

estadísticas entre utilizar Fenton o INTERGROWTH-21<sup>st</sup>; por tanto, no se puede concluir que un gráfico sea mejor que otro. La mayoría de los niños con muy bajo peso al nacimiento logran realizar *catch-up* en su crecimiento a los 2 años. Sin embargo, una proporción significativa de los mismos tienen talla baja a los 2 años, siendo bajo peso para la edad gestacional y la duración del ingreso factores de riesgo independientes de talla baja.

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.818

## O2/d1-010 Hipotálamo-hipófisis

### ESPECTRO CLÍNICO Y GENÉTICO DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO, UNA ENFERMEDAD COMPLEJA

García Moreno, R.<sup>1</sup>; Mora, C.<sup>1</sup>; Barreda Bonis, A.C.<sup>1</sup>; Pozo Román, J.<sup>2</sup>; Gómez Manchón, M.<sup>3</sup>; Rodríguez Jiménez, C.<sup>1</sup>; Del Pozo, Á.<sup>4</sup>; González Casado, I.<sup>1</sup>; Heath, K.E.<sup>5</sup>; Campos Barros, Á.<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; <sup>2</sup>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; <sup>3</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España; <sup>4</sup>Hospital Universitario La Paz, INGEMM, IdiPAZ y CIBERER, U753, ISCIII, Madrid, España; <sup>5</sup>Hospital Universitario La Paz, INGEMM, IdiPAZ y CIBERER, U-753, ISCIII, Madrid, España.

#### Introducción

El hipogonadismo hipogonadotroppo congénito (HHC) es una enfermedad de baja prevalencia que puede presentarse de forma aislada, cuando solo afecta al eje gonadotrópico, o asociada a malformaciones/alteraciones del desarrollo hipotálamo-hipofisario, características del espectro clínico del hipopituitarismo congénito. La presentación clínica puede ir acompañada de otros rasgos fenotípicos específicos, como la anosmia/hiposmia, o multisistémicos, en las formas sindrómicas. Se han identificado numerosos genes implicados en su etiología así como patrones de herencia complejos con herencia oligogénica (OG) en la mayoría de los casos, por lo que planteamos el estudio genético en tríos familiares para identificar los determinantes genéticos implicados y su origen alélico.

#### Objetivos

Describir el espectro clínico y genético de una serie de casos de HHC y determinar las variantes genéticas implicadas y el patrón de herencia a partir del estudio del trío familiar.

#### Métodos

Estudio genético de tríos familiares mediante panel de NGS (HIPOPIT\_V4; 312 genes implicados en el HHC y desarrollo hipotálamo hipofisario).

#### Resultados

Los hallazgos genéticos se resumen en la tabla adjunta.

Caso 1: Varón, con antecedentes familiares (AF) de retraso puberal en padre y 2 tíos paternos, con retraso puberal (Tanner II a los 15 años), sin anosmia. LH y testosterona total (TT) disminuidas, FSH normal, sin otros déficits hormonales asociados. RM hipofisaria sin alteraciones. A los 15 años inicia tratamiento hormonal para inducción puberal con testosterona, actualmente sigue con el tratamiento y no ha completado aun desarrollo puberal. Presenta variante VUS/LP en SOX3 en hemicigosis de origen materno.

Caso 2: Varón, sin AF de interés, con retraso puberal (Tanner II a los 15 años), criptorquidia izquierda intervenida, talla alta, macrocefalia, retrognatia, 1º dedo trifalángico en ambas manos, polidactilia en ambas manos y pie, alteración del 5º metacarpiano, pies cavos, agenesia renal derecha y quistes epidérmicos. Sin anosmia. En estudio hormonal FSH, LH y TT bajas, sin otros déficits hormonales. RM hipofisaria sin alteraciones. Inició tratamiento hormonal para inducción puberal con testosterona, actualmente ha completado el desarrollo puberal. Presenta herencia OG aparente con segregación alélica desde ambas ramas.

Caso 3: Varón, con AF de padre con hiposmia y madre con malformación renal (riñón en herradura), ausencia de inicio puberal (Tanner I a los 12 años de edad), criptorquidia bilateral intervenida, micropene e hipospadias. No anosmia. Presenta FSH, LH y TT bajas y respuesta anómala en test de estímulo con LHRH. RM hipofisaria sin alteraciones. Presenta herencia OG aparente con segregación alélica desde ambas ramas.

Caso 4: Varón, sin AF de interés, presenta anosmia, ausencia de inicio de desarrollo puberal (Tanner I a los 11 años), sin otras alteraciones. Estudio hormonal en rango de normalidad. En RM se observa ausencia bilateral de bulbos olfatorios y cintillas. Presenta herencia OG aparente con segregación alélica desde ambas ramas.

Caso 5: Mujer 18, con AF de madre con menarquia a 14 años, hermano 15 años con retraso puberal, presenta retraso puberal, amenorrea, sin respuesta de LH y respuesta parcial de FSH en test de LRH (16 años). RM hipofisaria: quiste en bolsa de Rathke (5x3 mm). Presenta 2 variantes patogénicas en GNHR en heterocigosis compuesta.

#### Conclusión

Nuestros resultados confirman la amplitud del espectro clínico y complejidad genética del HHC y la utilidad de los estudios genéticos mediante NGS para identificar sus bases moleculares, la interacción de nuevos genes y determinar la herencia oligogénica, demostrada anteriormente por otros autores.

Tabla I. Resultados del estudio genético mediante panel de NGS.

CASO	GEN	VARIANTE cDNA, gDNA (hg19)	VARIANTE PROTEÍNA/EFEECTO	MAF MAX (#) (CONTROLES gnomAD V2.1.1)	ZIGOSIDAD	ORIGEN ALÉLICO	CLASIFICACION (*) (ACMG)
1	SOX3	NM_005634.3:c.620A>G ChrX:g.139586606T>C	p.(Lys207Arg)/nuevo donador de splicing	ausente	HeMZ	madre	VUS/Prob. patogénica
2	CCDC141	NM_173648.4:c.2713G>A Chr2:17930505G>A	p.(Glu905Lys)	0.1227%	HTZ	padre	VUS
	NOTCH1	NM_017617.5:c.2734C>T Chr9:139405111C>T	p.(Arg912Trp)	0.2232%	HTZ	madre	VUS
	OTX1	NM_014652.4:c.566C>G Chr2:g.63282952C>G	p.(Ala189Gly)	ausente	HTZ	padre	VUS
3	TCF12	NM_207037.2:c.1043_1059del Chr15:g.57535677_57535693del	p.(Ser348Ter)	ausente	HTZ	De novo	Prob. patogénica
	CHD7	NM_017780.4:c.1672C>G Chr8:61693565C>G	p.(Pro588Ala)	ausente	HTZ	madre	VUS
	SEMA3A	NM_006080.3:c.458A>G Chr7:83689870T>C	p.(Asn153Ser)	0.365%	HTZ	padre	VUS
	CCDC141	NM_173648.4:c.491A>T Chr2:179839819	p.(Lys164Ile)	ausente	HTZ	madre	VUS
4	PROKR2	NM_144773.4:c.328G>A Chr20:5294688	p.(Glu110Lys)	ausente	HTZ	padre	VUS
	IGSF10	NM_178822.5:c.823G>A Chr3:151166946	p.(Glu110Lys)	0.0088%	HTZ	padre	VUS
	FBXW2	NM_012164.4:c.550A>G Chr9:123540764	p.(Ala275Thr)	0.10%	HTZ	madre	VUS
5	GHNR	NM_000406.2:c.937_947del Chr4:g.68606240_68606250del	p.(Phe313Metfs*3)	ausente	Comp. HTZ	madre	Patogénica
	GHNR	NM_000406.2:c.785G>A Chr4:g.68606400C>T	p.(Arg262Gln)	0.199%	Comp. HTZ	padre	Patogénica

(#): Frecuencia alélica máxima en controles de gnomAD (V2.1.1);(\*): Criterios de clasificación de AMMG (Richards S et al. Genet Med. 2015; 17:405-24).

HeMZ: hemicigosis; HTZ: heterocigosis

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2023.Apr.817

## O2/d1-011 Crecimiento

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y GENÉTICAS DE UNA COHORTE DE 83 SUJETOS CON ALTERACIÓN DEL GEN SHOX Y RESPUESTA A LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Ventura Espejo, L.<sup>1</sup>; Mogas Viñals, E.<sup>2</sup>; Moratalla Jareño, E.<sup>3</sup>; Heine Suñer, A.D.<sup>3</sup>; Caimari Jaume, M.<sup>3</sup>; Yeste Fernández, D.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital HLA el Ángel, Málaga, España; <sup>2</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España; <sup>3</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

#### Introducción

La alteración del gen SHOX es la causa monogénica más frecuente de talla baja idiopática y tiene un amplio espectro clínico. Los avances en genética molecular han permitido una mejoría en el diagnóstico de estos pacientes. En España se incluyeron los pacientes con talla baja con alteración en gen SHOX como indicación para tratamiento con hormona del crecimiento (GH) en 2008.

#### Objetivos

1. Evaluar talla final (TF) de los pacientes que han recibido tratamiento con GH y comparar con la de los no tratados.
2. Analizar las características genéticas y fenotípicas, así como la existencia de diferencias en la TF en función de las distintas variables.

#### Pacientes y métodos

Estudio observacional retrospectivo descriptivo de 83 pacientes y familiares con alteraciones del gen SHOX y TF conocida diagnosticados desde enero de 2002 hasta diciembre de 2020.

Se clasifican los sujetos en 3 grupos, los grupos 1 y 2 son casos índices, pacientes diagnosticados en edad pediátrica. Se analiza somatometría al nacimiento, talla al diagnóstico, en pubertad y TF. El grupo 1 son pacientes tratados con GH por lo que además se analiza talla anual durante su tratamiento, dosis administrada, estadio de Tanner y edad ósea, entre otras, realizando seguimiento hasta TF. El grupo 3 son familiares de los casos índices que se diagnostican en adolescencia o edad adulta. Se registran variables relacionadas con