

العنوان:	قصور الغدد جارات الدرق عند الاطفال
المؤلف الرئيسي:	عبدالله، خزام حسن
مؤلفين آخرين:	شعبان، فيصل(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2004
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 80
رقم MD:	575195
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	طب الاطفال، الغدد
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/575195

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

قصور الغدد جارات الدرق عند الأطفال
Hypoparathyroidism in children

بحث علمي أعدد نيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال

أعد في قسم الأطفال

بإشراف الأستاذ الدكتور
فيصل شعبان

برئاسة الأستاذ الدكتور
عصام أنجق

إعداد الدكتورة
خُزام حسن عبد الله

2004

الإهداء

إلى من شق صخر العمر شقاً
إلى من فضله بعد الإله
إلى من ليس تكفيني حياتي
طريقاً كي نسير بلا عناء
ورسل الخير في فصل العطاء
لأجزيه بعربون الوفاء

أبي حفظه الله

إلى من كانت السلوى لقلبي
إلى من علمتني الخير طفلاً
إلى من تبقى فانوساً مضيئاً
إلى من وجهت للتور دربي
فصار الخير مغروساً بقلبي
لأخلاقِي وإخلاصي وحي

أمي أطال الله عمرها

إلى من شاطروني كل عيشي
إلى من جبههم يجرى خاللي
إلى من زينوا بستان عمري
وكانوا سلوتي وعيبروحي
إلى من ضحكهم يبري جروحي
كما الأزهار في روض صبوح

إخوتي: حسان، لبنى، ميس، محمود

إلى الثنائي الرائع الذي يعيش حياته بطريقته الخاصة والمميزة . .
أهدي خالص حبي وتقديري مع رسالة تخرجي . . شكراً . .

حسان ونسرين

قمران هما أم زهرتان:

تملأن الفضاء نورا وسكن، أن تعبقان عطرا وشذى . .

بل هما قلبان صغيران ينبضان بالفرح والطفولة . .

أهديهما صفحات رسالة تخرجي ليضمها إلى مجموعة ألعابهما الكثيرة . .

سأكون معهما حتى يكبران وسأشاق لهما كثيرا . .

براء وتيم شلهوب

وأفضل منهم قد لا الأقي

بطيبة قلبهم هم في وفاق

تفخر فيهم بعد الفراق

أصدقائي

بصحبتهم قضيت جميل وقت

لكل طبعه هذا أكيد

جميل أن ترى يوماً رفاقاً

لذكرة تتعش روحى ويخفق قلبي حتى يطير ويصل إلى عالمه . .

فألقاه دون أن أراه وأشعر بوجوده وهو بعيد . .

له إهدائي الأول . .

حيان الغالي

خزام

شكر

في نهاية المطاف لا بد من كلمة شكر لكل ذي فضل . .

أتوجه بالشكر الجزيل . .

للأستاذ الدكتور
فيصل شعبان

الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث . .

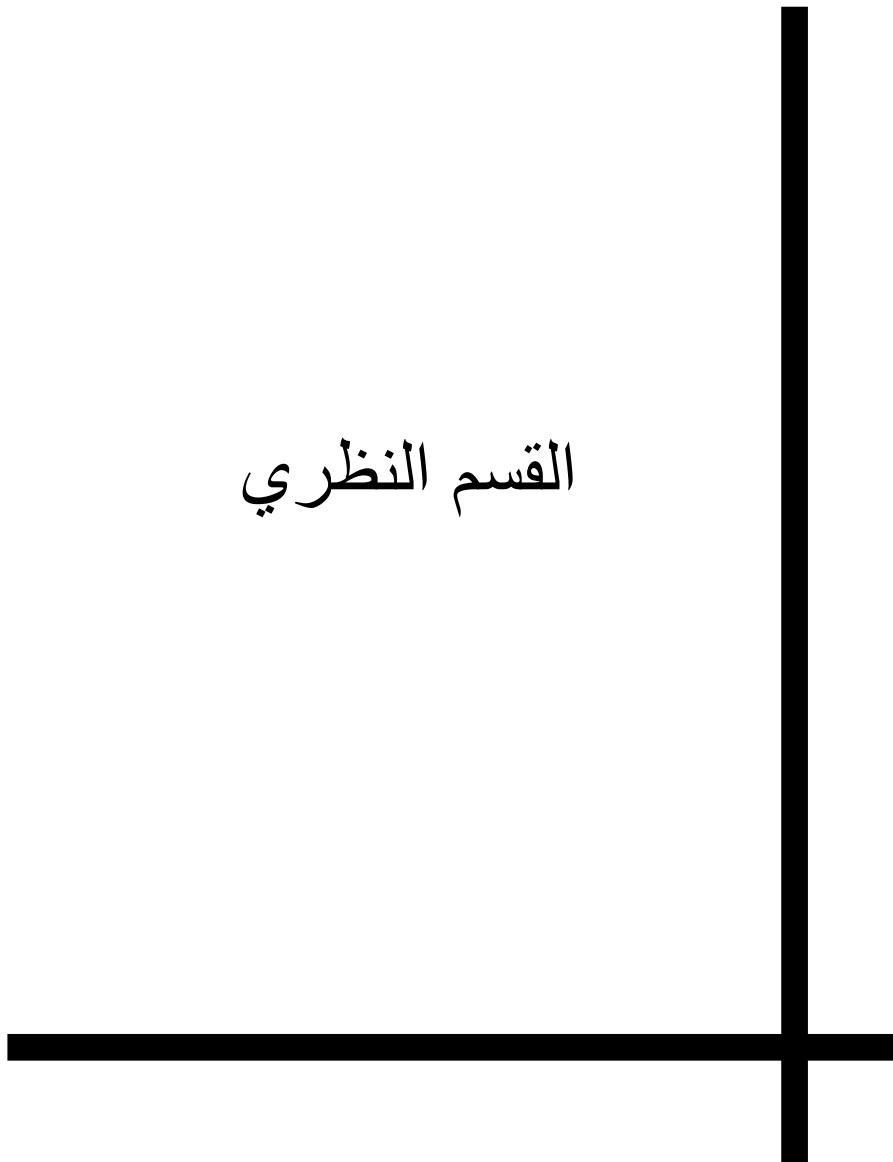
وللأستاذ الدكتور برنار خازم، والدكتورة ديانا الأسمر لتفضلهما بمناقشته . .

كما أشكر جميل العاملين في مشفى الأطفال من أطباء مشرفين ومقيمين وموظفين وأخص من ساعدني

في إعداد هذا البحث . .

خزام

القسم النظري



مخطط الدراسة النظرية

- لمحة جنينية عن الغدد جارات الدرق.
- لمحة تشريحية عن الغدد جارات الدرق.
- لمحة نسيجية عن الغدد جارات الدرق.
- وظيفة الغدد جارات الدرق.
- الهرمون جارات الدرق PTH:
- الإنشاء الحيوي لـ PTH.
- إفراز الـ PTH.
- الاستقلاب المحيطي لـ PTH.
- أدواره الفيزيولوجية.
- الأساس الجزيئي لتأثير الـ PTH.
- طرق المعايرة.
- لمحة عن الببتيد المتعلق بهرمون جارات الدرق.
- قصور جارات الدرق:
- التعريف.
- التصنيف (الأنماط وآلياتها الإمبراضية).
- التظاهرات السريرية.
- التبدلات المخبرية.
- التبدلات الشعاعية.
- المعالجة.
- المتابعة.
- الإنذار.

التطور الجنيني للغدد جارات الدرق:

إن تطور الغدد جارات الدرق ذو ارتباط وثيق مع تطور الغدة الدرقية والتيموس Thymus حيث تشتق هذه الأعضاء الثلاث من المعي البلعومي. تنشأ الغدد جارات الدرق من الأنصاف الظهرية لأزواج الجيوب البلعومية حيث يؤدي الجيب الثالث إلى تشكل التيموس والغدد جارات الدرق السفلية ويؤدي الجيب الرابع إلى تشكل الغدد جارات الدرق العلوية وفي الأسبوع الخامس للحياة الجنينية يهاجر التيموس باتجاه الأسفل ساحباً معه الغدد جارات الدرق السفلية بينما تبقى العلوية ساكنة خلال التطور الجنيني وتتخذ موقعها في القطب العلوي للغدة الدرقية. لمحة تشريحية عن الغدد جارات الدرق:

تتوضع الغدد جارات الدرق على الوجه الخلفي للفصوص الجانبية للدرق ولها توضع شاذة عديدة، هناك عادة أربع غدد: اثنتان علويتان واثنتان سفليتان وتحاط كل غدة بمحفظة من النسيج الضام وتأتي التروية الدموية من شرايين الدرق السفلية بشكل أساسي وتدخل الأوردة الصادرة عن جارات الدرق إلى أوردة الدرق أما التعصيب فهو ضئيل جداً والأعصاب الموجودة هي أعصاب محرّكة وعائية.

لمحة نسيجية عن الغدد جارات الدرق:

هناك نوعان من الخلايا في الغدد جارات الدرق هما:

1- الخلايا الرئيسية Chief Cells: وهي الخلايا السائدة والمسؤولة عن اصطناع وإفراز هرمون جارات الدرق parathyroid hormone (PTH).

2- الخلايا الحمضية Oxyphil Cells: وهي لا تملك أية وظيفة ولا تظهر حتى وقت البلوغ وتزداد في العدد مع تقدم العمر. وظيفة الغدد جارات الدرق:

تفرز هرمون جارات الدرق وهو الهرمون الببتيدي الذي ينظم مستوى الكالسيوم الشاردي في الدم وفي السائل خارج الخلوي. يرتبط PTH مع مستقبلاته على سطح الخلية في العظام والكلية مرضاً استجابة تتمثل في زيادة كالسيوم الدم وزيادة تشكيل 1-25 دي هيدروكسي الفيتامين د الذي بدوره يقوم بزيادة امتصاص الكالسيوم في الأمعاء إضافة إلى تفعيل حركة الكالسيوم إلى الدم من العظام والكلية وإن ارتفاع كل من الكالسيوم و1-25 دي هيدروكسي الفيتامين د في المصل يسبب تلقياً راجعاً سلبياً على الغدد جارات الدرق لإنفاص إفراز PTH.

الإنشاء الحيوي لهرمون جارات الدرق PTH:

PTH هو عديد ببتيد يتألف من 84 حمضاً أمينياً ووزنه الجزيئي 9500 دالتون، يتركب بشكل طبيعة أكبر هي ما قبل طبيعة هرمون جارات الدرق (Pre-Pro-PTH) المؤلفة من 115 حمضاً أمينياً تتألف متوالية Pre من 25 حمضاً أمينياً ودورها هو توجيه بروتين PTH باتجاه طريق الإفراز حيث أنه خلال عبور الشبكة الهيولية الباطنة تنشط متوالية الـ Pre وتندرك بسرعة

وتتوضح أهمية هذه المتواليات في الإفراز الطبيعي لـ PTH في مجموعة قصور جارات الدرق الوراثي في العائلات التي تحمل طفرة في متواليات Pre (3). أما متواليات Pro فقد يكون لها دور مساعد لمتواليات Pre في تأكيد حدوث الانشطار الدقيق للطبيعة (34).

بعد الانشطار يتركز PTH (1-84) في الحبيبات الإفرازية وإن تواجد البروتين مع PTH في هذه الحبيبات قد يشرح سبب كون PTH المفرز من الغدد جارات الدرق يتألف من PTH (1-84) وأجزاء ذات نهاية كربوكسيلية، في حين لا توجد أجزاء ذات نهاية أمينية (10).
إفراز هرمون جارات الدرق:

بالرغم من أن الكاتيكولامينات، المغنيزيوم، البروستاغلاندين، الستيروئيدات... بإمكانها التأثير على إفراز PTH فإن المنظم الأساسي لإفراز PTH هو تركيز الكالسيوم الشاردي في الدم. تستجيب الغدد جارات الدرق لكل من القيمة المطلقة للكالسيوم الدم ولنسبة الانخفاض في مستويات الكالسيوم ولسرعة هذا الانخفاض بحيث يرتفع PTH أكثر خلال الهبوط الحاد للكالسيوم مقارنة مع ارتفاعه خلال الهبوط التدريجي (5).

ويتم تنظيم مستويات PTH الدموية بالآليات التالية:

1- ينظم الكالسيوم عملية الاصطناع الحيوي لـ PTH حيث أن نقص الكالسيوم الحاد يقود خلال ساعة إلى زيادة الحمض الريبي النووي الرسول RNA m الخاص بـ PTH وبشكل معاكس فإن فرط الكالسيوم لا يسبب أو أنه يسبب تبدلات طفيفة في PTH (RNAm) وهكذا فإنه في الظروف الطبيعية تكون عملية تثبيط اصطناع وإفراز PTH عظمى بواسطة الكالسيوم، وإن الغدد جارات الدرق مصممة للاستجابة لهبوط الكالسيوم أكثر من الاستجابة لارتفاعه ويتم ذلك عبر المستقبلات الحساسة للكالسيوم المتوضعة على سطح الغدد جارات الدرق وهي من عائلة المستقبلات المرتبطة مع البروتين G (24).

2- يحرض ارتفاع الفوسفور إفراز PTH بشكل مباشر وغير مباشر عبر إنقاصه لمستوى كالسيوم الدم ومستوى الفيتامين د الفعال وأيضاً بشكل مباشر وبشكل مستقل عن تأثير على الكالسيوم والفيتامين د الفعال لكن هذا التأثير المباشر للفوسفور يكون هاماً فقط عندما تكون مستوياته مرتفعة جداً أو منخفضة جداً، لكن ارتفاع إفراز PTH استجابة لارتفاع الفوسفور يحصل متأخراً وعبر تأثيره على PTH (RNA m) (28).

3- لا يؤثر الشكل الفعال من الفيتامين د بشكل مباشر على إفراز PTH لكنه يثبط انتساح جينية PTH (المتوضعة على الذراع القصير للصبغي 11) وهذا التثبيط لا يحصل عندما يتم تقديمه للحيوانات ناقصة الكالسيوم، وهذا قد يفسر بأن نقص الكالسيوم يقود إلى تناقص مستقبلات الفيتامين د في الغدد جارات الدرق (5).

الاستقلاب المحيطي لهرمون جارات الدرق:

ينشط PTH الكلي في منطقة تقع بين الحمض الأميني 34 و37 إلى شدة أصغر ويتم ذلك بشكل أساسي في الكبد لكنه قد يتم في الغدد جارات الدرق أو في الكلية حيث يتم استقلاب PTH (84-1) المفرز في الكبد 70% وفي الكلية 20% ويختفي من الدوران خلال نصف عمره الذي يعادل 2 دقيقة ولا يتأثر الاستقلاب السريع لـ PTH بالتبدلات الواسعة في مستوى كالسيوم الدم أو الفيتامين د الفعال وإن أقل من 1% من الـ PTH المفرز يجد طريقه إلى مستقبلات PTH في الأعضاء الهدف. ومعظم PTH ينشط بواسطة خميرة الكاتابسين إلى:

1- جزيئات ذات نهاية أمينية (NH₂) وهي الفعالة حيويًا وتوجد بكمية قليلة في الدوران ونصف عمرها الحيوي دقائق وتشكل > 10% من PTH الموجود في الدوران ومقايستها هي الأجدى في كشف التغيرات الإفرازية الحادة.

2- جزيئات ذات نهاية كربوكسيلية (COOH) وجزيئات متوسطة خاملة حيويًا ونصف عمرها يفوق نصف عمر PTH (84-1) بعدة مرات، وتشكل < 80% من PTH المتفاعل مناعياً في المصل ويبلغ مستوى جزيئات النهاية الكربوكسيلية 50-500 ضعف مستوى الهرمون الفعال ومقايستها فعالة لتشخيص فرط نشاط جارات الدرق.. لكن طالما أنها تصفى من الدوران بآلية الرشح الكبي فإن مقايستها أقل جدوى في تقييم فرط نشاط جارات الدرق الثانوي المميز للمرض الكلوي (27).

أدوار PTH الفيزيولوجية:

1- دوره في الكلية:

1- **تفعيل عود امتصاص الكالسيوم:** يتم تقريباً إعادة امتصاص كل كمية الكالسيوم الراشحة في الأنابيب الكلوية: 56% في الأنبوب القريب بآلية منفعة (ويلعب PTH دوراً قليلاً في عود الامتصاص بهذه المنطقة) و20% في الجزء الصاعد التخين القشري من عروة هائلة أيضاً بآلية منفعة و10% في الجزء البعيد الملتهق من الأنابيب الجامعة، ورغم أن PTH يحرض بشكل معتدل عود الامتصاص في عروة هائلة إلا أن الموقع الأساسي للتنظيم الهرموني لعود امتصاص الكالسيوم الكلوي هو الأنبوب البعيد. ويتم الامتصاص هنا بآلية النقل الفاعل المحرصة بـ PTH (12).

2- **تنشيط عود امتصاص الفوسفور:** يحصل عود امتصاص الفوسفور بشكل أساسي في الأنابيب الكلوية القريبة التي تعيد امتصاص 80% من الحمل الراشح وكمية إضافية (8-10%) يعاد امتصاصها في الأنبوب البعيد ويترك حوالي 10-12% لتطرح مع البول. ينشط PTH عود الامتصاص في كل الأنابيب الكلوية القريبة والبعيدة رغم أن التأثير على الأنابيب القريبة كميًا هو الأكثر أهمية (31).

3- تأثيراته الأخرى على الكلية (23):

- 1- يحرض اصطناع 1-25 دي هيدروكسي الفيتامين د في الأنبوب القريب من خلال إحداث انتساح سريع لجينة $\alpha 1$ هيدروكسيلاز.
- 2- يثبط انتساح جيبنة 25 هيدروكسي الفيتامين د - 24 هيدروكسيالات (25 Hydroxy Vitamine) (D - 24 Hydroxylase) في الأنبوب القريب.
- 3- يثبط عود امتصاص الصوديوم - البكربونات - الماء في الأنبوب القريب.
- 4- يفعل استحداث السكر في الأنبوب الداني.
- 5- يعمل مباشرة على خلية Podocyte الكبية لإنقاص التصفية الكلوية للنفرون لوحده وللكلية بشكل عام.

2- دوره في العظام:

إن تأثير PTH على العظام هو تأثير معقد لأنه يؤثر على عدة أنماط خلوية وبشكل مباشر وغير مباشر، فيزيد من تشكيل العظام كما يزيد الارتشاف العظمي. وتعتمد المحصلة النهائية لتأثير PTH على الكتلة العظمية على: 1- نمط العظام: قشرية أو تريبقية Trabecular، 2- نمط الخلايا الهدف، 3- طريقة تقديم الـ PTH. توجد مستقبلات PTH على سطح الخلايا البانية للعظم Osteoblast. ويؤثر PTH عليها بشكل مباشر فيحرض التكاثر الخلوي وينقص الموت الخلوي المبرمج، بينما وبشكل مثير للدهشة لا تملك الخلايا الهادمة للعظم Osteoblast مستقبلات لـ PTH وبدلاً من ذلك فإن إشارات تصدر من الخلايا البانية للعظم باتجاه الطلائع الهادمة لتقوم هذه الأخيرة بالاندماج وتشكيل خلية هادمة للعظم ناضجة وتبدأ بهدم العظم وتتجنب الموت الخلوي المبرمج. إن التقديم المتقطع لـ PTH بجرعات قليلة يسبب زيادة كتلة العظام التريبقية مع تأثير قليل على العظام القشرية أما التقديم المستمر لـ PTH وبشكل معاكس يقود إلى إنقاص كتلة العظم القشرية أما تأثيره على العظام التريبقية فيختلف حسب الجرعة. وفي جميع الحالات فإن التأثير الأكثر وضوحاً لـ PTH هو زيادة تركيب العظم بتأثير مباشر وتأثير آخر غير مباشر عبر تفعيل تركيب عامل النمو المشابه للأنسولين IGF وعوامل النمو الأخرى لخلايا السلالة البانية للعظام، وإن التنوع في نسبة ارتشاف العظم من قبل الخلايا الهادمة هو الذي يحدد التأثير النهائي للـ PTH على الكتلة العظمية (30).

الأساس الجزيئي لتأثير PTH:

إن كل أفعال PTH تنتج عن ارتباطه مع مستقبل في الغشاء البلاسمي لنسيج الأعضاء الهدف وهذا المستقبل ينتمي إلى عائلة كبيرة من المستقبلات المرتبطة مع البروتين G ذات سبعة عبوات غشائية. ويؤدي هذا الارتباط إلى حدوث تبدلات في جزيء المستقبل التي تفعل بدورها قدرة المستقبل على تحرير الغوانوزين ثنائي الفوسفات GDP من تحت الوحدة α من البروتين G ثم يقوم البروتين G بربط الغوانوزين ثلاثي الفوسفات GTP مكان GDP مع تحت الوحدة α مما يقود إلى انفصال تحت الوحدة B_4 من البروتين G التي بمقدورها عندئذ تعديل فعالية أنزيمات وأقنية تؤثر بدورها على بروتينات تالية لتقود بالنتيجة إلى التأثيرات الفيزيولوجية لـ PTH (8).

ويطرح تفعيل البروتينات G المتعددة بفعل PTH تساؤلات حول دور كل واحدة من الرسائل التالية والتأثر الممكن بينها وقد أثبت الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي CAMP دوره كمتواسط للدور الفيزيولوجي لـ PTH وهو بدوره يفعل البروتين كيناز الذي يسهم أخيراً في الفعل الفيزيولوجي لـ PTH (17).

الببتيد المتعلق بهرمون جارات الدرق (PTHrp) Parathyroid hormone related peptide

PTHrp هو مضاهي لـ PTH في الـ 13 حمض أميني الأولى من نهايته الأمينية بحيث ثمانية منها مشابهة لـ PTH ويتوضع الجين الخاص به على الذراع القصير للصبغي 12 ويبدو أن للـ PTHrp دور paracrine أو autocrine لأن مستوياته المصلية تكون منخفضة باستثناء حالات سريرية قليلة.

- أدوار PTHrp

1- فعل مشابه لـ PTH مترافق مع فرط كالسيوم الدم في الخباثات وفي هذه الحالة يعمل PTHrp كهرمون يفرز من الورم إلى الدم ثم يؤثر على العظام والكلية لرفع مستويات الكالسيوم في الدم ولا يثبط هذا التأثير بارتفاع مستويات الكالسيوم (29).

2- هرمون موجه للكالسيوم خلال الحياة الجنينية وهو يفرز من الغدد جارات الدرق عند الجنين ومن كل أنسجة الجنين في بعض مراحل النمو ويحرض حركة الكالسيوم عبر المشيمة ويحافظ على تكاثر الخلايا الغضروفية وإن الطفرات المعطلة لهذا المستقبل تؤدي إلى اضطراب عظمي مميت يتظاهر بأطراف قصيرة ونضج عظمي متقدم بشكل كبير ويعرف بـ Blomstrand chondrodysplasia (1-13).

3- دوره خلال الإرضاع حيث أن إفرازه من الثدي إلى الدوران يؤثر على حركة الكالسيوم من الكتلة العظمية المعدنية إلى حليب الأم وبذلك يكون PTHrp يسهم في الضياع العظمي «الهام لكن القابل للعكس» خلال الإرضاع والذي يتأثر بشكل بسيط جداً بالوارد من الكالسيوم (14، 16).

4- يتركب PTHrp في العديد من الأنسجة عند البالغين مثل الجلد والشعر والثدي ويكون دوره

غالباً كمنظم للتكاثر والتمايز. كذلك يتركب PTHrp كاستجابة للتقلص في العضلات الملساء الموجودة في جدران الأوعية الدموية في الأنبوب المعدي المعوي والرحم والمثانة ويعمل لإرخاء هذه العضلات. كما يعبر عنه بشكل واسع في عصبونات الجملة العصبية المركزية ويعتقد أن له دور كبير في حماية النورونات من سمية الاستثارة عبر إنقاص التدفق خلال أقنية الكالسيوم منزوعة الفولتاج (4).

طرق معايرة PTH في المصل: (18)

تعتبر معايرة PTH في المصل عملية معقدة بسبب تباير أشكال PTH الموجودة في الدوران و تصنف طرق المعايرة إلى 4 طرق:

1- المقايسة المناعية الشعاعية Radio immuno assay.

2- المقايسة بالمعان الكيميائي المناعي Immunochemiluminescence assay.

3- المقايسة الحيوية Bio assay.

4- المقايسة بطريقة الاستشراب السائل Liquid chromatographic assay.

وإن الطريقتان الأكثر استخداماً هما المقايسة المناعية الشعاعية والمقايسة بالمعان الكيميائي المناعي وإن تفسير المستويات المصلية لـ PTH يتطلب معرفة القيم المرجعية لكل مخبر لأن التراكيز تتنوع من مخبر لآخر اعتماداً على:

1- نوعية الأضداد «فيما إذا كانت موجهة مباشرة نحو الشدف أو PTH الكامل».

2- مصدر الأضداد «بشري - بقري...».

3- المقاييس والروابط الشعاعية المستخدمة في المعايرة.

وحتى وقت قريب كانت المقايسة المناعية الشعاعية لـ PTH الأكثر استخداماً هي الموجهة نحو الشدف الكربوكسيلية والشدف المتوسطة ورغم أنها تستطيع تمييز مرض فرط نشاط جارات الدرق البدئي والثانوي عن الحالة السوية إلا أنها ليست على حساسية كافية للتمييز بين قصور جارات الدرق والحالة الطبيعية لكن حديثاً تم تجاوز ذلك عبر معايرة جزيء PTH الكامل (1-84).

ويجب أن تجرى المعايرة على عينة مصل صيامية وطالما أن PTH معرض بسرعة لحدوث التشدق لذلك يجب أن تنقل العينة الدموية خلال ساعة وتفصل البلازما من الخلايا وتحفظ في درجة حرارة (20) ريثما تتم المعايرة. وإن الحد الأدنى للكشف هو 1 بيكو غرام/ مل والمجال الطبيعي عند الأطفال الأصحاء والبالغين 10-55 بيكو غرام/ مل وليس لها علاقة مع الجنس أو العمر «بين عمري 4 أسابيع و40 سنة».

تصنيف إمراضية نقص الكالسيوم:

1- عوز هرمون جارات الدرق PTH:

1- لا تنسج أو نقص تنسج جارات الدرق ويشاهد في:

- خين الصبغي 22q11 في:

- متلازمة دي جورج George Syndrome .D:

- المتلازمة الحفافية القلبية الوجهية Velocardio Facial Syndrome .

- المتلازمة الجزعية المخروطية - الوجهية Conotruncal - Face Syndrome

- خين الصبغي 10P13.

- ولدان الأمهات اللاتي عولجن بحمض الرتينويك في المراحل الباكرة للحمل.

- قصور جارات الدرق المنعزل المرتبط بالصبغي X.

- في طفرة GCMB (Glial Cell Missing B) والوراثة جسمية مقهورة.

- المترافق مع التأخر العقلي والتشوهات في متلازمة Sanjad-Sakati.

- المترافق مع الصمم ونقص تصنيع الكلية (طفرة GATA3).

2- التهاب الغدد جارات الدرق بالمناعة الذاتية.

- منعزل.

- مع النموذج I من الاعتلال الغدي المتعدد بالمناعة الذاتية.

- أزداد المستقبل الحساس للكالسيوم.

3- الآفات الارتشاحية: هيموكروماتوز - دار ويلسون - النقائل الورمية.

4- قصور جارات الدرق بعد جراحة العنق.

5- قصور جارات الدرق بعد المعالجة باليود المشع للغدة الدرقية.

6- طفرة جين ما قبل طليعة PTH Preproparathyroid Hormone Gene Mutation

7- نقص أو تثبط إفراز PTH:

- نقص كالسيوم الدم الباكر العابر عند الوليد.

- نقص كالسيوم الدم المتأخر العابر عند الوليد.

- الناجم عن فرط نشاط جارات الدرق عند الأم.

- نقص المغنزيوم.

- الطفرة المفعلة للمستقبل الحساس للكالسيوم.

8- أسباب غير معروفة لقصور جارات الدرق: متلازمة Kenny Kaffey.

- 2- عيوب مستقبل PTH «قصور جارات الدرق الكاذب»:
- أ- النموذج Ia: تحصل فيه طفرة معطلة لـ $G_{S\alpha}$ ← خلل في توليد CAMP وقد يترافق مع بلوغ مبكر غير معتمد على الموجهات القندية.
- ب- النموذج Ib: تكون فيه $G_{S\alpha}$ سوية مع خلل في توليد CAMP.
- ج- النموذج II: خلل في استقبال إشارات CAMP.
- 3- الطفرة المنعلة للمستقبل الحساس للكالسيوم **Sensing receptor activating mutation**- Ca^{+2} : ولها نموذجان:
- نموذج مبعثر .
- نموذج جسمي مسيطر .
- 4- الطفرة في الـ DNA المتقدرية:
- Kearns - Sayre Syndrome.
- Pearson Marrow Pancreas syndrome.
- Mutation of Long-chain 3-hydroxyacyloenzyme A dehydrogenase.
- 5- عوز المغنيزيوم: عيوب امتصاص المغنيزيوم - عيوب كلوية نوعية - المعالجة بالأمينو غليكوزيدات.
- 6- زيادة الفوسفات اللاعضوية خارجية المصدر: المليينات والمشروبات غير المسكرة مع حمض الفوسفوريك.
- 7- اضطرابات متعلقة بالفيتامين د:
- 1- عوز الفيتامين د.
- 2- ضعف هدركللة الفيتامين د إلى 25 هيدروكسي الفيتامين د: أمراض كبدية - معالجة بالإيزونيازيد.
- 3- ضعف فعالية $\alpha 1$ هيدروكسيلاز:
- أمراض الكلية والقصور الكلوي.
- طفرات جينة $\alpha 1$ هيدروكسيلاز.
- الخرع المعتمد على الفيتامين د نمط I.
- 4- تلين العظام ورمي المنشأ.
- 5- مقاومة الأعضاء الهدف: الخرع المعتمد على الفيتامين د النمط II.
- 8- أسباب أخرى لنقص الكالسيوم:
- 1- الترسبات المفرطة في الهيكل العظمي: الخباثات المكونة للعظم متلازمة العظم الضائع.
- 2- الاستخلاب: الفوسكارنت - حقن الفوسفات - نقل منتجات الدم الحاوية على السترات - حقن EDTA - حقن الفلورايد.

3- الإنتان بـ HIV: المعالجة الدوائية - عوز الفيتامين د - نقص المغنزيوم - نقص

الاستجابة لـ PTH.

4- الأمراض الحرجة Critical: - التهاب البنكرياس - متلازمة الصدمة السمية - مرضى

العناية المشددة.

قصور جارات الدرق:

بالتعريف هو غياب أو نقص الفعالية الفيزيولوجية لهرمون جارات الدرق ويسهل تفريق نقص الكالسيوم الناجم عن قصور جارات الدرق عن الأسباب الأخرى لنقص الكالسيوم من خلال التحاليل المخبرية الروتينية حيث ينخفض مستوى كالسيوم المصل ويرتفع الفوسفور في المصل وتبقى الفوسفات القلوية طبيعية أو تنقص، كما ينخفض 1-25 دي هيدروكسي الفيتامين د لأنه في الحالة الطبيعية كلاً من PTH ونقص الفوسفات يحرضان فعالية $1\ \alpha$ هيدروكسيلاز وكنتيجة فإن امتصاص الكالسيوم المعوي المتواسط بالفيتامين د يتناقص بشكل ملحوظ مزيداً نقص الكالسيوم الدموي. وعادة يكون مستوى PTH المقاس باستخدام Sensitive two-site PTH assay منخفضاً أو غير مقيس لكنه قد يكون طبيعياً أو مرتفعاً في المتلازمات المترافقة مع مقاومة التأثيرات البيولوجية لـ PTH.

أنماط قصور جارات الدرق:

1- **قصور جارات الدرق العابر:** وهو أشيع أشكال قصور جارات الدرق ويتضمن:

1- نقص كالسيوم الدم الباكر العابر عند الوليد وهو أكثر أشكال نقص الكالسيوم شيوعاً عند الوليد

يحصل عادة خلال الـ 24 ساعة الأولى للولادة وعوامل الخطورة تتضمن:

أ- الخداج ونقص وزن الولادة حيث أن 50% من ناقصي وزن الولادة يتطور لديهم مستويات

منخفضة من PTH قد ينجم عنها نقص كالسيوم الدم.

ب- الداء السكري عند الأم: 10-20% من ولدان الأم السكرية يتطور لديهم نقص كالسيوم

باكر وهؤلاء الرضع قد يكونون خدجاً وهذا عامل خطورة إضافي لحدوث استجابة غير

كافية من PTH وقد يتطور لديهم نقص مغنزيوم بسبب بيبة المغنزيوم الوالدية المرافقة

للبيبة الغلوكوزية والمستويات المنخفضة من المغنزيوم ممكن أن تنقص تحرر PTH أو أن

تنقص فعله.

ج- الاختناق حول الولادة.

ومن الآليات المقترحة لنقص كالسيوم الدم العابر الباكر: تأخر النضج الوظيفي للغدد

جارات الدرق - ارتفاع مستويات الكالسيومين - مقاومة الأعضاء الهدف للكالسترون أو

PTH - تأخر التغذية (20).

2- **نقص كالسيوم الدم المتأخر العابر عند الوليد:** يتطور نقص الكالسيوم المتأخر في اليوم الثاني

أو الثالث للحياة وخلال الأسبوع الأول والسبب الرئيسي يعود إلى ارتفاع الوارد من الفوسفور وغالباً في المعتمدين على حليب البقر في التغذية (وهو قد أصبح نادر المصادفة حالياً) مما يقود إلى نقص كالسيوم تالي لفرط الفوسفور مع نقص استجابة الغدد جارات الدرق لنقص الكالسيوم. وإن السبب الذي يجعل فقط نسبة قليلة من الولدان الموضوعين على حليب ذو محتوى عالي من الفوسفور يتطور لديهم نقص كالسيوم لازال غير واضح قد يكون ارتفاع الفوسفور يعاكس أفعال PTH أو يعاكس إفرازه أو لأنه يزيد من توضع الكالسيوم والفوسفور في العظام مؤدياً إلى نقص الكالسيوم.

3- نقص الكالسيوم الناجم عن فرط نشاط جارات الدرق عند الأم: (32)

من الممكن أن يحصل نقص عابر في كالسيوم الدم في ولدان الأمهات المصابات بفرط نشاط جارات الدرق لأن فرط الكالسيوم خلال الحياة الجنينية قد يقود إلى تثبيط طويل الأمد للغدد جارات الدرق عند الولدان ويحصل التكرز عادة خلال الأسابيع الثلاثة الأولى للولادة ويمكن أن يتأخر حتى عمر شهر أو أكثر إذا كان الوليد على تغذية من الثدي ويمكن أن يستمر نقص الكالسيوم لأسابيع أو أشهر ومعظم الأمهات المصابات بفرط نشاط جارات الدرق لاعرضيات وعادة ما يكون سبب فرط نشاط جارات الدرق لديهن هو غنوم جارات الدرق.

عادة يكون إفراز PTH مثبطاً في الأجنة بسبب النقل المشيمي المرتفع للكالسيوم خاصة في الثلث الثالث من الحمل وبعد ربط الحبل السري عند الولادة يتوقف نقل الكالسيوم كلياً وتتناقص مستويات الكالسيوم المصلية بسرعة ويتعرض بذلك إفراز PTH وإن تأخر استجابة PTH «في الولدان الأصحاء حتى» تؤدي إلى قصور جارات درق عابر مع نقص الكالسيوم. ومن الممكن أن يكون عدم النضج الوظيفي هو تظاهرة لتأخر ظهور الأنزيمات التي تقلب PTH الغدي إلى PTH إفرازي.

4- ممكن أن يحصل قصور جارات درق عابر تالي لاستئصال جارات الدرق الجزئي في مرضى فرط نشاط جارات الدرق الناجم عن غنوم جارات الدرق وهو ينجم عن التثبيط المزمن للنسيج المتبقي الطبيعي من جارات الدرق.

2- لا تنسج أو نقص تنسج جارات الدرق:

1- متلازمة حذف الصبغي 22q 11.2 وتضم تشوه دي جورج والمتلازمة الحفافية القلبية الوجهية والمتلازمة الجزعية المخروطية - الوجهية. ينشأ تشوه دي جورج DGA من فشل هجرة خلايا العرف العصبي إلى الجيوب البلعومية 3-4 ويتألف من تشوه قلبي في الجذع المخروطي للقلب (وهو غالباً جذع شرياني) مع عوز هرمون جارات الدرق بسبب عدم تصنيع أو نقص تصنيع الغدد جارات الدرق مع خلل مناعي مختلط ناجم عن غياب أو نقص تصنيع التيموس مع سحنة وجهية خاصة وانشقاق شراع الحنك وكذلك فإن المتلازمة الحفافية القلبية

الوجهية تضم تشوهات وجهية وتشوهات الحنك وآفة قلب ولادية وموجودات أخرى تترافق مع تشوه دي جورجي.

(80-90)% من مرضى DGA لديهم (خبن deletion) حذف صغير في الصبغي 22q11.2 والأخبان في نفس الموقع تشاهد أيضاً في المتلازمة الحفافية القلبية الوجهية وفي بعض التشوهات القلبية المعزولة وذكر عدد من مرضى دي جورجي والمتلازمة الحفافية القلبية الوجهية دون أية شذوذات ملحوظة في الصبغي 22q11.2 وتم تحديد موقع آخر لهما هو خبن الصبغي 10p.

معظم حالات دي جورجي فردية ومع ذلك فإن 25% من المرضى يرثون هذا التشوه الصبغي من أحد الوالدين. يحصل نقص الكالسيوم عادة عند حديثي الولادة في 60% من الحالات لكنه عابر بأغلبه ثم يعود ليظهر لاحقاً أو أنه يبدأ متأخراً في الحياة حتى في سن المراهقة وقد يكون نقص الكالسيوم النظاهرة الأولى والوحيدة لمتلازمة خبن الصبغي 22q11.2 حيث تحصل تشوهات هذه المتلازمة بنسب مختلفة: عيوب الجذع المخروطي للقلب 25% - القصور الحفافي البلعومي 32% - انشقاق شرع الحنك 90% - التشوهات الكلوية 35% - لا تصنع التيموس مع عوز مناعي شديد 1% (22).

2- ممكن أن يشاهد أيضاً لا تنسج جارات الدرق في ولدان الأم السكرية وفي ولدان الأمهات اللاتي عولجن بحمض الرتينويك من أجل العد في مرحلة باكراً للحمل وفي تناذر الطفل الكحولي.
3- ممكن لنقص تنسج جارات الدرق أن يكون وراثياً بوراثية مرتبطة بالصبغي x متتحية 26-27xq وينتظاهر عادة بين عمري أسبوعين و6 أشهر (33).

3- **طفرة جين ما قبل طبيعة PTH (Pre Pro PTH) (7-3)**
شوهدت عدة أشكال لهذه الطفرة:

1- قصور جارات الدرق الجسمي المتتحي مع ملامح مشوهة عند أطفال الشرق الأوسط ويحصل فيه نقص كالسيوم باكر مترافق مع ملامح مشوهة: صغر الرأس - العيون الغائرة - الأنف المنقاري - صغر الفك - الأذنان الكبيرتان العريضتان - تأخر نمو داخل الرحم وبعد الولادة والتأخر العقلي.

2- قصور جارات درق منعزل جسمي متتحي سببه طفرة نقطية في جينة PTH فيتعذر تركيب PTH بشكل طبيعي.

3- قصور جارات درق وراثي جسمي سائد سببه أيضاً طفرة في متوالية الببتيد المرمز لـ prepro PTH وذلك لا يمكنه أن ينقلب بشكل طبيعي إلى PTH.

4- **قصور جارات الدرق بالمناعة الذاتية: (2)**

اقترحت الآلية المناعية الذاتية بقوة لقصور جارات الدرق باكتشاف أضداد جارات الدرق

وبكثرة ترافقها مع اضطرابات المناعة الذاتية الأخرى أو أضرار الأعضاء النوعية. قد يكون قصور جارات الدرق المناعي الذاتي معزولاً أو جزءاً من الداء الغدي المتعدد بالمناعة الذاتية نمط I حيث يترافق مع داء أديسون وداء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن، وإن ترافق اثنين مما سبق على الأقل كاف لوضع التشخيص. تكون الوراثة في هذا الداء الغدي المتعدد جسمية متنحية ولا تتعلق بأي نموذج فردي مفرد متعلق بـ HLA وتم تحديد الجينة المسؤولة عن هذا الاضطراب وهي ترمز لبروتين يسمى Auto immune regulator AIRE ويتوضع على الصبغي 21q22. تلت مرضى هذه المتلازمة لديهم المكونات الثلاث وتلثي المرضى لديهم اثنين من المكونات الثلاثة، يسبق داء المبيضات الاضطرابات الأخرى (70% من الحالات تحصل عند أطفال أصغر من 5 سنوات) ويحصل قصور جارات الدرق قبل داء أديسون بأوقات مختلفة (في 90% من الحالات يحصل بعد عمر 3 سنة). ومن التظاهرات الأخرى لهذه المتلازمة حاصة بقعية أو كلية - سوء امتصاص - فقر دم وبيل - قصور أفتاد - التهاب كبد مزمن فعال - بهاق - داء سكري معتمد على الأنسولين وإن داء الدرق بالمناعة الذاتية هو مرض نادر الترافق مع هذا الاضطراب.

تقريباً 30-40% من المرضى لديهم أضرار موجهة ضد الغدد جارات الدرق والمصابون بداء أديسون كجزء من هذه المتلازمة لديهم أضرار ذاتية نوعية للكظر وعندما يحصل قصور جارات الدرق وقصور الكظر بنفس الوقت يمكن لمستوى الكالسيوم في الدم أن يبقى سويًا ويظهر انخفاضه بعد المعالجة الكاملة لقصور الكظر.

5- قصور جارات الدرق في سياق الآفات الارتشاحية:

يحصل اندخال صباغ الحديد في الغدد جارات الدرق في مرضى الهيموكروماتوز خاصة عند مرضى التلاسيميا، كما يحصل اندخال النحاس في الغدد جارات الدرق (في داء ويلسون) مؤدياً إلى قصور جارات الدرق كما أن النقائل الورمية للغدد جارات الدرق هو أحد الأسباب النادرة لقصور جارات الدرق.

6- قصور جارات الدرق الجراحي:

يحصل قصور جارات الدرق الجراحي بعد جراحة استئصال الغدة الدرقية وجراحة تجريف العنق الجذري في الخباثات وهنا قد يكون السبب في قصور جارات الدرق استئصال أو أذية جارات الدرق أو التأثير على الجريان الدموي أو الوذمة والتليف عقب الجراحة وكل هذه الحالات نادرة جداً عند الأطفال، يمكن لأعراض التكرز أن تحصل مباشرة بعد العمل الجراحي وهنا قد تكون مؤقتة أو دائمة وفي بعض الحالات تحصل الأعراض بشكل خلصي وتمضي بدون كشف لمدة طويلة بعد الجراحة وقد يكون الدليل الأول على قصور جارات الدرق بعد الجراحة الساد.

7- قصور جارات الدرق عقب المعالجة باليود المشع:

يعتبر قصور جارات الدرق اختلاطاً نادراً للمعالجة باليود المشع لاجتثاث نسيج جارات الدرق في مرضى داء غريف.

8- نقص إفراز PTH:

يحصل النقص العابر في إفراز PTH في حالات نقص كالسيوم الدم العابر الباكر والمتأخر عند الولادة وعند ولدان الأمهات المصابات بفطر نشاط جارات الدرق وكذلك بعد الاستئصال الجزئي للغدد جارات الدرق كما يشاهد نقص الإفراز في:

1- نقص المغنزيوم:

يؤدي نقص المغنزيوم إلى نقص كالسيوم يستجيب للمعالجة بالمغنزيوم دون أن يستجيب للمعالجة بالكالسيوم والسبب في ذلك يعود إلى أن نقص المغنزيوم يسبب نقص تحرر PTH ومقاومة PTH على مستوى الأعضاء الهدف وفشل في تشكيل مستقبلات فعالة من الفيتامين د (9) وعرف طويلاً أن المعالجة بالمغنزيوم تعزز الاستجابة للفيتامين د وللـ PTH وتصحح نقص الكالسيوم والمغنزيوم. كذلك فإن نقص الاستجابة للكالسترون قد تم ربطها مع عوز مغنزيوم محتمل وعلى أرضية أن مستويات منخفضة من الفيتامين د وجدت عند مرضى عوز المغنزيوم فإن تقديم المغنزيوم يرفع مستوى PTH وبالتالي يرفع مستوى الفيتامين د الفعال (19). عادة يحصل نقص الكالسيوم الثانوي لنقص المغنزيوم عندما يكون نقص المغنزيوم مديداً أو شديداً $0.8 > \text{ممك/ لتر} (= 1 \text{ ملغ/ دل})$ وبشكل مثير للدهشة فإن نقص المغنزيوم الحاد يقود إلى زيادة إنتاج PTH. وعلى الرغم من عوز PTH والمقاومة لتأثيراته فإن مرضى نقص المغنزيوم لديهم غالباً مستويات طبيعية أو منخفضة من الفوسفور ويحتمل أن يكون ذلك عائداً لنقص الوارد، وذكرت حالات من نقص الكالسيوم المستجيب للمعالجة بالمغنزيوم في مرضى لديهم مستويات مصلية طبيعية من المغنزيوم (11).

وإن أسباب نقص المغنزيوم هي:

1- أسباب هضمية: أ- نقص الوارد ويشاهد في المرضى الموضوعين على سوائل وريدية لفترة طويلة ب- سوء الامتصاص: داء كيسي ليفي - التهاب الكولون الحبيبي وغيرها ج- عيب نوعي في امتصاص الـ Mg وراثي بوراثية جسمية متحثة على الصبغي 9.

2- أسباب بولية: أ- ضياع نوعي للمغنزيوم في البول وهو مرض وراثي جسيبي مسيطر على الصبغي 11 ب- المعالجة بالمدرات والمعالجة بالأميوجلوكوزيدات

تزيد الضائع البولي من المغنيزيوم.

2- القلاء التنفسي المزمن: يقود القلاء التنفسي المزمن إلى فرط الفوسفات ونقص الكالسيوم المشرد مترافق مع ضعف عود الامتصاص الكلوي للكالسيوم ومستويات طبيعية غير ملائمة من PTH.

3- الطفرة المفعله للمستقبل الحساس للكالسيوم:

تنوضع المستقبلات الحساسة للكالسيوم على سطح خلية جارات الدرق وهي أيضاً في عائلة المستقبلات المرتبطة مع البروتين G وإن تفعيل هذا المستقبل يؤدي إلى تفعيل الفوسفوليباز C وتمنع إنتاج CAMP وبالتالي تثبط إفراز PTH. هذه الطفرة تؤدي إلى بقاء المستقبل الحساس للكالسيوم بحالة تفعيل (on) حتى خلال وجود نقص كالسيوم الدم مما ينجم عنه تثبيط إفراز PTH «حيث يستجيب المستقبل الطافر بشكل زائف للمستويات الناقصة من الكالسيوم على أساس أنها طبيعية مما يقود إلى بقاء مستويات PTH طبيعية أو ناقصة» والمتلازمة السريرية هنا متنوعة حيث قد يراجع المريض المصاب باختلاجات بينما يكون أقاربه المصابون لأعراضيين ويشخصون بشكل راجع والوراثة في هذا الاضطراب جسمية سائدة (6-26).

9- قصور جارات الدرق الكاذب: (21-25)

يشير مصطلح قصور جارات الدرق الكاذب إلى المقاومة البدئية والوراثية لـ PTH في الأعضاء الهدف يحصل لدى المرضى نقص كالسيوم الدم وارتفاع الفوسفور مع وجود مستويات مرتفعة من PTH أو طبيعية ويصنف قصور جارات الدرق الكاذب PHP PseudoHypoParathyroidism إلى عدة أنماط:

النمط IA: يشمل هذا النمط معظم مرضى PHP وينجم عن عوز في الفرع α من البروتين الحاث على ربط غوانين النكليوتيد $G_{S\alpha}$ من معقد الأدينيل سكلاز $GNAS_1$ وعامل الأزواج هذا ضروري لربط PTH إلى مستقبلات سطح الخلية لتفعيل الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي CAMP وظهر تناقص فعالية $G_{S\alpha}$ في عدة أنسجة وخلايا تضم الكلية - صانعات الليف - الخلايا اللمفاوية - الصفائح - الكريات الحمراء.

يتظاهر هذا النمط بنقص كالسيوم وارتفاع فوسفور مع مستويات مرتفعة أو طبيعية من PTH وبمجموعة من الملامح السريرية المتميزة تتضمن قصر القامة - الوجه المدور - قصر المشط الرابع البدانة - التكلسات تحت الجلد وهي ما يسمى النمط الظاهري للحثل العظمي الوراثي لألبرايت Albright Hereditary Osteodystrophy (AHO)، مع مجموعة من التشوهات الهيكلية الأخرى في مرضى هذا النمط تضم السلاميات القصيرة والعريضة -

الحدب - العرن - ثخانة الرقبة كما أن لديهم في كثير من الأحيان ترسبات كلسية وتشكل عظمي حؤولي تحت الجلد وتكلسات نوى قاعدية وساد عدسي في المرضى الذين يشخصون بشكل متأخر. يشاهد التأخر العقلي في 50% من مرضى هذا النمط ويبدو أنه يتعلق بعوز جينة $G_{S\alpha}$ أكثر من كونه ناجماً عن نقص الكالسيوم المزمن لأن مرضى الأنماط الأخرى لـ PHP كان لديهم تطور عقلي طبيعي.

يتوافق عوز $G_{S\alpha}$ مع مقاومة هرمونات أخرى تعمل عبر $G_{S\alpha}$ مثل TSH والغلوكاغون والموجهات القندية مؤدية إلى قصور أفتاد وقصور درق ورغم أن قصور الدرق السريري غير شائع لكن المستويات الأساسية لـ TSH تكون مرتفعة وتتعاظم استجابة TSH للمرض ويعتبر عسر الوظيفة القندية شائع عند البالغين ويتظاهر بعدم النضج الجنسي - انقطاع الطمث - قلة الطمث والعقم لكن من غير الواضح لماذا تكون المقاومة للهرمونات الأخرى المعتمدة على البروتين $G_{S\alpha}$ أقل تأثيراً (مثل الكورتيكوتروبين - الفازوبريسين).

وصف مريضان ذكور دون قرابة بينهما لدى كل منهما PHP1A مع بلوغ باكر غير معتمد على الموجهات القندية وتبين لديهما أن طفرة $G_{S\alpha}$ كانت حساسة للحرارة حيث يتشكل بروتين $G_{S\alpha}$ غير ثابت سريع التدرج في درجة حرارة الجسم الطبيعية (37) لذلك يقود إلى مقاومة الكلية لـ PTH أما في درجة الحرارة الأخفض في الخصيتين (33) يكون البروتين ثابت غير متدرج وطفرتة تقود إلى تفعيل مستقبل LH على خلايا لايدنغ وحدوث بلوغ مبكر. يتوضع الجنين المسؤول عن PHP1A على الصبغي 20q13.2 ويورث كخلية صبغية جسمية مسيطرة.

أما مصطلح قصور جارات الدرق الكاذب الكاذب Pseudo PHP فيشير إلى اضطراب يتمثل في وجود النمط الظاهري لـ AHO لكن دون تبدلات كيميائية حيوية «كالسيوم وفوسفور المصل طبيعيان مع PTH طبيعي أو مرتفع بشكل بسيط» رغم نقص فعالية $G_{S\alpha}$. وهؤلاء المرضى يرثون نفس جينة $G_{S\alpha}$ الغير طبيعية الموجودة في PHP ويتواجدون في نفس الأسرة المصابة بـ PHP وتقتصر دراسات الأبحاث الحديثة أن PHP و pseudo PHP هما تظاهرتان للطبع الوراثي imprinting لخلل البروتين G بحيث أن طفرة $G_{S\alpha}$ تكون من منشأ أمومي في مرضى PHP1A من منشأ أبوي في مرضى pseudo PHP.

النمط IB: في هذا النمط تكون فعالية البروتين $G_{S\alpha}$ طبيعية لكن المقاومة لـ PTH موجودة بشكل معزول دون مقاومة الهرمونات الأخرى والتفسيرات المقترحة لمقاومة PTH تتضمن إنتاج ببتيدات مثبطة لـ PTH أو خلل في مستقبل PTH أو في تحت الوحدة المحفزة للأدينيل سيكلاز تكون المستويات المصلية للكالسيوم والفوسفور و PTH مشابهة لمرضى النمط IA ولا

يحصل أيضاً ارتفاع CAMP البول استجابة لإعطاء PTH خارجي المنشأ، لكن يبقى النمط الظاهري طبيعياً ولا تشاهد تظاهرات AHO.

النمط II: مرضى هذا النمط ذوي نمط ظاهري طبيعي مع مقاومة PTH وما يميزه عن النمط I هو أن الإطراح البولي الأساسي والمعرض بـ PTH من CAMP يكون مرتفعاً لكن لا تزداد البيلة الفوسفاتية وبذلك يكون الخلل متوضعاً في الإشارات اللاحقة التي تعقب توليد CAMP ولا تكون الخلية قادرة على الاستجابة لـ PTH والمقاومة هنا محصورة بـ PTH دون مقاومة الهرمونات الأخرى.

10- قصور جارات الدرق مع اضطرابات متقدريّة:

تترافق طفرات الـ DNA المتقدريّة في متلازمة KSS Karnes sayre مع قصور جارات الدرق. تشمل معايير تشخيص KSS الثلاثي المكون من:

1- البداية قبل عمر 20 عاماً.

2- الشلل العيني الخارجي المترفي.

3- التهاب الشبكية الصباغي.

إضافة لذلك لا بد من وجود واحد على الأقل مما يلي: حصار القلب أو المتلازمة المخيخية أو بروتين السائل الدماغي الشوكي أكثر من 100 ملغ/دل. وتشمل المظاهر الأخرى الشائعة لكن غير النوعية العتاهة وفقدان السمع الحسي العصبي والشذوذات الغذائية المتعددة وتشمل قصر القامة والداء السكري وقصور جارات الدرق.

11- قصور جارات الدرق الغامض:

يجب حصر هذا الاسم على البقية الصغيرة من الأطفال المصابين بقصور جارات الدرق الذين لم نستطع تحديد آلية مسببة لديهم ومعظم الأطفال الذين حدث لديهم قصور جارات درق بعد السنين الأولى من الحياة لديهم حالة من خلل المناعة الذاتية ويجب على المرء أن يفكر دائماً بالأشكال غير الكاملة من تشوه دي جورج أو بطفرة المستقبل الحساس للكالسيوم الفعالة ضمن التشخيص التفريقي.

12- متلازمة Kenny Kaffey:

تتألف هذه المتلازمة من قصر قامة تأخر انغلاق النوافيخ وتأخر العمر العظمي والتضيق النقوي في العظام الطويلة والتبدلات العينية مع نقص كالسيوم ومستويات غير سوية من PTH ووردت تقارير عن نماذج صبغية جسمية مسيطرة وجسمية متنحية في وراثة هذه المتلازمة. (15) التظاهرات السريرية:

إن الأعراض والعلامات المسيطرة في قصور جارات الدرق هي تلك العائدة لنقص الكالسيوم المشرد الذي يسبب فرط استثارة عصبية عضلية «أي أن المنبهات تحرض الاستجابة العصبية بعتبة أقل» والتظاهر السريري لذلك هو التكرز وإن العلامة الكلاسيكية للتكرز هي التشنج الرسغي القدي الذي يتضمن العطف عند المرفق والمعصم والمفاصل الرسغية السلامية والإبهام منعطف على راحة اليد وقد يكون أحياناً شديد الألم.

وللتكرز نوعان:

1- تكرز عرضي ويحصل عادة مع مستوى كالسيوم المصل < 7 ملغ/دل.

2- تكرز كامن ويحصل عادة مع قيم كالسيوم المصل 7-7.5 ملغ/دل.

من الممكن إظهار التكرز الكامن إما عن طريق فرط التهوية «الذي يسبب قلاء تنفسي وبالتالي ينقص الكالسيوم المشرد مما يقود إلى ظهور التكرز» أو عن طريق التحري عن العلامات التي تشير لوجود فرط استثارة عصبية عضلية وتضم:

1- علامة تروسو: تتم عبر تطبيق ضغط على ناحية العضد باستخدام كفة جهاز الضغط ويطبق الضغط لمدة حوالي 3 دقائق مما ينقص التروية الدموية لأعصاب الطرف العلوي وبالتالي يزيد الهوجية العصبية العضلية مما يحرض على حدوث التشنج الرسغي.

2- علامة شفوسنك: تتم عبر القرع على العصب الوجهي أمام الأذن وبسبب كون العصب مفرد الحساسية للمنبهات الميكانيكية فإن العضلات الوجهية تنقلص وإن تقلص الخد والشفة العليا هي العلامة الإيجابية لحدوث الارتكاس وقد يعطي انغلاق الأجنان انطباعاً كاذباً عن إيجابية علامة شفوسنك. تعتبر علامة شفوسنك الإيجابية شائعة عند الولدان وتستمر لعدة أشهر إضافة إلى أن 25% من البالغين لديهم علامة شفوسنك إيجابية ونسبة أعلى من الأطفال الأصحاء تكون لديهم إيجابية.

3- العلامة الشظوية تتم بالقرع على العصب خلف رأس الشظوية.

4- علامة Erb: المبدأ هو تنبيه العصب الحركي بتيار شدته 5 ميلي أمبير (وهو تيار ضعيف جداً لا يقدر على تنبيه العصب بالحالات الطبيعية) وبوجود فرط الاستثارة العصبية

العضلية سيستجيب العصب للتنبيه بهذا التيار الضعيف مؤدياً إلى تقلص عضلي.

ومن التظاهرات الأخرى لفرط الاستثارة العصبية: الألم العضلي والمعص وهي تظاهرات باكرة، الخدر والنمل وحس الوخز، تشنج عضلات العين الخارجية ورفيف الأجفان، تشنج الحنجرة وتشنج عضلات التنفس مع فقدان القدرة على التنفس، اشتداد المنعكسات الوترية وهي علامة شائعة لكن قد يشاهد ضعف المنعكسات الوترية أو بقاؤها طبيعية، ازدياد التعرق الناجم عن زيادة قابلية تنبيه العقد الذاتية، الإقياءات والإسهال والقولنج المعوي والصفراوي وهي تتجم عند فرط استثارة عضلات المعدة والأمعاء.

ولا يقتصر فرط الاستثارة العصبية على الجملة العصبية المحيطة وإنما يتعداها ليؤثر على الجملة العصبية المركزية مسبباً:

1- الاختلاجات: وهي العرض الأكثر أهمية وشيوعاً في قصور جارات الدرق وهناك اختلاف كبير في عتبة الاختلاجات بين الأفراد، قد تحصل النوب الاختلاجية بفواصل أيام أو أسابيع أو أشهر أو حتى سنوات، وتحصل الاختلاجات من أي نمط لكنها غالباً معممة ويصعب تمييزها عن الصرع الكبير البدئي قد يحصل غياب وعي لكن الأشيع هو أن تحصل الاختلاجات دون فقد وعي لكن يشاهد ذهول تالي للاختلاج في معظم الحالات، يمكن للصداع والإقياء وارتفاع الضغط داخل القحف ووذمة الحليمة أن تترافق مع الاختلاج وقد تشبهه مع ورم الدماغ.

2- نوب مفاجئة من الصداع الذي يشبه الشقيقة.

3- نوب السقوط وهي نوب من فقدان الحركة المؤقت دون غياب وعي ودون فقدان الحس أو سلس البول.

4- الحبسة المؤقتة.

5- الأعراض النفسية تشاهد بشكل خاص عند البالغين.

تشاهد في قصور جارات الدرق بعض التظاهرات التابعة للوريقة الخارجية: وإن بعض هذه التظاهرات يعود مباشرة لنقص الكالسيوم وهذه قد تتراجع بعد إصلاح نقص الكالسيوم وبعضها الآخر ليس له علاقة مباشرة مع نقص الكالسيوم (ولا تتراجع بعد إصلاح نقص الكالسيوم) وإنما تعود إلى الآلية الإمرضية المسببة لقصور جارات الدرق.

التظاهرات التي تعود لنقص الكالسيوم:

1- في الجلد: خشونة وجفاف وتوسف الجلد - الحكة والأكزيما الجلدية المزمنة خاصة في اليدين والقدمين، وتصبغات جلدية خفيفة إلى متوسطة.

2- في الأظافر: تصبغ الأظافر هشة وتظهر عليها خطوط أفقية وبقع بيضاء مع تشقق النهاية الحرة للأظافر.

3- في الأشعار: تقصف وهشاشة الأشعار - تساقط الأشعار - حاصة جزئية أو كلية.