kalcija nastavlja sve dok pacijent ne počne primati dovoljno velike količine kalcija i vitamina D oralno. Oralna se terapija treba započeti što prije je moguće.

U akutnoj terapiji može se koristiti i kalcitriol. Daje se 0,01 do 0,04 µg/kg na dan kod manje djece ili 0,25 do 0,5 µg dva puta na dan kod veće djece. Brzi početak njegovog djelovanja (mjeri se u satima) i poluvrijeme života od 4 do 6 sati čine ga jako korisnim u terapiji akutne hipokalcijemije. Ukoliko je uz hipokalcijemiju prisutna i hipomagnezijemija, kalcij će biti teško podići bez prethodne korekcije koncentracije magnezija. Intravenski se daje 6 mg/kg elementarnog magnezija u obliku 50%-tnog magnezijevog sulfata. Potrebno je nadzirati funkciju srca. (1,7, 31, 120)

4.2. Dugoročno liječenje

4.2.1. Konvencionalna terapija

Standardna terapija hipoparatiroidizma je oralna suplementacija kalcija ili aktivnog vitamina D ili kombinacija oboje u različitim dozama ovisno o kliničkoj procjeni. Terapija mora biti individualizirana ovisno o težini hipokalcijemije. Ciljevi terapije su:

1. sprječavanje pojave simptoma i znakova hipoparatiroidizma
2. održavanje serumske koncentracije kalcija blago ispod normalne razine ili nisko unutar normalnog raspona koncentracija (2,0-2,12 mmol/l) pri kojoj se simptomi hipokalcijemije rijetko pojavljuju, a mogućnost pojave komplikacija je svedena na minimum
3. održavanje serumske koncentracije fosfata na visokoj razini unutar normalnog raspona koncentracija ili blago iznad
4. održavanje kalcij-fosfat produkta ispod gornje granice normale ($<4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$)
5. izbjegavanje hiperkalciurije (kalcij u 24h urinu $<4 \text{ mg/kg/dan}$ ili $<300 \text{ mg/dan}$)
6. izbjegavanje ektopičnih kalcifikacija u bubregu (kamenci ili nefrokalcinoza) i drugih ekstraskeltnih kalcifikacija. (120)

Serumska koncentracija kalcija (korigirani ukupni kalcij), fosfata i kreatinina trebala bi se mjeriti svaki tjedan do svaki mjesec u vrijeme prilagođavanja doze, te dva puta godišnje nakon što je stabilna terapija postignuta. Koncentracija kalcija i kreatinina u urinu treba se također češće određivati dok se ne uspostavi stabilna terapija, a nakon toga dva puta godišnje da se evaluiira štetan učinak na bubrege. Osim kalcija i aktivnog vitamina D mogu se primjenjivati i analozi vitamina D, tiazidski diuretici te kelatori fosfata. (13)

4.2.1.1. Oralna nadoknada kalcija

Za oralnu nadoknadu kalcija najčešće se koristi kalcijev karbonat. Kalcijev karbonat sadrži 40% elementarnog kalcija te se primjenjuje u manjem broju tableta na dan i jeftiniji je od ostalih suplemenata kalcija. (121) Njegova je apsorpcija najbolja kad se uzima s hranom i kada je želučana kiselina prisutna. Drugi najčešće korišteni suplement kalcija je kalcijev citrat, koji sadrži 20% elementarnog kalcija. Primjenjuje se u pacijenata koji imaju aklorhidriju ili koriste inhibitore protonske pumpe, jer njegova apsorpcija ne ovisi o prisutnosti želučane kiseline, te se zbog toga može uzimati neovisno o obroku. (122) Također se koristi u pacijenata koji imaju konstipaciju pri korištenju kalcijevog karbonata. Osim ova dva navedena lijeka, mogu se koristiti i kalcijev glubionat, glukonat ili laktat. Međutim, oni sadržavaju jako malu koncentraciju elementarnog kalcija te se zbog toga uglavnom ne koriste u terapiji kroničnog hipoparatiroidizma. (120)

Doza elementarnog kalcija potrebna za nadoknadu u kroničnom hipoparatiroidizmu je jako varijabilna među pacijentima. Daje se od 20 mg/kg na dan do maksimalno 40 mg/kg na dan elementarnog kalcija podijeljeno u dvije do tri doze. U veće djece daje se u dozama kao za odrasle: 1 do 9 g elementarnog kalcija na dan podijeljeno u 2 do 4 doze. Potrebna doza nadoknade kalcija može se smanjiti korištenjem aktivnog vitamina D. (7,13, 120)

4.2.1.2. Metaboliti i analozi vitamina D

Vitamin D, kao što je rečeno u poglavlju 1.3., stimulira intestinalnu apsorpciju kalcija i potiče remodeliranje kosti. PTH stimulira 1-alfa-hidroksilaciju 25(OH)D, koja je potrebna za stvaranje aktivnog vitamina D. Stoga u hipoparatiroidizmu nema dovoljno aktivnog vitamina D. Za nadoknadu najčešće se koriste aktivni oblici vitamina D: kalcitriol (1,25(OH)₂D) ili alfakalcidol (1α(OH)D₃). Alfakalcidol se brzo aktivira u jetri 25-hidroksilacijom. Preferiraju se jer imaju direktno djelovanje na gastrointestinalni trakt te zbog kratkog vremena koje je potrebno da postignu puni učinak i zbog kratkog vremena poluživota. Maksimalna koncentracija u serumu postiže se za 3 do 6 sati, a maksimalni učinak se pokazuje nakon 1 do 3 dana. Vrijeme poluživota slično je za oba lijeka i iznosi 5 do 8 sati. (120, 123)

Osim aktivnih oblika vitamina D, mogu se koristiti i prekursori vitamina D u visokim dozama: ergokalciferol (vitamin D₂) ili kolekalciferol (vitamin D₃). Njihova primjena nije česta i može

dovesti do produljene hiperkalcijemije zbog njihovog dugog vremena poluživota (2 do 3 tjedna). Također se mogu akumulirati u masnom tkivu i onda naglo oslobođeni dovode do hiperkalcijemije. (120)

Doza kalcitriola i al fakalcidola titrira se dok se ne postigne željena koncentracija kalcija. Kalcitriol se daje u dozi od 0,01 do 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ po danu, dok veća djeca dobivaju doze kao i odrasli: 0,25 do 2 μg na dan. Ako je dnevna doza veća od 0,75 μg onda ju je potrebno podijeliti u dvije doze. (13, 120)

4.2.1.3. Pomoćna terapija

Tiazidski diuretici se mogu koristiti za smanjenje urinarnog izlučivanja kalcija jer potiču resorpciju kalcija u distalnom tubulu. Koriste se u kombinaciji s prehranom s malom količinom soli da se potakne retencija kalcija. Efekt na izlučivanje kalcija postaje uočljiv 3 do 4 dana nakon početka terapije. (124) Međutim, tiazidski diuretici mogu dovesti do velikih gubitaka kalija, magnezija i natrija bubregom, pa je važno pratiti njihove koncentracije. Nadoknada kalija ili diuretici koji štede kalij i magnezij (npr. amilorid) mogu se koristiti da se spriječi hipokalemija i hipomagnezijemija. (1) Primjena tiazidskih diuretika ne preporuča se u pacijenata koji boluju od tipova ADH1 kod kojih su gubitci magnezija bubregom preveliki. Osim toga, ne smiju se koristiti u osoba s APS1 koji imaju adrenalnu insuficijenciju, jer bi se njihovim kroištenjem preveliko izlučivanje natrija još dodatno pogoršalo. (120)

Kelatori fosfata i prehrana s niskom količinom fosfata (izbjegavanje mesa, jaja i mliječnih proizvoda) koriste se samo u situacijama kada je hiperfosfatemija jako visoka (konc. fosfata $>2,1$ mmol/l), da se spriječi stvaranje prevelike količine kalcij-fosfat produkta i ektopičnih kalcifikacija. (23) Prehrana s niskim fosfatima posebno je loša za djecu jer onemogućava uzimanje važnih nutrijenata. (13)

4.2.2. Nadomjesna terapija s PTH peptidima

Primjenom konvencionalne terapije moguće je kontrolirati bolest kod većine pacijenata. Međutim, veliki broj pacijenata zahtjeva visoke doze kalcija i vitamina D što povećava mogućnost pojave komplikacija, kao što su hiperkalciurija, bubrežni kamenci, nefrokalcinoza, kronična bubrežna bolest te ektopične kalcifikacije. (23) Osim toga, konvencionalna terapija

ne popravlja poremećaje u mikrostrukтури kosti. (125) Posebno su u opasnosti djeca s hipoparatiroidizmom zbog aktivirajuće mutacije CaSR (ADH1), kod kojih se hiperkalciurija javlja i kad je koncentracija kalcija ispod normalne razine ili nisko u normalnom rasponu te je stoga jako vjerojatno da će se kod njih razviti bubrežno oštećenje. Pacijenti s APS1 mogu imati kroničnu malapsorpciju, pa zbog toga kod njih konvencionalna terapija može biti neučinkovita. (126,127) Kod pacijenata koji imaju komplikacije zbog konvencionalne terapije ili čija se bolest ne može kontrolirati konvencionalnom terapijom, mogu se primijeniti PTH peptidi kao nadomjesna terapija ili kao dodatna terapija uz kalcij i vitamin D. Postoje dva tipa PTH peptida; (1) sintetski humani PTH(1-34) (hPTH(1-34)), biološki aktivni aminoterminalni fragment PTH peptida, te (2) rekombinantni humani PTH(1-84) pune dužine (rhPTH(1-84); Natpara). hPTH(1-34) je odobren od strane FDA i EMA još 2002. godine za terapiju osteoporoze te se nedavno počeo koristiti i za terapiju hipoparatiroidizma u odraslih, dok je rhPTH(1-84) FDA odobrila 2015. godine, a EMA 2017. godine za terapiju hipoparatiroidizma u odraslih. Njihova primjena u djece se još istražuje. (128, 129) PTH peptidi se primijenjuju u obliku subkutane injekcije u bedro jednom ili dva puta dnevno u dozi od 0,7 µg/kg ili u obliku kontinuirane infuzije koristeći inzulinsku pumpu u dozi od 0,2 µg/kg. (128, 130) Istovremeno se doze kalcija i vitamina D smanje za 50%. Koncentracija serumskog kalcija mjeri se svakih 3 do 7 dana u početku terapije te kod svake promjene doze. Doza PTH peptida titrira se svaka 4 tjedna s ciljem da se potpuno obustavi primjena aktivnog vitamina D te da se doza oralnog kalcija smanji na 500 mg na dan uz održavanje koncentracije kalcija nisko u normalnom rasponu koncentracija. Konačna doza PTH peptida potrebna za održavanje koncentracije kalcija ne može se predvidjeti pacijentovom težinom ili prijašnjim potrebama za kalcijem ili vitaminom D. Nakon što se uspostavi stabilan terapijski režim serumska se koncentracija kalcija i fosfata kontrolira svakih 3 do 6 mjeseci, a urinarna ekskrecija kalcija jednom godišnje. (120)

PTH peptidi se koriste kod svih pacijenata kod kojih se unatoč primjeni konvencionalne terapije ne uspijeva kontrolirati bolest. Tu se ubrajaju pacijenti kod kojih:

- koncentracije serumskog kalcija jako osciliraju s čestim epizodama hipo- i/ili hiperkalcijemije,
- se serumska koncentracija fosfata i/ili kalcij-fosfat produkt ne može održati na normalnoj razini,
- je veliki rizik za pojavu bubrežnih komplikacija kao posljedica hiperkalciurije, kao što su pacijenti s ADH1,

- postoje znakovi bubrežnih komplikacija, kao što su kamenci, nefrokalcinoza ili snižena glomerularna filtracija,
- je potrebna doza kalcija i vitamina D jako visoka,
- je prisutna malapsorpcija. (120)

Terapija s PTH peptidima dovodi do pojave znatno većih serumskih koncentracija kalcija i manje fluktuacija njegove koncentracije kroz dan, normalizira urinarnu ekskreciju kalcija te stabilizira mineralnu gustoću kostiju. (120) Od nuspojava najopasnija je pojava osteosarkoma. (131, 132) Osteosarkom se za vrijeme istraživanja ovih lijekova pojavio u štakora, međutim, do sada ne postoji dokaza da isto izaziva u ljudi. (133, 134) Najčešća nuspojava je hipokalcijemija, a osim toga javljaju se i hiperkalcijemija te muskuloskeletalni simptomi. (120) Zbog navedenih nuspojava PTH peptidi još uvijek nisu odobreni za primjenu u djece. (31)

5. KOMPLIKACIJE I PRAĆENJE

Pacijenti s hipoparatiroidizmom moraju biti kontrolirani u redovitim intervalima da bi se spriječile komplikacije bolesti. (7, 120) Osim mjerenja serumske koncentracije kalcija i albumina ili ioniziranog kalcija, biokemijske pretrage uključuju i mjerenje serumske koncentracije fosfata za detekciju hiperfosfatemije, mjerenje koncentracije kreatinina u krvi i procjenu brzine glomerularne filtracije (eGFR) za detekciju bubrežnog oštećenja, te mjerenje serumske koncentracije magnezija, što je posebno važno kod pacijenata oboljelih od ADH1. Ovi se biokemijski parametri trebaju pratiti svakih 3 do 6 mjeseci. (7, 13) Također se u istom vremenskom intervalu mjeri serumska količina soli kalcijeva fosfata koja bi se trebala održavati ispod koncentracije od $4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ da bi se spriječile ektopične kalcifikacije u mozgu, bubrezima i krvnim žilama. (23) Koncentracija kalcija se održava blago ispod normalne razine ili nisko unutar normalnog raspona koncentracija (2,0 - 2,12 mmol/l) da se spriječe simptomi hipokalcijemije te istovremeno izbjegne hiperkalciurija. Brzina glomerularne filtracije treba biti u intervalu od 90 do 120 ml/min/1,73m². Mjerenje serumske koncentracije 25(OH)D provodi se jednom godišnje te je normalna vrijednost koncentracije iznad 50 nmol/l. (13)

Pacijente treba pitati imaju li simptome kao što su bolovi u slabinskom području ili hematurija (za detekciju bubrežnih kamenaca), zamagljen vid (za otkrivanje katarakte) te neuropsihijatrijske simptome (za detekciju, na primjer, depresije ili anksioznosti). Ukoliko su neki od simptoma prisutni pacijente treba uputiti specijalistu na daljnu dijagnostičku obradu. Mjerenje koncentracije kalcija u 24h urinu obavlja se jednom godišnje. Pacijenti koji imaju veću sklonost hiperkalciuriji zahtjevaju češće praćenje koncentracije kalcija u urinu. (13) Slikovne pretrage bubrega za otkrivanje kalcifikacija i drugih bubrežnih komplikacija mogu se raditi periodično svakih 5 godina u osoba koje su prije imale bubrežne kamence ili se rade ako postoje simptomi ili serumska koncentracija kreatinina naraste. (7, 120) Uglavnom se rade ultrazvučne pretrage. Iako oboljeli od hipoparatiroidizma tipično imaju povećanu mineralnu gustoću kostiju, denzitometrija se može provoditi za otkrivanje osteoporoze ili fraktura u rizičnih skupina. Pošto klinička važnost kalcifikacija u mozgu još nije poznata i kalcifikacijama se ne mogu pripisati određeni simptomi, CT mozga se radi samo u slučaju neobjašnjivih neuroloških simptoma. (13, 120)

6. ZAKLJUČAK

Primarni hipoparatiroidizam je stanje smanjene serumske koncentracije PTH što dovodi do poremećenog metabolizma minerala, odnosno do hipokalcijemije i hiperfosfatemije. Etiologija bolesti je široka te mnogobrojni genetski poremećaji mogu dovesti do njenog nastanka. Najčešće se primarni hipoparatiroidizam javlja u sklopu DiGeorgeovog sindroma uzrokovanog delecijom na kromosomu 22q11. Pacijenti se najčešće prezentiraju sa simptomima hipokalcijemije. Mogu biti i asimptomatski. Za postavljanje dijagnoze potrebno je izmjeriti koncentraciju kalcija i PTH u serumu. Također je potrebno odrediti koncentraciju kalcidiola, magnezija i fosfata za isključivanje drugih mogućih uzroka hipokalcijemije. Terapija pacijenata s primarnim hipoparatiroidizmom uključuje ispravljanje serumske koncentracije kalcija terapijom s elementarnim kalcijem i vitaminom D. Pacijente se redovito prati radi otkrivanja komplikacija, od koji su najčešće bubrežne.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Mariu Ćuku na iskazanom strpljenju i savjetima pri izradi ovog rada. Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima koji su mi omogućili da upišem i završim ovaj fakultet i bili velika potpora tokom cijelog studiranja. Iznimno se zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali studiranje i pomagali u učenju. Zahvaljujem se sestri Veroniki koja je pomogla pri izradi rada. Zahvaljujem se dečku Saniju na podršci i strpljenju prilikom izrade ovog rada.

8. LITERATURA

1. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:391–403.
2. Clarke BL, Brown EM, Collins MT et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *Endocrinol. Metab.* 2016;101(6):2284-99.
3. Shoback DM Bilezikian JP, Costa AG et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2300–12.
4. Hendy GN, Cole DEC, Bastepe M, et al. Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. 2000.
5. Singh R, Bhat MH, Bhansali A. Hypomagnesaemia masquerading as hypoparathyroidism. *J Assoc Physicians India* 2006;54:411-2.
6. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-20.
7. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: Summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2273-83.
8. Akerstorm G, Malmaeus J, Bergstorm R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95(1):14-21.
9. Nakatsuka K, Nishizawa Y, Ishimura E, et al. The fifth hyperfunctioning parathyroid gland in end-stage renal disease. *Nephron* 1989;51(1):140-2.
10. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Elsevier* 2012;33:104-14.
11. Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in parathyroid imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018;26(1):151-66.
12. Potts JT Jr. A short history of parathyroid hormone, its biological role, and pathophysiology of hormone excess. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):4-7.
13. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nature reviews. Disease primers* 2017;3:17055.
14. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ.* 2008;336(7656):1298–302.
15. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol.* 2016;57:127–142.

16. Silva BC, Bilezikian J P. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;22:41–50.
17. Bergwitz C, Juppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61:91-104.
18. Cholest IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med.* 1984;310(19):1221-5.
19. Slatopolsky E, Dusso A, Brown AJ. The role of phosphorus in the development of secondary hyperparathyroidism and parathyroid cell proliferation in chronic renal failure. *Am J Med Sci.* 1999;317(6):370–6.
20. Diaz R. Abnormalities in Calcium Homeostasis. In: Radovick S, MacGillivray MH (Eds). *Pediatric Endocrinology.* 2nd ed. New York: Springer Science+Business Media. 2013. p339-56.
21. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev.* 2001;81(1):239–97.
22. Juppner H, Potts JT. The roles of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in calcium metabolism and bone biology: their biological actions and receptors. In: Fray JCS, editor. *Handbook of physiology.* New York: Oxford University Press; 2000. p663–98.
23. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2317–37.
24. Powers J, Joy K, Ruscio A, et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res* 2013;28(12):2570–6.
25. Kim JH, Shin YL, Yang S, et al. Diverse genetic aetiologies and clinical outcomes of paediatric hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 2015;83(6):790–6.
26. Cinque L, Sparaneo A, Penta L, et al. Autosomal Dominant PTH Gene Signal Sequence Mutation in a Family With Familial Isolated Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):3961-3969.
27. Pollak MR, Brown EM, Estep HL, et al. Autosomal dominant hypocalcaemia caused by a Ca²⁺-sensing receptor gene mutation. *Nat Genet.* 1994;8:303-7.
28. Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B, et al. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat.* 2000;16:281-96.

29. Cole DEC, Yun FH, Wong BY, et al. Calcium-sensing receptor mutations and denaturing high performance liquid chromatography. *J Mol. Endocrinol* 2009;42:331-9.
30. Hendy GN, Guarnieri V, Canaff L. Calcium-sensing receptor and associated diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2009.
31. Shaw NJ. A Practical Approach to Hypocalcaemia in Children. *Endocr Dev.* 2015.
32. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, et al. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* 2002;360:692– 694.
33. Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, et al. Functional activities of mutant calcium-sensing receptors determine clinical presentations in patients with autosomal dominant hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):E363-8.
34. Li D, Opas EE, Tuluc F, et al. Autosomal dominant hypoparathyroidism caused by germline mutation in GNA11: phenotypic and molecular characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1774-83.
35. Carpenter T. Etiology of hypocalcemia in infants and children. Hoppin AG (Ed), *UpToDate* 2017.
36. Grigorieva IV, Mirczuk S, Gaynor KU, et al. Gata3-deficient mice develop parathyroid abnormalities due to dysregulation of the parathyroid-specific transcription factor Gcm2. *J Clin Invest.* 2010;120(6):2144–55.
37. Grigorieva IV, Thakker RV. Transcription factors in parathyroid development: lessons from hypoparathyroid disorders. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1237:24-38.
38. Bowl MR, Mirczuk SM, Grigorieva IV, et al. Identification and characterization of novel parathyroid-specific transcription factor glial cells missing homolog B (GCMB) mutations in eight families with autosomal recessive hypoparathyroidism. *Hum Mol Genet.* 2010;19(10):2028–38.
39. Ertl DA, Stary S, Streubel B, et al. A novel homozygous mutation in the parathyroid hormone gene (PTH) in a girl with isolated hypoparathyroidism. *Bone* 2012;51:629–32.
40. Lee S, Mannstadt M, Guo J, et al. A homozygous [Cys25]PTH(1–84) mutation that impairs PTH/PTHrP receptor activation defines a novel form of hypoparathyroidism. *J Bone Miner. Res.* 2015;30(10):1803-13.
41. Mumm S, Whyte MP, Thakker RV, et al. mtDNA analysis shows common ancestry in two kindreds with X-linked recessive hypoparathyroidism and reveals a heteroplasmic silent mutation. *Am J Hum Genet.* 1997;60:153–9.

42. Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, et al. An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism. *J. Clin. Invest.* 2005;115(10):2822–31.
43. Kapadia RK, Bassett AS. Recognizing a common genetic syndrome: 22q11.2 deletion syndrome. *CMAJ* 2008;178:391-3.
44. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003;362:1366-73.
45. Schuffenhauer S, Lichtner P, Peykar-Derakhshandeh P, et al. Deletion mapping on chromosome 10p and definition of a critical region for the second DiGeorge syndrome locus (DGS2). *Eur. J. Hum. Genet.* 1998;6:213-25.
46. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population based study of the 22q11.2 deletion: Phenotype, incidence and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112:101-7.
47. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.1 deletion. *Genet Med.* 2001;3:19-22.
48. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000;406:419-22.
49. Shaw NJ, Haigh D, Lealman GT, et al. Autosomal recessive hypoparathyroidism with renal insufficiency and developmental delay. *Arch Dis Child.* 1991;66(10):1191-4.
50. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000;406:419–22.
51. Muroya K, Hasegawa T, Ito Y, et al. GATA3 abnormalities and the phenotypic spectrum of HDR syndrome. *J Med Genet.* 2001;38:374–80.
52. Isojima T, Doi K, Mitsui J, et al. A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny-Caffey syndrome type 2. *J Bone Miner Res.* 2014;29(4):992-8.
53. Alabert C, Bukowski-Wills JC, Lee SB, et al. Nascent chromatin capture proteomics determines chromatin dynamics during DNA replication and identifies unknown fork components. *Nat Cell Biol.* 2014;16(3):281-93.
54. Hershkovitz E, and Parvari R. (2015). Chapter 20. Hypoparathyroidism, dwarfism, medullary stenosis of long bones, and eye abnormalities (Kenny-Caffey syndrome) and hypoparathyroidism, retardation, and dysmorphism (Sanjad-Sakati syndrome). In, ML Brandi, EM Brown (eds) *Hypoparathyroidism*. Springer-Verlag Italia. pp. 215-224.
55. Sanjad SA, Sakati NA, Abu-Osba YK, et al. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure and dysmorphic features. *Arch Dis Child.* 1991;66(2):193.

56. Tahseen K, Khan S, Uma R, et al. Kenny-Caffey syndrome in six Bedouin sibships: autosomal recessive inheritance is confirmed. *Am J Med Genet.* 1997;69(2):126.
57. HRD/Autosomal Recessive Kenny-Caffey Syndrome Consortium. Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome. *Nat Genet.* 2002;32(3):448.
58. Parvari R, HersHKovitz E, Grossman N, et al. Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome. *Nat Genet.* 2002;32(3):448-52.
59. Tengan CH, Kiyomoto BH, Rocha MS, et al. Mitochondrial encephalomyopathy and hypoparathyroidism associated with a duplication and a deletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:125-9.
60. Tyni T, Rapola J, Palotie A, Pihko H. Hypoparathyroidism in a patient with long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation. *J Pediatr.* 1997;131:766-8.
61. Cetani F, Barbesino G, Borsari S, et al. A novel mutation of the autoimmune regulator gene in an Italian kindred with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, acting in a dominant fashion and strongly cosegregating with hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4747-52.
62. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *New Engl J Med.* 2004;350:2068-79.
63. Gylling M, Kaariainen E, Vaisanen R, et al. The hypoparathyroidism of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy: protective effect of male sex. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4602-8.
64. Halonen M, Kangas H, Ruppell T, et al. APECED-causing mutations in AIRE reveal the functional domains of the protein. *Hum Mutat.* 2004;23:245-57.
65. Akirav EM, Ruddle NH, Herold KC. The role of AIRE in human autoimmune disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:25-33.
66. Kifor O, McElduff A, LeBoff MS, et al. Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:548-56.
67. Scriver CR, Reade TM, DeLuca HF, Hamstra AJ. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in normal subjects and in patients with hereditary rickets or bone disease. *N Engl J Med.* 1978;299(18):976.

68. Kitanaka S, Takeama K, Murayama A, et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D deficiency rickets. *N Engl J Med.* 1998;338(10):653.
69. Durmaz E, Zou M, Al-Rijjal RA, et al. Clinical and genetic analysis of patients with vitamin D-dependent rickets type 1A. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77(3):363-9.
70. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1. *J Biol Chem.* 2003;278:38084–93.
71. Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, Jones G, DeLuca HF. CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:15650–5.
72. Brooks MH, Bell NH, Love L, et al. Vitamin-D-dependent rickets type II. Resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med.* 1978;298(18):996-9.
73. Labuda M, Fujiwara TM, Ross MV, et al. Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13-14. *J Bone Miner Res.* 1992;7(12):1447-53.
74. Marx SJ, Spiegel AM, Brown EM, et al. A familial syndrome of decrease in sensitivity to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47(6):1303.
75. Shaw NJ. *A Practical Approach to Hypocalcaemia in Children.* Endocr Dev. 2015.
76. Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3',5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1969;48:1832-44.
77. Hendy GN, Cole DEC, Bastepe M, et al. *Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism.* 2000.
78. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(6):443-51.
79. Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E, et al. Mutations of the Gs alphasubunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:8287–90.
80. Mantovani G, de Sanctis L, Barbieri AM, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:651–8.
81. Wilson LC, Oude Luttikhuis ME, Clayton PT, Fraser WD, Trembath RC. Parental origin of Gs alpha gene mutations in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet.* 1994;31:835-9.

82. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3020-30.
83. Williams GT, Brown M. Laryngospasm in hypoparathyroidism. *J Laryngol Otol.* 1974;88:369–73.
84. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4507–14.
85. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):200–6.
86. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(6):895–903.
87. Vered I, Vered Z, Perez JE, Jaffe AS, Whyte MP. Normal left ventricular performance documented by Doppler echocardiography in patients with long-standing hypocalcemia. *Am J Med.* 1989;86:413–6.
88. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med.* 2004;27(2):153-60.
89. Newman DB, Fidahusseini SS, Kashiwagi DT, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail Rev.* 2014;19(2):199–205.
90. Raue F, Pichl J, Dörr HG, et al. Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia — a German survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(6):760–5.
91. Abate EG, Clarke BL. Review of Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;7:172.
92. Levy I, Licht C, Daneman A, Sochett E, Harrington J. The impact of hypoparathyroidism treatment on the kidney in children: long-term retrospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4106–13.
93. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013;28:2277–85.
94. Clarke BL. Bone disease in hypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58:545–52.

95. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism — risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res.* 2014;29:2504–10.
96. Policepatil SM, Caplan RH, Dolan M. Hypocalcemic myopathy secondary to hypoparathyroidism. *WMJ* 2012;111:173–5.
97. Sikjaer T, Moser E, Rolighed L, et al. Concurrent hypoparathyroidism is associated with impaired physical function and quality of life in hypothyroidism. *J Bone Miner Res.* 2016;31(7):1440–8.
98. Kinirons MJ, Glasgow JF. The chronology of dental defects related to medical findings in hypoparathyroidism. *J Dent.* 1985;13(4):364.
99. Saha S, Gantjala SP, Aggarwal S, Sreenivas V, Tandon R, Goswami R. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(4):405–11.
100. Sheldon RS, Becker JW, Hanley DA, Culver RL. Hypoparathyroidism and pseudotumor cerebri: an infrequent clinical association. *Can J Neurol Sci.* 1987;14(4):622.
101. Bajandas FJ, Smith JL. Optic neuritis in hypoparathyroidism. *Neurology* 1976;26(5):451.
102. Sarkar S, Mondal M, Das K, Shrimal A. Mucocutaneous manifestations of acquired hypoparathyroidism: an observational study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:819–20.
103. Lee Y, Nam YH, Lee JH, Park JK, Seo YJ. Hypocalcaemia-induced pustular psoriasis-like skin eruption. *Br J Dermatol.* 2005;152:591–3.
104. Segre BV, D'Amour P, Potts JT. Metabolism of radioiodinated bovine parathyroid hormone in the rat. *Endocrinology* 1976;99:1645–52.
105. Zhang CX, Weber BV, Thammavong J, et al. Identification of carboxylterminal peptide fragments of parathyroid hormone in human plasma at low-picomolar levels by mass spectrometry. *Anal Chem.* 2006;78:1636–43.
106. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1963;49:613–7.
107. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem.* 1987;33(8):1364–7.

108. John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Jüppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not aminoterminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 199;84(11):4287–90.
109. Inaba M, Nakatsuka K, Imanishi Y, et al. Technical and clinical characterization of the bio-PTH (1–84) immunochemiluminometric assay and comparison with a second-generation assay for parathyroid hormone. *Clin Chem.* 2004;50(2):385–90.
110. D’Amour P, Brossard JH, Räkel A, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Evidence that the amino-terminal composition of non-(1–84) parathyroid hormone fragments starts before position 19. *Clin Chem.* 2005;51(1):169–76.
111. Yamamoto M, Akatsu T, Nagase T, Ogata E. Comparison of hypocalcemic hypercalciuria between patients with idiopathic hypoparathyroidism and those with gain-of-function mutations in the calcium-sensing receptor: is it possible to differentiate the two disorders? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4583-91.
112. Walder RY, Shalev H, Brennan TM, et al. Familial hypomagnesemia maps to chromosome 9q not to X chromosome: genetic linkage mapping and analysis of a balanced translocation breakpoint. *Hum Mol Genet.* 1997;6(9):1491.
113. Walder RY, Landau D, Meyer P, et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet.* 2003;31(2):171.
114. Van der Made CI, Hoorn EJ, de la Faille R, et al. Hypomagnesemia as first clinical manifestation of ADTKD-HNF1B: A case series and literature review. *Am J Nephrol.* 2015;42(1):85.
115. Marraffa JM, Hui A, Stork CM. Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia following the rectal administration of a phosphate-containing Fleet pediatric enema. *Pediatr Emerg Care.* 2004;20(7):453.
116. Goltzman D. Etiology of hypocalcemia in adults. Mulder JE (Ed). *UpToDate* 2017.
117. Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann Intern Med* 1987;107(1):36.
118. McKay C, Beastall GH, Imrie CW, Baxter JN. Circulating intact parathyroid hormone levels in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1994;81(3):357.
119. Gessner BD, Beller M, Middaugh JP, Whitford GM. Acute fluoride poisoning from a public water system. *N Engl J Med.* 1994;330(2):95.
120. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2313-24.

121. Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, Hale CA, Bendich A. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J AmColl Nutr.* 2001;20:239–246.
122. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res.* 1988;3:253–258.
123. Stamp TC. Calcitriol dosage in osteomalacia, hypoparathyroidism and attempted treatment of myositis ossificans progressiva. *Curr. Med. Res. Opin.* 1982;7:316–36.
124. Porter RH, Cox BG, Heaney D, Hostetter TH, Stinebaugh BJ, Suki WN. Treatment of hypoparathyroid patients with chlorthalidone. *N Engl J Med.* 1978;298:577–581.
125. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2008;23:2018–24.
126. Linglart A, Rothernbuhler A, Gueorgieva I, Lucchini P, Silve C, Bougneres P. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH 1-34 infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3308-12.
127. Strogmann W, Bohrn E, Woloszczuk W. First experiences in the substitution treatment of hypoparathyroidism with synthetic human parathyroid hormone. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990;138:141-6.
128. Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GB Jr. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 2014;165(3):556-63.e1
129. Matarazzo P, Tulli G, Fiore L, et al. Teriparatide (rhPTH) treatment in children with syndromic hypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:53–9.
130. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B Jr, Cutler GB Jr. Effects of oncedaily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3389-95.
131. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30:312.
132. Jolette J, Wilker CE, Smith SY, et al. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1–84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. *Toxicol Pathol.* 2006;34:929–40.
133. Harper KD, Krege JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res.* 2007;22(2):334

134. Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Miner Res.* 2012;27:2419–2428.
135. Kerkeni E, Sakka R, Sfar S, et al. Sanjad-Sakati syndrome in a Tunisian child. *Arch Pediatr.* 2015;22(9):951-5.
136. Prasad R, Kumari C, Mishra OP, Singh UK. Status epilepticus in a child with Sanjad Sakati syndrome. *BMJ Case Rep.* 2013.

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Marta Gunjević

Datum rođenja: 31.05.1993.

Mjesto rođenja: Zadar

OBRAZOVANJE

2012.-2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2008.-2012. Gimnazija Vladimira Nazora, Zadar

2000.-2008. Osnovna škola Sukošan

Aktivno se koristim engleskim jezikom te pasivno njemačkim.