

ticados mediante el cribado neonatal desde Abril 1979 hasta Diciembre 2011. Parámetros estudiados: sexo, edad, parámetros bioquímicos, clínicos y radiológicos, dosis inicial de levotiroxina (LT4) y respuesta (normalización TSH). Estudio de la incidencia en nuestro medio en el último decenio (2006-2015).

#### Resultados.

115 casos, 60,9% mujeres. TSH media del cribado:  $112,20 \pm 156,16$   $\mu$ UI/mL. Edad confirmación diagnóstica:  $13,10 \pm 10,22$  días. Dosis inicial LT4:  $11,07 \pm 3,01$   $\mu$ g/Kg/día. Etiología: agenesias: 24,3% (n=28), ectopias: 32,2% (n=37) y tiroides eutópico: 43,5% (n=50). HC: permanentes: 80,9% (n=93) y transitorios: 19,1% (n=22). Entre los distintos grupos etiológicos se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros estudiados excepto en días de vida al diagnóstico y dosis media de LT4 (Tabla 1). Número de casos/año detectados en los diferentes periodos analizados según el nivel de corte de TSH en talón: 1979-1989 (TSH 25  $\mu$ UI/mL): 2.8; 1990-1995 (TSH 20  $\mu$ UI/mL): 1.9; 1996-2011 (TSH 10  $\mu$ UI/mL): 4.5. Al comparar los diferentes periodos analizados se observa un mayor número de HC con tiroides eutópico (15.6%, 18.2% y 59.8% respectivamente) y menor tiempo de normalización de TSH (88.7, 23.9 y 14.4 días respectivamente).

	AGENESIAS	ECTOPIAS	EUTÓPICOS	P
<b>n</b>	28 (24.3%)	37 (32.2%)	50 (43.5%)	-
<b>Sexo (V/M)</b>	21.4/78.6	32.4/67.6	54/46	< 0.001
<b>TSH cribado (1ª)</b>	207.22 $\pm$ 219.88	107.04 $\pm$ 114.86	62.80 $\pm$ 99.33	< 0.001
<b>(mediana)</b>	149	65.00	20.30	
<b>Días de vida</b>	12.75 $\pm$ 6.47	12.76 $\pm$ 14.15	13.59 $\pm$ 8.34	NS
<b>TSH</b>	226.78 $\pm$ 199.32	113.16 $\pm$ 101.24	67.44 $\pm$ 59.01	< 0.001
<b>(mediana)</b>	161.90	85.01	45.53	
<b>T4L</b>	0.24 $\pm$ 0.12	0.72 $\pm$ 0.34	0.83 $\pm$ 0.47	< 0.001
<b>Tiroglobulina</b>	1.78 $\pm$ 3.78	149.05 $\pm$ 139.25	231.31 $\pm$ 522.72	< 0.001
<b>Índice Letarte</b>	5.87 $\pm$ 2.08	2.89 $\pm$ 2.36	1.90 $\pm$ 2.15	< 0.001
<b>Rx rodillas (mm<sup>2</sup>)</b>	5.60 $\pm$ 8.96	18.38 $\pm$ 14.72	26.41 $\pm$ 15.60	< 0.001
<b>Dosis media LT4</b>	10.62 $\pm$ 3.31	11.74 $\pm$ 2.78	10.81 $\pm$ 2.96	NS
<b>Normalización TSH</b>	80.04 $\pm$ 98.68	32.16 $\pm$ 62.10	15.35 $\pm$ 7.89	< 0.001
<b>(mediana)</b>	36.50	14.00	14.00	

Tabla 1: Comparación de las variables entre los grupos etiológicos.

Entre los años 2006-2015 (94.892 recién nacidos evaluados) se han detectado 75 casos positivos en el cribado neonatal, de los cuales 48 han resultado ser HC; el 50% eutópicos (n= 24), 35,4% ectopias (n= 17) y 14,6% agenesias (n= 7). Se estima una incidencia en este periodo de 1:1265 para casos positivos y de 1:1976 para HC.

#### Comentario.

Las características etiológicas y clínicas del HC en nuestra serie son similares a las referidas en la li-

teratura encontrando una incidencia superior. Las medidas de optimización del programa han sido eficaces y permiten mejorar la respuesta al tratamiento.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.356

#### Hipotálamo-Hipófisis

##### O4/d3-031

**DETERMINACIÓN DE LA GENÉTICA MONOGÉNICA/OLIGOGÉNICA EN HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO/SÍNDROME DE KALLMAN MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA**  
 KE. Heath<sup>1</sup>, C Polo Vaquero<sup>1</sup>, J Rodríguez Contre-ras<sup>2</sup>, M Aza Carmona<sup>1</sup>, E Vallespin<sup>1</sup>, K Ibañez Garrikan<sup>3</sup>, M. Alonso<sup>4</sup>, R. Barrio<sup>4</sup>, J. Pozo Román<sup>5</sup>, L. Sentchordi<sup>6</sup>, P. Ros Pérez<sup>7</sup>, I. Navarro Hidalgo<sup>8</sup>, M. Alija Merillas<sup>9</sup>, J. Ramírez<sup>10</sup>, S. García-Miñaur<sup>1</sup>, B. Lecumberri Santamaria<sup>2</sup>, I. González Casado<sup>2</sup>, A. Campos-Barros<sup>1</sup>.

(<sup>1</sup>) INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBERER, ISCIII. Madrid. (<sup>2</sup>) Servicio de Endocrinología Pediátrica y INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid (<sup>3</sup>) INGEMM, IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid. (<sup>4</sup>) Hosp Univ Ramón Cajal, Madrid, (<sup>5</sup>) Hosp Univ Infantil Niño Jesús, IIS Princesa, UAM, Madrid, (<sup>6</sup>) Hosp Univ Infanta Leonor, Madrid, (<sup>7</sup>) Hosp Univ Pta de Hierro, Madrid, (<sup>8</sup>) Hospital Marnises, Valencia, (<sup>9</sup>) Hosp Guadalajara, Guadalajara, (<sup>10</sup>) Hosp Univ Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

#### Introducción:

El hipogonadismo hipogonadotrópo congénito (HHC) es una enfermedad rara de la maduración sexual caracterizada por una deficiencia de gonadotropinas (FSH, LH) con bajos niveles de esteroides sexuales. Existen dos tipos: a) el síndrome Kallman (SK) que se caracteriza por un déficit de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y anosmia o hiposmia; y b) HH sin anosmia. El HHC también puede aparecer asociado a otras enfermedades endocrinas como la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH), displasia septo-óptica (DSO) o la hipoplasia adrenal, o bien como parte de cuadros sindrómicos (CHARGE...). El número de genes asociado a estas patologías se ha ido incrementando durante los últimos años, existiendo mucho solapamiento genético entre HHC y DCHH. Asimismo algunos estudios han sugerido un patrón de herencia digénico u oligogénico, que contrasta con la clásica consideración de etiologías monogénicas.

#### Objetivos:

Identificar las mutaciones de una cohorte de HHC mediante un panel de secuenciación masiva (NGS) y determinar si la herencia es monogénica o oligogénica.

Cohorte: 58 probandos remitidos por HHC (n=40), SK (n=16) o CHARGE (n=2).

#### Métodos:

Secuenciar los pacientes con el panel HIPOPIT.V1 que contiene 73 genes, 50 ya implicados en HHC/SK/DCHH/DSO/CHARGE y otros 23 genes en las vías de señalización de estas patologías pero en los cuales ninguna mutación ha sido identificada en humano. Las mutaciones han sido confirmadas mediante secuenciación Sanger.

#### Resultados:

Todos los probandos han sido secuenciados mediante el panel y los resultados han sido analizados en 23 de ellos, HHC (n=16) y SK (n=7). Hemos detectado siete mutaciones ya implicados en las patologías (tabla). Además, hemos observado tres variantes de significado incierto en genes todavía no asociados con estas patologías.

Las cuatro mutaciones encontradas en CHD7, NR0B1, GNRHR y POU1F1 causan el fenotipo de los pacientes, mientras las mutaciones observadas en FLRT3, IL17RD y SEMA3A contribuyen al fenotipo de HHC/SK pero no pueden explicarlo por si mismas porque estos genes tienen una herencia oligogénica.

#### Conclusiones:

Es necesario aproximarse al estudio del HHC y DCHH estas patologías mediante NGS y se revela la implicación de otros genes todavía para descubrir HHC, mediante el análisis de exomas/genomas.

Prob.	Diagnóstico clínico remitido	Gen	Mutación (htz/hmz/hemi)	Herencia	Interpretación
1	HHC	CHD7	c.7604_7605insGTGC htz (p.Ser2535Argfs*7)	De novo (AD), monogénica	Síndrome de CHARGE
2	HHC	NR0B1 (DAX1)	c.688G>A hemi (p.Glu230Lys)	XLD (familiar), monogénica	Hipoplasia adrenal con HH
3	HHC	FLRT3	c.47G>A htz (p.Gly16Glu)	Oligénica	Solo un hito encontrado*
4	SK	IL17RD	c.665C>T htz (p.Pro222Leu)	Oligénica	Solo un hito encontrado*
5	HHC	GNRHR	c.317A>G hmz (p.Gln106Arg)	AR/ oligénica	HHC
6	HHC	SEMA3A	c.1303G>A htz (p.Val435Ile)	Oligénica	Solo un hito encontrado*
7	SK	POU1F1	c.766G>A htz (p.Glu256Lys)	AD, monogénica	DCHH o SK?

\* Solo un hito encontrado con evidencia de patogenicidad, pero no es la causa del fenotipo por si sólo.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.357

#### Misceláneas

#### O4/d3-032

### DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y MARCADORES DE NEOFORMACIÓN Y REABSORCIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON MOVILIDAD REDUCIDA

E. Palomo Atance, M<sup>ª</sup>L. León Sánchez, E. Medina Cano, A. Rodríguez González.

Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

#### Introducción:

Se ha evidenciado la importancia de la movilidad para conseguir una mineralización ósea adecuada. Las enfermedades neuromusculares son una causa de fracturas patológicas, dolor óseo y disminución de la densidad mineral ósea (DMO).

#### Objetivos:

Establecer la asociación entre DMO, marcadores de neoformación y reabsorción ósea y grado de capacidad funcional.

#### Material y métodos:

Estudio observacional, transversal y prospectivo en menores de 18 años con movilidad reducida. La selección se realiza mediante un muestreo no aleatorizado consecutivo. Variables analizadas: edad, sexo, estadio puberal, grado de capacidad funcional según la Funcional Mobility Scale (FMS), que valora de 0 a 6 la capacidad para caminar en 3 distancias (5 metros en el hogar, 50 metros en el colegio y 500 metros en la comunidad), DMO (L2-L4) por DXA expresada en Z score según edad ósea y sexo, calcio, fósforo, paratohormona, 25-hidroxi-vitamina D3, fosfatasa alcalina y osteocalcina en sangre y cociente calcio/creatinina, reabsorción tubular de fósforo y telopéptido amino terminal de cadena cruzada de colágeno tipo I en orina (NTX-I). Se expresan valores de fosfatasa alcalina, osteocalcina y NTX-I en desviaciones estándar según valores de referencia para edad y sexo. Se analizan los resultados con el programa SPSS.

#### Resultados:

22 pacientes (60% niñas) con edad media de 8,5 años (2-17). El valor medio de la FMS fue de 4,3 sobre 18 (el 40,9% obtuvieron valor de 0). La media de la DMO fue de -2,31 +/-1,8, la fosfatasa alcalina media fue de -2,61 +/-1,09 DE, la osteocalcina media fue de -2,55 +/-1,49 DE, y el NTX-I medio fue de +2,71 +/-1,34 DE. Se observa asociación significativa entre DMO y FMS para los 5 (p=0,001), 50 metros (p=0,05) y para la puntuación total (p=0,01), y asociación entre osteocalcina y FMS a los 5 metros (p=0,006). Se observa correlación negativa entre DMO y NTX-I (-0,597; p=0,003).

#### Conclusiones:

En nuestra población los pacientes con menor grado de movilidad presentan una DMO inferior. A menor movilidad se observa una disminución en parámetros de neoformación ósea como la osteocalcina. La disminución de la DMO se correlaciona con un aumento de parámetros de reabsorción ósea como el NTX-I.