

**Introducción:**

Existen discrepancias sobre la edad de inicio de la pubertad en niños/as PEG tratados con rhGH así como del potencial beneficio del tratamiento combinado con análogos de LHRH (a-LHRH).

**Objetivo:**

Estudiar el desarrollo puberal en niños PEG tratados con rhGH y el efecto a talla adulta del tratamiento combinado con a-LHRH.

**Material y métodos:**

Estudio retrospectivo en 139 pacientes nacidos PEG con talla baja tratados con rhGH (n=103) y con rhGH + a-LHRH (n=36). Se ha analizado la edad de inicio de la pubertad, ganancia de talla durante la pubertad y talla adulta (estudio comparativo con población de referencia) y la progresión de la edad ósea relativa (EOR=edad cronológica (EC)-EO) durante el tratamiento.

**Resultados (Tabla 1):**

Los pacientes comienzan la pubertad a una EC similar a la población de referencia (varones  $12.1 \pm 1.3$  vs  $12.3 \pm 1.0$  y mujeres  $10.8 \pm 1.2$  vs  $10.7 \pm 1.0$ , respectivamente) pero con una EO significativamente menor (varones  $11.9 \pm 0.9$  vs  $13.1 \pm 0.9$  y mujeres  $10.7 \pm 0.7$  vs  $10.9 \pm 0.9$ , respectivamente  $p < 0.001$ ). Los pacientes tratados únicamente con rhGH presentan menor ganancia de talla durante la pubertad en relación a la población de referencia (varones  $23,19 \pm 4,23$  vs  $26,20 \pm 4,2$  cm, mujeres  $17,94 \pm 3,93$  vs  $20,30 \pm 4,4$  cm,  $p < 0.001$ ). Las mujeres tratadas con rhGH + a-LHRH presentan mayor ganancia durante la pubertad respecto a la población de referencia ( $23,78 \pm 0,60$  vs  $20,30 \pm 4,4$  cm  $p < 0,05$ ). Se evidencia una aceleración de la EOR a partir del segundo año de tratamiento en los prepúberes, siendo significativa al iniciar la pubertad (EOR inicio tratamiento  $1,57 \pm 0,95$ , EOR inicio pubertad  $0,39 \pm 0,95$ ,  $p < 0,05$ ). La progresión rápida de EO previa a la pubertad se correlaciona con mayor ganancia de talla adulta ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ). No se objetivan diferencias en la talla ni IMC adulto alcanzados entre ambos grupos de tratamiento.

**Conclusiones:**

El tratamiento con rhGH no determina un adelanto del inicio de la pubertad si bien la EO presenta una aceleración más rápida a partir del segundo año de tratamiento. La asociación de rhGH + a-LHRH no permite alcanzar una mejor talla adulta ni una mayor ganancia de talla, si bien posibilita superar el pronóstico de crecimiento y aumentar la ganancia de talla en casos de pubertad adelantadas con mala evolución.

**O2/d2-016 Displasias óseas****ALTA FRECUENCIA DE MUTACIONES EN AGRECANO EN TALLA BAJA**

L. Sentchordi Montané<sup>1</sup>, M. Aza Carmona<sup>1</sup>, S. Benito-Sanz<sup>1</sup>, A. Barreda Bonis<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Consuelo Sánchez Garré<sup>3</sup>, P. Prieto Matos<sup>4</sup>, A. Lechuga Sancho<sup>5</sup>, P. Ruiz Ocaña<sup>5</sup>, A. Carcavilla Urqu<sup>6</sup>, I. Mulero Collantes<sup>7</sup>, F. Santos Simarro<sup>8</sup>, I. González Casado<sup>9</sup>, K.E. Heath<sup>10</sup>

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. IN-GEMM, HULP, IdiPAZ, UAM, Madrid. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), HULP. <sup>(2)</sup>H. Universitario La Paz, Madrid. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), HULP. <sup>(3)</sup>H. Terrassa, Consorci Sanitari Terrassa. <sup>(4)</sup>H. Universitario Salamanca. <sup>(5)</sup>HU. Puerta del Mar, Cádiz. <sup>(6)</sup>H. Virgen de la Salud, Toledo. <sup>(7)</sup>H. Río Hortega, Valladolid. <sup>(8)</sup>INGEMM, HULP, IdiPAZ, UAM, Madrid. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), HULP. CIBERER, ISCIII, Madrid. <sup>(9)</sup>HULP, Madrid. HU La Paz, Madrid. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), HULP. <sup>(10)</sup>INGEMM, HULP, IdiPAZ, UAM, Madrid. Unidad Multidisciplinar de Displasias Esqueléticas (UMDE), HULP. CIBERER, ISCIII, Madrid

**Introducción:**

Mutaciones heterocigotas en el gen de agrecano (ACAN) se han descrito recientemente en familias con talla baja leve-moderada, maduración ósea adelantada, braquidactilia, dismorfia leve, cese del crecimiento precoz, osteoartritis y discopatía degenerativa. Presentamos las características clínico-genéticas de 16 familias con mutaciones heterocigotas en ACAN. Material y Métodos: Estudio retrospectivo de 16 índices y sus familiares con variantes en ACAN mediante la revisión clínica y radiológica. Resultados: Los 16 índices presentaron mutaciones en heterocigosis en ACAN (4 nonsense, 1 frameshift, 11 missense). En la serie encontramos 10 mujeres y 6 hombres con una mediana de edad de 10.2 años (rango 1.5-46 años). Cinco pacientes fueron pequeños para la edad gestacional. La media de tallas fue  $-2.94$  DE y la media de talla diana  $-2.26$  DE (13 pacientes presentan al menos un progenitor con talla baja). Se realizaron estudios de cosegregación en 15 familias: un caso fue de novo y en 13 se confirmó la cosegregación con el fenotipo. De los índices observamos que 5 presentan maduración esquelética adelantada mientras que 11 pacientes la tienen acorde o retrasada. 8 pacientes presentan micromelia, 10 braquidactilia, 8 primer metacarpiano corto y 9 pacientes dismorfia leve. 11 pacientes presentan anomalías en la serie ósea. Tres familias presentan artropatía precoz y/o discopatía degenerativa. El rango de tallas de los 19 casos familiares con mutación fue  $-5.9/-1.79$  DE; 3 de ellos presentan dismorfia leve, 6 braquidactilia y 7 micromelia. Conclusiones: Se describen 16 índices con mutaciones heterocigotas en ACAN, aumentando la serie

descrita y ampliando el espectro fenotípico de esta nueva entidad. La severidad de la talla, las anomalías esqueléticas así como las complicaciones articulares son a la vista de los resultados muy variables no encontrando por el momento relación fenotipo-genotipo. La presencia de braquidactilia, acortamiento de extremidades, dismorfia leve y anomalías en la serie esquelética deben hacer sospechar esta entidad así como el adelanto de la maduración esquelética y el antecedente de progenitores con talla baja y osteoartropatía precoz. La dificultad de realizar estudios funcionales en las mutaciones missense encontradas nos obliga a elaborar pedigrees amplios con el fin de determinar su patogenicidad.

## O2/d2-017 Displasias óseas

### IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO GEN CAUSANTE DE TALLA BAJA: NPPC (PEPTIDO-C NATRIURETICO)

M Aza Carmona<sup>1</sup>, Alfonso Hisado Oliva<sup>2</sup>, Alba Ruza-fa Martín<sup>3</sup>, Lucia Sentchordi Montane<sup>4</sup>, Mariana F.A. Funar<sup>5</sup>, Carolina Bezanilla López<sup>6</sup>, Marta Alonso Bernáldez<sup>7</sup>, Jimena Barraza García<sup>8</sup>, Maria Rodriguez Zabala<sup>9</sup>, Antonio M. Lerario<sup>10</sup>, Sara Benito Sanz<sup>11</sup>, Angel Campos Barros<sup>12</sup>, Alexander A.L. Jorge<sup>13</sup>, Karen E. Heath<sup>11</sup>

<sup>(1)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y Unidad Multidisciplinar Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Universidad.

<sup>(2)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y Unidad Multidisciplinar Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ y CIBERER, ISCIII. <sup>(3)</sup>

<sup>(4)</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ. <sup>(5)</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor y Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y Unidad Multidisciplinar Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ. <sup>(6)</sup>Laboratorio de Hormonios e Genetica Molecular (LIM42), Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP). <sup>(7)</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

<sup>(8)</sup>INGEMM, Hospital La Paz. <sup>(9)</sup>INGEMM, UMDE, Hospital La Paz, CIBERER. <sup>(10)</sup>INGEMM, Hospital La Paz.

<sup>(11)</sup>Hospital das Clinicas, São Paulo, University of Michigan. <sup>(12)</sup>INGEMM, UMDE, Hospital La Paz, CIBERER. <sup>(13)</sup>Hospital das Clinicas, São Paulo

#### Introducción:

El Péptido C-Natriurético (CNP) y su principal receptor, NPR-B, intervienen en la homeostasis del cartílago y en la osificación endocondral. La unión de CNP al receptor NPR-B induce la síntesis de GMPc, activando una cascada de señalización intracelular. CNP y NPR-B están codificados por los genes NPPC (péptido precursor natriurético-C) y NPR2 (péptido

natriurético receptor 2), respectivamente. Si bien se han descrito mutaciones de NPR2 en pacientes con displasias esqueléticas y existen varios modelos de ratón knock-out de Npr2 y Nppc con displasia esquelética, hasta la fecha no se han descrito mutaciones en NPPC en humanos.

#### Materiales y Métodos:

Se analizó el gen NPPC en 668 pacientes (357 con talla baja desproporcionada y 311 con talla baja idiopática [TBI]) con herencia autosómica dominante mediante secuenciación Sanger; y también en 29 familias con TBI mediante estudio de exomas. La patogenicidad de las variantes identificadas se determinó mediante el análisis de su capacidad de activación del receptor NPR-B utilizando un ELISA de GMPc.

#### Resultados:

Se identificaron dos variantes de NPPC en heterocigosis localizadas en el anillo de CNP, una región altamente conservada. Ambas variantes fueron incapaces de activar NPR-B en homocigosis y mostraron una reducción significativa en la síntesis de GMPc en heterocigosis, confirmándose así su patogenicidad. Curiosamente, una de las dos variantes ha sido previamente asociada a anomalías esqueléticas en un modelo de ratón mutante de Nppc: el ratón "long-bone abnormality (labb)".

#### Conclusiones:

Nuestros resultados demuestran por primera vez que mutaciones en NPPC (CNP) causan talla baja de herencia autosómica dominante en humanos. Las mutaciones de NPPC cosegregan con un fenotipo de talla baja y manos pequeñas en ambas familias. El tratamiento con análogos de CNP, actualmente en ensayo clínico para el tratamiento de la acondroplasia, parece un enfoque terapéutico prometedor, ya que sustituye directamente a la proteína defectuosa.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2017.Apr.404

## O3/d2-018 Tiroides

### CÁNCER FAMILIAR PAPILAR DE TIROIDES: IDENTIFICACIÓN DE DEFECTOS GENÉTICOS HEREDITARIOS A TRAVÉS DE UN PANEL DIRIGIDO DE NGS

P Jiménez García<sup>1</sup>, R. de Randamie<sup>1</sup>, S. Donnay<sup>2</sup>, M. Chueca<sup>3</sup>, J. Argente Oliver<sup>4</sup>, JC. Moreno Navarro<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular de Madrid (INGEMM), Hospital La Paz. <sup>(2)</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital de Alcorcón, Madrid. <sup>(3)</sup>Hospital Virgen del Camino, Pamplona. <sup>(4)</sup>Servicio de Pediatría, Hospital del Niño Jesús, Madrid

#### Introducción:

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es la neoplasia endocrina más frecuente en pediatría. Es normalmente esporádico, pero a veces presenta agrupa-