

A *CYP24A1*-gén terhességi hypercalcaemiát okozó defektusa

Györkös Andrea dr.*¹ ■ Tőke Judit dr.*² ■ Sohár Gábor dr.¹
Kovács Mónika dr.¹ ■ Goldfinger Jenő dr.³ ■ Vajda György dr.³
Kalmár Tibor dr.⁴ ■ Tóth Miklós dr.²

¹Zala Megyei Szent Rafael Kórház, I. Belgyógyászati és Infektológiai Osztály, Zalaegerszeg

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

³Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg

⁴Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

Terhességben a hypercalcaemia ritka elváltozás. A leggyakrabban primer hyperparathyreosis vagy parathormon-szerű fehérjét termelő malignus daganat okozza. Ritkábban fokozott intestinalis kalciumfelszívódás, D-vitamin-intoxikáció, tejalkáli-szindróma állhat az eltérés hátterében, valamint granulomatous betegségek és lymphomák, amelyekben a 25(OH)D-vitamin 1 α -hidroxiláz enzim okozta expressziója megnövekedett. A gestációs hypercalcaemia rendkívül ritka oka lehet ezek mellett a D-vitamin-katabolizmus zavara a *CYP24A1*-gén funkcióvesztő mutációi miatt. Közleményünkben egy 34 éves kaukázusi nőbeteg esetét mutatjuk be, akinél hypercalcaemia mellett normális intakt parathormon-koncentráció és bal alsó mellékpajzsmirigy-adenoma igazolódott. Malignus tumor kutatását célzó kivizsgálása körjelző eltérést nem igazolt, ezt követően a bal alsó mellékpajzsmirigy-adenoma eltávolításra került. A posztoperatív ellenőrzések során a hypercalcaemia megszűnését észleltük. A mellékpajzsmirigy-adenoma eltávolítása után 15 hónappal 8 hetes gravidaként spontán elvetélt, ekkor a szérumkalcium értéke a referenciatartomány felső határán volt. 25 hónap múlva, 12 hetes várandósként parathormon-independens hypercalcaemia igazolódott, ekkor kórházi felvételre került. A 25(OH)D-vitamin és a parathormon-szerű fehérje koncentrációját a referenciatartományon belül regisztráltuk, míg az 1,25(OH)2D-szint kifejezetten emelkedett volt. A terhességi hypercalcaemia hátterében a *CYP24A1*-génnek a D-vitamin-metabolizmus zavarát okozó „compound” heterozigóta mutációját igazoltuk. A beteg konzervatív kezelése mellett a terhesség során egyéb szövődményt nem észleltünk, végül terminusban, császármetszés útján egészséges leánygyermeket szült. A közlemény bemutatja a terhesség alatt észlelt hypercalcaemia kórisméjének és terápiájának nehézségeit. Tudomásunk szerint betegünk a Magyarországon diagnosztizált első *CYP24A1*-hiányos eset.

Orv Hetil. 2022; 163(31): 1237–1242.

Kulcsszavak: *CYP24A1*, 24-hidroxiláz-defektus, terhességi hypercalcaemia, D3-vitamin, primer hyperparathyreosis

CYP24A1 gene defect manifesting with gestational hypercalcemia

Hypercalcemia is a rare condition in pregnancy. It is most commonly caused by primary hyperparathyroidism and parathyroid hormone-related peptide (PTHrP)-producing malignant tumours, less frequently by increased intestinal calcium absorption, vitamin D intoxication, milk-alkali syndrome, and granulomatous diseases or lymphomas, in which vitamin D 1 α -hydroxylase expression is increased. Rarely, gestational hypercalcaemia may be caused by a disorder of vitamin D catabolism caused by loss-of-function mutations in the *CYP24A1* gene. We report the case of a 34-year-old Caucasian female patient. She was diagnosed with hypercalcaemia, normal intact parathyroid hormone (PTH) level and lower left parathyroid adenoma. Investigations for malignancy showed no evidence of abnormality. The lower-left parathyroid adenoma was removed followed by cessation of hypercalcaemia. Fifteen months later, she had a spontaneous miscarriage at a gestational age of 8 weeks, when serum calcium was at the upper limit of normal. 25 months following parathyroid surgery, as a 12-week pregnant, our patient manifested with symptomatic, PTH-independent hypercalcaemia. 25-hydroxy-vitamin-D and PTHrP were within reference ranges while 1,25(OH)2D level was clearly elevated. Compound heterozygosity within the *CYP24A1* gene was confirmed. By conservative

*Megosztott első szerzők.

treatment, no other complications were observed during pregnancy, and she finally gave birth to a healthy girl with a term. We present the difficulties of diagnosing and treating hypercalcaemia observed during pregnancy. According to our knowledge, our patient represents the first case of *CYP24A1* gene defect diagnosed in Hungary.

Keywords: CYP24A1, 24-hydroxylase defect, gestational hypercalcaemia, vitamin D3, primary hyperparathyroidism

Györkös A, Tőke J, Sohár G, Kovács M, Goldfinger J, Vajda Gy, Kalmár T, Tóth M. [*CYP24A1* gene defect manifesting with gestational hypercalcaemia]. *Orv Hetil.* 2022; 163(31): 1237–1242.

(Beérkezett: 2022. március 2.; elfogadva: 2022. április 3.)

Rövidítések

^{99m}Tc-MIBI = ^{99m}technéciummal jelölt metoxi-izobutil-izonitri-
ril; CT = (computed tomography) komputertomográfia; FT3 =
(free T3) szabad T3-hormon; FT4 = (free T4) szabad T4-hor-
mon; iPTH = intakt parathormon; L1–4 = lumbalis I–IV. csi-
golyák; MEN1 = multiplex endokrin neoplasia, 1-es típus;
PTH = parathormon; PTHrP = (parathyroid hormone-related
peptid) parathormon-szerű fehérje; TRAK = (TSH receptor
autoantibody) TSH-receptor elleni stimuláló autoantitest;
TSH = thyreoideastimuláló hormon; UVB = (ultraviolet B)
ultraibolya B

Egy 34 éves nő haspuffadás, székrekedés, fél év alatt 4–5 kg-os fogyás, polyuria, polydipsia miatt jelentkezett a Zala Megyei Szent Rafael Kórház endokrinológiai szakrendelésén. Laboratóriumi leleteiben hypercalcaemia mellett normális intakt parathormon (iPTH)-koncentráció és 25(OH)D-vitamin-szint, továbbá normális vese-funkciós értékek igazolódtak.

A nyaki ultrahangvizsgálat a bal pajzsmirigylebeny alsó harmada mögött 22 × 5 mm-es echoszegény képletet írt le, amely ^{99m}Tc-MIBI-mellékpajzsmirigyszcintigráfiával fokozott izotópdúsítást mutatott. Ezek alapján az elváltozást mellékpajzsmirigy-adenomának vélelmezték. Az oszteodenzitometria nem igazolt csontsűrűség-csökkenést (L1–4, T-score: + 0,6; combnyak, T-score: –0,7).

Bár a hypercalcaemia és a képkeltő vizsgálatok primer mellékpajzsmirigy-túlműködést jeleztek, a normális iPTH-koncentráció a primer hyperparathyreosis ellen szólt. Emiatt részletes tumorkutatást célzó kivizsgálás mellett döntöttünk. Hasi ultrahangvizsgálat, gasztroszkópia, kolonoszkópia és nőgyógyászati vizsgálat történt, ezek körjelző eltérést nem igazoltak. A mammográfia a jobb emlőben fibroadenomát írt le, a benignus dignitást az elváltozás szövettani vizsgálata erősítette meg. A mellkasi-hasi-kismedencei komputertomográfia (CT) a jobb felső tüdőleibenben 6 mm-es duplex paravascularis kerek gócot, a májban több, 6–18 mm-es gócot írt le. A kontrasztanyag ultrahangvizsgálat a máj-elváltozásokat haemangiomának vélelmeztette. A mellkasi CT negatív volt; a csontszcintigráfia malignitásra utaló kóros radiofarmakon-halmozást nem mutatott. A családban kalciumanyagcsere-zavar nem fordult elő.

A részletes belgyógyászati kivizsgálást követően a bal alsó mellékpajzsmirigy-adenoma műtéti eltávolítása mellett döntöttünk; a szövettani vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy az eltávolított daganat mellékpajzsmirigy-adenoma. A műtét után 3 hónappal normocalcaemiát észleltünk. A beteg fiatal életkora miatt indikált genetikai vizsgálat a *MEN1*-génben nem igazolt betegséget okozó patogén mutációt.

A mellékpajzsmirigy-műtétet követően 9 hónappal ismét enyhe, tüneteket nem okozó hypercalcaemia igazolódott. A beteg 6 hónappal később, 8 hetes várandósként spontán elvetélt. Ekkor a szérumkalcium-koncentráció a referenciatartomány felső határán volt.

A mellékpajzsmirigy-műtét után 25 hónappal betegünk szédülés, hányinger, gyakori hányás, reggeli köhögési inger miatt került kórházi felvételre, ekkor újabb várandósságával 12–13 hetes gravida volt. Felvételi laboratóriumi leleteiben hypercalcaemia és hyperthyreosis igazolódott (szérumkalcium: 2,9 mmol/l [n: 2,2–2,6 mmol/l], TSH: 0,008 mU/l [n: 0,4–3,7 mU/l], FT4: 21,3 pmol/l [n: 9,14–23,81 pmol/l], FT3: 6,1 pmol/l [n: 2,23–6,6 pmol/l], TRAK: 0,4 U/l [n: 0–1,5 U/l]). A hyperthyreosist gestációs hyperthyreosisnak vélelmeztük, a pajzsmirigyfunkció a terhesség 2. trimeszterében normalizálódott. Az ismételt elvégzett nyaki ultrahangvizsgálatok mellékpajzsmirigy-adenomát vagy hyperplasiát nem találtak. A laboratóriumi vizsgálatok a hypercalcaemia mellett normális 25(OH)D-vitamin- és PTHrP-szinteket, jelentősen emelkedett 1,25(OH)2D-vitamin-szintet és szinte mérhetetlenül alacsony iPTH-értéket igazoltak. Ezek alapján D-vitamin-lebontási zavar merült fel a hypercalcaemia hátterében. 24,25(OH)2D-vitamin-mérésre nem volt lehetőségünk. A 24-hidroxiláz enzimet kódoló *CYP24A1*-gén vizsgálata perifériás vérmintából történt, a szegedi egyetemen. A vizsgálat a *CYP24A1*-génben két különböző mutációt igazolt (NM_000782.4:c.1186C>T, NP_000773.2:p.Arg396Trp, rs114368325 és NM_000782.4:c.443T>C, NP_000773.2:p.Leu148Pro, rs139763321). Betegünk édesanyja a célzott genetikai vizsgálat során heterozigóta *CYP24A1*-gén-mutáció-hordozónak bizonyult (Leu148Pro, rs139763321). Betegünk édesapjának genetikai vizsgálatára évekkorábbi elhalálása miatt

nem volt lehetőség. Betegünk testvéreinek célzott *CYP24A1*-vizsgálata betegséget okozó mutációt nem igazolt.

A terhesség alatt a beteg naponta, majd a 3. trimesztertől hetente három alkalommal 1500 ml izotóniás nátrium-klorid-infúziót kapott. Emellett kalciumszegény étrendet, a napozás mellőzését és a magzatvédő vitamin (D-vitamin-tartalom: 1000 NE) szedésének felfüggesztését javasoltuk. Emellett a terápiát napi 20 mg omeprazol adásával egészítettük ki. A protonpumpagátlók közé tartozó omeprazol alkalmazása refluxos panaszok, elhúzódozó hányás kezelésére terhességben nem ellenjavallt, a fejlődő magzatra nincs káros hatása [1]. Mindezen konzervatív terápiás lépések mellett a szérumkalcium-koncentrációt 2,9–3,1 mmol/l között észleltük a terhesség alatt, a kezdeti panaszok megszűntek, ezért foszfátpótlást nem tartottunk szükségesnek.

A beteg az alkalmazott kezelés mellett terminusban császármetszéssel egészséges leánygyermeket szült. Az újszülött szérumkalcium-értéke születéskor: 2,83 mmol/l, 2 napos korban 2,16 mmol/l volt. Az újszülöttnél kalcium-anyagcsere zavarra utaló klinikai tünetet nem észlelték. Betegünknel a szülés után 1 hónappal normocalcaemiát észleltünk, klinikai tünetei teljes mértékben megszűntek. A kórtörténet során regisztrált laboratóriumi leleteket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Megbeszélés

A terhesség és a szoptatás alatt az anyai szervezet kalciummetabolizmusában szignifikáns változások következnek be annak érdekében, hogy a fejlődő magzat csont-

rendszerének mineralizációjához megfelelő mennyiségű kalciumot biztosítson [2]. A magzati kalciumszükséglet a terhesség második felétől emelkedik meg jelentősen, a 20. terhességi héten 50 mg/nap, a 35. hétre 330 mg/nap kalciumra van szükség a megfelelő fejlődés és növekedés biztosításához [3].

Terhességben a fokozott kalciumigényt többféle mechanizmussal elégíti ki az anyai szervezet [4, 5]. Egyrészt minden ajánlás a napi átlagos 1000 mg kalciumbevitel helyett terhességben napi 1200–1300 mg kalcium elfogyasztását javasolja. Az anyai szervezetben a vesén kívül a placentában is expresszálódik a *CYP27B1*-gén által kódolt 1α -hidroxiláz enzim, ami a terhességre jellemző, folyamatosan emelkedő 1,25(OH)₂D-vitaminmennyiséghez vezet. A táplálékkal bevitt kalcium hasznosulását a kétszeresére növekvő intestinais kalciumfelszívódás biztosítja, amit a fokozott 1,25(OH)₂D-vitamin-hatás, az enterocytákban a kalciumkötő fehérje megnövekvő expressziója tesz lehetővé [6]. A növekvő plazmavolumen és a csökkenő szérumalbuminszint miatt ugyanakkor a szérum teljes kalcium-koncentrációja inkább csökken a terhesség alatt. Az ionizált kalcium és az albuminkoncentrációra korrigált kalciumkoncentráció értéke azonban a normáltartományban marad, míg az anyai PTH-koncentráció alacsony vagy szupprimált lesz. A vizelettel ürített kalcium mennyisége megnövekszik, aminek hátterében elsősorban a terhességben megnövekedett glomerulusfiltráció áll; érdekes módon a vese frakcionált kalciumreabszorpciója nem változik [2, 6]. Mindemellett terhességben a D-vitamin-anyagcsereben kulcsszerepe van a placentában és az emlőben termelődő PTHrP-nek, amely fokozza a vesében az aktív D₃-vita-

1. táblázat | Laboratóriumi paraméterek a kórtörténet során. A mellékpajzsmirigy-műtét idejét (*) és a szülés időpontját (**) külön jelöltük.

Referencia-tartomány	2017. január	2017. április	2017. július	2018. október	2019. február	2019. november	2020. február	2020. szeptember	2021. augusztus	
	2018. január*				2020. augusztus**					
Életkor (év)	34	34	35	36	36	37	37	37	38	
Szérumkalcium (mmol/l)	2,2–2,6	2,82	2,91	2,95	2,78	2,61	2,59	3,31	2,42	2,52
Szérumalbumin (g/l)	33–50	–	45	41	44	47	47	38	42	49
Korrigált kalcium ^a (mmol/l)	–	2,81	2,93	2,70	2,47	2,45	3,35	2,38	2,34	
Szérumfoszfát (mmol/l)	0,81–1,45	0,89	0,96	0,88	1,16	0,71	1,1	1,2	0,71	0,73
Intakt PTH (pmol/l)	1,6–6,9	3,02	3,48	3,07	–	–	–	0,4	–	2,36
Szérumkreatinin (μmol/l)	40–115	–	89	83	81	83	83	56	89	94
GFR (ml/min/1,73 m ²)	–	73	79	80	78	77	>90	71	66	
25(OH)D-vitamin (nmol/l)	75,1–137,2	99,0	–	116,5	–	–	–	78,6	76,1	86,1
1,25(OH) ₂ D-vitamin (pmol/l)	47,8–190,3	–	–	–	–	–	–	422,4	–	–
PTHrP (pmol/l)	0–13,9	–	–	–	–	–	–	7,4	–	–
Vizeletkalcium-kiválasztás (mmol/24 óra)	<7,5	–	6,97	–	–	–	–	12,4	–	–

PTH = parathormon; GFR = glomerulusfiltrációs ráta; PTHrP = parathormonhoz kötődő fehérje

^aKorrigált kalcium = $[0,8 \times (\text{normális szérumalbumin-koncentráció} - \text{aktuális szérumalbumin-koncentráció})] + \text{szérumkalcium}$

min termelődését, szabályozza a placenta kalciumtranszportját, és modulálja az anyai „csontturnovert” [6].

A D-vitamin lebontását a *CYP24A1*-gén által kódolt 24-hidroxiláz enzim végzi. Az enzimműködés következtében a 25(OH)D-vitaminból inaktív 24,25(OH)2D-vitamin, az 1,25(OH)2D-vitaminból szintén inaktív 1,24,25(OH)3D-vitamin keletkezik [7]. A *CYP24A1*-gén expresszóját elsősorban az emelkedő 1,25(OH)2D-vitamin-koncentráció serkenti, az enzimet terhességben a placenta is expresszálja [8, 9].

Amennyiben a *CYP24A1*-génben inaktiváló mutáció alakul ki, az 1,25(OH)2D-vitaminszint perzisztálóan magas marad. Az érintett egyéneknél a hypercalcaemia mellett a PTH-koncentráció jellegzetesen szupprimált, a D-vitamin lebontási termékének, a 24,25(OH)2D-vitaminnak a szintje alacsony vagy mérhetetlen lesz.

A *CYP24A1*-gén inaktiváló mutációihoz kötött hypercalcaemia autoszomális recesszív módon öröklődik, az érintett egyének egy adott mutációra homozigóták, két mutáció esetén „compound” heterozigóták [10]. A klinikai képet enyhe, gyakran tünetmentes PTH-independens hypercalcaemia jellemzi. Tünetes, súlyos hypercalcaemia két jól ismert „trigger” hatására alakulhat ki. Az egyik tényező az újszülöttek és a gyermekek D3-vitamin-pótlása, a másik jól ismert „trigger” a terhesség. A nagy mennyiségben jelen lévő 1,25(OH)2D-vitamint a betegek csökkent működésű 24-hidroxiláz enzime egyik esetben sem képes lebontani. A genotípus által meghatározott, teoretikusan várható biokémiai jellemzőket a 2. táblázatban foglaltuk össze. Az inaktiváló hatása életkortól függően különbözőképpen manifesztálódhat. Újszülöttben az enzimdefektus ún. idiopathiás infantilis hypercalcaemiához vezet; gyermek- és felnőttkorban nephrolithiasis, hypercalciuria és nephrocalcinosis kialakulása jellemző, míg terhességben tüneteket okozó gestációs hypercalcaemia alakul ki [2, 11, 12]. Esetünkben a terhesség alatt manifesztálódó jellegzetes klinikai kép, továbbá azon genetikai megfontolás alapján, amely szerint a NP_000773.2:p.Arg396Trp-mutá-

ció *de novo* megjelenése az anyai allélon sokkal kisebb valószínűségű, mint az, hogy azt a beteg az édesapjától örökölte, a két heterozigóta mutáció elhelyezkedését biállélikus, „compound” heterozigóta formának feltételeztük.

A terhességi hypercalcaemia tünetei nem specifikusak, az érintett betegek panaszai hasonlítanak a fiziológias terhességet kísérő tünetekhez. Fáradékonyság, hányinger, hányás, székrekedés, figyelemzavar jellemzi a klinikai képet. Az eltérés felismerésében így nagy jelentősége van a laboratóriumi vizsgálatok alkalmával rutinszerűen alkalmazott szérumkalcium-mérésnek [6, 13]. Az érintett anyák magzataiban az intrauterin növekedés elmaradása, neonatalis hypocalcaemia vagy tetania (15%), ritkán maradandó hypoparathyreosis alakulhat ki. A kórképpel szövődött vetélés, illetve a neonatalis halálozás gyakorisága viszonylag magas (2-2%) [6].

A terhesség alatt észlelt hypercalcaemia hátterében az inaktiváló *CYP24A1*-gén-mutációkon kívül egyéb megbetegedések is állhatnak. Elsősorban a primer hyperparathyreosis, a familiaris hypocalciuriás hypercalcaemia és a tejalkáli-szindróma lehetőségét lehet felvetni az elkülönítő kórismezés során, ritkábban malignus daganat által termelt PTHrP, D-vitamin-intoxikáció, valamint granulomatosus betegségekben, lymphomákban észlelt fokozott 25(OH)D-vitamin-1 α -hidroxiláció állhat az eltérés hátterében. Az etiológia tisztázása a terhesség alatt speciális nehézségekbe ütközik. A képalkotó vizsgálatok közül csak az ultrahang kivitelezhető, a CT- és izotópvizsgálatok elvégzése kontraindikált, ezért a pontos diagnózis elsősorban a helyesen értékelt laboratóriumi eredményeken alapul. A *CYP24A1*-gén mutációihoz társuló hypercalcaemiában nagyon jellegzetes a 24,25(OH)2D-vitamin alacsony szintje, ez a vizsgálat azonban hazánkban nem érhető el a rutin-betegellátásban. Normális 25(OH)D-vitamin- és alacsony iPTH-szint alapján gondolhatunk a terhességi hypercalcaemia kórokaként a *CYP24A1*-gén inaktiváló mutációjára. Az exakt diagnózist genetikai vizsgálat biztosítja.

2. táblázat | A *CYP24A1*-gén-mutációk teoretikusan várható hatásai a kalcium- és D-vitamin-anyagcsere laboratóriumi paramétereire

	<i>CYP24A1</i> -gén Normális genotípus	<i>CYP24A1</i> -gén Monoallélikus mutáció	<i>CYP24A1</i> -gén Biállélikus mutáció	<i>CYP24A1</i> -gén Biállélikus mutáció terhességben
Genotípus	Mindkét allél normális	Heterozigóta mutáció	Homozigóta mutáció vagy „compound” heterozigóta mutáció	Homozigóta mutáció vagy „compound” heterozigóta mutáció
Szérumkalcium-koncentráció	Normális	Normális	↑↑	↑↑↑
Szérumfoszfát-koncentráció	Normális	Normális	Normális	Enyhén ↓
Szérum-PTH-koncentráció	Normális	Normális	↓↓	↓↓↓
1,25(OH)2D-vitamin-koncentráció	Normális	Enyhén ↑	↑↑	↑↑↑
24,25(OH)2D-vitamin-koncentráció	Normális	Enyhén ↓	↓↓	↓↓↓

PTH = parathormon

A terhességi hypercalcaemia kezelése szintén kihívást jelent, mivel több kalciumcsökkentő gyógyszer (biszfoszfonátok, kacsdiuretikumok) alkalmazása is kontraindikált. Ezért az anyai kalciumbevitel megszorítására és megfelelő hidrációra kell törekedni. Megjegyezzük, hogy hidrálás nélkül betegünknek folyamatos hányingere volt. Ennek hátterében az állhat, hogy közepsúlyos, súlyos hypercalcaemia mellett nephrogen diabetes insipidus, polyuria alakul ki, amely nem megfelelő folyadékfelvétel mellett dehidrációhoz vezethet. A folyadékfelvételt azonban nehezítheti a terhességet egészséges esetben is kísérő, esetünkben a hypercalcaemia miatt súlyosabb hányinger. Összességében tehát a megfelelő mennyiségű izotóniás só infúziójának hatására egyrészt kalciumcsökkentő hatást várhatunk a vizelettel történő megnövekedett kalciumkiválasztás miatt, a volumenpótlás pedig kivédheti a betegek által megélt hányingert. Emellett a praenatalis D3-vitamin-pótlás felfüggesztése, a D-vitaminban gazdag ételek kerülése, a napfény és más UVB-sugárzás expozíciójának csökkentése ajánlott [14, 15].

Az egyedüli gyógyszer a kalcitonin lehet, amely gátolja az osteoclastok aktivitását, és növeli a vese kalciumkiválasztását. Hatása azonban rövid időtartamú, 4–6 óra. Nem megy át a placentán, emiatt biztonságosnak tartják. A glükokortikoidokról jól ismert, hogy gátolják az 1α -hidroxilációt és ezáltal az $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin termelését, továbbá csökkentik a bélből a kalcium felszívódását. *CYP24A1*-mutációban azonban alkalmazásuk hatástalan [16, 17]. Betegünk klinikai kórlefolyásának figyelemre méltó aspektusa a terhességek előtt normális iPTH-szint mellett észlelt hypercalcaemia, amelynek hátterében mellékpajzsmirigy-adenoma, primer hyperparathyreosis igazolódott. A *CYP24A1*-mutációval szövődött primer hyperparathyreosisról nagyon kevés adat áll rendelkezésre. Eddig *Loyer és mtsai* számoltak be a mi betegünkéhez hasonló esetről [18]. Nem tisztázott, hogy a primer hyperparathyreosis kialakulása a *CYP24A1*-génmutációval rendelkező egyéneknél csupán véletlen egybeesés, vagy ok-okozati kapcsolat áll fenn [19].

Tudomásunk szerint a most ismertetett beteg a Magyarországon diagnosztizált első *CYP24A1*-hiányos beteg.

Következtetés

A terhességi hypercalcaemia tünetei megegyeznek a fiziológiai terhességet kísérő panaszokkal. A terhesgondozás során rutinszerűen meghatározott szérumkalciumszint megemelkedése, alacsony iPTH-koncentráció és normális $25(\text{OH})\text{D}$ -vitamin-szint esetén gondolni kell a D-vitamin-metabolizmus zavarára. A diagnózis alapját az aktív $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – és a nem aktív $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ – D-vitamin-metabolitok laboratóriumi meghatározása, továbbá a *CYP24A1*-gén genetikai vizsgálata adja. Hazánkban egyelőre csak az utóbbi érhető el.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk Betegünk együttműködéséért és adatai közléséhez való hozzájárulásáért.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Gy. A.: Irodalomkutatás, a kézirat megszövegezése. Gy. A., S. G., K. M., G. J., V. Gy.: A beteg ellátásában való részvétel. K. T.: A *CYP24A1*-gén mutációanalízisének elvégzése perifériás vérmin-tárból. T. J.: A kézirat szövegezése, formai szerkesztése. T. M.: A kézirat koncepciójának kialakítása, szakmai véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2114–2123.
- [2] Shah AD, Hsiao EC, O'Donnell B, et al. Maternal hypercalcemia due to failure of $1,25$ -dihydroxyvitamin-D3 catabolism in a patient with *CYP24A1* mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2832–2836.
- [3] Olausson H, Goldberg GR, Laskey MA, et al. Calcium economy in human pregnancy and lactation. *Nutr Res Rev.* 2012; 25: 40–67.
- [4] Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiol Rev.* 2016; 96: 449–547.
- [5] Ryan BA, Kovacs CS. Maternal and fetal vitamin D and their roles in mineral homeostasis and fetal bone development. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44: 643–659.
- [6] Rey E, Jacob CE, Koolian M, et al. Hypercalcemia in pregnancy – a multifaceted challenge: case reports and literature review. *Clin Case Rep.* 2016; 4: 1001–1008.
- [7] Mugg A, Legeza B, Tee MK, et al. Quantitation of *CYP24A1* enzymatic activity with a simple two-hybrid system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 684–688.
- [8] O'Brien KO, Li S, Cao C, et al. Placental *CYP27B1* and *CYP24A1* expression in human placental tissue and their association with maternal and neonatal calcitropic hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 1348–1356.
- [9] Park H, Wood MR, Malysheva OV, et al. Placental vitamin D metabolism and its associations with circulating vitamin D metabolites in pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106: 1439–1448.
- [10] Molin A, Baudoin R, Kaufmann M, et al. *CYP24A1* mutations in a cohort of hypercalcemic patients: evidence for a recessive trait. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: E1343–E1352.
- [11] Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, et al. Genetic defect in *CYP24A1*, the vitamin D 24 -hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E268–E274.
- [12] Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in *CYP24A1* and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011; 365: 410–421.

- [13] Schoenmakers I, Piec I, Baban S, et al. Gestational hypercalcaemia: prevalence and biochemical profile. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 199: 105611.
- [14] Hawkes CP, Li D, Hakonarson H, et al. CYP3A4 induction by rifampin: an alternative pathway for vitamin D inactivation in patients with *CYP24A1* mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 1440–1446.
- [15] Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcaemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev.* 2016; 37: 521–547.
- [16] Colussi G, Ganon L, Penco S, et al. Chronic hypercalcaemia from inactivating mutations of vitamin D 24-hydroxylase (*CYP24A1*): implications for mineral metabolism changes in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 636–643.
- [17] Woods GN, Saitman A, Gao H, et al. A young woman with recurrent gestational hypercalcaemia and acute pancreatitis caused by *CYP24A1* deficiency. *J Bone Miner Res.* 2016; 31: 1841–1844.
- [18] Loyer C, Leroy C, Molin A, et al. Hyperparathyroidism complicating *CYP 24A1* mutations. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77: 615–619.
- [19] David K, Khalil R, Hannon H, et al. Therapy-resistant hypercalcaemia in a patient with inactivating *CYP24A1* mutation and recurrent nephrolithiasis: beware of concomitant hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int.* 2020; 107: 524–528.

(Tóth Miklós dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/a, 1083
e-mail: toth.miklos@med.semmelweis-univ.hu)

Szíves figyelmükbe ajánljuk a Magyar Humángenetikai és Genomikai Társaság és a Semmelweis Egyetem Továbbképző Kurzusát:

Ritka Betegségek Akadémia

A konferencia célja, hogy közelebb hozza az alapellátásban dolgozó orvosok és védőnők számára azokat az ismereteket, melyek támogatják diagnosztikus képességeiket, segítenek eligazodni a hazai és nemzetközi diagnosztikus lehetőségek között és megismerhetik a ritka betegség szakértői központok működését. A továbbképzés missziója a ritka betegségben szenvedők hatékony diagnosztikai útjának és ellátásának elősegítése.

Helyszín: Semmelweis Egyetem, Nagyváradtéri Elméleti Tömb

Cím: 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. (1089 Budapest, Orczy út 2-4.)



Időpont: 2022. szeptember 16.

A konferencia OFTEX pontértéke orvosok:
16 pont, szakdolgozók: 12 pont

További részletek: www.ritkabetegsegakademia.hu



A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)