

rT3 es mayoritariamente normal (8/10) (24.8±6.7) y sólo disminuida o aumentada en dos pacientes. No se encontraron mutaciones en genes alternativos a MCT8. En un paciente, existe una delección heterocigota de 4.6 Mb en el brazo largo del cromosoma 2 (2q24.1-24.3). Este intervalo contiene 20 genes, destacando PSMD14, TBR1, KCNH7 o DPPG4, relacionados previamente con retraso psicomotor e hipotonía, y SLC4A10, un transportador de sodio-bicarbonato que, al igual que MCT8, se expresa en plexos coroideos y cuya delección experimental altera la localización celular de otros transportadores.

#### Conclusiones:

Existen pacientes clínicamente compatibles con SAHD que no presentan mutaciones en MCT8. La determinación de rT3 podría ser un marcador sérico útil de este grupo homogéneo de pacientes. Describimos una delección de 20 genes contiguos en la región 2q24.1-24.3 que asocia un fenotipo neurológico y hormonal "MCT8-like" cuyo impacto y mecanismos patogénicos en el metabolismo de hormonas tiroideas necesita ser investigado.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.353

### Suprarrenales

#### O4/d3-026

### EXPERIENCIA DEL CRIBADO NEONATAL DEL DEFICIT DE 21 HIDROXILASA (21OH) EN UN CENTRO DE REFERENCIA

Y. González Irazabal, R. González Tarancón, M. López Úbeda, A. de Arriba Muñoz, M. Ferrer Lozano, JI. Labarta Aizpún.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

La realización del cribado neonatal del D21OH es un tema controvertido a pesar de que las sociedades científicas lo recomiendan. El objetivo es evaluar la experiencia del programa en nuestro centro de referencia (2003-2015) y analizar la influencia de factores condicionantes.

#### Material y Métodos.

Cuantificación de los niveles de 17OH progesterona (17OHP) en sangre total recogida en papel de filtro a las 48-72 horas de vida por fluoroinmunoensayo DELFIA. 137595 RN estudiados. Estratificación de los valores de 17OHP por EG y peso según las guías clínicas. Estudio mediante tests estadísticos no paramétricos.

#### Resultados.

Se han diagnosticado 8 casos de D21OH clásica (3 mujeres con virilización presente y 5 varones asintomáticos), 3 de D21OH no clásica y 1 de déficit clásico de 3βHD. Incidencia D21OH clásica: 1:17199 RN vivos. Diagnóstico genético confirmativo en

todos y no se ha detectado ningún falso negativo. Los valores de 17OHP son independientes del sexo y varían significativamente con el peso y la edad gestacional (EG), siendo mayor la influencia de la EG. Se observan diferencias significativas entre RN pequeños para la edad gestacional (PEG) y no PEG pero estas diferencias desaparecen si la estratificación se hace por EG. El estado de enfermedad del RN y la prematuridad se asocian con una elevación de los niveles de 17OHP. El porcentaje de falsos positivos (FP) previo a la optimización fue de 5.6% (>37 semanas) y 18.9% (< 37 semanas) y tras la optimización de los puntos de corte para EG descendió al 1%. La edad a la extracción de la muestra (<48 horas, 48-72 horas, >72 horas) no ha mostrado influencia significativa en los niveles de 17OHP una vez ajustado a la EG, excepto en los RN a término. Se han definido nuevos puntos de corte (percentil 99) en función de la EG (Tabla 1) y la frecuencia actual de FP es del 0.8% y de derivación al pediatra de 0.16%.

#### Conclusiones.

El cribado neonatal del D21OH está justificado siempre y cuando esté integrado en un programa de cribado de enfermedades endocrino-metabólicas ya instaurado y vaya acompañado de una optimización constante del mismo.

EG (semanas)	Percentil 99 17OHP (nmol/L)
<31	165,0
31-33	99,0
33-35	53,2
35-36	47,2
36-37	30,9
>37	16,6

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.354

### Gónadas

#### O4/d3-027

### DISGENESIA GONADAL COMPLETA 46,XY CON ESTUDIO MOLECULAR POSITIVO: DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y HORMONAL

A. Rodríguez Estevez, I Martínez de LaPiscina, G Pérez-Nanclares, I Esteva de Antonio, M. Alonso Blanco, I Costa Alcocer.

(1)Hospital Universitario de Cruces. Sección de Endocrinología Pediátrica. Barakaldo (2) Hospital Universitario de Cruces. Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Instituto de Investigación en Salud BioCruces. UPV/EHU, CIBERER, CIBERDEM. Barakaldo (3) HRU de Málaga (Málaga) (4) Hospital Ramón y Cajal (Madrid) (5) Hospital de Manises (Valencia)

#### Introducción:

La Disgenesia Gonadal Completa (DGC) 46,XY se

caracteriza por la presencia de genitales externos e internos femeninos y cintillas gonadales en 46,XY. La amenorrea primaria es la forma de presentación habitual. Se han descrito deleciones o mutaciones puntuales en genes autosómicos como SRY y NR5A1 como causa de DGC, así como duplicación del locus DSS del cromosoma X.

#### Material y metodos:

Estudio molecular retrospectivo de 25 mujeres diagnosticadas de DGC. Se estudiaron alteraciones en SRY y NR5A1 mediante secuenciación Sanger en todos los casos, además del gen WT1 en los que presentaron Insuficiencia Renal.

#### Resultados:

Se han identificado alteraciones en 7 pacientes. Las características clínicas y moleculares se presentan en la Tabla 1.

Caso	EC Dx	Exploración	FSH/LH	T (ng/dl)	Gen/Mutación
1	16		41/11	29	SRY c.291C>T p.Gln97*
2	15	T177cm	71/33		SRY c.391C>T; p.Pro131Ser
3	12	Clitoromegalia T167.4cm	24/95	25	NR5A1 c.614dupC; p.Gln206fs
4	15	T 173 cm	42/14	25	NR5A1 c.902G>A; p.Cys301Tyr
5	14	Clitoromegalia Vello facial T163cm	112/ 38	193	NR5A1 c.910_913delGAGC; p.Glu304Cysfs
6	17	IRC	55/ 53		WT1 c.1432+5G>A
7	18	IRC	--	--	WT1 c.1432+4C>T

Se diagnosticaron en pubertad por ausencia de telarquia (S1) con presencia de útero, y amenorrea primaria. Los valores de testosterona estaban en rango de mujer, excepto en el caso 5 que presentaba signos de virilización. La AMH era indetectable en las 3 pacientes estudiadas (3-5). Presentaron Gonadoblastoma al diagnóstico los dos casos con mutación en SRY, y uno con mutación en WT1.

#### Conclusiones:

En el 28% de DGC se objetivó la base molecular (20% en SRY y NR5A1). Son necesarios estudios más amplios mediante técnicas de secuenciación masiva que permitan un análisis de un mayor número de genes.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.362

#### Paratiroides

#### O4/d3-028

### OBESIDAD HIPERFÁGICA Y RETRASO PSICOMOTOR POR ALTERACIONES EN EL LOCUS GNAS

M. García<sup>1</sup>, N. Espinosa<sup>2</sup>, J. Guerrero-Fernández<sup>3</sup>, L. Salamanca<sup>3</sup>, A. Moráis<sup>4</sup>, R. Gracia<sup>3</sup>, I. Garin Elkor<sup>5</sup>, G. Pérez de Nanclares<sup>5</sup>, I. González Casado<sup>3</sup>, J.C. Moreno<sup>1</sup>.

<sup>(1)</sup> Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante. <sup>(3)</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(4)</sup> Unidad de Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>(5)</sup> Laboratorio de Epigenética Molecular. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Araba-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz.

El gen GNAS codifica la proteína G $\alpha$  acoplada a receptores que median los efectos de hormonas como la PTH, TSH y gonadotropinas. Mutaciones inactivantes del alelo materno de GNAS se asocian clásicamente a pseudohipoparatiroidismo tipo 1a (PHP1A), caracterizado por resistencia hormonal múltiple (PTH, TSH, LH, FSH), hipocalcemia, hiperfosfatemia y osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO). El síndrome incluye estatura baja, cara redondeada, braquidactilia, y calcificaciones subcutáneas. Algunos casos de PHP1A presentan obesidad y retraso en el desarrollo. Algunas formas leves de AHO con resistencia a PTH/TSH se deben a alteración del patrón de metilación de las regiones diferencialmente metiladas (DMR) del locus GNAS. Objetivos: Investigar la base (epi)genética de pacientes con obesidad severa por hiperfagia infantil asociada a retraso psicomotor y a criptorquidia en varones.

#### Pacientes y Métodos:

Caracterización clínica de 4 pacientes pediátricos con el fenotipo. Estudio del locus GNAS mediante secuenciación Sanger de las regiones codificantes y MS-MLPA de la metilación en las DMRs.

#### Resultados:

4 pacientes pediátricos (2 varones) con edad al diagnóstico genético entre 11 meses y 5 años, con sospecha inicial de otros síndromes. Fenotipo atípico de obesidad severa hiperfágica con normopeso neonatal o PEG (Tabla), retraso psicomotor, sobrecrecimiento (2/4), macrocefalia (2/4) y criptorquidia (2/2). Algunos rasgos son opuestos a los esperables en PHP1A típico. Cribado neonatal de hipotiroidismo negativo (3/4). Resistencia hormonal múltiple: hipertirotrópinemia e hiperparatiroidismo con hipocalcemia e hiperfosfatemia (3/4) y resistencia a ACTH (1/4). 1/4 asocia braquidactilia compatible con AHO y otro metacarpianos cortos. Edad ósea adelantada en 2/4 y 1 con hipoplasia dental, estrabismo y nistagmo. Todos presentaron alteraciones de novo en el locus GNAS: tres mutaciones puntuales de cambio de aminoácido (p.M221T, p.D223H,