

Miscelánea

O2d2-016

PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA EN PACIENTES CON DELECIÓN 22q11.2 : ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE 40 CASOS

L. Sentchordi Montané⁽¹⁾, J. Guerrero Fernández⁽²⁾, S. García-Miñaur⁽³⁾, L. Fernández García Moya⁽³⁾, L. Salamanca Fresno⁽²⁾, I. González Casado⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Leonor, Madrid, ⁽²⁾ S. Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽³⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid

Introducción:

El síndrome de delección 22q11.2 presenta una amplia variabilidad fenotípica con anomalías que incluyen diversos tipos de cardiopatías congénitas, anomalías velopalatinas, hipoplasia tímica, trastornos inmunológicos, rasgos faciales característicos y trastornos neurológicos. La anomalía endocrinológica más típica es el hipoparatiroidismo primario, si bien, casuísticas recientes llaman la atención sobre otros trastornos endocrinos como la talla baja o la disfunción tiroidea.

Objetivos:

Describir el porcentaje de endocrinopatías en una serie de casos de pacientes con síndrome de delección 22q11.2

Pacientes y métodos:

Se realizó un estudio descriptivo de carácter retrospectivo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2 en seguimiento por los servicios de Genética Médica y Endocrinología Infantil. El diagnóstico de confirmación había sido realizado mediante *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA), salvo los pacientes más antiguos en quienes se realizó *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) con sondas de la región 22q11.2.

Se recogieron antecedentes personales, variables antropométricas así como valores analíticos de metabolismo fosfocálcico y función tiroidea.

Resultados:

Se analizaron datos de 40 pacientes, con edades comprendidas entre 1,17 y 44 años (37,5% mujeres y 62,5% varones). Todos ellos presentaban la delección común de 3 Mb, excepto un paciente que presentaba una delección atípica de 1.5 Mb.

El 70% padecían algún tipo de enfermedad endocrinológica: talla baja en el 42,5% de los casos (11,7% déficit de GH y 7,6% antecedente de CIR); disfunción tiroidea en el 15% (2.5% hipo-

tiroidismo congénito por hemiagenesia tiroidea, 5% hipotiroidismo no filiado, 2.5% hipotiroidismo autoinmune, 2.5% tiroiditis con hipertiroidismo asintomático y 2.5% nódulo tiroideo). Encontramos un porcentaje global de alteración del metabolismo fosfocálcico de 45%: 15% hipocalcemia por hipoparatiroidismo, 15% hipoparatiroidismo subclínico y un caso de hiperparatiroidismo; un 15% del total presentaron hipocalcemia neonatal transitoria. Una paciente presentaba Diabetes Mellitus tipo 1, talla baja, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo subclínico. El 53.8% de los pacientes mayores de 14 años padecían sobrepeso u obesidad.

Conclusiones:

Los pacientes con síndrome de delección 22q11.2 tienen un riesgo elevado de sufrir endocrinopatías, porcentaje que justifica un estudio y un seguimiento específico en busca de tales alteraciones en estos pacientes en el momento del diagnóstico y de forma evolutiva.

Tiroides

PREMIO FSEEP A LA MEJOR COMUNICACIÓN (INVESTIGACIÓN BÁSICA).

O2d2-017

NUEVAS MUTACIONES EN LA REGIÓN CARBOXY-TERMINAL DEL GEN DEHAL1 EN DEFICIENCIAS DE DEHALOGENASA TIROIDEA

A. Iglesias Álvarez¹, M Güemes², A. Leger³, M. Vincens⁴, J.C. Moreno¹

¹Laboratorio Endocrinología Molecular (Tiroides), Instituto de Genética Médica y Molecular (Ingemm), Hospital Universitario La Paz, Madrid ²Hospital Virgen de La Salud, Toledo ³Servicio Medicina Nuclear, Hôpital La Pitié, París (Francia) ⁴Servicio Endocrinología, Hôpital Cochin, París (Francia)

Introducción:

La dehalogenasa tiroidea (DEHAL1) es el enzima responsable del reciclaje del yodo, a través de la desyodación de mono- y diyodotirosinas (MIT y DIT), liberando yodo para una mayor síntesis de hormona tiroidea. Hasta ahora, sólo se han descrito cuatro mutaciones bialélicas en DEHAL1 en pacientes con hipotiroidismo, bocio y retraso mental.

Objetivo:

Caracterización clínica y molecular del gen DEHAL1 en 6 familias con sospecha de déficit en dehalogenasa.

Pacientes y métodos:

Secuenciación en la región codificante y la zona

5'UTR del gen DEHAL1 en un total de 20 individuos pertenecientes a 6 familias diferentes con diagnóstico funcional (desyodación *in vivo* de yodo DIT/MIT marcado con yodo radiactivo) o sospecha de déficit de dehalogenasa (descarga de perclorato negativa). Se realizó yoduria en orina de 24 horas de los pacientes.

Resultados:

Los individuos de tres familias diagnosticadas en los años 70-80 (Francia) presentaban hipotiroidismo en la infancia, actualmente son eutiroides y dos continúan tratamiento con Levotiroxina. Dos familias son consanguíneas. La paciente índice de una familia presentó bocio compresivo que requirió tiroidectomía.

Estos pacientes presentan actualmente yodurias significativamente elevados (media de 383,7 µg / mL; rango de 278- 809.5 µg /mL) frente a controles (127.83 µg/mL).

Hemos identificado cuatro mutaciones previamente no descritas cada una en una familia: pArg279Ser (1 individuo en homocigosis y otro en heterocigosis); pVal265Met (2 individuos en homocigosis y otros 2 en heterocigosis); pLys258Asn (1 individuo en heterocigosis) y pGlu271Lys (1 individuo en heterocigosis).

Todas las mutaciones se localizan en el exón 6 de DEHAL1, que codifica la región carboxiterminal del enzima. Estos aminoácidos están conservados en vertebrados superiores. En el análisis *in silico* de estas mutaciones predice alta patogenicidad de los cambios pArg279Ser y pVal265Met, y moderada de pLys258Asn y pGlu271Lys.

Conclusiones:

Se identificaron cuatro nuevas mutaciones, tanto en homocigosis como en heterocigosis, en el gen DEHAL1, en pacientes con hipotiroidismo moderado en la infancia y leve en la edad adulta. El hallazgo de yodurias elevadas en estos pacientes sugiere una interferencia analítica de MIT y DIT en la orina, o bien una ingesta nutricional elevada en productos yodados que parece compensar la severidad del hipotiroidismo.

O3d3-018

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR COMPLETA DEL GEN THRB (ISOFORMAS THRB-1 Y THRB-2) EN PACIENTES CON SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

N. Rico Ríos ⁽¹⁾, A. Reche Martínez ⁽¹⁾, M. A. Molina ⁽¹⁾, C. Álvarez Escolá ⁽¹⁾, B. Lecumberri ⁽¹⁾, M.P. de Miguel ⁽²⁾, B. Roldán ⁽³⁾, J. C. Moreno ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽²⁾ Hospital

Clínico San Carlos, Madrid, ⁽³⁾ Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción:

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas clásico (RHT) se debe a alteraciones genéticas en los exones 7-10 del gen THRBeta. Sin embargo existe un porcentaje sustancial (20%) de pacientes con RHT sin defectos en este gen cuya base molecular es desconocida. El gen THRBeta tiene 2 isoformas, una de expresión general (THRB-1) y otra específicamente hipofisaria (THRB-2), que codifica un exón ausente en THRB-1 escasamente estudiado.

Objetivo:

Estudio genético de la zona codificante completa del gen THRB (isoformas 1 y 2) en una amplia cohorte nacional de pacientes con sospecha de RHT.

Pacientes y métodos:

Estudiamos a una cohorte de 30 individuos (70% mujeres y 30% hombres) de 28 familias independientes, con 50% de casos índice pediátricos y 50% adultos.

PCR y secuenciación directa de exones 3-10 del gen THRB-1 y del exón específico de la isoforma THRB-2 (hipofisaria).

Resultados:

En niños y adultos respectivamente, la edad media al diagnóstico fue de 5,8 años y 40 años; la TSH media fue de 7.84 mUI/mL (SD=5.33) y 13.81mUI/mL (SD=21,4), (N: 0,27-4,20 mUI/mL); la media de T4L resultó ser 2,41 ng/dL (SD=1.04) y 2,14 ng/dL (SD=1,6) (N: 0,93-1,70 ng/dL) ; y la T3L (fue 1.71 ng/mL (SD=0,76) y 2.15 ng/mL (SD=1,5) (N=0,80-2 ng/mL).

Se observó un 20% TDAH, 15% de microadenomas hipofisarios, 30% retraso de la edad ósea, 36% taquicardia, 15% enfermedad de Graves, 35% bocio, 31% autoinmunidad positiva, algunos pacientes presentaron trastornos respiratorios, reflujo, diarrea e hiperquinesia.

Se hallaron 12 mutaciones, 9 en casos índice pediátricos: R243Q y R243W (2 casos) en el exón 7; R338W en el exón 9; P453T, P453R (2casos), R438H y M442V en el exón 10) y 3 en adultos (R438H). No se encontraron mutaciones en los exones 3-6 ni en el específico de THRB2.

Conclusiones:

En nuestra serie, un 50% de pacientes tiene RHT clásica con mutaciones en el gen TRHB.

Tras estudiar toda la zona codificante queda sin diagnosticar un porcentaje de casos en los que sería interesante estudiar las zonas UTR, microRNA