



## **Sindrome di Laron: sindrome da insensibilità del recettore all'ormone della crescita (GH)**

Francesca Cantoni, Carolina Bianco, Sara Pagani, Cristina Meazza, Margherita Pozzi,  
Maria Chiara Leoni, Kamilia Laarej

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### **Abstract**

#### ***Sindrome di Laron: sindrome da insensibilità del recettore all'ormone della crescita (GH)***

La sindrome di Laron o sindrome da insensibilità all'ormone della crescita è stata descritta per la prima volta dal Professor Zvi Laron nel 1966. Si tratta di una malattia ereditaria caratterizzata da un difetto genico del recettore del GH (GHR), che viene trasmessa in modo autosomico recessivo. Sono conosciute più di 100 mutazioni di diverso tipo a carico dei vari domini del GHR.

La malattia si associa a elevate concentrazioni sieriche di GH e a livelli molto bassi di IGF-I, che non aumentano in seguito a somministrazione esogena di GH.

I soggetti affetti da questa sindrome presentano un fenotipo caratteristico con bozze frontali prominenti, naso a sella, ipoplasia delle ossa facciali, capelli radi e sottili.

L'unica terapia prevista è la somministrazione di *insulin-like growth factor I* (IGF-I).

Il caso clinico qui descritto riguarda una bambina di origine egiziana affetta da sindrome di Laron a cui, per la precocità della diagnosi, è stato possibile somministrare il farmaco IGF-I (Increlex) non appena compiuti i due anni.

Esaminando l'albero genealogico della famiglia, si è osservato un rapporto di consanguineità tra i genitori e il caso di una cugina affetta dalla stessa sindrome nel ramo materno.

La bambina presentava elevati livelli di GH in contrasto a livelli indosabili di IGF-I. Dall'analisi molecolare del gene del GHR è stata riscontrata la mutazione puntiforme IVS4+1 G>A in forma omozigote nella bambina e in forma eterozigote negli altri componenti della famiglia.

Una volta effettuata la diagnosi, si è iniziato il trattamento con Increlex a partire da basse dosi, per poi aumentarle progressivamente monitorando quotidianamente le condizioni della bambina onde evitare l'insorgenza di crisi ipoglicemiche. Questo è il primo caso in cui il trattamento è stato iniziato così precocemente e, quindi, non si può prevedere quale sarà l'altezza finale che la bambina potrà raggiungere in età adulta. Si può ipotizzare che un trattamento iniziato così precocemente possa dare maggiori risultati rispetto a quelli iniziati più tardivamente.

#### ***Laron syndrome: syndrome of insensitivity to growth hormone (GH)***

Laron Syndrome or growth hormone insensitivity syndrome (GHI) was described for the first time by Professor Zvi Laron in 1966. It is a rare autosomal recessive condition characterized by defects in the gene of growth-hormone receptor (GHR).

The syndrome is associated with very high levels of GH and extremely low levels of IGF-I that do not increased after exogenous rhGH administration.

The affected children show typical features as prominent forehead, depressed nasal bridge, under-development of mandibuli and stunted growth rate since birth that lead to a reduced adult stature.

The only possible treatment is administration of human recombinant insulin-growth factor I (rhIGF-I) that can have hypoglycemic effects.

We report here the case of an Egyptian girl in whom Laron syndrome was diagnosed in an early age and the treatment with IGF-I was started at two years-old. Her parents were first cousins. The girl was examined in our auxological centre when she was 17-months and she showed almost all the typical features of Laron syndrome. DNA analysis confirmed the diagnosis with the finding of a homozygous mutation in GHR gene (IVS4+1 G>A).

When the girl was two years-old we started IGF-I therapy increasing gradually the dose to 0.12 mg/Kg/.

The response to IGF-I in term of increased growth rate was good and the girl did not showed severe hypoglycemia.

To the best of our knowledge there are no data about Laron syndrome patients treated with IGF-I in such early age but we suppose that a precocious treatment results in a better response.

---

## Introduzione

L'ormone della crescita (*growth hormone*, GH) è una proteina secreta dalle cellule acidofile dell'ipofisi anteriore che promuove la crescita dei tessuti molli e scheletrici attraverso un mediatore chiamato *insulin-like growth factor-I* (IGF-I).

Il GH agisce legandosi al suo recettore (GHR) che è espresso principalmente dal fegato, sito in cui si attiva la cascata recettoriale che consegue al legame GH-GHR e che conduce alla formazione di IGF-I. Un'anomala trasduzione del segnale indotta dal GH determina alterazioni a livello metabolico e una significativa bassa statura che si manifesta fin dall'infanzia e che porta nell'adulto ad avere altezze inferiori rispetto alla media della popolazione.

La sindrome da insensibilità all'ormone della crescita (*growth hormone insensitivity*, GHI) o sindrome di Laron è stata descritta per la prima volta nel 1966 dal Professor Zvi Laron. Fenotipicamente questi soggetti sono simili ai pazienti con deficit isolato di GH, ma presentano elevate concentrazione di GH e livelli molto bassi di IGF-I che non aumentano dopo somministrazione di GH esogeno [1-2]. La resistenza al GH presentata da soggetti con sindrome di Laron è dovuta ad un difetto molecolare nel GHR [3]. La malattia, a trasmissione autosomica recessiva, si presenta con un solo quadro clinico, pur essendo note più di 40 mutazioni a carico del recettore del GH. I soggetti affetti presentano bozze frontali prominenti, naso a sella, ipoplasia delle ossa facciali, sguardo "a sole calante", capelli radi e sottili, sclere blu, acromicria e genitali piccoli; un difetto di crescita è visibile già dai primi mesi di vita. L'altezza finale dei soggetti non trattati è estremamente bassa: tra 108-136 cm nelle donne e 119-142 cm negli uomini (da -4 a -10 DS).

La sindrome di Laron deve essere sospettata in diagnosi deve essere bambini con storia familiare positiva e possibili rapporti di consanguineità tra i genitori. La confermata con uno studio genetico del GHR che mostri una mutazione del gene [4].

L'unica terapia efficace nella sindrome di Laron è la somministrazione di IGF-I umano ricombinante.

L'effetto del trattamento con IGF-I sulla crescita staturale nel primo anno di terapia oscilla tra 8 e 9 cm/anno, decresce poi negli anni successivi raggiungendo 4-5 cm/anno. La risposta comunque dipende sia dal grado del ritardo di crescita che dall'età a cui è stata cominciata la terapia sostitutiva [5].

## Caso Clinico

Hana A. è una bambina di origine egiziana nata a termine di gravidanza normodecorsa con taglio cesareo. Il peso corporeo alla nascita era di 2500 g, la lunghezza di 50 cm e la circonferenza cranica di 36 cm. Hana è la terzogenita di genitori consanguinei.

L'anamnesi perinatale risultava negativa anche se non è stato semplice acquisire notizie riguardanti la bambina a causa di un certo grado di incompatibilità linguistica. Hana è stata allattata con latte materno fino all'età di un anno e mezzo e il divezzamento, riferito come difficoltoso, è iniziato in modo inadeguato circa all'ottavo mese. Hana ha sempre goduto di buona salute ma, fin dai primi mesi di vita, viene riferito uno scarsissimo accrescimento staturale-ponderale (la lunghezza a poco più di 4 mesi è di 51 cm) e un importante ritardo nel raggiungimento delle tappe di sviluppo psicomotorio (ha raggiunto il controllo del capo a 6 mesi e la posizione seduta a 9 mesi).

In anamnesi familiare è stata segnalata nell'asse materno la presenza di una cugina di primo grado affetta da sindrome di Laron. All'età di 1 anno e 5 mesi Hana viene ricoverata presso la Clinica Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia per accertamenti in merito alla marcata ipostaturalità e all'evidenza clinica di alcune note dismorfiche.

La bambina presentava condizioni generali complessivamente buone compatibilmente con l'iposomia generalizzata. Il volto presentava caratteristiche tipiche della sindrome di Laron (figura 1) quali bozze frontali prominenti, naso a sella, micrognazia, basso impianto delle orecchie, sclere blu e capelli radi. Le ecografie cerebrale, epatica, renale e splenica non hanno mostrato anomalie patologiche. Inoltre, il tracciato dell'elettrocardiogramma risultava nei limiti della norma e l'ecocardiografia mostrava un cuore senza segni clinici di cardiopatia organica.

L'età scheletrica secondo Greulich e Pyle [6] appariva dissociata per la presenza di nuclei di ossificazione con maturazione avanzata, ma nettamente ipoplasici e i segmenti ossei erano molto sottili. Il capitato e l'uncinato mostravano uno sviluppo pari a quello osservabile ai sei mesi di età, mentre l'epifisi radiale si avvicinava ai 10-11 mesi e le epifisi metacarpofalangee a 16-17 mesi.

Al momento del ricovero ospedaliero la bambina pesava 5.6 Kg ed era lunga 62.8 cm. Il *target* genetico, calcolato in base all'altezza dei genitori, corrisponde a 161.75 cm. È stata valutata la secrezione del GH dopo stimolo farmacologico con arginina e si è osservato un picco di GH dopo 120 minuti dallo stimolo pari a 76.8 ng/ml (valori normali >10 ng/ml).

Il valore basale di IGF-I era patologico ed inferiore al limite di detectabilità 25 ng/ml, <2 SD. È stato effettuato anche il test di generazione dell'IGF-I che valuta la produzione di IGF-I dopo somministrazione di GH per quattro giorni. I livelli di IGF-I dopo stimolazione con GH continuavano a rimanere indosabili (<25 ng/ml). La funzionalità tiroidea era nella norma. È stata effettuata l'analisi molecolare delle parti codificanti e delle regioni introniche delimitanti del gene GHR. Nella paziente è stata riscontrata la mutazione puntiforme IVS4+1 G>A in forma omozigote. La stessa mutazione è stata riscontrata in forma eterozigote anche negli altri componenti della famiglia analizzati: padre, madre, fratello e sorella (figura 2). La valutazione delle caratteristiche morfologiche della bambina, dello scarso accrescimento staturale e dell'elevato picco di GH correlato a bassi livelli di IGF-I hanno portato alla diagnosi di sindrome di Laron, confermata dal ritrovamento della mutazione del gene del GHR.

All'età di due anni Hana viene nuovamente ricoverata presso la Clinica Pediatrica del San Matteo (peso 6.740 kg, <3° centile secondo Tanner, lunghezza 64.2 cm, <3° centile secondo Tanner) per iniziare la terapia sostitutiva con mecasermina (Increlex) alla dose di 0.06 mg/Kg ogni 12 ore, come prevede la legge italiana.

Dopo la somministrazione di mecasermina, si sono verificati solo alcuni episodi ipoglicemici transitori. È stato effettuato uno studio sulla funzionalità del sistema immunitario della bambina prima e dopo trattamento con rhIGF-I, in quanto sono note le interazioni tra sistema immunitario ed endocrino. La percentuale delle sottopopolazioni linfocitarie (CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD20 e CD56) è risultata entro i *range* di normalità per età sia prima della terapia che dopo un mese di trattamento.

Anche la risposta a stimoli mitogenici (fitoemoagglutinina, PHA e anti-CD3) e antigenici (tossoido tetanico e candida) è risultata nella norma ad entrambi i tempi.

Sia con l'aiuto delle infermiere che con quello del mediatore culturale è stata poi spiegata alla madre la corretta modalità di somministrazione della mecasermina e la gestione di eventuali effetti collaterali, come le crisi ipoglicemiche. Dopo un mese di trattamento la bambina è stata rivista e la dose di Increlex è stata aumentata a 0.08 mg/Kg ogni 12 ore.

Ad oggi la bambina è in trattamento con mecasermina da 5 mesi e, come mostrato in figura 3, la velocità di crescita è già migliorata.

## Discussione

Il caso clinico qui presentato, e trattato presso il Centro di Ricerca di Auxologia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, è uno dei quattro casi di sindrome di Laron presenti in Italia. Grazie al precoce riconoscimento del fenotipo caratteristico della sindrome e grazie alla rapida esecuzione dell'analisi molecolare del gene del GHR, che ha permesso di individuare nel genoma della paziente una mutazione puntiforme in forma omozigote, si è riusciti a porre diagnosi di sindrome di Laron in tempi relativamente brevi.

E' utile sottolineare l'importanza della sensibilità e specificità dei dosaggi biochimici ai fini di una diagnosi corretta. Infatti, i livelli di IGF-I inizialmente misurati nell'ospedale egiziano sembravano essere normali, facendo sospettare un nanismo pseudopituitario dovuto ad una resistenza all'IGF-I (Sindrome di Bierich) [7]. In realtà, il successivo dosaggio effettuato nel nostro ospedale ha mostrato concentrazioni di IGF-I molto basse che non variavano neanche dopo test di generazione. Pur conoscendo la patologia di cui era affetta la bambina per cominciare il trattamento si è dovuto aspettare il compimento del secondo anno di età perché ad oggi in Italia, per legge, non è possibile somministrare la mecasermina (Increlex) prima dei due anni. Anche in letteratura non sono presenti casi di pazienti che abbiano cominciato la terapia prima dei due anni.

Poiché la nostra paziente ha iniziato il trattamento con mecasermina così precocemente, non si hanno nemmeno a disposizione delle curve di crescita che mostrino i risultati del farmaco in questa classe di pazienti. Verosimilmente il farmaco somministrato in età precoce dovrebbe avere maggiore effetto e portare ad una statura finale che si avvicini almeno al terzo percentile.

L'efficacia del trattamento con Increlex nel caso di Hana è stato subito evidente, in quanto già nel corso dei primi mesi di terapia la sua velocità di crescita è aumentata significativamente. Un *follow-up* a lungo termine permetterà di valutare il grado di recupero staturale-ponderale della paziente e l'efficacia della terapia sulla sua altezza finale.

Il maggiore effetto collaterale dell'Increlex è la possibile insorgenza di crisi ipoglicemiche ed è proprio per questo che il farmaco va somministrato circa mezz'ora dopo un pasto o uno spuntino. La severità della crisi ipoglicemica può essere variabile e non deve essere sottovalutata; per tale motivo i genitori devono essere istruiti affinché possano rapidamente riconoscere i segni di una severa ipoglicemia e intervenire tempestivamente.

Tabelle e Figure

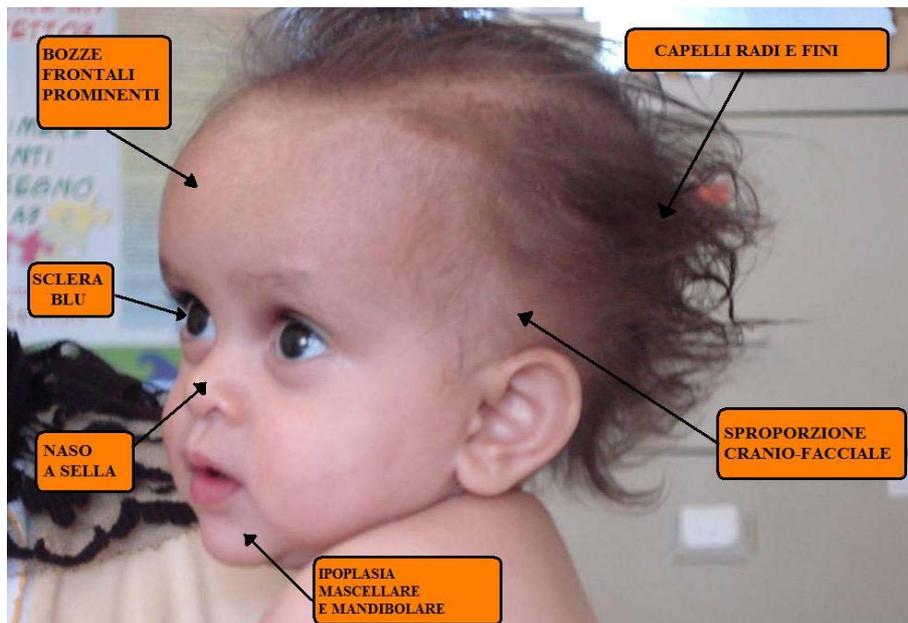


Figura 1. Hana all'età di 1 anno e 5 mesi. Sono evidenziate le caratteristiche fenotipiche della sindrome di Laron.

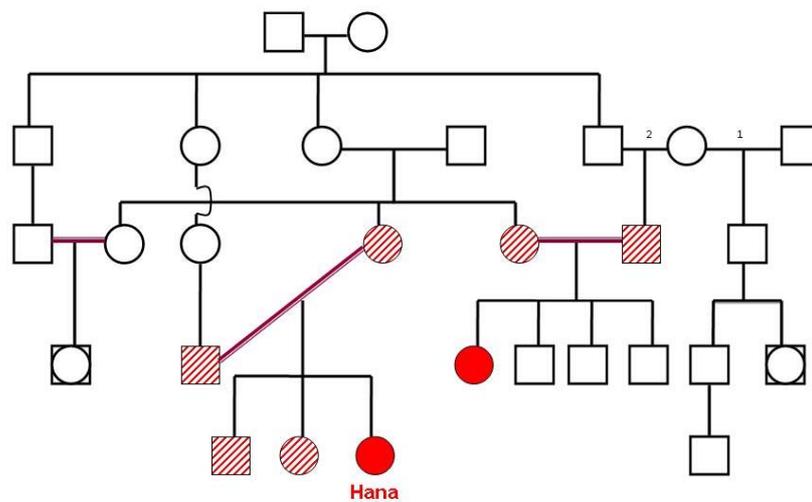
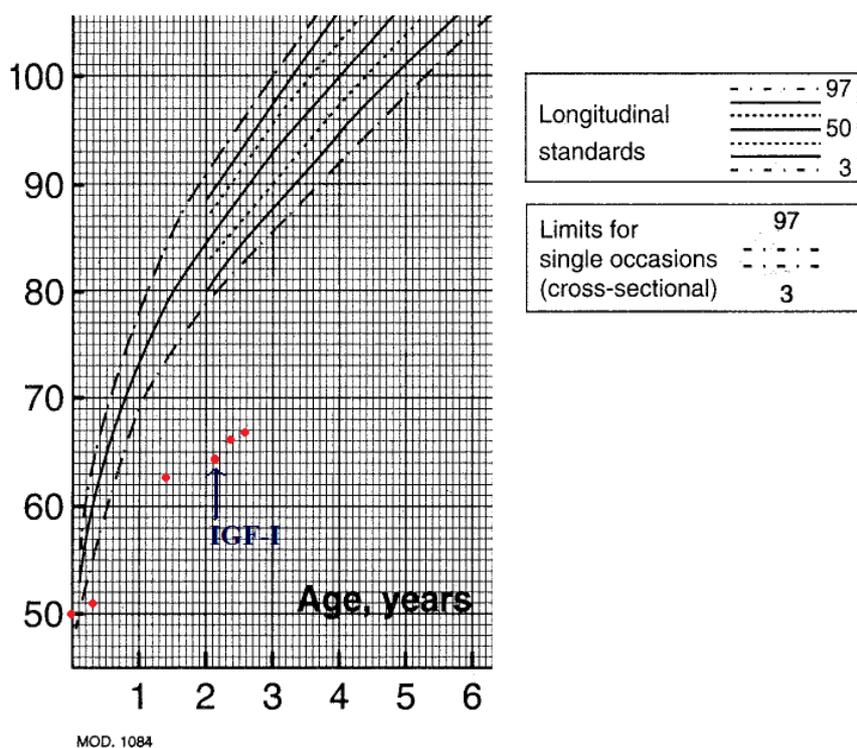


Figura 2. Albero genealogico della famiglia di Hana (Legenda: quadrati sesso maschile, cerchi sesso femminile; colore rosso pieno mutazione dell'introne 4 IVS4+1 G>A allo stato omozigote, righe rosse mutazione dell'introne 4 IVS4+1 G>A allo stato eterozigote).



**Figura 3.** Curva di crescita della paziente prima e dopo l'inizio del trattamento con Increlex.

### Bibliografia

1. Laron Z, Pertzelan A, Karp M. Pituitary dwarfism with high serum levels of growth hormone. *Isr J Med Sci* 1968; 4: 883-894.
2. Brook's clinical Pediatric Endocrinology. Quinta Edizione, *Blackwell Publishing*, 2005.
3. Eshet R, Laron Z, Pertzelan A et al. Defect of human growth hormone receptors in the liver of two patients with Laron-type dwarfism. *Isr J Med Sci* 1984; 20: 8-11.
4. Laron Z. Extensive personal experience. Laron syndrome: The personal experience 1958-2003. *J Clin Endocr Metab* 2004; 89: 1031-1044.
5. Brat O, Ziv I, Klinger B et al. Muscle force and endurance in untreated and human growth hormone or IGF-I treated patients with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1997; 47: 45-48.
6. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd ed. *Stanford University Press*, Stanford CA, 1959.
7. Bierich JR, Moeller H, Ranke MB et al. Pseudopituitary dwarfism due to resistance to somatomedin: a new syndrome. *Eur J Pediatr* 1984; 142: 186-188.