

## COMUNICACIONES ORALES

# XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Granada, 11-13 de Mayo de 2011

## PREMIO 2011 A LA INVESTIGACIÓN EN HORMONA DE CRECIMIENTO Y FACTORES RELACIONADOS CON EL CRECIMIENTO.

O1/d2-001

LAS MUTACIONES EN IGFALS CONSTITUYEN EL DEFECTO MOLECULAR MÁS FRECUENTE EN PACIENTES CON DÉFICIT IDIOPÁTICO DE IGF-I Y TALLA BAJA.

A. Campos Barros <sup>(1,2)</sup>, S. de Frutos <sup>(1)</sup>, A. Gómez <sup>(1,2)</sup>, K. E. Heath <sup>(1,2)</sup>, E. Gallego <sup>(3)</sup>, R. Gracia <sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular (INGE-MM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ, Madrid, <sup>(2)</sup> Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER, U753), Instituto Carlos III, Madrid, <sup>(3)</sup> Endocrinología Infantil, Hosp. Univ. 12 de Octubre, Madrid, <sup>(4)</sup> Endocrinología Pediátrica, Hosp. Univ. La Paz, Madrid.

### Introducción:

Aproximadamente el 25% de los casos de hipocrecimiento armónico manifiestan un déficit de IGF-I en presencia de niveles normales o elevados de GH, lo que ha sido definido como deficiencia primaria o deficiencia idiopática de IGF-I. Mutaciones en el gen codificante del receptor de GH, GHR, o en STAT5b y JAK2, implicados en la vía de señalización post receptor, explican sólo una fracción muy minoritaria de pacientes con déficit primario de IGF-I. Por otro lado, se sabe que la subunidad ácido lábil (ALS) juega un papel central en la regulación de la biodisponibilidad de IGF-I.

### Objetivo:

Investigar la incidencia de defectos moleculares en el gen IGFALS, codificante de ALS, en pacientes con déficit idiopático de IGF-I sin defecto molecular conocido.

Sujetos de estudio: 80 pacientes con hipocrecimiento armónico (talla < 2.0 DE), con niveles de IGF-I < -1,5 DE y respuesta normal o supranormal en test de secreción de GH.

### Estudios moleculares:

Rastreo mutacional de las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras de IGFALS, GHR, IGFBP3 e IGF1 mediante HRM y secuenciación.

### Resultados:

Se identificaron un total de 9 familias con alteraciones en el gen IGFALS que presentaron 7 mutaciones diferentes, 4 de las mismas no descritas previamente (p.S274F, p.R63G, p.L15dup y p.R493H). 4 familias no relacionadas entre si, presentaron la misma mutación, N276S, descrita anteriormente.

GEN	Nº MUTACIONES	HMZ.	HTZ. COMP.	HTZ.
IGFALS	9/80 (11,25%)	4	1	4
GHR	2/80 (2,5%)	0	0	2
IGFBP3	1/80 (1,25%)	0	0	1
IGF1	0/80	-	-	-

### Conclusiones:

Mutaciones en IGFALS representan el defecto molecular más frecuente (11,25%) en los pacientes con talla baja y déficit idiopático de IGF-I estudiados. La detección de individuos con mutaciones en heterocigosis de IGFALS asociadas a déficit del crecimiento postnatal y niveles disminuidos de IGF-I, IGFBP3 y ALS, sugiere que la deficiencia parcial de ALS puede representar un factor etiológico en el hipocrecimiento postnatal asociado a déficit moderado de IGF-I. La determinación de los niveles plasmáticos de ALS puede contribuir a mejorar el diagnóstico diferencial de la deficiencia idiopática de IGF-I asociada a talla baja.