

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 Carmona¹, Alfonso Hisado Oliva², Alba Ruza-fa Martín³, Lucia Sentchordi Montane⁴, Mariana F.A. Funar⁵, Carolina Bezanilla López⁶, Marta Alonso Bernáldez⁷, Jimena Barraza García⁸, Maria Rodriguez Zabala⁹, Antonio M. Lerario¹⁰, Sara Benito Sanz¹¹, Angel Campos Barros¹², Alexander A.L. Jorge¹³, Karen E. Heath¹¹

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

⁽²⁾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. ⁽³⁾

Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ. ⁽⁴⁾Hospital Universitario Infanta

Leonor y Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y Unidad Multidisciplinar Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Uni-

versidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ. ⁽⁵⁾Laboratorio de Hormonios e Genetica Molecular (LIM42), Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP). ⁽⁶⁾Servicio de Pediatría, Hospital

Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

⁽⁷⁾INGEMM, Hospital La Paz. ⁽⁸⁾INGEMM, UMDE, Hospital La Paz, CIBERER. ⁽⁹⁾INGEMM, Hospital La Paz.

⁽¹⁰⁾Hospital das Clinicas, São Paulo, University of Michigan. ⁽¹¹⁾INGEMM, UMDE, Hospital La Paz, CIBERER, ⁽¹²⁾INGEMM, Hospital La Paz, CIBERER. ⁽¹³⁾Hos-

pital 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 (lbaab)".

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 García¹, R. de Randamie¹, S. Donnay², M. Chueca³, J. Argente Oliver⁴, JC. Moreno Navarro¹

⁽¹⁾Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular de Madrid (INGEMM), Hospital La Paz. ⁽²⁾Servicio de Endocrinología, Hospital de Alcorcón, Madrid. ⁽³⁾Hospital Virgen del Camino, Pamplona. ⁽⁴⁾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-

miento familiar (CFPT), sugiriendo la existencia de una susceptibilidad genética hereditaria, que permanece sin identificar.

Objetivo:

Identificar genes involucrados en la susceptibilidad hereditaria al CFPT.

Pacientes y métodos:

Secuenciación del ADN germinal de una cohorte de 11 pacientes índice con CFPT en el panel NGS TiroseqV.1 de diseño propio dirigido de 320 genes tiroideos (Illumina, NextSeq500). Filtrado de variantes por frecuencia poblacional (MAF<1%), alta predicción de patogenicidad in silico y cosegregación fenotipo-genotipo en familiares afectados y no afectados.

Resultados:

En 11 familias se identificaron un total de 23 variantes candidatas en 19 genes (AFAP1L2, EIF3A, FOXE1, GLIS3, GRASP, IDH2, LPCAT2, NCOA3, NOTCH1, NRG1, NTRK1, PDE8B, PLCB1, UBR1, SECISBP2, TG, TPO, TSC2, ZHFX3). 6/8 variantes estudiadas hasta el momento no segregaban con el fenotipo CPT en los pedigríes familiares (AFAP1L2, IDH2, NOTCH1, PDE8B, SECISBP2, TSC2). Sin embargo, 2 mutaciones missense en heterocigosis en los genes PLCB1 y EIF3A, cosegregaron exclusivamente con los casos de CPT. La mutación en fosfolipasa C Beta 1 (PLCB1) (c.C3347T, p.A1116V), con MAF de 0,03%, está presente en 5 pacientes de 2 generaciones y ausente en 2 sanos. Se localiza en el dominio funcional que interacciona con las subunidades de Gα. En otra familia, la mutación c.3136C>T (p.R1046W) en EIF3A, con MAF de 0,2%, cosegrega con CPT, presentándose en 2/2 pacientes de 2 generaciones y ausente en cónyuges sanos.

Conclusiones:

La NGS dirigida a un número amplio de genes puede ser alternativa útil y más barata que el exoma para el gene-finding en el CFPT. Dos variantes hereditarias raras en PLCB1 y EIF3A, ambos implicados en control de ciclo celular y proliferación, representan candidatos plausibles de susceptibilidad al CPFT que han de sustanciarse en ensayos funcionales in vitro.

10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2017.Apr.405

01/d2-019 Diabetes

IMPACTO DEL SEGUIMIENTO DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1

M Murillo Vallés¹, J. Bel¹, J. Perez², R. Corripio², X. Herrero³, J.M. Mengibar⁴, D. Rodríguez-Arjona⁵, U. Ravens-Sieberger⁶, H. Raat⁷, L. Rajmil⁸

⁽¹⁾Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Germans Trias i Pujol. Universidad

Autónoma de Barcelona. ⁽²⁾Endocrinología Pediátrica. Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí. Barcelona. ⁽³⁾Servicio de Pediatría. Corporació de Salut del Maresme i la Selva, Calella. ⁽⁴⁾Servicio de Pediatría. Corporació de Salut del Maresme i la Selva, Blanes. ⁽⁵⁾Agencia Catalana de Salut Pública (AQuAS). ⁽⁶⁾Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatics, University Medical Center Hamburg, Germany. ⁽⁷⁾Department of Public Health, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, The Netherlands. ⁽⁸⁾AQuAS. IMIM. Hospital del Mar, Barcelona. Centro de Investigación Epidemiológica en Red (CIBERESP), Madrid

Objetivo:

Valorar, en un estudio de seguimiento multicéntrico anual, si la evaluación sistemática de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en la práctica clínica en pacientes pediátricos con DM1 ayuda a mejorar su vida diaria.

Diseño y métodos:

Participaron 136 pacientes con DM1 de cinco centros de Cataluña (72 niñas, edad media: 13,4 años, HbA1c media: 7,5±1%). Criterios de inclusión: más de 6 meses de evolución de la enfermedad, más de 8 años de edad y ausencia de problemas cognitivos. Se recolectaron datos completos a 12 meses de 119 pacientes (85%). Los pediatras fueron asignados aleatoriamente a un Grupo Intervención (GI = 70), o un Grupo Control (GC = 49). El grupo Intervención discutió los resultados de la CVRS con el médico en cada visita trimestral, el grupo Control recibió atención como de costumbre. La CVRS se evaluó usando el cuestionario KIDSCREEN-27 online. Se calcularon las diferencias de medias estandarizadas (tamaño de efecto, ES) y la ecuación de estimación generalizada (GEE) para comparar las diferencias de grupo con el tiempo, valorando además diferentes variables clínicas, sociodemográficas y de salud mental.

Ecuaciones de estimación generalizada (GEE) de la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud al inicio y durante el seguimiento (n= 119)

	Physical well-being		Psychological well-being		Parents & Autonomy		Peers		School		Kidscreen-10	
	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p	Coeff	p
Age	-0.13	0.1	0.02	0.79	0.07	0.29	-0.17	0.04	-0.11	0.17	-0.11	0.15
Sex	0.85	0.56	-0.36	0.77	-1.59	0.19	-0.21	0.88	-3.75	0.007	-1.45	0.25
Intervention group	-0.85	0.6	-0.62	0.7	-0.41	0.78	3.13	0.03	-0.3	0.86	-0.55	0.73
Family Apgar	-1.36	0.37	-2.99	0.03	-2.97	0.02	-0.07	0.96	-3.7	0.01	-3.0	0.03
Adherence	3.17	0.02	3.7	0.006	-0.11	0.93	0.79	0.6	-0.16	0.9	1.58	0.23
SDQ	-0.22	0.09	-0.78	0.0001	-0.47	0.0001	-0.61	0.0001	-0.43	0.001	-0.65	0.0001
Follow-up	1.74	0.26	1.01	0.5	3.44	0.02	1.67	0.11	0.84	0.59	2.4	0.1
Interaction												
Group*Follow-up	2.02	0.3	4.32	0.03	0.64	0.7	0.77	0.72	4.64	0.02	3.47	0.07

Categoría de referencia: sexo: niñas; grupo: grupo control; Apgar familiar: función familiar aceptable; adherencia: baja adherencia; periodo tiempo: evaluación inicial. SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire. Todos los modelos de la tabla se han ajustado por FAS (Family Affluence Scale) y el mayor nivel educativo de la familia.

Resultados:

Se observaron puntuaciones de CVRS significativamente mejores en el GI durante el seguimiento en las dimensiones de bienestar psicológico (ES = 0,56), ambiente escolar (ES=0,56) y el índice KIDSCREEN-10 (ES=0,63). El análisis de GEE mostró una