

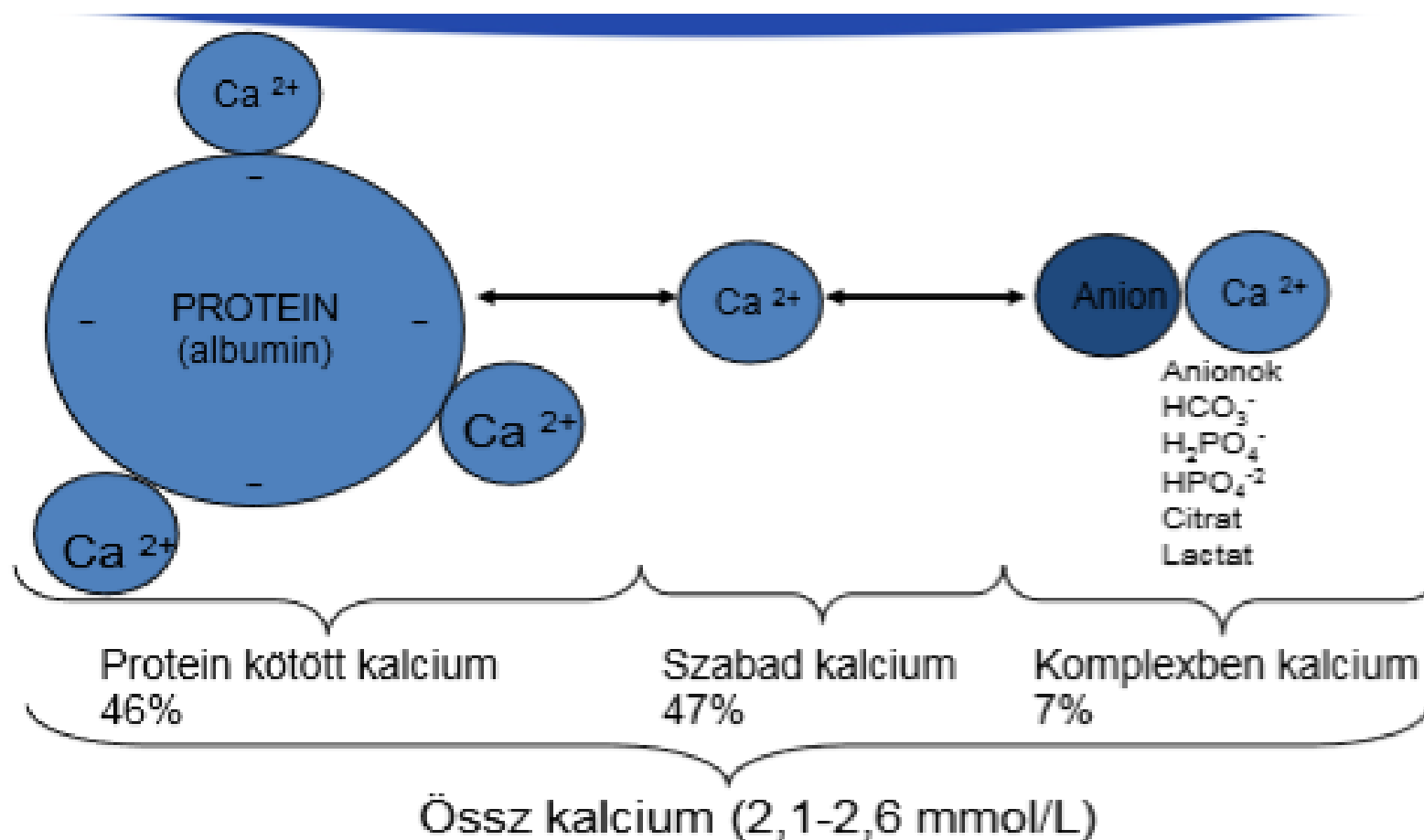
# **Hypercalcémiát okozó örökletes betegségek**

**Dr. Patócs Attila, PhD, DSc**

**Laboratóriumi Medicina Intézet**

**MTA-SE Lendület Örökletes Endokrin  
Daganatok Kutatócsoport**

# Kalcium megoszlása az érpályában



# Vér kalcium tartalmának szabályozói

- **Parathormon (mellékpajzsmirigy)**
- Calcitriol - 1-25 DOH (aktív D vitamin) –
  - májban majd vesében hidroxilációkat követően képződik
- **Calcitonin (pajzsmirigy C sejtjei)**
  - élettani jelentősége bizonytalan (malignus hipercalcemia)

# Parathormon

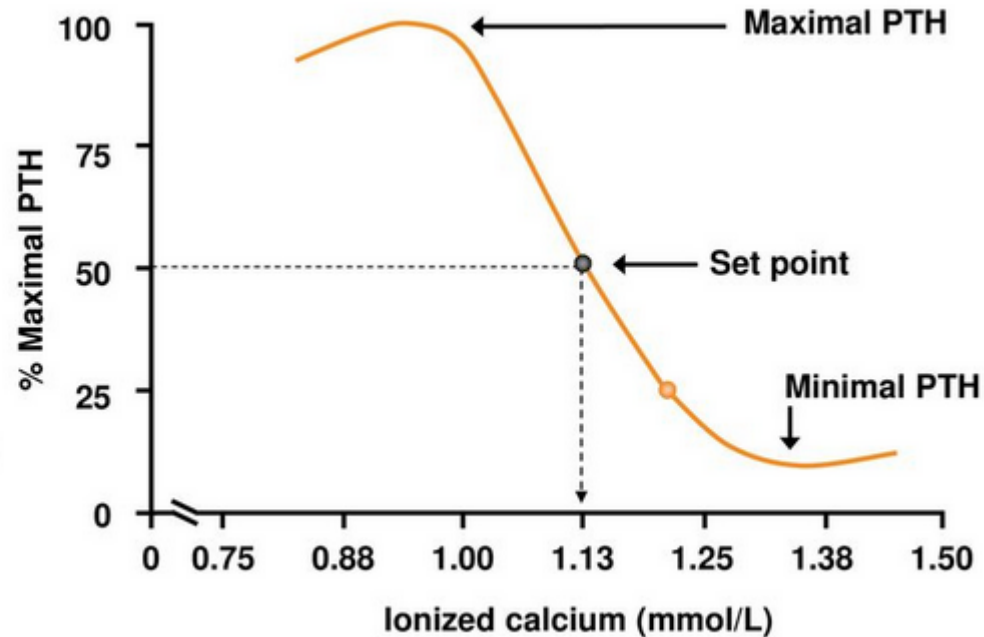
- Polipeptid (84 aminosav)
- Rövid felezési idő
- Biológiailag aktív: N-terminális 34 aminosav fragmens és az intakt PTH
- Vér kalcium szintet emeli
- Vér foszfát szintet csökkenti
- Analitika: hűtött cső!
- Módszertan és referencia tartomány kritikus

# Kalcium-szenzor receptor

- CaSR legfontosabb természetes ligandja az extracelluláris szabad kalciumion

# Parathormon és extracellularis $\text{Ca}^{2+}$

- Small changes in serum calcium have a dramatic effect on PTH levels
- The set point illustrates the sensitivity of the parathyroid glands to serum calcium



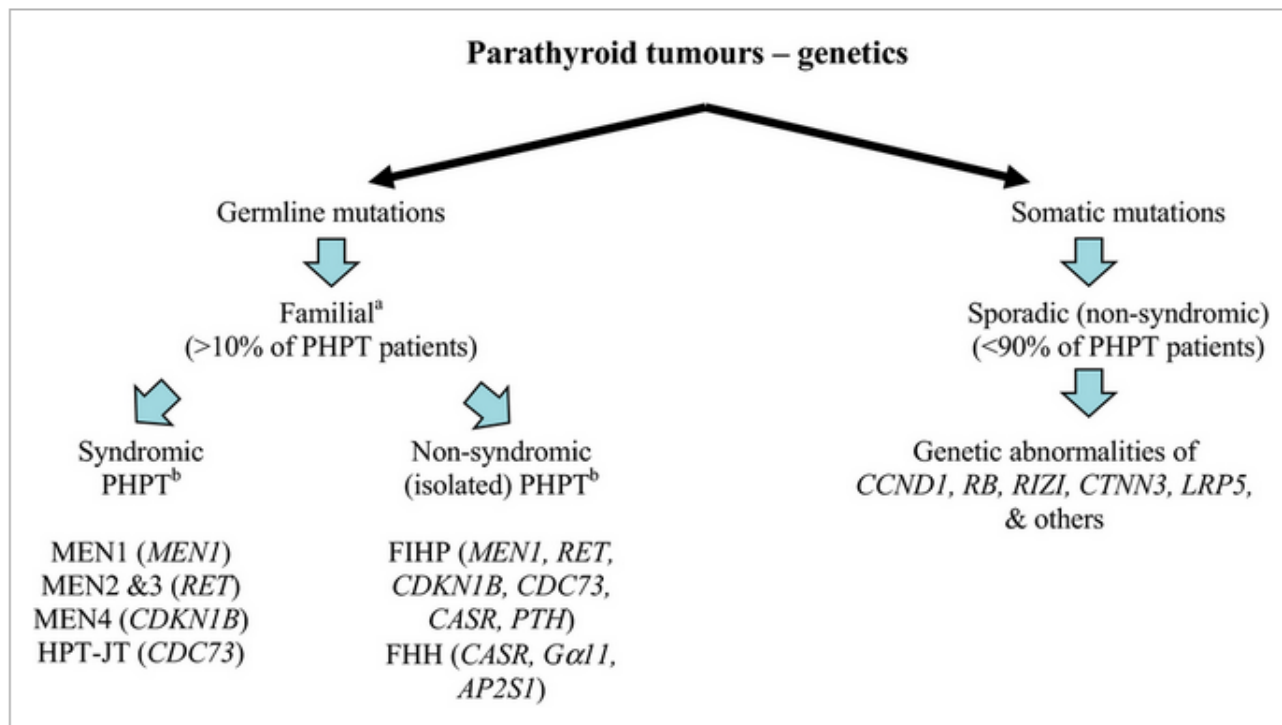
- A PTH gátlás „set-point”-jának azt az extracelluláris  $[\text{Ca}^{2+}]$ -t nevezzük, ami a maximális gátlás felét okozza  
ez 1mM-os extracelluláris  $[\text{Ca}^{2+}]$ -t jelent

# Emelkedett PTH szint okai

- **Hyperparathyreosis**
  - Primer
    - daganatok (tumorszindrómák)
  - Secunder (PTH növekedés a fiziológiás válasz)
  - Tercier (autonom PTH szekréció)

# Hypercalcaemia mellékpajzsmirigy adenómák miatt- örökletes szindrómák

MEN1  
CaSR  
CDC73  
GCM2??



Mutációvizsgálat indikációi:

- (i) PHPT 45 évesnél fiatalabb betegekben
- (ii) Multiglandularis betegség
- (iii) mellékpajzsmirigy carcinoma vagy atipikus szövettani kép
- (iv) Mutációt hordozó egyén egyeneságú rokona
- (v) index beteg, egy vagy két MEN1-hez társult daganatra



# Multiplex endokrin neoplasia 1-es típus (MEN1) szindrómában előforduló endokrin daganatok és ezek becsült penetranciája a 40. életkorig

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| <b>Mellékpajzsmirigy adenoma</b> | 90 % |
|----------------------------------|------|

## **Enteropancreaticus daganat**

|                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|-----|
| Gastrinoma                                               | 40% |
| Insulinoma                                               | 10% |
| Nem hormontermelő daganat                                | 20% |
| Egyéb hormontermelő daganat<br>(VIPoma, somatostatinoma) | 2%  |

## **Előbél carcinoid**

|                                                               |      |
|---------------------------------------------------------------|------|
| Thymus carcinoid                                              | 2%   |
| Bronchus carcinoid                                            | 2%   |
| Gyomor enterochromaffin-szerű sejtekből<br>kiinduló carcinoid | 10 % |

## **Hypophysis daganat**

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| Prolaktinoma                       | 20 %  |
| GH-t és prolaktint-termelő adenoma | 5 %   |
| GH-t termelő adenoma               | 5 %   |
| ACTH-t termelő adenoma             | 2 %   |
| TSH-t termelő adenoma              | ritka |
| Nem hormontermelő adenoma          | 5 %   |

## **Mellékvesekéreg**

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| Primer aldosteronizmus    | ritka |
| Cushing szindróma         | ritka |
| Nem hormontermelő daganat | 25 %  |
| Phaeochromocytoma         | ritka |

## **Nem endokrin daganatok**

|                      |      |
|----------------------|------|
| Lipoma               | 30 % |
| Angiofibroma (arcon) | 85 % |
| Kollagenoma          | 70 % |
| Ependymoma           | 1 %  |

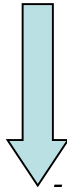
# **MEN1 szindróma: definíció**

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MEN1 szindróma:</b>  | 3 fő komponens közül 2 jelenléte                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Familiáris MEN1:</b> | legalább 1 MEN1 szindrómás családtag +<br>1 vérrokonban a 3 fő komponens közül<br>legalább 1 jelenléte                                                                                                                                                                                              |
| <b>Sporadikus MEN1:</b> | 3 fő komponens közül 2 jelenléte                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>MEN1 gyanú:</b>      | <ul style="list-style-type: none"><li>- multiplex mellékpajzsmirigy adenoma 30 éves kor alatt</li><li>- recidiváló hyperparathyreosis</li><li>- familiáris izolált hyperparathyreosis</li><li>- gastrinoma bármely életkorban</li><li>- multiplex szigetsejtes daganat bármely életkorban</li></ul> |

***MEN1* gén-mutáció szűrés az összes fenti esetben indokolt**

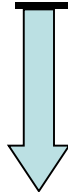
# A MEN1 GENETIKAI JELLEMZŐI

- A betegség *autoszomális dominánsan* öröklődik



*az utódok 50%-ban öröklik a betegséget!*

- a MEN1 **tumorsuppresszor gén** a **11q13** kromoszómarégióban található; összesen 10 exonból, melyből 9 *exon* a kódoló régió;
- *több, mint 400 a MEN1 gént érintő mutációt írtak le a nemzetközi irodalomban; **de** nincs mutációs “hot spot”!*



**Géneltérések a gén egész területén jelentkezhetnek**

# MEN1-hez társuló daganatok különböznek a sporadikus daganatoktól

**Pathomechanizmus:** "two-hit" modell (Knudson)

MEN 1: egyik allél: örökletes mutáció

másik allél: szerzett deléció

Sporadikus: egyik allél: szerzett mutáció

másik allél: szerzett deléció

**Biológiai viselkedés:** **Mellékpajzsmirigy**

MEN1 és sporadikus esetben hasonló, de a recidiva MEN1 daganat esetében gyakoribb

**Gastrinoma**

MEN1 és sporadikus esetben hasonló

**Hypophysis tumor**

MEN1 tumor agresszívabb, mint a sporadikus esetben

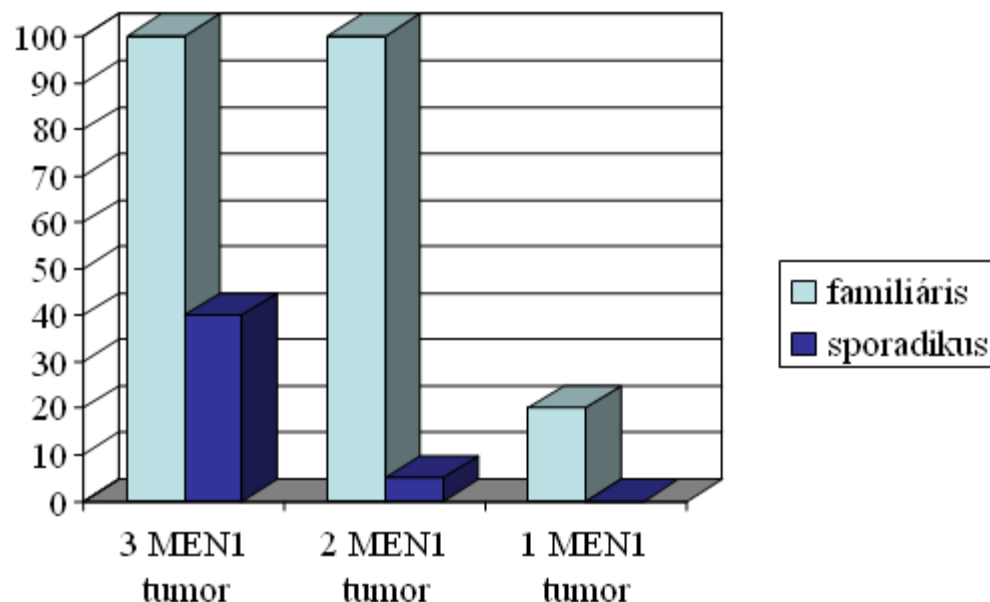
# ***MEN1* gén mutációk előfordulása és a MEN 1-asszociált daganatok száma közötti összefüggés az általunk vizsgált betegekben**

A familiáris esetek mindegyikében azonosítottuk a *MEN1* mutációt (6/6), míg a sporadikus megjelenésű MEN1 szindrómában szenvedőkben ez 23% (3/13) volt.

Nem volt mutációs hotspot

Mellékvesekéreg daganat nem mutatott összefüggést a *MEN1* mutáció megjelenésével

| MEN<br>asszociált<br>tumorok száma | Familiáris |                | Sporadikus |                |
|------------------------------------|------------|----------------|------------|----------------|
|                                    | N          | Mutáció<br>(%) | N          | Mutáció<br>(%) |
| 3                                  | 2          | 2 (100)        | 4          | 2 (50)         |
| 2                                  | 4          | 4 (100)        | 17         | 1 (5)          |
| 1                                  | 5          | 1 (20)         | 1          | 0 (0)          |
| Összesen                           | 11         | 7 (63)         | 22         | 3 (11%)        |



# Hazai betegekben a MEN1

***Dr. Kövesdi Annamária PhD munkája 2016-2018***

Retrospektív tanulmány 2001-2018 között MEN1 vizsgálat betegek

## ***Betegek:***

-189 index beteg és egyenesági rokon

Klinikailag indokolt MEN1 vizsgálat:

-104 független index beteg, akikből 27 különböző *MEN1* mutációt hordozó beteg azonosítottunk.

- A többi eset a fenokópiát mutató eseteket jelenti, aminek aránya 76%-nak mutatkozott

## ***Módszerek:***

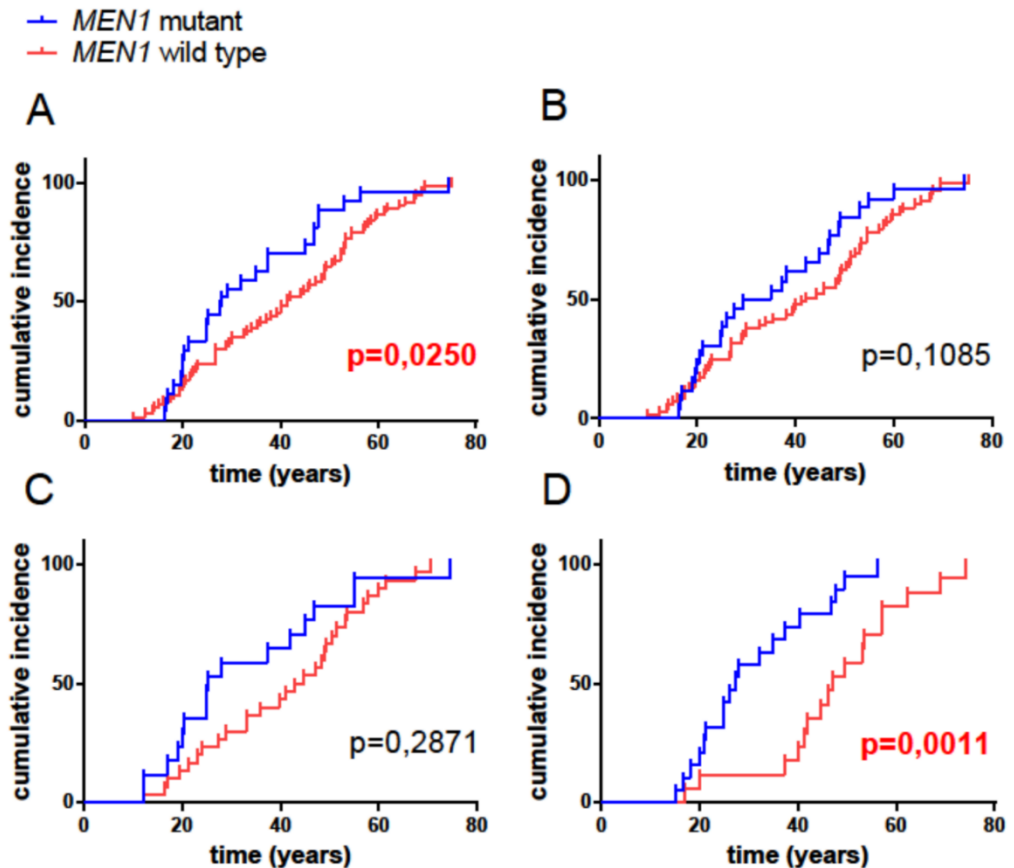
- Sanger-szekvenálás *MEN1* és *CDKN1B* gének
- *MEN1* gén MLPA-analízisét (multiple ligation probe amplification),

# MEN1 manifesztációk előfordulásai hazai beteganyagban

|                                | Mutációt hordozók<br>(n=27) | Mutáció negatív (n=77) | p value          | Pozitív prediktív érték |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------|-------------------------|
| <b>Életkor a MEN1 gyanúkor</b> | 31.3±12.7                   | 40.3±17.3              | <b>0.017</b>     | NA                      |
| <b>PHPT</b>                    | 26 (96.3%)                  | 69 (89.6%)             | 0.266            | 26/95 (27.4%)           |
| <b>rekurrens PHPT</b>          | <b>14 (51.9%)</b>           | <b>7 (9.1%)</b>        | <b>&lt;0.001</b> | <b>14/21 (66.7%)</b>    |
| <b>Életkor a PHPT</b>          | 35.2±15.8                   | 40.9±17.7              | 0.153            | NA                      |
| <b>PHPT 30 év alatt</b>        | 13 (48.2%)                  | 26 (33.8%)             | 0.184            | 13/39 (33.3%)           |
| <b>Hipofízis daganat (HIP)</b> | <b>17 (63.0%)</b>           | <b>30 (39.0%)</b>      | <b>0.031</b>     | <b>17/47 (36.2%)</b>    |
| <b>Életkor a HIP</b>           | 32.9±17.7                   | 40.9±16.2              | 0.123            | NA                      |
| <b>GEP-NET</b>                 | <b>19 (70.4%)</b>           | <b>17 (22.1%)</b>      | <b>&lt;0.001</b> | <b>19/36 (52.8%)</b>    |
| <b>multiplex GEP-NET</b>       | <b>6 (22.2%)</b>            | <b>3 (3.9%)</b>        | <b>0.009</b>     | <b>6/9 (66.7%)</b>      |
| <b>életkor GEP-NET</b>         | 30.9±12.3                   | 47.7±14.9              | <b>&lt;0.001</b> | NA                      |
| <b>GEP-NET 30 év alatt</b>     | <b>11 (40.7%)</b>           | <b>2 (2.6%)</b>        | <b>&lt;0.001</b> | <b>11/13 (84.6%)</b>    |
| <b>PHPT+HIP</b>                | <b>16 (59.3%)</b>           | <b>26 (33.8%)</b>      | <b>0.020</b>     | <b>16/42 (38.1%)</b>    |
| <b>PHPT+GEP-NET</b>            | <b>18 (66.7%)</b>           | <b>11 (14.3%)</b>      | <b>&lt;0.001</b> | <b>18/29 (62.1%)</b>    |
| <b>HIP+GEP-NET</b>             | <b>11 (40.7%)</b>           | <b>5 (6.5%)</b>        | <b>&lt;0.001</b> | <b>11/16 (68.8%)</b>    |
| <b>PHPT+HIP+GEP-NET</b>        | <b>10 (37.0%)</b>           | <b>3 (3.9%)</b>        | <b>&lt;0.001</b> | <b>10/13 (76.9%)</b>    |

# Életkor-függő penetrancia

- A) a mutáció-analízis indikációjának kialakulása
- B) PHPT kialakulása
- C) PA kialakulása
- D) GEP-NET kialakulása





# Sporadikus mellékpajzsmirigy daganatokban a MEN1 szerepe

## Kérdések:

- Szomatikus *MEN1* mutációk szerepe
- *MEN1* és *MEN1* 3'UTR-t célzó mikroRNS szerepe

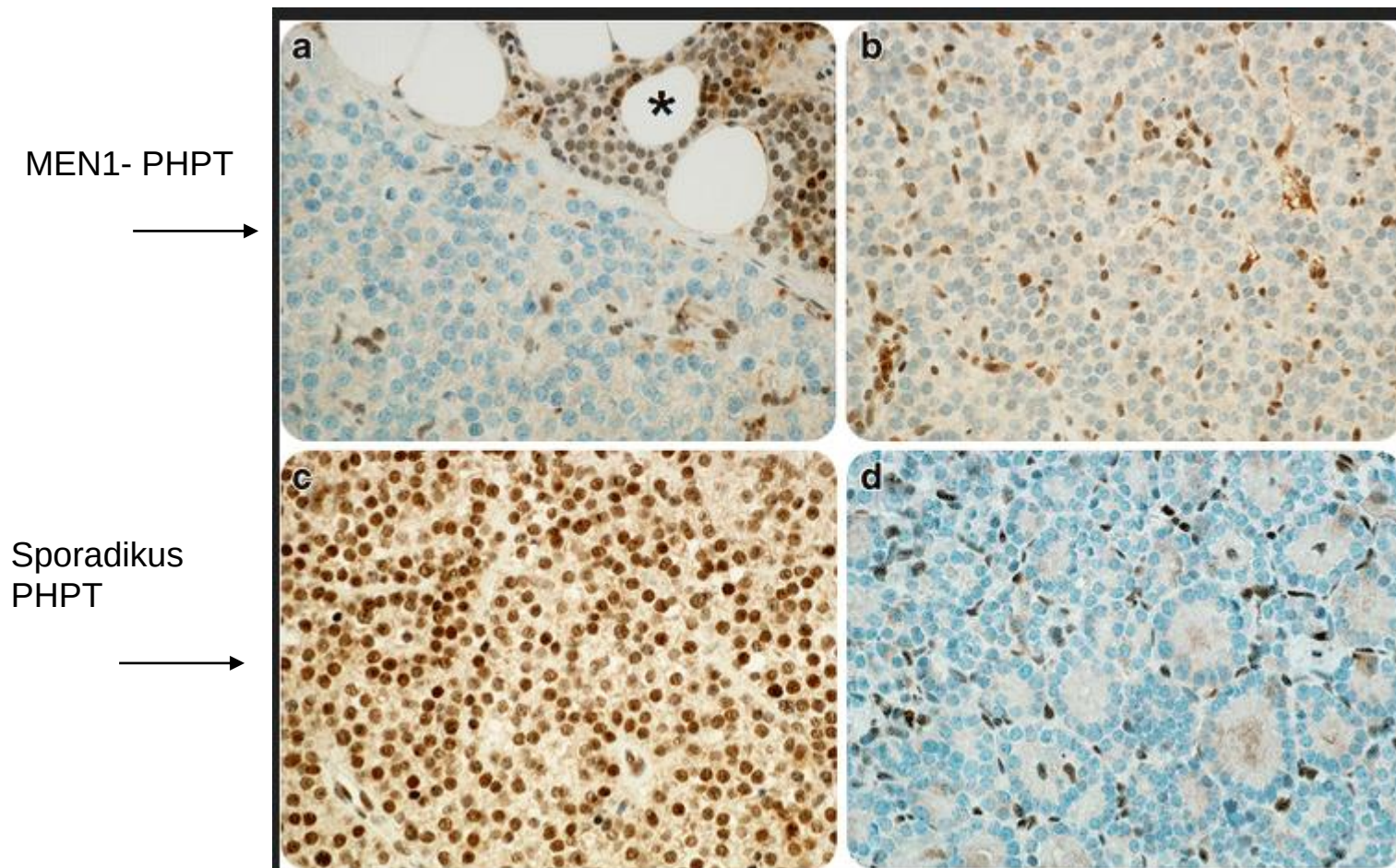
## Módszerek

- Szövetminták

Betegek:

- 14 MEN1 szindrómás és 40 sporadikus mellékpajzsmirigy szövet
- Molekuláris és immunhisztokémiai módszerek
  - *MEN1* Sanger szekvenálás szövetből
  - *menin* immunhisztokémia
  - miR-24, miR-28 expresszió qRT-PCR

# Menin expresszió immunhisztokémiai festéssel PHPT-ban

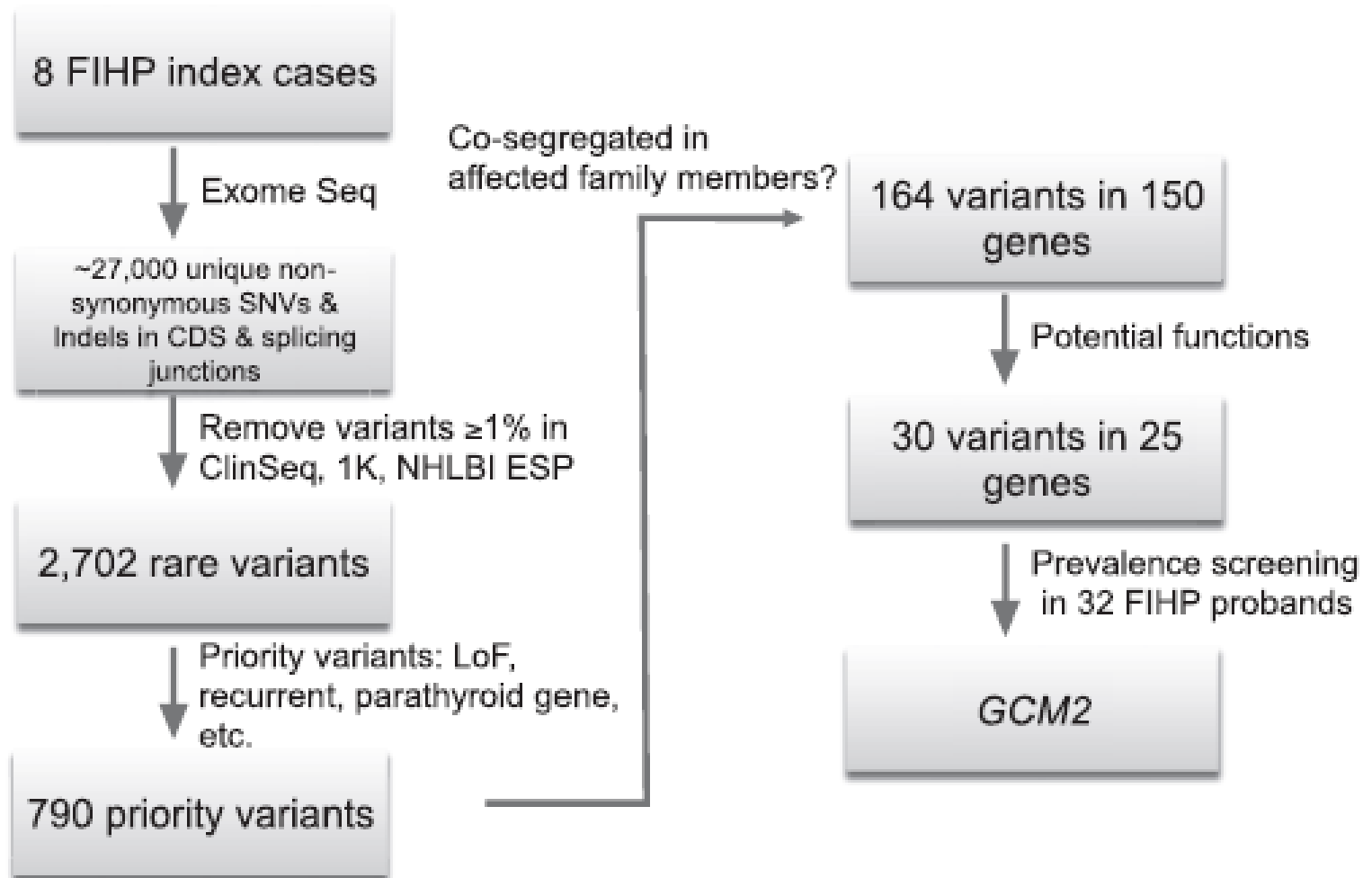


# MEN1 és sporadikus mellékpajzsmirigy daganatok jellegzetességei

|                           | <b>MEN1-asszociált</b> | <b>Sporadikus PHPT</b> | <b><i>p</i> érték</b> |
|---------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| <i>N</i>                  | 16                     | 40                     |                       |
| Nem(nők, %)               | 81.3%                  | 82.5%                  | 1.000                 |
| <b>Életkor (év)</b>       | <b>34.9 ± 3.58</b>     | <b>53.8 ± 2.44</b>     | <b>&lt;0.001</b>      |
| Legnagyobb átmérő (mm)    | 16.7 ± 2.0             | 20.6 ± 1.51            | 0.149                 |
| Mitosis (/10 HPF)         | 0.0 ± 0.0              | 0.0 ± 0.0              | n.a.                  |
| Ki67 index (%)            | 0.5 ± 0.3              | 0.3 ± 0.1              | 0.358                 |
| Menin (cytoplasm)         | 0.69 ± 0.15            | 0.60 ± 0.09            | 0.620                 |
| <b>Menin (Magi)</b>       | <b>0.0 ± 0.0</b>       | <b>1.6 ± 0.2</b>       | <b>&lt;0.001</b>      |
| PTH (pg/ml)               | 131 ± 13.7             | 254 ± 57               | 0.258                 |
| Ca <sup>2+</sup> (mmol/l) | 2.79 ± 0.06            | 2.83 ± 0.06            | 0.708                 |

# Új gén felfedezése familiáris mellékpajzsmirigy daganatokban

## Stratégia



# Új gén azonosítása familiáris mellékpajzsmirigy daganatokban

---

## GCM2

### GCM2:

- mellékpajzsmirigy szövetre specifikus transzkripció faktor
- hiánya mellékpajzsmirigy-hiányt okoz
- Stop, vagy kereteltolódással járó mutációit izolált hypoparathyreosisban mutatták ki

Ritka, **funkció-nyeréssel járó variánsok** familiáris hyperparathyreosisban:

- 40 vizsgált esetből 8-ban (20%) igazoltak mutációt  
[c.943A>G (p.Asn315Asp), c.1181A>C (p.Tyr394Ser)  
c.[751C>G; 1136T>A] (p.[Gln251Glu; Leu379Gln])

# CDC73 mutációhoz társult mellékpajzsmirigy daganat

-hyperparathyreosis-állkapocstumor szindróma (HPT-JT)

-15%-ukban mellékpajzsmirigy carcinoma

| Eset | Nem | Életkor | Primer tumor<br>(diagnóziskor az életkor)                                                                       | Egyéb tumor                      | PHPT | JT | Recidiva/<br>Áttét                           | Egyéb                                                                           | HPRT2<br>génmutáció | Családi<br>előfordulá<br>s               |
|------|-----|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------|----|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|
| A    | nő  | 44      | maxilla fibrosus dysplasia (20), mellékpajzsmirigy carcinoma (34)                                               | kétoldali vese-cysta, myoma uter | +    | +  | Mellék-pajzsmirigy carcinoma áttétje tüdőben | terhességi hypertonia, hypertónia, vesekövesség, cholelithiasis, splenomegalia, | c.1298insCA         | PHPT, JT nem ismert                      |
| B    | nő  | 57      | mandibula osteoclastoma (52), mellékpajzsmirigy adenoma (???)                                                   | -                                | +    | +  | n.a.                                         | osteoporosis                                                                    | -                   | n.a.                                     |
| C    | nő  | 46      | maxilla nem-osszifrikáló fibroma (23), mandibula fibrosus dysplasia (23), kettős mellékpajzsmirigy adenoma (38) | myomatosis uteri (20)            | +    | +  | visszatérő állcsonti daganat                 | gyermekkortól asthma bronchiale, méhnyak polypus, vesekövesség                  | c.85G>T (Glu28Stop) | anya súlyos aszthmás, daganat nem ismert |
| D    | nő  | 30      | mellékpajzs-mirigy carcinoma (30)                                                                               | -                                | +    | -  | n.a.                                         | háti kyphosis, IV stádiumú vesebetegség,                                        | -                   | hypertonia                               |

# CDC73 mutációt hordozók klinikai jellegzetességei

|                                       | Pathogenic CDC73 variant | No pathogenic CDC73 variant | P value | Yield |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------|-------|
|                                       | n=11                     | n=78                        |         | 12.4% |
| Age mean $\pm$ SD (years)             | 32.3 $\pm$ 14.6          | 42.6 $\pm$ 18               | 0.068   |       |
| Range (years)                         | 13-54                    | 10-81                       |         |       |
| Sex, male (n, %)                      | 10 (91)                  | 32 (41)                     | 0.002   |       |
| (suspect) HPT-JT syndrome (n, %)      | 3 (27)                   | 15 (19)                     |         | 16.7% |
| Familial isolated pHPT (n, %)         | 5* (45)                  | 14 (18)                     |         | 26.3% |
| Sporadic parathyroid carcinoma (n, %) | 2 (18)                   | 9 (12)                      |         | 18.0% |
| Sporadic parathyroid adenoma (n, %)   | 1 (9)                    | 40 (51)                     |         | 2.4%  |
| Familial pHPT (n, %)                  | 8 (73)                   | 19 (24)                     | 0.003   |       |
| Recurrent pHPT or multiple PA         | 0                        | 12                          | 0.162   |       |

# CDC73 mutációt hordozók klinikai jellegzetességei

| ID             | Sex | Tumours observed (age at detection, years) | Family history         | Phenotype               | Germline CDC73 variant               | Tested relatives | Non-index carriers (sympt.) | Not tested sympt. relatives |
|----------------|-----|--------------------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| A              | M   | PA (54)                                    | pHPT                   | FIHP                    | c.226C>T, p.(Arg76*)                 | 6                | 2 (1)                       | 2                           |
| B              | M   | PC (54), RCC (57)                          | Negative               | sPC                     | c.544dup, p.(Ile182Asnfs*11)         | 3                | 1 (0)                       | 0                           |
| C              | F   | PA (17)                                    | pHPT                   | FIHP                    | c.358C>T, p.(Arg120*)                | 1                | 1 (1)                       | 1                           |
| D <sup>§</sup> | M   | PA (34)                                    | pHPT, Renal cysts      | Suspect HPT-JT syndrome | c.687_688delAG, p.(Arg229Serfs*37)   | 37               | 24 (14)                     | 2                           |
| E              | M   | Jaw (15), PA (22)                          | pHPT, Wilms tumour     | HPT-JT syndrome         | c.3_15dup, p.(Ser6Glyfs*5)           | 3                | 3 (3)                       | 0                           |
| F              | M   | PA (13)                                    | Negative               | sPA                     | Whole gene deletion                  | 4                | 2 (0)                       | 0                           |
| G              | M   | PC (45)                                    | pHPT                   | FIHP                    | Whole gene deletion                  | 9                | 4 (2)                       | 0                           |
| H              | M   | Wilms tumour (8), PA (33)                  | pHPT, uterine fibroids | FIHP                    | c.3_15dup, p.(Ser6Glyfs*5)           | 3                | 1 (1)                       | 0                           |
| I              | M   | PC (18)                                    | Negative               | sPC                     | Exon 1 deletion                      | 0                |                             | 0                           |
| J              | M   | PA (40)                                    | pHPT                   | FIHP                    | Exon 1 deletion                      | 2                | 1 (1)                       | 1                           |
| K              | M   | PA (25)                                    | pHPT                   | FIHP                    | c.685_688delAGAG, p.(Arg229Tyrfs*27) | 0                |                             | 2                           |
| L              | M   | PA (40)                                    | pHPT, jaw              | HPT-JT syndrome         | c.760C>T, p.(Gln254*)                | 8                | 4 (1)                       | 0                           |





# A Multiplex endokrin neoplasia 2-es típus (MEN2) szindróma alcsoportjai

---

| Alcsoport                                      | Klinikai manifesztációk                                                                                                               |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MEN2A</b>                                   | Medulláris pajzsmirigy carcinoma<br>Phaeochromocytoma<br>Hyperparathyreosis<br>(mellékpajzsmirigy adenoma) 25%                        |
| <b>FMTC</b>                                    | Medulláris pajzsmirigy carcinoma                                                                                                      |
| <b>FMTC vagy MEN2A + Hirschsprung</b>          |                                                                                                                                       |
| <b>FMTC vagy MEN2A + Hirschsprung betegség</b> |                                                                                                                                       |
| <b>FMTC + cutan lichen amyloidosis</b>         | FMTC + viszkető bőrleváltozások a háton                                                                                               |
| <b>MEN2B</b>                                   | Medulláris pajzsmirigy carcinoma<br>Phaeochromocytoma<br>Nyálkakártya neuromák<br>Intestinális ganglioneuromatosis<br>Marfanoid alkat |

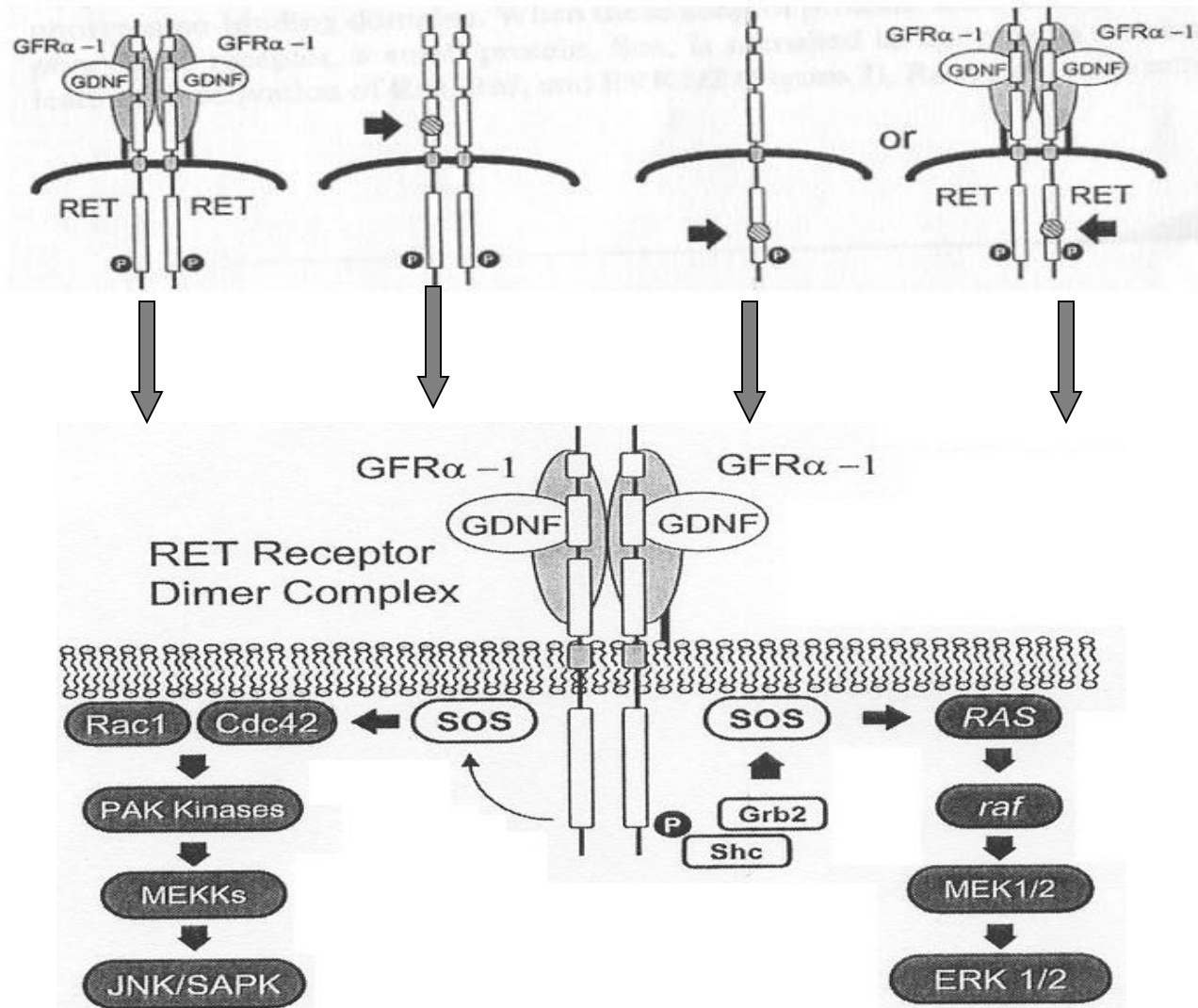
---

# A RET receptor szerkezete és működése, normális illetve génmutációk esetén

Normális RET

634-es mutáció

918-as mutáció RET



# A kalcium hibás érzékelésén alapuló örökletes és szerzett betegségeket

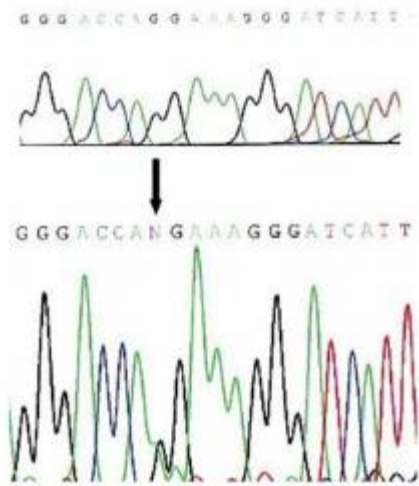
|                   | A kalciumérzékelést gyengíti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | A kalciumérzékelést fokozza                                                                                                                               |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Öröklött tényezők | <u>CaSR gén inaktiváló mutációk</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Familiáris hypokalcemiás hyperkalcaemia</li><li>Újszülöttkori súlyos hyperparathyreosis</li><li>Újszülöttkori hyperparathyreosis</li></ul> <u>CaSR gén polimorfizmusok</u> <ul style="list-style-type: none"><li>SRQ / ARE genotípus a 986, 990, 1011. aminosavak</li></ul> | <u>CaSR gén aktiváló mutációk</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Autoszomális domináns hypokalcaemia</li><li>V. típusú Bartter-szindróma</li></ul> |
| Szerzett kórképek | <u>Mellékpajzsmirigy hyperplázia vagy adenoma</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Primer hyperparathyreosis</li><li>Szekunder hyperparathyreosis</li></ul> <u>Autoimmun kórképek</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Inaktiváló CaSR autoantitestek</li></ul>                                                                             | <u>Autoimmun kórképek</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Aktiváló CaSR autoantitestek</li></ul>                                                    |

# **CaSR gén inaktiváló mutációi által okozott kórképek**

---

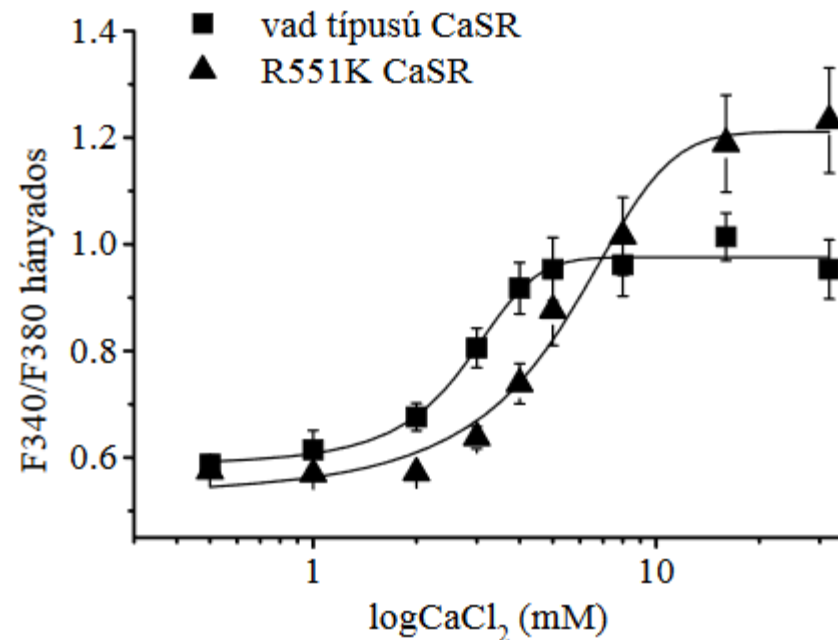
- heterozigóta formában a rendszerint tünetmentes familiáris hypokalciuriás hyperkalcaemiát (FHH; OMIM: 14598)
- homozigóta formában újszülöttkori súlyos hyperparathyreosis (NSHPT; OMIM: 239200) (gén dózis hatás)
- Az inaktiváló hatás a PTH szekréció „set-point”-jának jobbra (magasabb szérum kalcium koncentráció felé) tolódását jelenti.

# A CaSR génhiba a genetikai eltérés mechanizmusa



CaSR gén 6-os exonjának szekvencia részlete

A normális nukleotid szekvencia részlet (felül) és az R551K heterozygota mutáció (alul)



# Hazai CaSR géneltérést hordozók jellemzői

|              | Nem | Életkor<br>* | Szérum<br>Ca<br>(mmol/l) | CCCR  | Szérum<br>PTH<br>(pg/ml) | Szérum<br>OC<br>(ng/ml) | Szérum<br>$\beta$ -CL<br>(pg/ml) | Ágyéki<br>gerinc<br>z-score | Combnyak<br>z-score | Radius<br>distalis 1/3<br>z-score | CaSR gén mutáció<br>analízis<br>Polimorfizmus | Mutáció               |
|--------------|-----|--------------|--------------------------|-------|--------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|
| I.           | Nő  | 59 év        | 2.60                     | NA    | NA                       | NA                      | NA                               | 0.50                        | 1.10                | NA                                | Q1011E<br>heterozygota                        | Negatív               |
| II.          | Ffi | 4 év         | 3.30                     | 0.001 | 43.5                     | NA                      | NA                               | NA                          | NA                  | NA                                | Negatív                                       | C582Y<br>heterozygota |
| II.<br>anyja | Nő  | 27 év        | 3.30                     | 0.002 | 58                       | 41.5                    | 240                              | -2.05                       | -2.4                | -2.16                             | Negatív                                       | C582Y<br>heterozygota |
| III.         | Nő  | 54 év        | 2.79                     | 0.012 | 75                       | 24.1                    | 360                              | 0.24                        | 1.45                | -0.73                             | Negatív                                       | Negatív.              |
| IV.          | Nő  | 26 év        | 2.84                     | 0.004 | 34.1                     | 28.7                    | 330                              | 1.32                        | 0.88                | -0.6                              | Negatív                                       | P55L<br>heterozygota  |
| IV.<br>apja  | Ffi | 57 év        | 2.72                     | 0.010 | 40.9                     | 30.5                    | 430                              | -1.19                       | -1.39               | -0.23                             | Negatív                                       | P55L<br>heterozygota  |
| V.           | Nő  | 4 év         | 2.90                     | 0.003 | 55                       | NA                      | NA                               | NA                          | NA                  | NA                                | Negatív                                       | Negatív               |
| VI.          | Nő  | 63 év        | 2.65                     | 0.012 | 124                      | 31.4                    | 780                              | -0.30                       | 0.65                | NA                                | R990G<br>heterozygota                         | Negatív               |
| VII.         | Nő  | 58 év        | 2.62                     | 0.008 | 40.1                     | 17.7                    | 210                              | -1.24                       | 1.24                | 0.81                              | Negatív                                       | Negatív               |
| VIII.        | Ffi | 19 év        | 2.73                     | 0.004 | 112.5                    | NA                      | NA                               | 0.44                        | NA                  | NA                                | Negatív                                       | Negatív               |



# Újszülöttkori hyperparathyreosisban szenvedő beteg és vérrokonainak laboratóriumi leletei

|             | Életkor   | Szérum Ca<br>(mmol/l) | Szérum P<br>(mmol/l) | PTH<br>(pg/ml)  | ALP<br>(U/l)     |
|-------------|-----------|-----------------------|----------------------|-----------------|------------------|
| Index beteg | 18 nap    | 3.10 (2.25 - 2.75)    | 1.1 (1.55 - 2.65)    | 48.30 (11 - 64) | 2372 (300 - 850) |
|             | 24 nap    | 3.00 (2.25 - 2.75)    | 0.84 (1.55 - 2.65)   | NA              | NA               |
|             | 8 hónap   | 2.70 (2.25 - 2.75)    | 1.28 (1.55 - 2.65)   | NA              | NA               |
|             | 6 év      | 3.14 (2.15 - 2.60)    | 0.88 (0.80 - 1.62)   | 23.70 (11 - 64) | 1046 (220 - 650) |
|             | 7 9/12 év | 3.40 (2.15 - 2.60)    | 0.94 (0.80 - 1.62)   | NA              | NA               |
|             | 10 év     | 3.31 (2.15 - 2.60)    | 1.17 (0.80 - 1.62)   | 62.50 (11 - 64) | 1164 (140 - 700) |
| Nővér       | 9 év      | 2.42 (2.15 - 2.60)    | 1.60 (0.80 - 1.62)   | 83.10 (11 - 64) | 574 (140 - 700)  |
| Apa         | 36 év     | 2.48 (2.10 – 2.55)    | 1.15 (0.90 - 1.45)   | 52.60 (11 - 64) | 190 (100 - 270)  |
| Anya        | 32 év     | 2.40 (2.10 – 2.55)    | 1.05 (0.90 - 1.45)   | 55.90 (11 - 64) | 127 (100 - 270)  |



# Újszülöttkori hyperparathyreosisban szenvedő beteg csonteltérései



# Malignus hypercalcemia

1. csont metastasis - direkt calcium kioldódás a csontból
2. parathyroid hormon related peptid (PTHrP) túltermelődése miatt
3. osteoclast aktiváló citokinek interleukin-1, TNF vagy prosztaglandinok

# Szekunder hyperparathyreosis

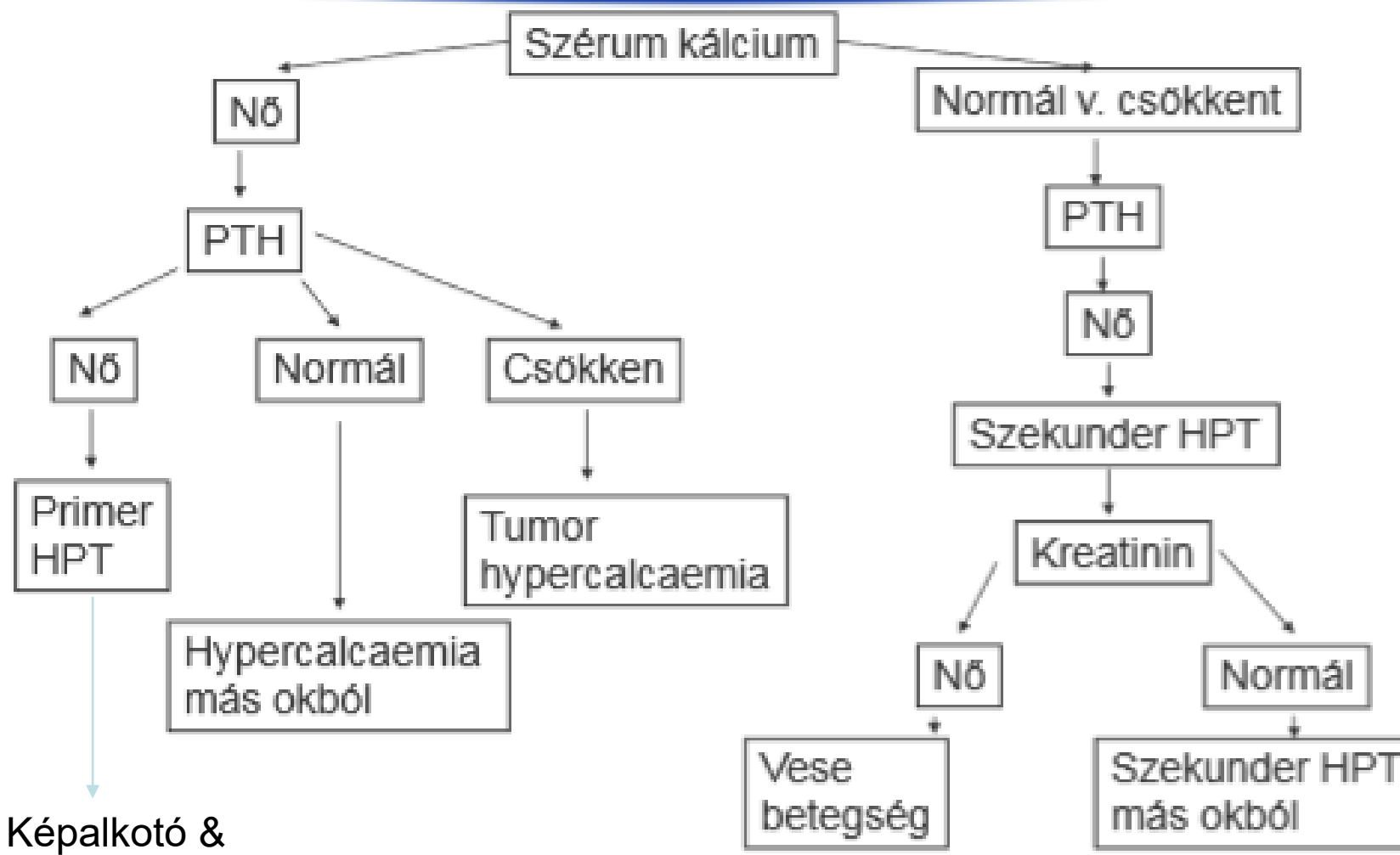
## **Osteomalaciával vagy rachitissel**

- a. Csökkent Ca és D vitamin felvétel ill. abszorpció Ca és D vitamin hiányos táplálkozás,
  - Steatorrhoea és egyéb malabsorptio
- b. Az aktiv D vitamin képződés gátlása
  - Krónikus vesekárosodás
  - Krónikus májbetegség alpha hydroxylatio hiánya
- c. A D vitamin fokozott inaktivációja anticonvulsiv therapia
- d. 25 hidroxilázt transportáló fehérje hiánya
- e. D vitamin receptor defektus

## **Osteomalacia és rachitis nélkül**

- a. acut pancreatitis
- b. neonatalis hypocalcaemia

# Laboratóriumi kivizsgálás



Képkalkotó &  
Genetika

