

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

relacionados y otros genes que codifican cofactores de otros factores de transcripción que coadyuvan la función de TRHB.

O3d3-019

NUEVA MUTACIÓN DEL GEN NKX2-1 CON AFECTACIÓN TIROIDEA, NEUROLÓGICA Y GRAVE ENFISEMA PULMONAR

L. Garzón Lorenzo ⁽¹⁾, C. M. Moya ⁽²⁾, C. Luna ⁽³⁾, R. Simón ⁽⁴⁾, M.A. Zaballos ⁽⁵⁾, P. Santisteban ⁽⁵⁾, E. Gallego ⁽¹⁾, J.C. Moreno ⁽²⁾

⁽¹⁾ Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, ⁽²⁾ Laboratorio de Tiroides, INGEMM-Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽³⁾ Sección de Neumología y Alergia Pediátricas, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, ⁽⁴⁾ Sección de Neuropediatría, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, ⁽⁵⁾ Departamento de Fisiopatología Endocrina y del Sistema Nervioso, Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC, Madrid

Introducción:

NKX2-1 es un factor de transcripción que se expresa en tiroides, ganglios basales cerebrales y pulmón. Defectos en este gen causan hipotiroidismo primario, desórdenes neurológicos y distrés respiratorio, pero con gran variabilidad en la presencia y/o severidad de estos fenotipos. Recientemente se ha sugerido que distintos dominios de la proteína NKX2-1 podrían llevar a cabo funciones diferentes en el desarrollo. TAZ es un co-activador de NKX2-1 con gran expresión en tejido pulmonar.

Objetivo:

Identificar la causa genética y los mecanismos patogénicos de un Síndrome Cerebro-Pulmón-Tiroides en un niño con gravísimo enfisema pulmonar.

Paciente y Métodos:

Varón de 14 años con hipotiroidismo congénito diagnosticado en *screening* neonatal (TSH 224µU/ml; T4L 0.6ng/dl) con tiroides *in situ*. Desde el nacimiento, grave dificultad respiratoria que evoluciona a broncopatía crónica dependiente de oxigenoterapia y corticoterapia. TAC torácico con áreas de destrucción pulmonar. Biopsia con extenso enfisema, fibrosis intersticial y alteración bronquiolar. Presenta además movimientos coreicos continuos desde los 9 meses asociados a retraso psicomotor.

PCR y secuenciación del gen NKX2-1. Mutagénesis del plásmido de expresión de NKX2-1. Transfección transitoria de células eucariotas con 3 vectores de expresión: NKX2-1 salvaje, con una mutación amino-terminal (224insG) y otra carboxi-terminal (825delC) junto a vectores reporteros de promotores tiroideos, pulmonares y cerebrales (TG, SP-

B, Lhx6) asociados o no al plásmido de expresión TAZ. Ensayos luciferasa, Western-blot y microscopía confocal.

Resultados:

Se identificó una nueva mutación heterocigota *de novo* en NKX2-1 (c.224insG; p.V75fsX408), la más amino-terminal descrita. La proteína mutante tiene vida media y localización nuclear normales. Sin embargo, no posee capacidad para activar la transcripción de los genes diana de tiroides, pulmón y ganglios basales. En contraste con otra mutación (NKX2-1 c.825delC) descrita en pacientes sin problema pulmonar, la mutación encontrada en este paciente (c.224insG) es incapaz de activar el promotor pulmonar del surfactante pulmonar B incluso en cotransfección con el co-activador pulmonar TAZ.

Conclusión:

Los estudios moleculares confirman que la mutación c.224insG es la causante del síndrome NKX2-1 en el paciente. Además sugieren que mutaciones que alteren la capacidad de interacción entre NKX2-1 y TAZ cursaran con problemas pulmonares graves en adición al fenotipo neurológico y tiroideo.

O3d3-020

BASES MOLECULARES DE LOS DEFECTOS EN LA SÍNTESIS DE TIROGLOBULINA

C. Villalba Castaño ⁽¹⁾, C.M. Moya ⁽²⁾, M.A. Molina ⁽³⁾, M. Polak ⁽⁴⁾, I. González ⁽³⁾, J.C. Moreno ⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, ⁽²⁾ Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Medicina Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽³⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽⁴⁾ Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hôpital des Enfants Malades, Paris

Introducción:

Los defectos en la síntesis de la tiroglobulina (DST) (8q24.2-24.3) constituyen una causa relativamente frecuente de dishormogénesis tiroidea. El gran tamaño del gen hace difícil su estudio molecular y requiere una apropiada selección de los pacientes a estudiar basada en la conjunción de tiroglobulina sérica baja y herencia recesiva.

Objetivo:

Identificar las claves clínicas, bioquímicas y el defecto genético de un grupo de pacientes con sospecha de DST.

Pacientes y métodos:

Estudiamos una cohorte española con hipotiroidismo congénito y TG sérica baja. El estudio molecular se realizó mediante secuenciación de los exones 7,

8, 17, 22 y 38 (mayor frecuencia de mutaciones en caucásicos), MLPA (*Multiplex Ligand Probe Amplification*) y CGH-Arrays (Hibridación Genómica Comparada, *ThyroArray*[®] de 23 genes tiroideos, incluido Tiroglobulina).

Resultados:

Estudiamos 5 pacientes (3 mujeres, 2 varones). La edad media al diagnóstico fue de 3,05±5,3 días. Todos los pacientes, menos uno, presentaban hipotiroidismo congénito con valores medios de TSH de 275±309,5 mU/ml y T4L 1,34±1,39 ng/ml, tiroglobulina de 0,19±0,12 ng/dl y anticuerpos antitiroideos negativos en todos. Dos pacientes presentaban bocio: uno fetal, que precisó L-T4 intraamniótica y otro neonatal. Estos últimos tenían antecedentes familiares de bocio multinodular. En ninguna familia había consanguinidad. Sorprendentemente, una paciente tenía un test de descarga de perclorato positivo (42%). Otra paciente asociaba una exostosis múltiple de herencia paterna (gen EXT1, cromosoma 8q24.11). En el estudio molecular se encontraron mutaciones bialélicas en heterocigosis compuesta en 2 pacientes: 1. p.R77X/p.R321Q, 2. p.R277X/D2585-S2620del (9,8Kb que deleciona el exón 45). En una paciente se encuentra una mutación: p.R277X/_

Conclusiones:

La presencia de mutaciones en 3 de 4 pacientes apoyaría la estrategia selectiva de *screening* molecular. Habría que incluir el CGH-Arrays en el estudio de DST, ya que detecta deleciones inadvertidas en la secuenciación. La mutación más frecuente en la serie (p.R277X) lo es también a nivel mundial. Las mutaciones que encontramos son de herencia paterna. Presentamos un cambio de secuencia no descrito en el exón 8 cuya patogenicidad habrá que demostrar. La asociación de hipotiroidismo congénito y exostosis múltiple no se ha descrito y podría deberse a una deleción amplia del cromosoma 8.

O3d3-021 APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LAS DISHORMONOGENÉSIS

S. Grau Montero, L. Velásquez Puentes, M. A. Albisu Aparicio, A. Campos Martorell, D. Yeste Fernández, M. Clemente León

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

La dishormonogénesis representa un 10-20% de los hipotiroidismos congénitos. Los trastornos moleculares se sitúan a nivel de receptor de TSH, transportador de yodo (NIS), organificación del yodo (tiroperoxidasa, DUOX2, DUOX2), síntesis de tiroglobulina y actividad de las desyodasas. Su herencia es autosómica recesiva.

Objetivo:

Orientar la etiología del defecto de la hormonogénesis en los pacientes con hipotiroidismo congénito y presencia de tiroides ortotópico.

Pacientes y métodos:

Estudio descriptivo en el momento de la reevaluación(r) mediante determinación de TSH, T4L y tiroglobulina, gammagrafía con I123 y test de descarga de perclorato (TDP) tras tres semanas de suspensión del tratamiento, de los pacientes que presentan tiroides ortotópico y han sido diagnosticados mediante el *screening*(s) neonatal desde 1990 en Cataluña.

Resultados:

Identificamos 50 pacientes. Se realizan 43 test de perclorato, a la edad media de 6,09 años (rango 2,6-15), de ellos 53,5% eran varones y 46,5% mujeres. Se obtuvieron: 19 test con resultado positivo: 9 casos de posible déficit de tiroperoxidasa(TPO), 3 casos de posible déficit de tiroglobulina(TG), 7 casos de hipertirotropinemia (posible DUOX o déficit parcial de tiroperoxidasa(TPOp)); 24 test con resultado negativo: 3 posibles déficits de tiroglobulina, 7 casos de hipotiroidismo transitorio, 11 casos de hipertirotropinemia, 1 sin catalogar, 1 caso con ecografía normal y gammagrafía no captante (posible mutación NIS) y una confirmación diagnóstica de hemiagenesia. Otro caso se diagnosticó de déficit tiroglobulina sin TDP.

Tabla. Valores medios (y límites de concentración plasmática de hormonas tiroideas, y aclaramiento TDP) por posibles etiologías.

	TSH(s) mU/mL	TSH(r) mU/mL	T4L(r) ng/dL	TG ng/mL	TDP Aclaramiento
TPO(n:9)	438 (63-685)	136 (42,6-295)	0,29 (0,2-0,5)	964 (300-1500)	83,11% (65-100)
TG(n:6)	370 (75-605)	138 (62-187)	0,41 (0,1-0,6)	2 (0,3-9)	13% (0-36,5)
DUOX/ TPOp(n:7)	135,9 (13-268)	11,49 (3,84-27,2)	1,13 (0,89-1,6)	119,27 (11,6-578)	21,4% (10,2-41,5)
Transitorio (n:7)	130,5 (48-223)	3,13 (2,1-4,2)	1,3 (1,2-1,59)	120 (13,4-300)	4,4% (0-8)
Hipertiro- tropinemia (n:11)	158 (18,1-586)	17,05 (7-50,5)	1,09 (0,7-1,59)	272,36 (42-1500)	1% (0-9)
NIS(1)	>100	376	<0,1	50	No capta

Conclusiones:

La reevaluación diagnóstica mediante determinación analítica y la gammagrafía con test de descarga de perclorato permite orientar el diagnóstico etiológico de los pacientes afectados de dishormonogénesis, previo al estudio genético.

O3d3-022 PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI CÉLULAS PARIETALES GÁSTRICAS EN PACIENTES CON TIROIDITIS AUTOINMUNE

M. Bonet Alcaina ⁽¹⁾, S. Ortigosa Gomez ⁽¹⁾, P. Ruiz-Cuevas Garcia ⁽²⁾, M. Murillo Valles ⁽³⁾, R. Corripio Collado ⁽⁴⁾, M. Torrabías Rodas ⁽⁵⁾, C. Sánchez Garre ⁽⁶⁾, M.V. Borrás Pérez ⁽⁷⁾

⁽¹⁾ Hospital Parc de Salut Mar, Barcelona, ⁽²⁾ Clínica Girona, Girona, ⁽³⁾ Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, ⁽⁴⁾ Hospital de Sabadell, Corporació Universitària Parc Taulí, UAB. Sabadell, ⁽⁵⁾ Hospital General de Vic, Vic, ⁽⁶⁾ Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, ⁽⁷⁾ Hospital General de Granollers, Granollers

Introducción:

En la infancia, a diferencia del adulto, la asociación entre gastritis autoinmune (GA), y enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) está poco caracterizada.

Los anticuerpos contra las células parietales gástricas (ACPG) constituyen el principal marcador inmunológico de GA.

Hay autores que aconsejan el estudio de ACPG al diagnóstico de ETAI y en caso de positividad de determinación anual de gastrina como marcador bioquímico de GA. La hipergastrinemia establece la indicación de endoscopia digestiva alta para valoración histológica.

Objetivos:

1. Caracterizar la frecuencia de ACPG en niños y adolescentes con ETAI.
2. Determinar si la positividad de ACPG se asocia a hipergastrinemia.
3. Valorar las posibles manifestaciones clínicas de asociación ETAI y ACPG.

Material y métodos:

Estudio multicéntrico de 49 pacientes afectados de ETAI: 32 con tiroiditis de Hashimoto (25 mujeres, 7 varones con un rango de edad 8-17 años) y 17 con enfermedad de Graves (14 mujeres, 3 varones con un rango de edad 6-19 años). Se determinó ACPG, TSH, T4 libre y anticuerpos tiroideos en todos y en 30 gastrina. Se practicó gastroscopia en un paciente con ACPG positivos e hipergastrinemia.

Se evaluó edad al diagnóstico de ETAI, tiempo de evolución de la enfermedad, presencia de otras enfermedades autoinmunes y clínica asociada.

Resultados:

Se detectaron ACPG positivos en tres pacientes mujeres (2 adolescentes de 19 y 13 años con enfermedad de Graves y 1 de 16 años afecta de tiroiditis de Hashimoto). En dos se determinó gastrina que estaba elevada aunque también se objetivó hipergastrinemia, a un título más bajo, en dos pacientes con enfermedad de Graves y ACPG negativos. La gastroscopia realizada confirmó gastritis atrófica. Un paciente con ACPG positivos presentó anemia ferropénica.

Conclusiones:

La presencia de ACPG positivos en nuestra serie es de un 6% siendo más frecuente en pacientes con

enfermedad de Graves (11.7%). Para excluir GA debe solicitarse ACPG y gastrina.

Dado que existe un progresivo incremento edad-dependiente en la positividad de ACPG se podría aconsejar diferir el estudio de GA en pacientes con ETAI previo al paso al servicio de adultos o antes, si presentan clínica asociada (anemia).

O3d3-023

REPERCUSION DE LOS NIVELES DE YODURIA DURANTE LA GESTACION SOBRE EL COCIENTE INTELECTUAL EN LA INFANCIA

A. Aguayo Calcena ⁽¹⁾, G. Grau Bolado ⁽¹⁾, A. Vela Desojo ⁽¹⁾, A. Aniel-Quiroga ⁽²⁾, M. Espada Sáez ⁽³⁾, G. Miranda Rodríguez ⁽⁴⁾, Y. Duque Franco ⁽⁴⁾, P. Martul Tobio ⁽¹⁾, L. Castaño González ⁽⁵⁾, I. Rica Etxebarria ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Sección de Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Servicio de Bioquímica-Laboratorio de Hormona, ⁽⁴⁾ Psicología Sanitaria, ⁽⁵⁾ Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, ⁽³⁾ Laboratorio Normativo de Salud Pública, Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco. Derio, Bizkaia.

Introducción:

Diversos estudios refieren que los niños en situación de deficiencia de yodo (DY) tienen un menor cociente intelectual, alteraciones del aprendizaje y escasa motivación, pero se desconoce qué nivel de déficit puede empezar a afectar al desarrollo psicomotor.

Objetivos:

Valorar la relación entre los niveles de yodo en el embarazo y el posterior cociente intelectual (CI) de los niños. Determinar el nivel de DY en las embarazadas susceptible de afectar a su descendencia.

Pacientes y métodos:

La población total fue de 2.246 mujeres gestantes. Se analizaron yoduria, función tiroidea y anticuerpos antiTPO en el primer (1T) y segundo trimestre (2T). Se consideraron seis subgrupos deficitarios de yodo ($\leq 150 \mu\text{g/L}$). Entre los 6 y 8 años de edad se valoró el CI mediante la escala de inteligencia Wechsler para niños (WISC-IV) en 310 de los nacidos. Se consideró como grupo control a 51 niños cuyas madres mantuvieron yodurias $> 150 \mu\text{g/L}$, T4L $> p10$ y antiTPO negativos en ambos trimestres.

Resultados:

No se encontró correlación entre la yoduria de las embarazadas y el CI de los niños ($r=0,023$ en 1T y $0,039$ en 2T). No se observaron diferencias en los grupos considerados como yodo deficientes respecto a los controles.

Yoduria (µg/L)	CI casos			CI controles			p
	n	Media	DE	n	Media	DE	
≤ 50 en 1T y 2T	13	106	9,8	51	106	13,1	ns
≤ 100 en 1T y 2T	99	106	12,8	51	106	13,1	ns
≤ 150 en 1T y 2T	144	106	12	51	106	13,1	ns
≤ 50 en 1T y ≥ 150 en 2T	34	108	11,7	51	106	13,1	ns
≤ 100 en 1T y ≥ 150 en 2T	60	108	11,8	51	106	13,1	ns
≤ 150 en 1T y ≥ 150 en 2T	70	108	11,7	51	106	13,1	ns

Al considerar a los niños con CI en los extremos [CI>110 (n=122) o CI<90 (n=32)] no se hallaron diferencias en la medias de las yodurias.

Conclusión:

En nuestra muestra de niños entre los 6-8 años, no se observaron diferencias con el coeficiente intelectual en relación con los niveles de yodurias durante la gestación.

Ayudas: Dpto. Sanidad, Fundación Salud 2000 y Premio José Igea

O3d3-024 HIPOTIROXINEMIA MATERNA EN EL EMBARAZO Y REPERCUSIÓN EN EL DESARROLLO INTELECTUAL DE SU DESCENDENCIA

G. Grau Bolado ⁽¹⁾, A. Aguayo Calcena ⁽¹⁾, A. Vela Desojo ⁽¹⁾, A. Aniel-Quiroga ⁽²⁾, M. Espada Sáez ⁽³⁾, G. Miranda Rodríguez ⁽⁴⁾, Y. Duque Franco ⁽⁴⁾, P. Martul Tobio ⁽¹⁾, L. Castaño González ⁽⁵⁾, I. Rica Etxebarria ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Sección de Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Servicio de Bioquímica-Laboratorio de Hormona, ⁽⁴⁾ Psicología Sanitaria, ⁽⁵⁾ Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, ⁽³⁾ Laboratorio Normativo de Salud Pública, Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco. Derio, Bizkaia

Introducción:

Se ha considerado que la hipotiroxinemia materna (HM) en el primer trimestre (1T) del embarazo puede afectar al desarrollo mental en la descendencia, aún con cifras de TSH normales. La positividad en el embarazo de los antiTPO también se ha referido como predictor para un peor desarrollo neurológico.

Objetivos:

Valorar si existe correlación entre los niveles de T4L en embarazadas y el cociente intelectual (CI) de sus hijos. Evaluar si la HM en primer o segundo trimestre (2T) de embarazo determina un menor CI en la descendencia.

Comprobar si la presencia de antiTPO en las madres se relaciona con un menor desarrollo intelectual.

Material y métodos:

En 2.246 mujeres gestantes se analizaron yoduria, función tiroidea (T4L y TSH) y anticuerpos antiTPO

en 1T y 2T. Se consideraron seis subgrupos yododeficientes (yodurias ≤ 150 µg/L). Se determinó el percentil 10 para la T4L (1,1 ng/dl en 1T y 0,93 en 2T). Entre los 6 y 8 años de edad se valoró el CI (WISC-IV) en 310 de los nacidos. Grupo control: 51 niños cuyas madres mantuvieron yodurias > 150 µg/L, T4L>p10 y antiTPO negativos en ambos trimestres.

Resultados:

No se encontró correlación entre la HM y el CI de los niños.

(r: -0,087 en 1T y 0,016 en 2T). Las medias de CI de los nacidos de madres con T4L<p10 en 1T (n=46) o en 2T (n=36) no fueron diferentes a la población restante ni al grupo control. Los hijos de madres con hipotiroxinemia en 1T y yodurias bajas tampoco presentaron CI menores. Al considerar los niños con CI extremos [CI>110 (n=122) o CI<90 (n=32)] no hubo diferencias en relación a la T4L materna en ninguno de los trimestres. Los antiTPO positivos en las embarazadas (n=44) no determinaron un menor CI en sus hijos.

Conclusiones:

En nuestra muestra no encontramos relación entre la HM y el CI de los niños. Los nacidos de madres con T4L<p10 no presentaron puntuaciones menores en la prueba.

No se encuentra relación entre la positividad de los antiTPO en el embarazo y el CI de los niños.

Ayudas: Dpto. Sanidad, Fundación Salud 2000 y Beca José Igea

O3d3-025 CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CENTRAL

M. García González ⁽¹⁾, M.A. Molina ⁽¹⁾, R. Barrio ⁽²⁾, A.C. Barreda ⁽¹⁾, B. Lecumberri ⁽¹⁾, J. Guerrero ⁽¹⁾, I. González ⁽¹⁾, J.C. Moreno ⁽³⁾

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario La Paz, Madrid, ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica Hospital Ramón y Cajal, Madrid, ⁽³⁾ Laboratorio Endocrinología Molecular de Tiroides (Instituto de Genética Médica y Molecular), Hospital Universitario La Paz, Madrid.

El hipotiroidismo congénito central (HCC) no es detectado por cribado neonatal con TSH, y estos pacientes son diagnosticados *a posteriori*, por sospecha de hipotiroidismo clínico. El HCC incluye defectos hipotalámicos e hipofisarios que el test de TRH puede ayudar a diferenciar.

Aunque existen algunos casos de HCC con de-

fectos de TSHB y TRHR, y en diferentes factores de transcripción hipofisarios, la base genética del HCC es fundamentalmente desconocida.

Objetivo:

Caracterización clínica y estudio molecular en una cohorte española de pacientes pediátricos y adultos con hipotiroidismo congénito central.

Pacientes y métodos:

Estudiamos una serie de 14 pacientes (5 varones y 9 mujeres) con edad media al diagnóstico de 7 años (3 m-12 años). Se definió CCH como presencia de T4L disminuida y TSH baja o inapropiadamente baja para la T4L. Con test de TRH largo (180'), se clasificó CCH hipofisario con pico neto <15 mU/L, e hipotalámico con pico de >15 mU/L y/o ratios 30'/0' >4, sin retorno a valores basales (ratio 180'/0' >1.5) (criterios *Van Tijn*).

PCR y secuenciación directa de los genes TRH, TRHR, TSHB, POU1F1 e IGSF1, y arrays-CGH.

Resultados:

Un 28.6% de los pacientes se clasificaron de HCC hipofisario (TSH de 1.28 ± 1.53 mU/L y T4L de 0.6 ± 0.26 ng/dl), un 21.4% de HCC hipotalámico (TSH de 2.41 ± 0.74 mU/L y de T4L de 0.93 ± 0.26 ng/dl), y el resto de HCC indeterminado. 7/14 pacientes presentaban S. Shapiro, Axenfeld-Rieger, Alstrom, Marfan y McCune-Albright.

Se identificó una mutación en homocigosis en el gen POU1F1 (p.R265W) en una niña de tres años con los ejes somatotropo (GH basal <0.05), tirotrópico (TSH basal <0.005 mU/L) y lactotrópico (PRL: 0.6 ng/ml) afectos. También una delección total del recientemente identificado gen IgSF1 (*Immunoglobulin Superfamily 1*) en un paciente con HCC hipofisario y macroorquidismo.

Conclusiones:

El HCC hipofisario es más intenso que el hipotalámico, por sus diferencias significativamente inferiores de T4L y TSH. Hemos identificado la causa genética del 14% (2/14) de nuestra serie (POU1F1, IGSF1), pero la mayor parte de la base genética del HCC permanece desconocida.

Metabolismo y nutrición

O4d3-026

VITAMINA D EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBE-SOS. RELACIÓN CON PARÁMETROS DE INSULINORESISTENCIA Y CITOQUINAS DE SÍNTESIS ADIPOCITARIA

M.P. Mesa Guazo, D. Yeste, R. Ferrer, R. Catalán, M. Fernández-Cancio, L. Audí, A. Carrascosa

Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall de Hebron. Barcelona

Introducción:

Estudios de base experimental y clínica han puesto de relieve el rol de la vitamina D en la modulación de la secreción de la insulina y en la regulación de la sensibilidad a la insulina. El déficit de vitamina D puede contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina, a padecer diabetes o síndrome metabólico (SM).

Objetivos:

1. Establecer la prevalencia de la deficiencia y de la insuficiencia de vitamina D en una población de niños y adolescentes obesos. 2. Determinar la relación de las concentraciones plasmáticas de 25-OH-vitamina D (25OHD) con parámetros de insulinoresistencia, con la presencia de intolerancia a la glucosa (IG), de SM y con adipocitoquinas séricas.

Pacientes y métodos:

Estudio transversal de 272 pacientes obesos (137 varones) de 8 a 18 años de edad (media 12.5 ± 2.3) de raza caucásica. Distribución IMC: +2 a +3 DE: 45%; +3 a +4 DE: 33.6% y > +4 DE: 21.4%. Todos los pacientes fueron sujetos a un TTOG (criterios OMS). Evaluación SM (criterios IDF-2007). Determinaciones analíticas: 25OHD y PTH (RIA), Adpt y Adp-HMW (ELISA), RBP4 (nefelometría) e IL-6 (RIA).

Resultados:

Valores medios de 25OHD: 20.4 ± 7.3 ng/ml. El 48.9% de los pacientes presentan 25OHD en rango deficitario (<20 ng/ml) y sin observarse diferencias con relación a la estación. Prevalencia de IG: 8.7% (n=25). Ningún paciente con diabetes tipo 2. Prevalencia SM: 15% (n=43). La 25OHD se correlaciona de forma negativa y estadísticamente significativa con el IMC ($r=-0.168$, $p<0.001$), p. cintura ($r=-0.20$, $p=0.001$), insulina ($r=-0.12$, $p=0.04$), HOMA ($r=-0.13$, $p=0.05$) y PTH ($r=-0.26$, $p<0.0001$), y de forma positiva con HDL-c ($r=0.20$, $p=0.01$). Ausencia de correlaciones estadísticamente significativas entre la 25OHD y adipocitoquinas. Regresión múltiple: la estación y HDL-c son predictores positivos independientes de 25OHD y el perímetro de cintura negativo.

Conclusiones:

Un importante porcentaje de niños y adolescentes obesos (87.8%) presenta déficit e insuficiencia de vitamina D. El déficit de vitamina D se asocia a mayor intensidad de la adiposidad, a insulinoresistencia y a un perfil más aterogénico de los lípidos plasmáticos. El posible beneficio de una suplementación sistemática con vitamina D en niños y adolescentes obesos está por establecer.