



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ  
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά  
μαθήματα ΠΠ

# Γενετική ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού

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

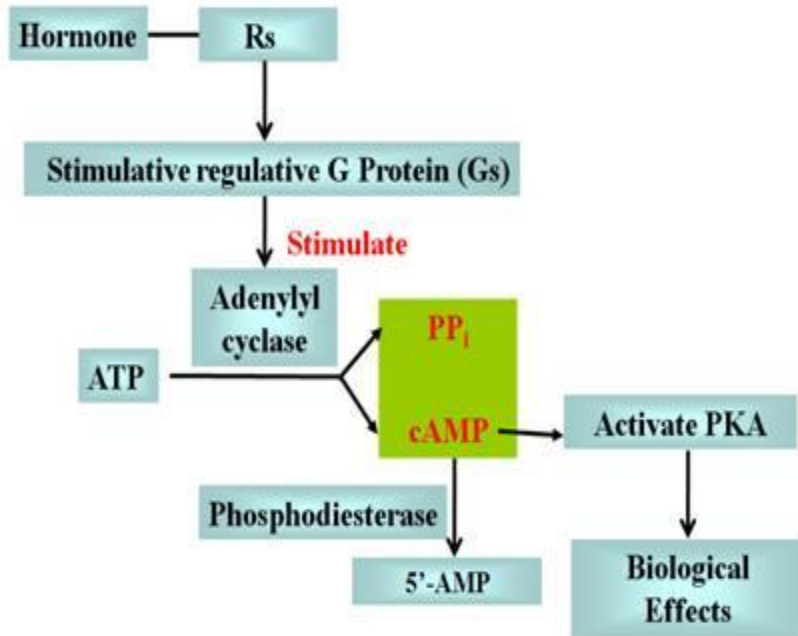
# 1ο περιστατικό

- Αγόρι 7 ετών προσέρχεται για υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.
- Παχύσαρκος, Ύψος  $-0.5SD$ , Target height  $+1.2SD$ , κοντό 4 μετακάρπιο
- TSH: 10, FT4: 1.1mg/dl, Ca: 9.6, PO4: 4.6,
- PTH: 232

# 2ο περιστατικό

- Αγόρι 13 ετών προσέρχεται με σπασμούς.
- Υψος 1.5SD, Target height +1.3SD, όχι δυσμορφικά, ήπια πνευματική καθυστέρηση
- TSH: 7, FT4: 1.4mg/dl, Ca: 6, PO4: 9,
- PTH: 450

# ΡΗΡ



- Ετερογενής ομάδα ασθενειών με κοινό χαρακτηριστικό την αντίσταση στην ΡΤΗ

# ΑΗΟ φαινότυπος-1

- Κοντό ανάστημα/target height
- Γεροδεμένη εμφάνιση
- Παχυσαρκία
- Κοντός λαιμός
- Ήπια/μέτρια πνευματική καθυστέρηση, μόνο μαθησιακές δυσκολίες
- Υποδόριες αποτιτανώσεις
- Στρογγυλό πρόσωπο
- Υποπλασία δοντιών

# ΑΗΟ φαινότυπος-2

- Μικρά χέρια
- Βραχυδακτυλία
- Ανωμαλίες σχήμα/μέγεθος δακτύλων
- Υποπλαστικός/κοντός, ευρύς αντίχειρας (άπω φάλαγγα)
- Κοντά μετακάρπια, συχνότερα το 4ο
- Οι ανωμαλίες αυτές είναι εμφανείς μετά το 5ο έτο
- Παρόμοιες διαταραχές από τα πόδια



# PHP I

- Τύπου Ia
  - Τύπου Ib
  - Τύπου Ic
- Ia και Ic είναι κλινικά και εργαστηριακά όμοιοι

# Κατάταξη-Κλινική Εικόνα

- RHP τύπου I: χωρίς παραγωγή cAMP, χωρίς φωσφατουρική δράση
- RHP τύπου II: φυσιολογική παραγωγή cAMP, όχι φωσφατουρική δράση

# GNAS Locus and Pseudohypoparathyroidism

	PTH resistance	Additional hormone resistance	Typical AHO features	<i>GNAS</i> defects
PHP-Ia	yes	yes	yes	<i>Gsa</i> mutations
PPHP	no	no	yes	<i>Gsa</i> mutations
POH	no	no	some cases	<i>Gsa</i> mutations
PHP-Ib	yes	some cases	no	<i>STX16</i> deletions affecting <i>GNAS</i> imprinting

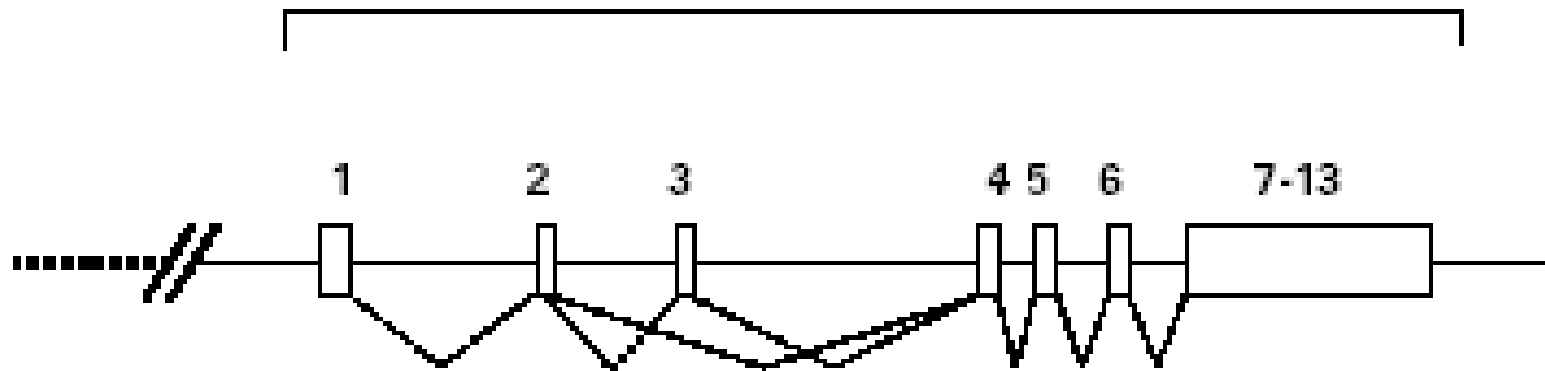
Bastepe et al, 2005

# PHP Ια-1

- ΑΗΟ φαινότυπος
  - Μειωμένη Gsa δραστηριότητα
  - Μεταλλάξεις στο GNAS, σωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, από μητέρα
  - Αντίσταση σε άλλες ορμόνες
- 
- Υποθυρεοειδισμός συχνά πρώτη εκδήλωση, ακόμη και συγγενής
  - Υπασβεσταιμία συνήθως στο 8ο έτος
  - ΑΗΟ φαινότυπος μετά το 5ο έτος
  - Υπογοναδισμός

# PHP I $\alpha$ -2

*GNAS* exons 1-13  
encoding Gs $\alpha$



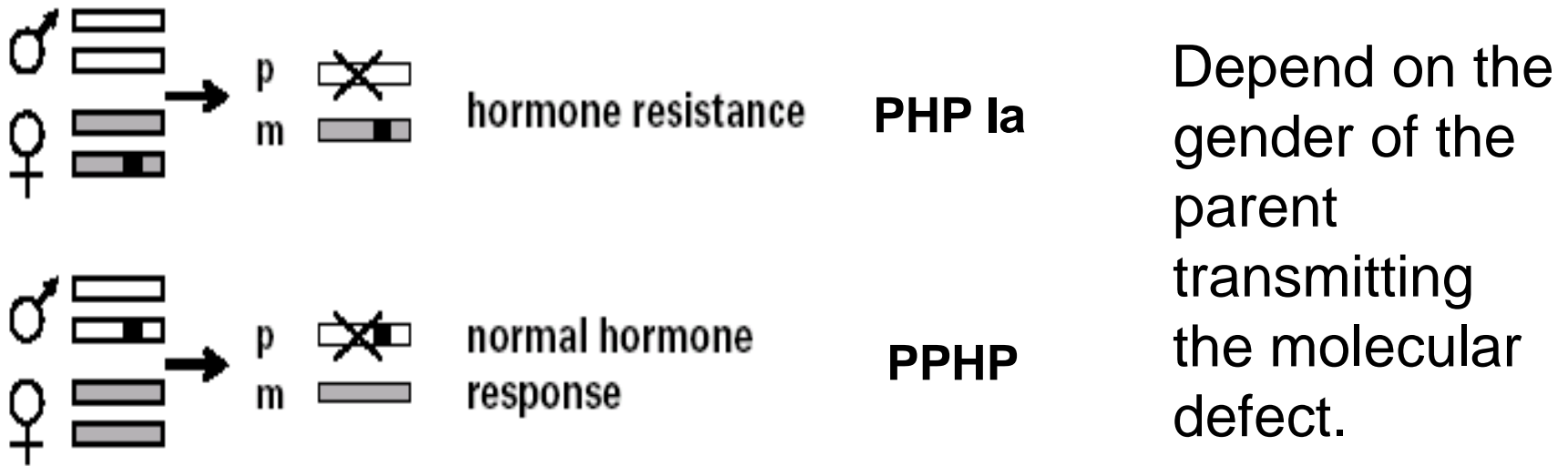
- Heterozygous inactivating mutations:
  - missense, nonsense, insertion and deletion
  - distributed throughout nearly all exons
- ~50% reduction in Gs $\alpha$  level/activity in erythrocytes and fibroblasts

**Bastepe et al, 2005**

# PPHP

- ΑΗΟ φαινότυπος
- Όχι αντίσταση στην PTH, φυσιολογικά βιοχημικά και ορμονικά ευρήματα
- Μεταλλάξεις στο GNAS
- Στην ίδια οικογένεια με PHP Ia αλλά από την μεριά του πατέρα

# PHP Ia and PHP phenotypes



Bastepe et al, 2005

# PHP 1b

- Όχι AHO φαινότυπος
- Αντίσταση στην PTH και σπάνια στην TSH
- Όχι μεταλλάξεις στο GNAS
- Συνήθως σποραδικός αλλά και οικογενής κληρονομούμενος από την μητέρα



# PHP Ic

- Ίδιος με PHP Ia.
- Αλλά με φυσιολογική δραστηριότητα Gsa και χωρίς μεταλλάξεις στο GNAS

# Εργαστηριακά

- Στην αρχή κφ Ca/PO<sub>4</sub> αλλά αύξηση PTH
- Αργότερα μείωση Ca, αύξηση PO<sub>4</sub>, μείωση PO<sub>4</sub> ούρων
- κφ 1,25VitD αλλά χαμηλή για αύξηση PO<sub>4</sub>
- Πολλοί παραμένουν με κφ Ca για αρκετά χρόνια
- Μείωση Ca rare <3yr, average onset >8yr
- Τα οστά τους δεν έχουν πλήρη αντίσταση στην PTH
- Αντίσταση σε άλλες ορμόνες: Υποθυρεοειδισμός κλινικός/υποκλινικός είναι ο συχνότερος
- Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση
- Αποτιτανώσεις στα βασικά γάγγλια, μαλακά μόρια
- Ινώδης δυσπλασία οστών
- Ro άκρας χειρός

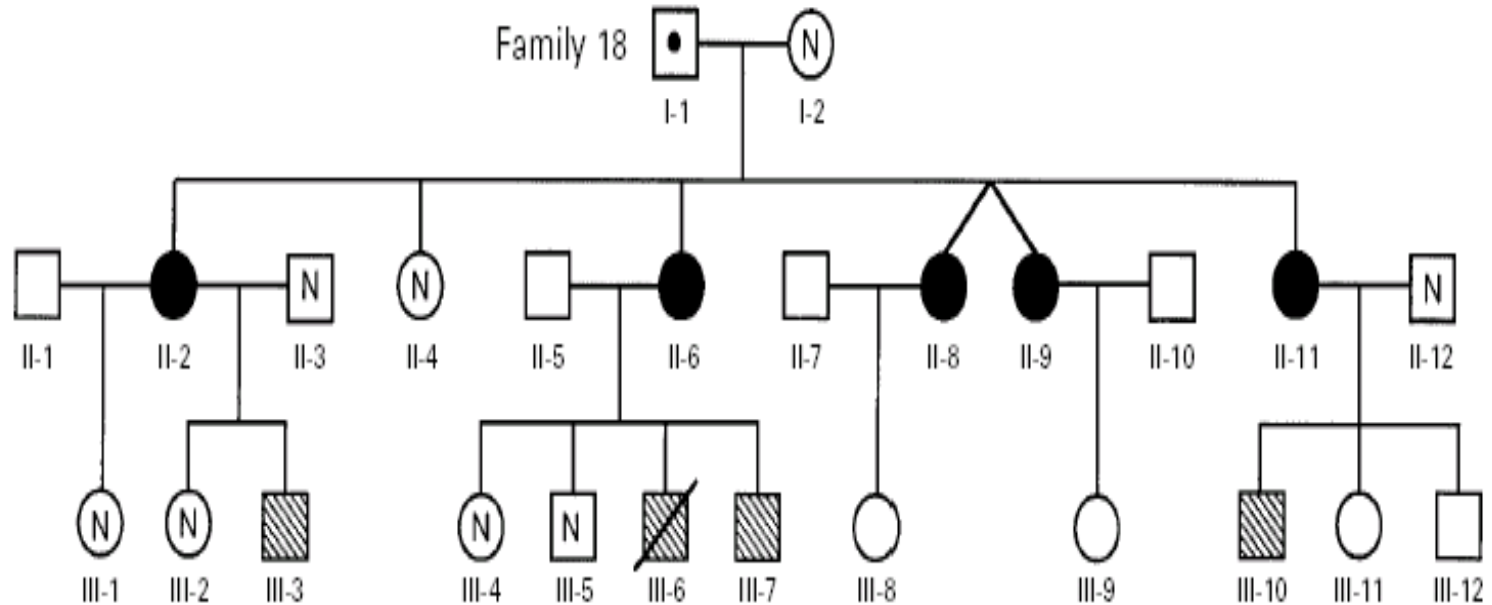
# Θεραπεία

- Διαφορετική από του υποπαραθυρεοειδισμού
- Βιταμίνη D με ή χωρίς ασβέστιο
- Προτιμάται η καλσιτριόλη
- Στην αρχή hungry bone syndrome
- Στόχος: Ασβέστιο κφ με καταστολή της PTH χωρίς υπερασβεστιουρία

# Παρακολούθηση

- Ca, PO<sub>4</sub>, ALP, PTH, Ca/creatinine ούρα
- Οστική πυκνότητα ετησίως
- Οφθαλμολογική εξέταση
- U/S νεφρών
- Κατά μήκος ανάπτυξη, IGF-I
- Hβη

# Transmission of POH

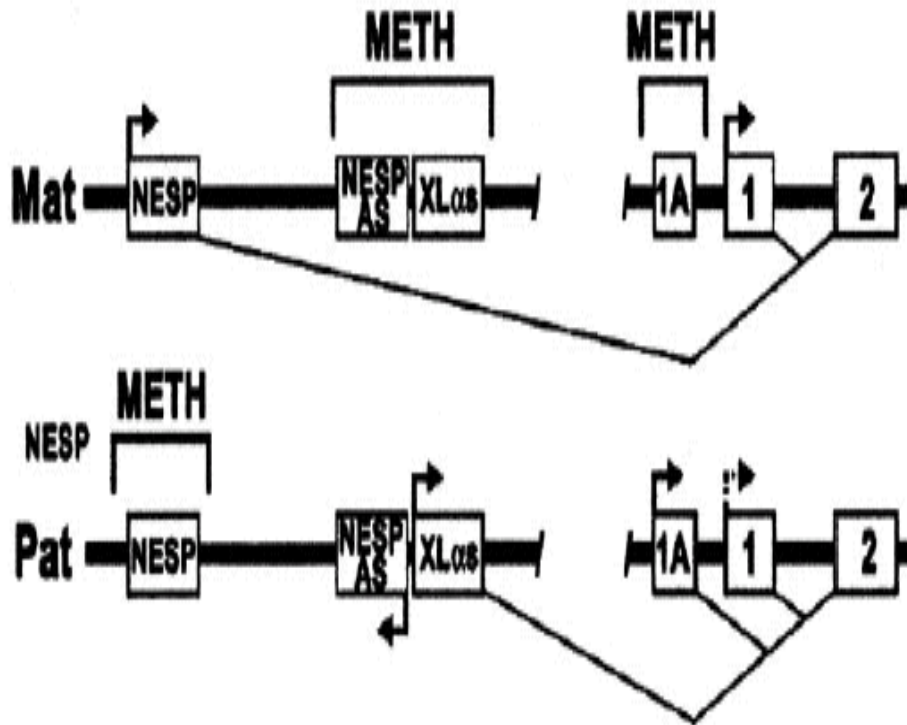


Paternal transmission of POH but  
maternal leads to AHO

Filled: POH  
Hatched: AHO

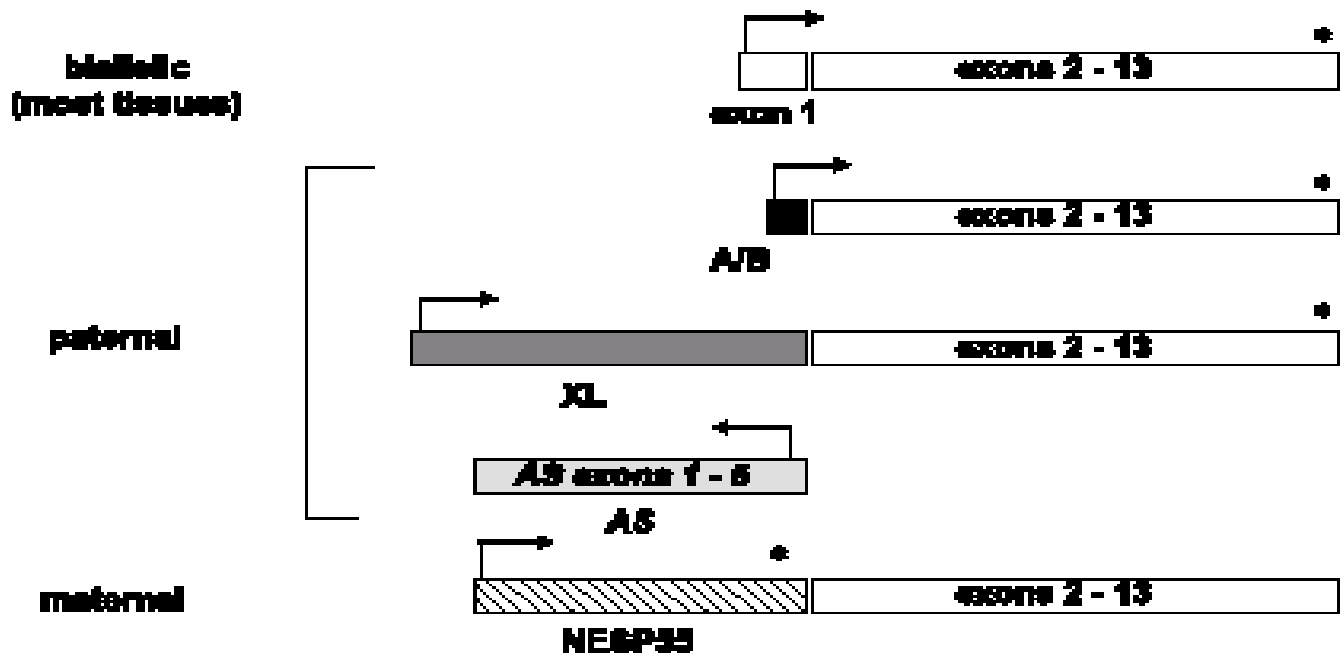
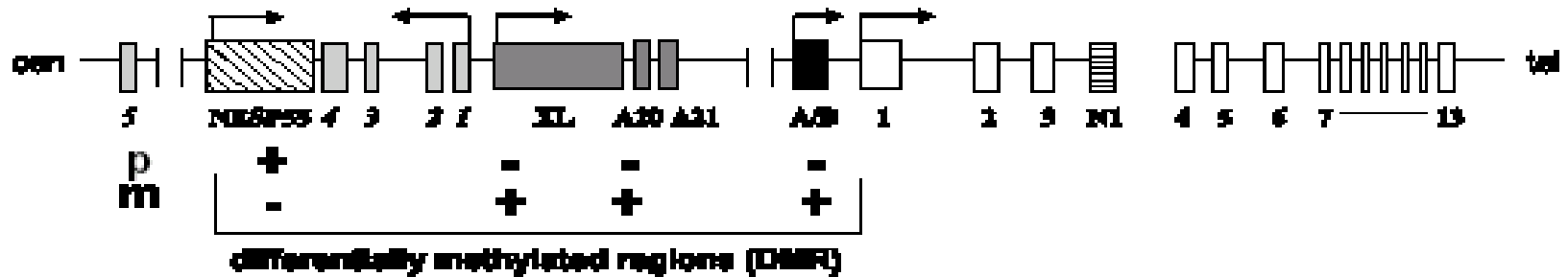
Bastepe et al, 2005

# GNAS-1

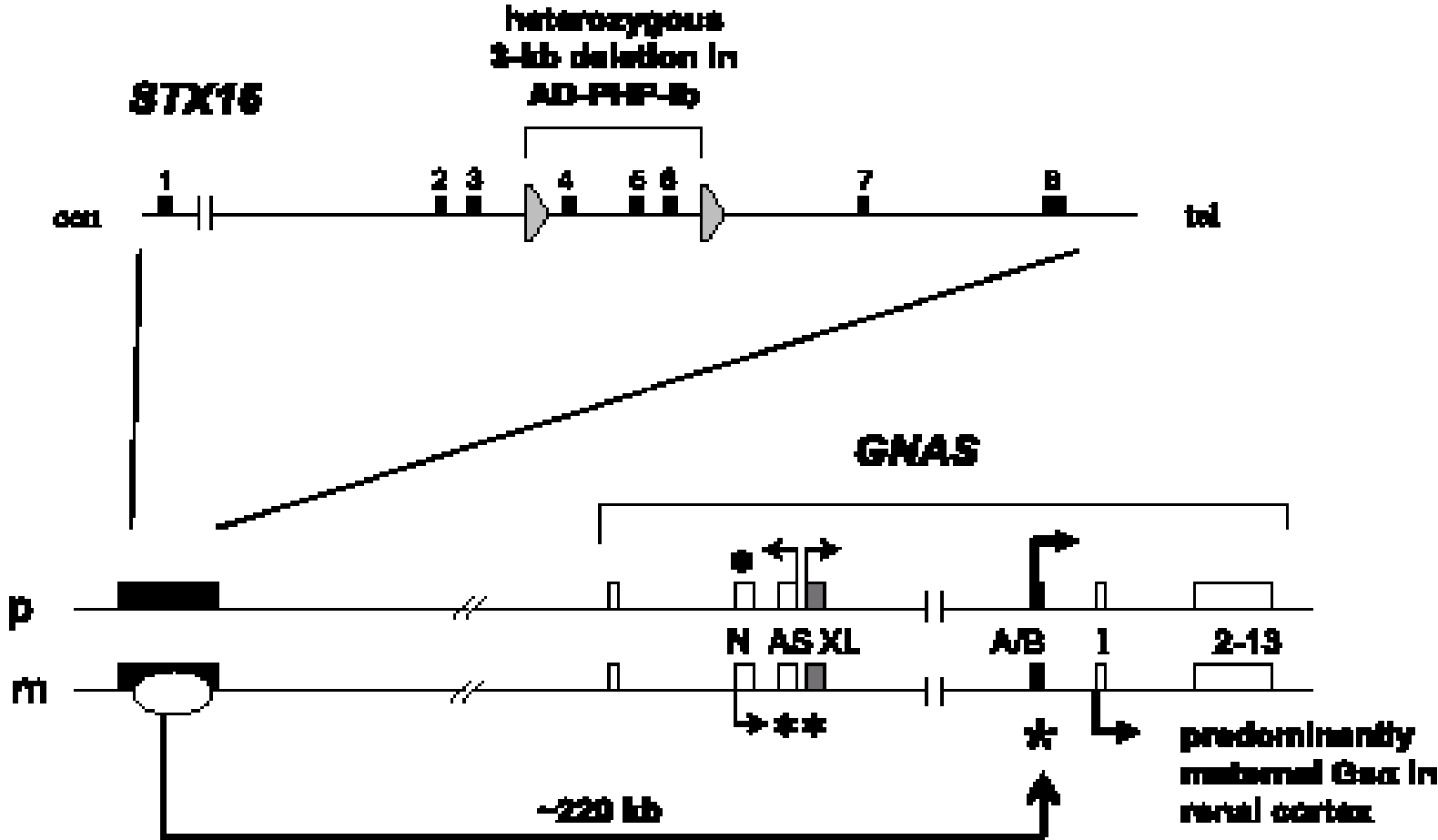


- GNAS is a complex imprinted gene
- Generates multiple gene products through the use of multiple promoters and first exons that splice onto a common set of downstream exons (2-13)

# GNAS-2



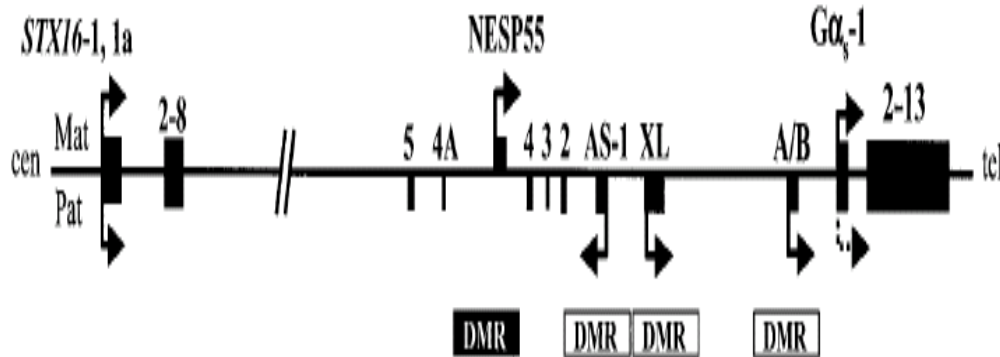
# GNAS-3





# STX region

- STX region may contain a regulatory element necessary for GNAS exon A/B methylation



# Γονιδιακή αποτύπωση

- Γονίδια από το ένα αλληλίο αδρανοποιούνται με μεθυλίωση του DNA ούτως ώστε εκφράζεται μόνο το ένα γονίδιο σε όλους ή μερικούς ιστούς
- GNAS σύνθετο γονίδιο με πολλαπλά γονιδιακά προϊόντα αποτέλεσμα των διαφόρων εκκινήτων και της χρήσης ή όχι του 1ου εξωνίου

# Δομή του GNAS

•4 διαφορετικοί εκκινητές, παράγουν 4 προϊόντα μεταγραφής. Το XLas, antisense NESP και IA εκφράζονται μόνο από το πατρικό γονίδιο, ενώ το NESP εκφράζεται μόνο από το μητρικό. Αντιθέτως το Gsa (εξώνιο 1) εκφράζεται από τα αλληλία και των δύο γονιών σε πολλούς ιστούς αλλά μόνο από την μητέρα σε άλλους ιστούς όπως θυρεοειδής, υπόφυση, γονάδες, εγγύς εσπειραμένα νεφρικά σωληνάρια.

# Renal proximal tubules

- Η γενετική αποτύπωση της *Gsa* συμβαίνει σε ορισμένους ιστούς. Στα εγγύς νεφρικά σωληνάρια, θυρεοειδή αδένια, υπόφυση και γονάδες το πατρικό γονίδιο είναι μεθυλιωμένο (imprinted) και ως εκ τούτου ανενεργό με αποτέλεσμα να εκφράζεται μόνο το μητρικό γονίδιο. Στον PHP Ia το μητρικό γονίδιο φέρει την μετάλλαξη με αποτέλεσμα την παρουσία αντίστασης στην PTH στα νεφρικά σωληνάρια και μειωμένη παραγωγή *Gsa*.

# GNAS και νεφρικά σωληνάρια

- Gsa imprinted μόνο στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο όπου δρα η PTH.
- Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο γίνεται η επαναρρόφηση ασβεστίου αλλά η Gsa εκφράζεται και από τα δύο αλλήλια

# Αλλά....

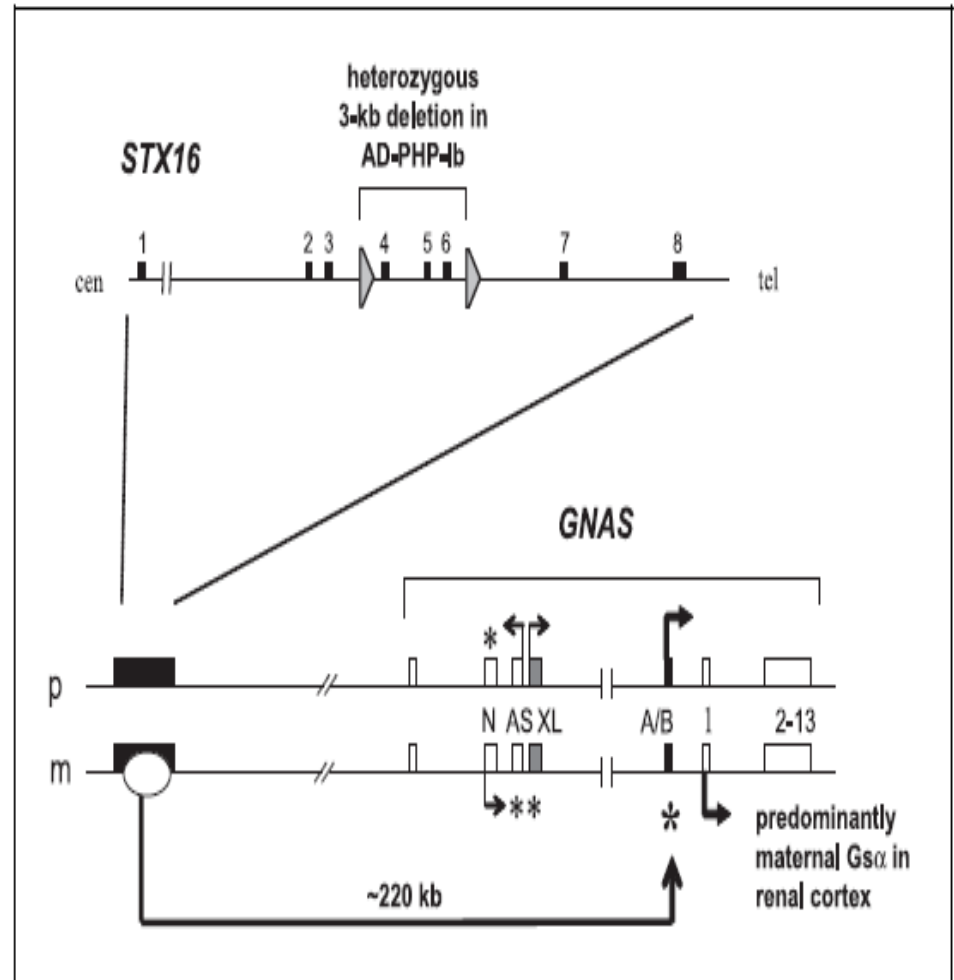
- Αντίσταση κυρίως στα εγγύς νεφρικά σωληνάρια και όχι σε όλους τους ιστούς
- Ασυμπτωματικοί ασθενείς με φυσιολογικό ασβέστιο και αυξημένη PTH
- Στην ίδια οικογένεια αλλά σε διαφορετικές γενεές μέλη με PHP, PPHP και POH (progressive osseous heteroplasia)
  
- PHP: maternal transmission
- PPHP: paternal transmission
- Paternal transmission of POH but maternal leads to AHO

# Consequences of Gsa mutations

- Are complex
- Genetic background
- imprinting

# PHP Ib

- Στις κληρονομικές μορφές μεταδίδεται μόνο από την μητέρα όπως ο PHP Ia.
- Όχι GNAS μεταλλάξεις αλλά διαταραχές μεθυλίωσης εξωνίου 1A (A/B).
- Απαλείψεις στο STX16 (οικογενής)
- Άγνωστο πως απάλειψη αλληλουχιών του STX16 προκαλεί διαταραχή της μεθυλίωσης του 1A (A/B) και πως η αναστολή μεθυλίωσης του 1A προκαλεί απώλεια μεταγραφής του μητρικού GNAS από το εξώνιο 1.



Bastepe et al, 2005



# Σύνοψη

	AHO	Ορμονική αντίσταση	Χορήγηση PTH	GNAS	Gas δραστηριότητα
PHP Ia	Ναι	PTH, TSH, LH, FSH, GHRH	↓cAMP, ↓φωσφατουρία	Ανενεργείς μεταλλάξεις	↓
PPHP	Ναι	Όχι	φυσιολογική	Ανενεργείς μεταλλάξεις	↓
PHP Ib	Όχι	PTH, μερικές φορές στην TSH	↓cAMP, ↓φωσφατουρία	Ανωμαλία Imprinting	φυσιολογική
PHP Ic	Ναι	PTH, LH, FSH, TSH	↓cAMP, ↓φωσφατουρία	?	φυσιολογική
PHP II	Όχι	PTH	→cAMP, ↓φωσφατουρία	Όχι	φυσιολογική

# Βιβλιογραφία

- Williams Textbook of Endocrinology. Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, WB Saunders Company. 9<sup>th</sup> 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 «Γενετική ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού. 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.

