

Reunión Clínica 7 de Septiembre 2019

09:30 – 10:15 hrs

DEFICIENCIA DE SUBUNIDAD ÁCIDO LÁBIL (ALS) POR DELECIÓN DEL EXÓN 2 Y UNA NUEVA VARIANTE PATOGENICA EN GEN QUE LA CODIFICA

Presentan: Dra. Paulina Schneider U.
Residente de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dra. Helena Poggi M.
Bioquímica, Pontificia Universidad Católica de Chile

Caso Clínico 1

Introducción

La subunidad ácido lábil (ALS) es una glicoproteína, cuya función principal es prolongar la vida media de los factores de crecimiento similares a insulina tipo I y II (IGF-I e IGF-II), formando un complejo ternario con las proteínas transportadores IGFBP-3 e IGFBP-5. Su deficiencia ha sido descrita en pacientes con talla baja leve, concentraciones bajas de IGF-1 e IGFBP3 y respuesta normal de hormona de crecimiento en test de estímulo. Otras características que se pueden presentar incluyen retraso del desarrollo puberal, resistencia a insulina, baja densidad mineral ósea e inadecuada respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento. Hasta la fecha se han reportado al menos 62 casos de deficiencia de ALS, en cuyos estudios genéticos-moleculares en el gen que codifica ALS (*IGFALS*) se han identificado solamente variantes patogénicas puntuales.

Caso clínico

Paciente sexo masculino, con antecedentes de haber sido un recién nacido de término adecuado para la edad gestacional, sin patologías, es evaluado en endocrinología pediátrica a los 17 años de edad por retraso del desarrollo puberal y disminución de velocidad de crecimiento. Al examen físico se constata una talla de 154.4 cm (-2.84 SDS) para talla media parental de 162 cm (-1.93 SDS), peso de 53.3 kg, índice de masa corporal de 22.4 kg/m² (+0.31 SDS) y desarrollo puberal Tanner 2 con volumen testicular de 10 cc. En cuanto a exámenes presenta una edad ósea de 16 años para edad cronológica de 17 años 6 meses, estudio de laboratorio general por baja estatura sin hallazgos patológicos y destacan IGF-1 baja para edad y sexo e IGFBP3 indetectable. Se realiza resonancia magnética de silla turca que resulta normal y test de estímulo de hormona de crecimiento con clonidina que muestra un valor basal de 11.2 ng/mL y peak hasta 19.3 ng/mL sugerente de insensibilidad a hormona de crecimiento. Luego de 4 meses de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana no se observaron cambios en las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3, por lo que se sospechó una deficiencia de ALS. Esta se confirmó midiendo las concentraciones de ALS por ELISA, de 116 ng/mL (-3.19 SDS), y el estudio genético-molecular. En uno de los alelos se encontró una variante patogénica tipo missense c.1871C>T (p. Pro624Leu, RNA no analizado, NP_001139478.1, rs756451070) en el exón 2 de *IGFALS*, la cual también fue encontrada en un alelo del padre. Luego de análisis por MLPA, se observó una delección del exón 2 del gen en el otro alelo del probando, así como en su madre y hermanos (c.16_1929del, p.Lys5_Cys643del, RNA no analizado, NP_001139478.1).

Conclusiones

En pacientes con talla baja leve y pubertad retrasada que presenten concentraciones bajas de IGF-1 e IGFBP3, respuesta normal a test de estímulo de hormona de crecimiento y falta de respuesta al test de generación de IGF se debe considerar deficiencia de ALS. Para confirmar el diagnóstico, puede medirse ALS y/o realizar estudios genéticos, dependiendo de lo que esté disponible. A la fecha, sólo se han reportado mutaciones puntuales en *IGFALS*, por lo que la identificación de una deleción extensa en el gen como causante de deficiencia de ALS plantea que el análisis de deleción/duplicación debe ser considerado en el estudio genético de estos pacientes, en especial cuando no se encuentran variantes patogénicas o ésta no afecta a ambos alelos.

REFERENCIAS

- H.M. Domené, V. Hwa, H.G. Jasper, R.G. Rosenfeld, Acid-labile subunit (ALS) deficiency, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 25 (2011) 101–113
- H.M. Domené, V. Hwa, J. Argente, J.M. Wit, C. Camacho-Hübner, H.G. Jasper, J. Pozo, H.A. Van Duyvenvoorde, S. Yakar, O.V. Fofanova-Gambetti, R.G. Rosenfeld, Human acid-labile subunit deficiency: Clinical, endocrine and metabolic consequences, *Horm. Res.* 72 (2009) 129–141
- H.M. Domené, G. Fierro-Carrión, Genetic disorders of GH action pathway, *Growth Hormon. IGF Res.* 38 (2018) 19–23