



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Γονίδιο SHOX

Ενότητα 3: Παιδιατρική Ενδοκρινολογία
Διονύσιος Χρύσης
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής

Σκοποί ενότητας

- Εισαγωγή σε μεταβολικά νοσήματα της Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας
- Διερεύνηση μοριακών μηχανισμών μεταβίβασης ενδοκυττάριου σήματος

Περιεχόμενα ενότητας

- Τεχνικές Μοριακής Ενδοκρινολογίας
- Μονοπάτι Αντιπρονεκτίνης
- Κίνδυνοι και πρόληψη παιδικής παχυσαρκίας
- Διαταραχή στην μεταβίβαση του μηνύματος της GH
- SHOX
- Γενετική ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού

Τι κοινό έχουν ?

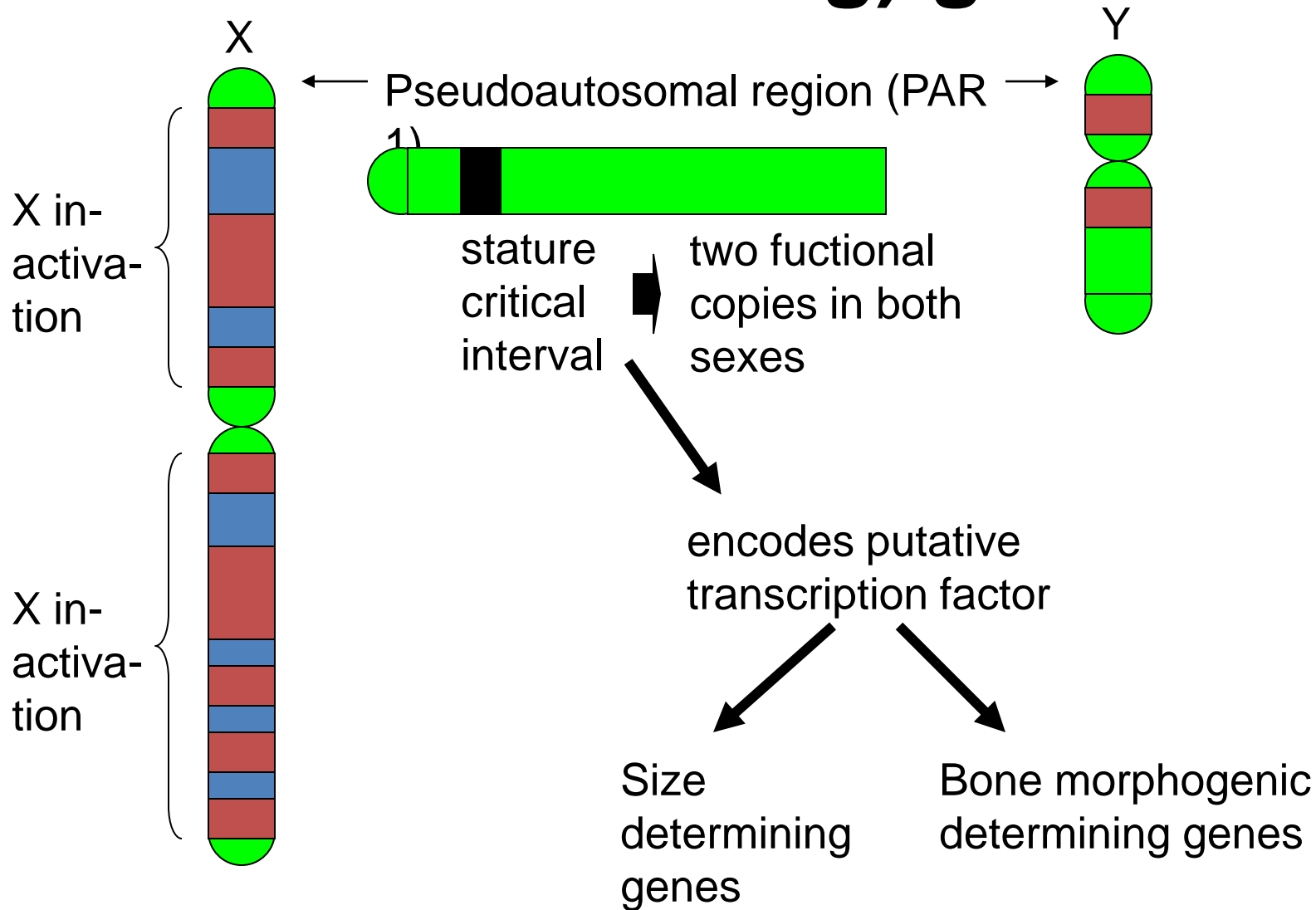
- Σύνδρομο Turner
- Leri-Weill Δυσχονδροστεόστωση
- Langer μεσομελική δυσπλασία

Κοινά χαρακτηριστικά

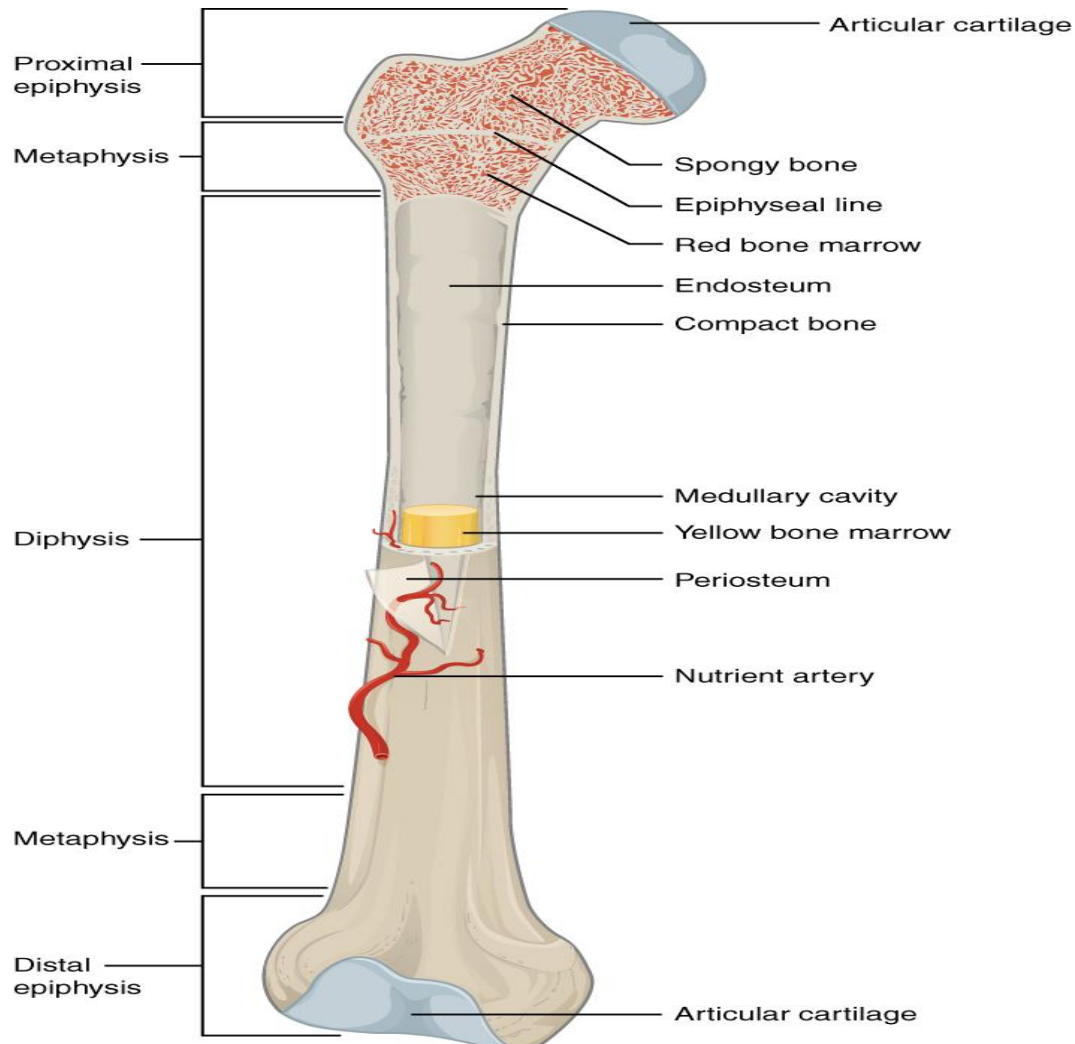
- Κοντό ανάστημα
- Δυσαναλογία σώματος με πιο κοντά πόδια
- Madelung δυσπλασία
- Θολωτή υπερώα
- Κοντά μετακάρπια
- Βλαιογκωνία

Μη λειτουργικό γονίδιο SHOX

SHOX (short stature homeobox containing) gene

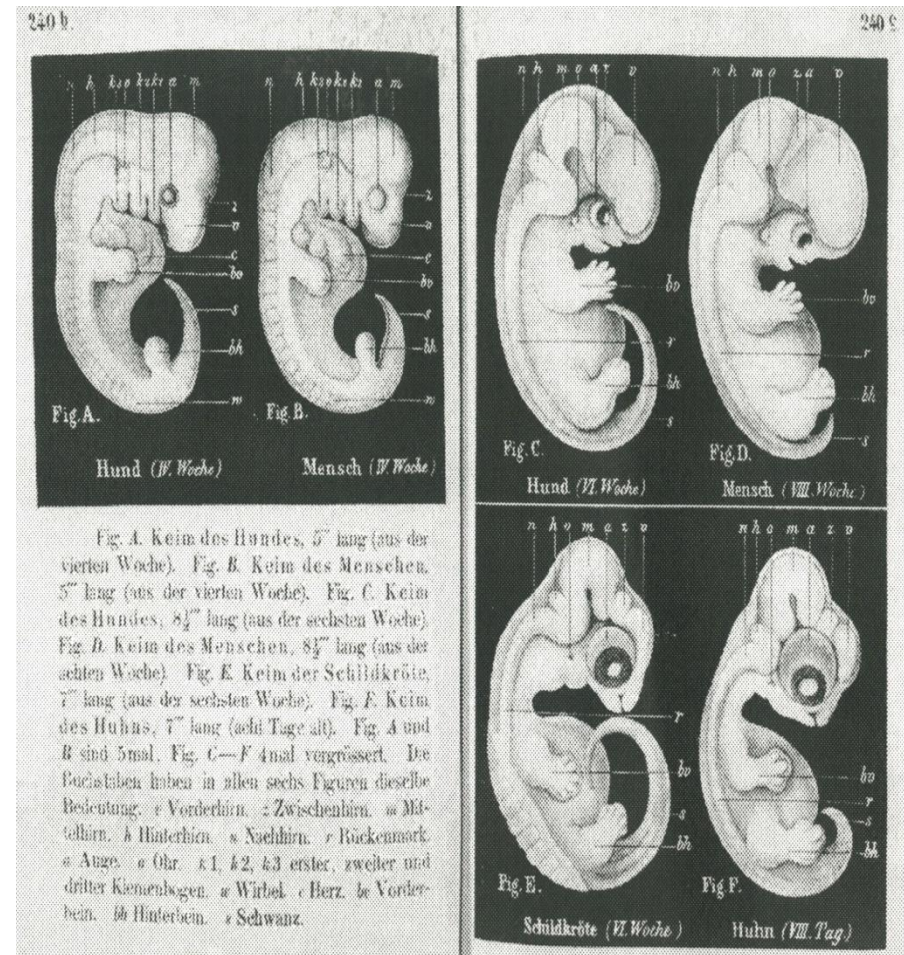


Growth Plate Structure and Function



Short stature Homebox-containing gene On the X-chromosome

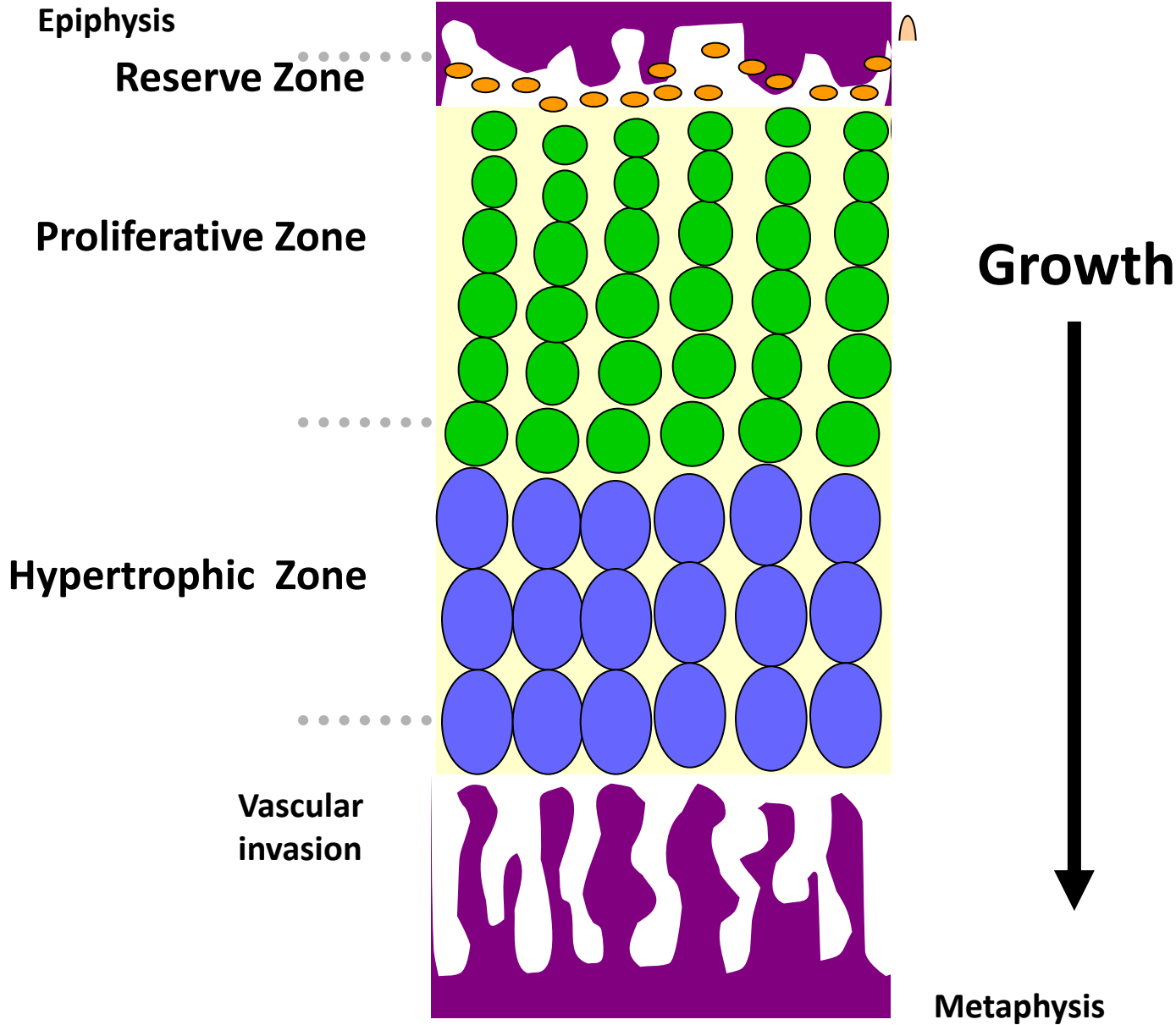
- 1st and 2nd pharyngeal arches
 1. high-arched palate
 2. micrognathia
 3. abnormalities of the external and middle-ear
- **Limbs**
 1. short metacarpals
 2. cubitus valgus/genu valgum
 3. bowing and shortening of forearms and lower legs



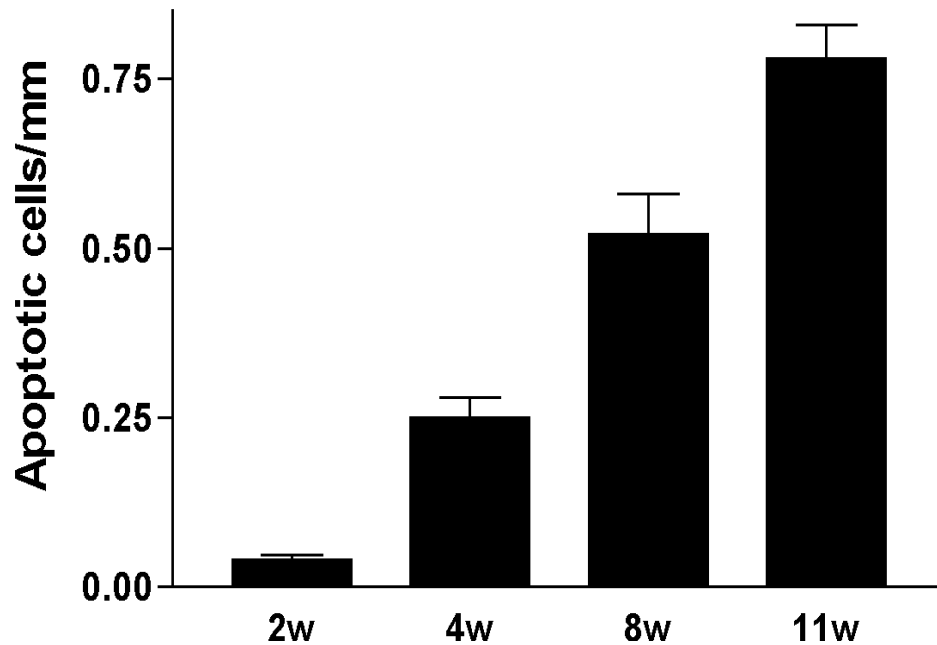
Το γονίδιο SHOX προκαλεί

- Κυρίως εκφράζεται στα διαφοροποιημένα χονδροκύτταρα, ιδιαίτερα κατά την εφηβεία.
- Διακοπή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- Απόπτωση

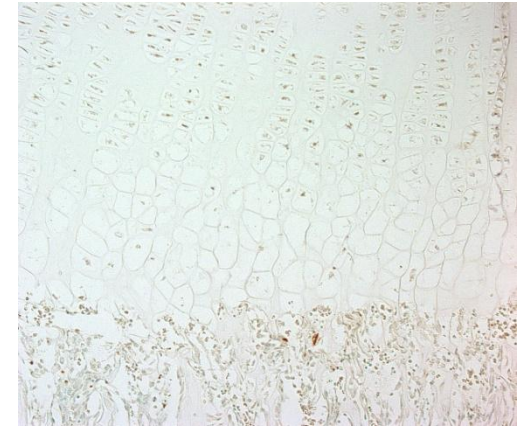
Growth Plate



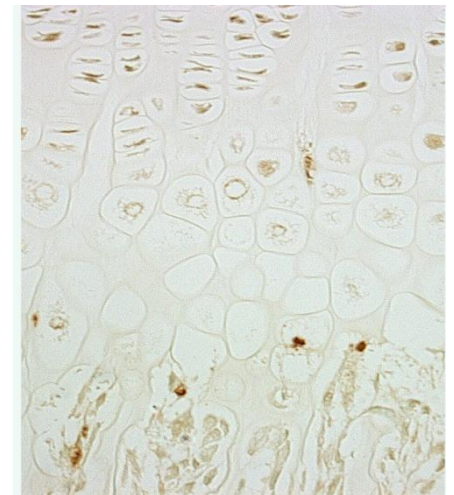
Apoptosis Is Developmentally Regulated in the Rat Growth Plate



2 W



11 W



Chrysis et al, 2002

Σύνδρομο Turner-1

- Συχνότητα 1/2000 κορίτσια
- 1-2/100 συλλήψεων θήλεων
- 98-99% με 45X αυτόματη αποβολή 1ο 3μηνο
- 1:15 αυτόματες αποβολές είναι 45X
- Μόνο τα έμβρυα με ηπιότερο φαινότυπο επιζούν
- 50% 45X
- Συνήθως 45X έχουν πιά εντονο φαινότυπο από μωσαικά



Σύνδρομο Turner-2

- Most characteristics results from haploinsufficiency of specific genes on the X
- Inactivation in the 46XX embryos in every somatic cell occurs after fertilization
- Some genes involved in TS escape inactivation
- The 46XX embryo has a functional set of pseudoautosomal genes.
- Pseudoautosomal homologs on the Y
- Genes involved in TS are mainly on the short arm of X
- X is inherited in 80% from mother

Σύνδρομο Turner-3

- >90% των ΤΣ έχουν κοντό ανάστημα
- 75% <5η ΕΘ σε ηλικία 3.5 ετών
- Το τελικό ανάστημα είναι 20cm (143cm) μικρότερο από τον γενικό πληθυσμό
- Το τελικό ανάστημα εξαρτάται και από το ύψος των γονιών

Λεμφοίδημα και κυστικό ύγρωμα



- Πτερύγιο λαιμού
- Χαμηλή πρόσφυση μαλλιών
- Δυσπλασία πτερυγίων αυτιών
- Καρδιακές ανωμαλίες
- Οίδημα χεριών και ποδιών
- Δυσπλασίες νυχιών

1/3 Καρδιαγγειακές ανωμαλίες

Structural defects (40%)

- Coarctation 14%
- BAV alone 10%
- Aortic stenosis 5%
- Other 11%

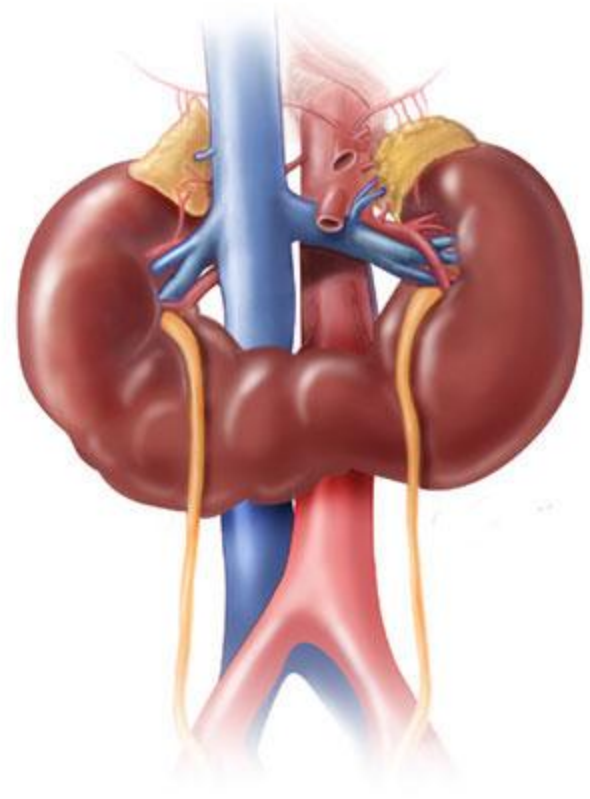
Non-structural defects (16%)

HTN, conduction defects

- Sybert V.P. Pediatrics 1998;101(1)

Νεφρικές ανωμαλίες 30%

- Πεταλιοειδής νεφρός
- Διπλό πυελοκαλυκικό σύστημα
- Αγγειακές ανωμαλίες



Λοιπά κλινικά χαρακτηριστικά

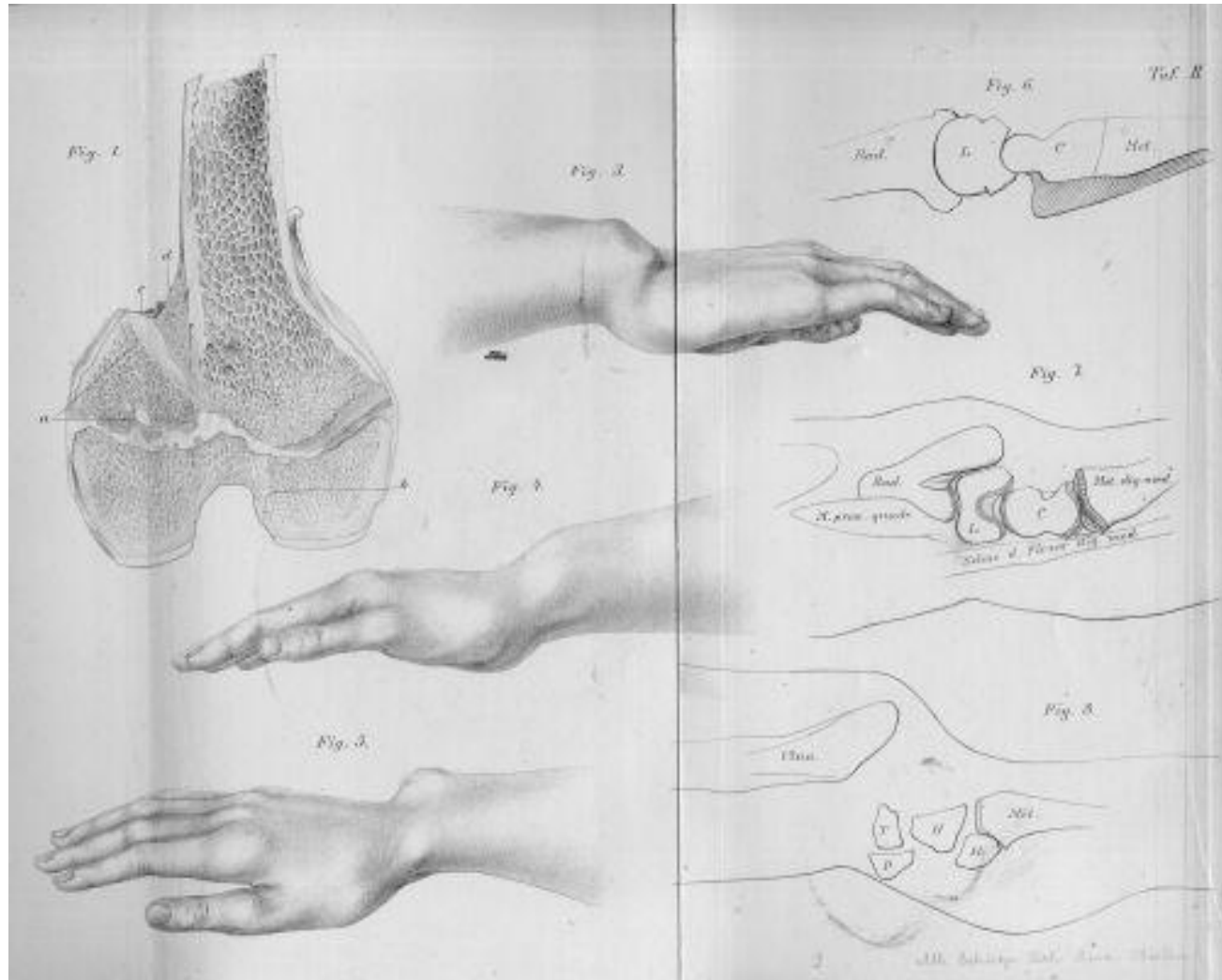
- 33% Στραβισμός
- Πτώση
- Υπερτελωρισμός
- Αντιμογγολοειδή φορά
- Επικάνθιες πτυχές
- Αχρωματοψία
- Ευρύς θώρακας
- Θηλές στο 1/3 έξω τριτημόριο κλειδών
- Σπίλοι
- Αιμαγγειώματα
- Χηλοειδή

ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ανωμαλίες

- Κοντός λαιμός
- Κοντά πόδια
- Σκολίωση
- Κύφωση
- Μικρογναθία
- Θολωτή υπερώα
- Βλαιοσί αγκώνες
- Κοντά μετακάρπια
- Madelung δυσπλασία



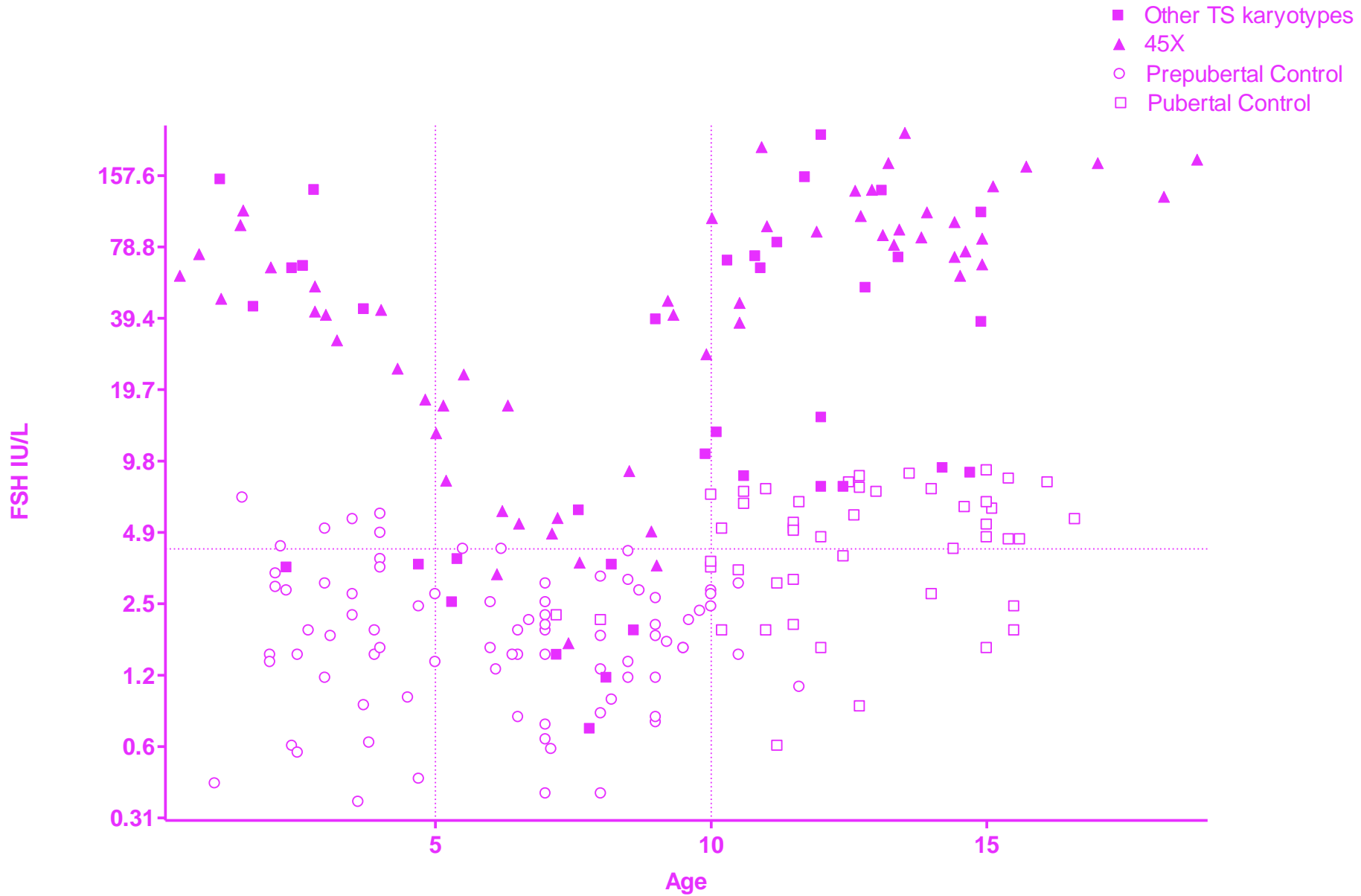
Madelung δυσμορφία



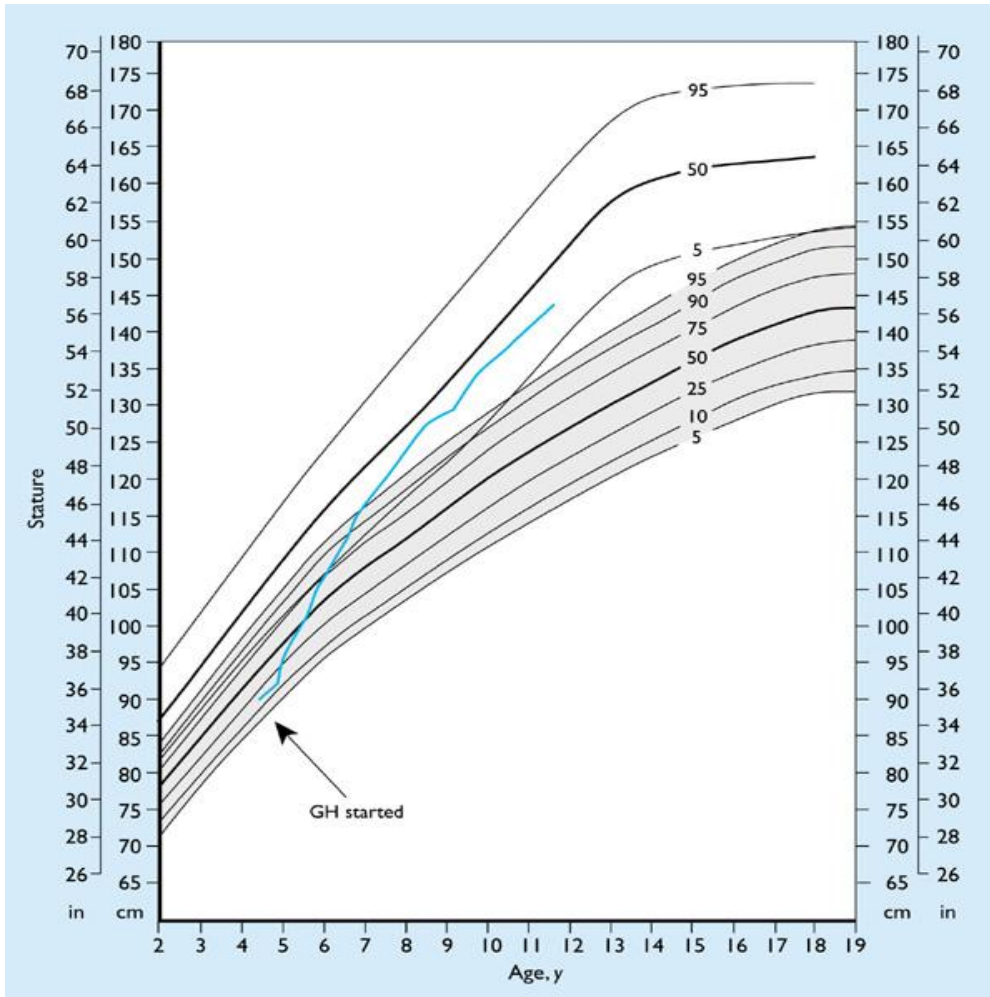
Αυτόματη έναρξη ήβης 33%

Νευροψυχολογικά προβλήματα

- Φυσιολογικό IQ αλλά VIQ>PIQ
- Μνημη, προσοχή, μαθηματικά
- Ικανότητα να καθορίζουν στόχους/κυνηγούν
- Αντίληψη χώρου
- Προβλήματα συντονισμού όρασης/κίνησης
- Άγχος
- Μειωμένη αυτοπεποίθηση
- Ανώριμη συμπεριφορά
- Υπερδραστηριότητα
- Κατάθλιψη



Θεραπεία με αυξητική ορμόνη βελτιώνει το τελικό ανάστημα



- Πρώιμη θεραπεία
- Αυξητική ορμόνη
- Οξανδρολόνη
- Οιστρογόνα

Turner και μεταβολισμός

- 40% Παθολογική ανοχή Γλυκόζης
- Αντίσταση στην Ινσουλίνη
- Παχυσαρκία

Φροντίδα κοριτσιών με σ.Turner

- Δυσκολίες σίτισης
- Συχνές ωτίτιδες
- Νευροαισθητήρια απώλεια ακοής
- Ανεπάρκεια αύξησης
- Μαθησιακές δυσκολίες
- Παχυσαρκία, αντίσταση ινσουλίνης, διαβήτης
- Ορθοδοντικά προβλήματα
- Κυφοσκολίωση
- Δυσπλασία νεφρών
- Καρδιακά προβλήματα (ΑΠ, σφυγμοί, ακρόαση)

Health supervision of children with Turner syndrome, American Academy of Pediatrics, Pediatrics, 2003, 111:692-702

Leri-Weill

- Ετεροζυγώτες για μεταλλάξεις ή απαλείψεις στο γονίδιο SHOX.
- Πιο έντονος φαινότυπος στα κορίτσια και ιδιαίτερα κατά την εφηβεία
- Κοντό ανάστημα ποικίλου βαθμού από $-4.6SD$ - $+0.6SD$ αλλά το έλλειμμα αναστήματος είναι τα $2/3$ απ'οτι στο Turner

Συμπεράσματα

- Turner δεν είναι τόσο σπάνιο
- Ανεξήγητο κοντό ανάστημα ένδειξη για καρυότυπο
- Όχι πάντα έντονα δυσμορφικά
- Κορίτσια με ιδιαίτερα προβλήματα
- Σημαντικός ο ρόλος τού παιδιάτρου στην διάγνωση και φροντίδα

Langer Μεσομελική δυσπλασία

- Ομοζυγώτες για απαλείψεις ή μεταλλάξεις στο γονίδιο SHOX
- Πολύ πιο εμφανές κοντό ανάστημα και δυσαναλογία σώματος από ό,τι στο Leri-Weill.

Βιβλιογραφία

- Williams Textbook of Endocrinology. Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, WB Saunders Company. 9th Edition.
- Progress in Clinical Endocrinology. Sammel Sostin, MD, Editor.
- Essentials of Endocrinology. PG Malan and RP Gould. Edited by JLH O'Riordan. Second edition.
- Functional Endocrine Pathology. Editors Kalman Kovacs, Sylvia L.Asa. Blackwell Scientific Publications.
- Clinical Endocrinology. Editor Ashley Grossman. Foreword by Michael Besser. Blackwell Scientific Publications.
- Endocrinology and Metabolism. Philip Felig, John D. Baxter, Lawrence A. Frohman. Third Edition.
- Molecular Endocrinology. Franklyn F. Bolander. Third Edition. Elsevier.

Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιον Πατρών, Χρύσης Διονύσιος «Γονίδιο SHOΧ. Παιδιατρική Ενδοκρινολογία». Έκδοση: 1.0 Πάτρα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/MED1045/>.



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

