

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. García¹, N. Espinosa², J. Guerrero-Fernández³, L. Salamanca³, A. Moráis⁴, R. Gracia³, I. Garin Elkor⁵, G. Pérez de Nanclares⁵, I. González Casado³, J.C. Moreno¹.

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

El gen GNAS codifica la proteína G α 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,

p.R231H) y una alteración de la metilación del promotor.

Conclusiones:

Un fenotipo de obesidad hiperfágica de evolución (sin macrosomía neonatal), rasgos variables de sobrecrecimiento y retraso psicomotor se asocian a defectos de novo en el locus GNAS. Dos pacientes son producto de FIV. El sobrecrecimiento, macrocefalia y criptorquidia no se han asociado previamente a PHP1A, lo que podría despistar su diagnóstico inicial hacia síndromes como Prader-Willi o MOMO.

Paciente	Edad	TSH mIU/L	FT4 ng/dl	PTH pg/ml	Ca mg/dl	P mg/dl	ACTH pg/ml	Peso DE	Talla DE	IMC DE	Mutación
1	9 m	14,1	0,92	-	-	-	-	+4,6	+3,25	+3,99	p.R232H
	5 a	1,1	-	1890	7,3	9	-	+5,49	+4,05	+5,41	c.695G>A
2	4 a	3,32	1,12	55	10,4	5,7	12	+3,17	+1,92	+2,34	met
	3	12,82	1,15	117	8,2	6,5	23	+2,7	-0,87	+4,63	p.M222T
3	3 a	6,22	1	36	9,8	6,6	-	+3,90	-0,02	+5,34	c.665T>C
	11 m	42,54	1,38	195	10,4	6,4	473	+5,94	+1,28	+5,44	p.D224H
4	2 a	0,67	1,12	270	8,6	6,8	49	+3,72	+0,21	+4,75	c.670G>C
	Rango normal	0,7-5,7	0,93-1,7	12-65	8,8-10,8	4,5-5,5	5-46	-2,-+2	-2,-+2	-2,-+2	

10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.355

Tiroides

O4/d3-029

CÁNCER DE TIROIDES. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

L. Salamanca Fresno, A. Fernández Menéndez, M. El Kadaoui Calvo, I. Saiz Rodríguez, I. Rabanal Retola, I. González Casado.

Hospital Universitario La Paz/Servicio de Endocrinología Pediátrica. Madrid.

Introducción:

En pediatría, el cáncer de tiroides es una entidad infrecuente y de buen pronóstico. Sin embargo, las metástasis ganglionares y a distancia, y las tasas de recurrencia son superiores que en la edad adulta.

Objetivos:

Estudio de 30 casos recogidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital en los últimos 10 años.

Resultados:

Las principales características se recogen en tabla 1. 17 pacientes fueron remitidos por historia familiar de MEN2A clásico (carcinoma medular y feocromocitoma bilateral predominantemente) y una paciente MEN2A asociado a líquen amiloideo. Las mutaciones en posición 634 del gen RET fueron las más prevalentes (7 casos), seguidos de la posición 618 (5), 620 (2) y 611 (2). 4 pacientes con enfermedad de Hirschprung presentaron cambios en RET en posiciones 611, 916, 917 (no descrita previamente), y una gran delección de 5 Kb en exones 6, 7, 8, 9 y 10. Un paciente con neuromas mucosos y hábito marfanoide fue diagnosticado de MEN2B (mutación

de novo en posición 918) por tumoración cervical y adenopatías. 6 de 7 portadores en posición 634 presentaron carcinoma medular bilateral (15 meses de vida el más precoz). El portador de MEN2B fue el único en presentar invasión capsular y metástasis ganglionares bilaterales.

8 pacientes fueron diagnosticados de carcinoma diferenciado (6 papilares y 2 foliculares) siendo la tumoración cervical indolora asociada a adenomegalias la presentación más frecuente. En ningún caso existe antecedente de exposición a radiación, síndromes genéticos ni antecedentes familiares. Ecográficamente son nódulos solitarios asintomáticos con tamaño medio de 24 mm sobre una glándula aumentada asimétricamente (57%). En un caso existe patología tiroidea previa (tiroiditis). En los pacientes con carcinoma papilar, 5 precisaron linfadenectomía y 3 reintervención quirúrgica con 66% de multifocalidad. El número medio de dosis ablativas con I131 fue de 2.8/paciente.

Conclusiones:

La elevada tasa de metástasis en el carcinoma papilar resalta la importancia del diagnóstico precoz. Se comprueba una correlación genotipo/fenotipo en los casos de mutaciones asociadas a MEN. Las tasas de complicaciones quirúrgicas han descendido tras establecerse un servicio de otorrinolaringología pediátrica especializado.

TIPO	SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO	ANTECEDENTES	TIREOECTOMÍA	COMPLICACIONES	ANATOMÍA	METÁSTASIS
PAPILAR	6	4/2	7 años 4 meses	Adenopatías 60% Tumoración cervical 40%	0 %	8 años	Pareia cuerdas vocales 33% Hipertirooidismo 33%	1 caso subtipo escleromante alúeo Ganglionares 60% N. Resacaes 50% Pulmonares 33%
FOLICULAR	2	1/1	7 años 9 meses	Tumoración cervical 100 %	0 %	9 años 4 meses	Hipertirooidismo 50%	1 caso subtipo células de Hurthle 0%
MEDULAR	22	15/7	5 años 10 meses	Adenopatías familiares 85% Enfermedad de Hirschprung 10% Tumoración cervical 5%	81% (24 casos) 4 casos de novo	3 años 3 meses	Pareia cuerdas vocales 5% Hipertirooidismo 15%	Hipoparatiroidismo 50% Carcinoma in situ 30% Neumofibrosis 5%

O4/d3-030

CRIBADO NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN UN CENTRO DE REFERENCIA: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y CLINICO

Ji. Perales Martínez¹, A. De Arriba Muñoz², M. Ferrer Lozano², Y. Gonzalez Irazaba³, P. Navarro Beltrán⁴, Ji. Labarta Aizpun².

(¹) Centro De Salud Teruel Urbano. Teruel. (²) Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. (³) Bioquímica. Unidad de Cribado Neonatal. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. (⁴) Medicina Nuclear. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Los objetivos del estudio han sido conocer los aspectos epidemiológicos y clínicos del HC primario detectado mediante el cribado en un centro de referencia desde su instauración en 1979 y estimar su incidencia actual.

Pacientes y metodos.

Estudio descriptivo de 115 casos de HC diagnos-