**CC 7
PRIMER PACIENTE CHILENO CON TALLA BAJA, RETRASO DEL DESARROLLO PUBERAL Y VARIANTE PATOGÉNICA EN EL GEN QUE CODIFICA PARA LA UNIDAD ÁCIDO-LÁBIL (ALS)**

Helena Poggi Mayorga3, Mónica Arancibia Cabala3, Andrea Vecchiola Cárdenas1, Carlos F. Lagos1, Felipe Benavides González2, Alejandro Martínez Aguayo3
1Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2Centro de Genética y Genómica, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, 3División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

**Introducción:** El rol de la subunidad ácido-lábil (ALS) es estabilizar los complejos de IGFBP3/IGFs, lo que al formar el complejo terciario, extiende la vida media de los IGF circulantes. Las variantes patogénicas en el gen que codifica ALS (IGFALS) resultan en una deficiencia de IGF1, talla baja y retraso puberal. Actualmente se han reportado no más de 40 familias con esta deficiencia, sin embargo, al ser una condición con un fenotipo similar al retraso constitucional del desarrollo, podría estar siendo sub-diagnosticada.

El objetivo de este estudio fue identificar la causa genética en un paciente con sospecha de deficiencia de ALS.

**Caso Clínico:** El caso índice corresponde a un adolescente que consultó por primera vez a la edad de 17 años 4 meses por talla baja (154,4 cm, -2,84 SD), retraso del desarrollo puberal (Tanner 2, volumen testicular aprox. 10 cc) con una edad ósea de 16 años y un índice de masa corporal en el percentil 61. Es el tercer hijo de padres no consanguíneos (madre 150 cm, padre 162 cm), nacido con un peso y una longitud normales (3.150 g y 49 cm).

La función hepática y renal, el perfil lipídico y tiroideo fueron normales, así como la glicemia en ayunas (88 mg/dL) e insulina (16,3 uUI/mL). La FSH, la LH y la testosterona total fueron concordantes con su estadio puberal: 2,7 mIU/mL, 1,9 mIU/mL y 139,2 ng/dL, respectivamente.

La evaluación del eje GH-IGF1 fue sugerente de resistencia a hormona de crecimiento, caracterizada por concentraciones bajas de IGF1 (45 ng/mL) e IGFBP3 (<0,5 μg/mL) junto con niveles de GH exagerados después de la estimulación con clonidina (0 '= 11,2, 60' = 19,3, 90 '= 10,7, 120' = 7,25 ng/mL). Las concentraciones de IGF1 e IGBP3 no cambiaron después de 4 semanas de tratamiento con hormona de crecimiento (0,1 y 0,2 UI/Kg/día).

La ALS no se midió, ya que el ensayo no está disponible en nuestro país. Se realizó la secuenciación de las regiones codificantes del gen IGFALS. Se encontró que el paciente era homocigoto o hemicigoto para una variante missense: c.1871C>T, p.Pro624Leu (rs756451070; NM\_001146006.1, NP\_001139478.1), presente en la base de datos del Exome Aggregation Consortium con una muy baja frecuencia (1 alelo entre 44.672 individuos), pero nunca reportada previamente en un contexto clínico. De acuerdo con las recomendaciones de American College of Medical Genetics and Genomics, esta es una probable variante patogénica.

**Conclusión:** La deficiencia de ALS es una causa probable de retraso del crecimiento en niños con niveles bajos de IGF1 y un patrón bioquímico sugerente de resistencia a hormona de crecimiento. La identificación de variantes patogénicas en el gen IGFALS es una herramienta útil para confirmar el diagnóstico de deficiencia de ALS, sobretodo en ausencia de determinación de ALS. Tener el diagnóstico etiológico es importante para tomar decisiones clínicas sobre el uso de hormona de crecimiento, seguimiento y asesoramiento genético del caso índice y su familia.