

Laron sendromlu 5 olgu: Klinik ve moleküler değerlendirme

Five cases with Laron syndrome: Clinical and molecular evaluation

Özlem KORKMAZ¹, Merve TOSYALI², Afiğ BERDELİ³, Damla GÖKŞEN¹, Şükran DARCAN¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Moleküler Tıp Laboratuvarı, İzmir

ÖZ

Laron sendromu, primer büyüme hormon direnci veya duyarsızlığı olarak tanımlanan bir hastalıktır. Bu çalışmada kliniğimizde izlenen Laron sendromu tanılı olguların klinik, laboratuvar ve “Büyüme Hormon Reseptör” gen mutasyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Beş (2 kız, 3 erkek) olgunun, tedavi öncesi boy SDS, yıllık büyüme hızları, büyüme hormonu, IGF-1, IGF-BP3 düzeyleri, tedavi başlama yaşı, tedavini etkinliğini belirlemek amacıyla tedavinin birinci, ikinci ve üçüncü yıllarında boy SDS ve yıllık büyüme hızı ölçümleri, hedeflenen ve kullanılabilen ilaç dozları (mg/kg/yıl) değerlendirildi. “Büyüme Hormon Reseptör” gen mutasyonları çalışıldı. Tamamda ortalama yaş 3,0±2,7 yıl, boy SDS -5,06±0,7, hedef boy SDS -0,72±0,95, tedavi öncesi yıllık büyüme hızı 3,5±1,7 cm idi. Laboratuvar incelemelerinde bazal büyüme hormonu tüm hastalarda 40 pg/ml üzerinde, bazal IGF-1 düzeyleri 9,7±9,9 ng/ml, IGF jenerasyon testine ortalama IGF yanıtı 10,7±9,8 ng/ml saptandı. İlaç temininde oluşan aksaklıklar nedeni ile rekombinant IGF-1 tedavisine başlama yaşı 4,06±2,6 idi. Yıllık uygulanan ilaç miktarlarının genel olarak hedeflenen düzeyin altında kaldığı saptandı. Olguların ortalama yıllık büyüme hızı tedavinin 1. yılında; 3,73 cm/yıl, 2. yılında 4,24 cm/yıl, 3. yılında 3,55 cm/yıl olarak bulundu. Olguların birinde “Büyüme Hormon Reseptör” geninde homozigot missense c.1630 A>C (p.I544L) mutasyon ve iki kardeşte c.1419 C>T (p.S473S) polimorfizmi, 1 olguda c.1681 C>A (p.P561T) homozigot mutasyonu, 1 olguda c.629 T>G (p.V210G) ve c.1567 A>C (p.I526L) bileşik heterozigot mutasyonu saptandı. Sonuç olarak, Laron sendrom’lu bu olgularda rekombinant IGF-1 tedavisine yeterli klinik yanıt olmadığı gösterildi.

Anahtar kelimeler: Laron sendromu, rekombinant insan IGF-1, büyüme hormonu

ABSTRACT

Laron Syndrome is defined as primary growth hormone resistance or insensitivity. Our aim is to discuss the clinical, laboratory findings and growth hormone receptor gene mutation analysis of the Laron Syndrome cases.

5 patients (two girls, 3 boys) pretreatment height standard deviation score (SDS), annual growth rates, growth hormone, and IGF-1, IGFBP3 levels, age at initial treatment age, and also the height SDS, and annual growth rates, at first, second, and third years of the treatment, the doses of the targeted drugs which can be used were evaluated to find the effectiveness of the treatment. Growth hormone receptor gene mutations were evaluated. The mean age was 3.0±2.7 years, height SDS was -5.06±0.7 and target height SDS was -0.72±0.95. Pretreatment annual growth rate was 3.5±1.7 cm (1.8-6.0). Baseline growth hormone levels were over 40 pg/ml in all patients. Mean baseline IGF, mean IGF response to IGF generation test values were 9.7±9.9 ng/ml, and 10.7±9.8 ng/ml, respectively. Due to the difficulties to get the recombinant IGF treatment, we could start the therapy at the mean age of 4.06±2.6 years. Usually the doses of the drugs used per year were under the targeted doses for the patients. The average annual growth rates were 3.73 cm/year, 4.24 cm/year, 3.55 cm/year, at 1st, second and third years, respectively. Growth hormone receptor gene analysis revealed homozygote missense c.1630 A>C (p.I544L) mutation in one patient and; c.1419 C>T (p.S473S) polymorphism in two siblings and c.1681 C>A (p.P561T) homozygous mutation in one patient, c.629 T>G (p.V210G) ve c.1567 A>C (p.I526L) compound heterozygous mutation in one patient. As a result, it has been demonstrated that cases with Laron syndrome patients do not give adequate clinical response to recombinant IGF treatment.

Key words: Laron syndrome, recombinant human IGF-1, growth hormone

Alındığı tarih: 27.06.2016

Kabul tarihi: 29.09.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özlem Korkmaz, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Bornova-İzmir
e-mail: ozlem-korkmaz@hotmail.com

GİRİŞ

Laron sendromu, primer büyüme hormon direnci veya duyarsızlığı olarak tanımlanır. İlk olarak 1966 yılında İsrail kökenli üç kardeşte tanımlanmıştır ⁽¹⁾. Otozomal resesif veya otozomal dominant kalıtım paterni gösterebilir. Laron sendromu, büyüme hormonu (BH)-insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aksındaki genetik defekt sonucunda ortaya çıkar. Moleküler defekt nonsense, missense, frameshift ya da splice site mutasyonlar sonucunda oluşabilir. BH-IGF-1 aksının normal büyümedeki rolü halen tartışmalıdır. BH Reseptör, STAT5B, PTPN11, IGF-1, IGFALS, IGF1R, BH1 gen mutasyon defektlerinin biyoaktif BH ve anti-BH antikorlarına neden olduğu tanımlanmıştır ⁽²⁾. Laron sendromlu olguların klinik karakteristik özellikleri şiddetli postnatal büyüme yetersizliği ile birlikte düşük serum IGF-1 düzeyi, normal veya artmış BH sekresyonu ve BH tedavisine yanıtıdır. Olgulara serum IGF-bağlayıcı protein3 (IGF-BP3) düzeyi düşük olarak saptanır. IGF-1 jenerasyon testi tanıyı doğrulamada yardımcı bir testtir. Olguların doğum ağırlıkları sıklıkla normal veya normale yakındır, ancak doğum boyları hafifçe geridir. Yenidoğan döneminde ısrarlı hipoglisemi görülebilir. Postnatal dönemde şiddetli büyüme yetersizliği görülür. Etkilenen olgularda frontal bossing, hipoplastik burun kökü, küçük yüz, mavi sklera, diş gelişiminde gecikme, ince ses, uyku bozuklukları, obezite, gecikmiş puberte görülebilir ⁽³⁾. Laron sendromlu olgular IGF-1 tedavisine yanıt verirler. Tedavide rekombinant insan IGF-1 (rh-IGF-1) kullanılır ⁽⁴⁾. Ancak tedaviye yanıt oranları değişkendir ve BH

eksikliği olan olgularda BH tedavisine alınan yanıt kadar etkili olamamaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen Laron sendromlu olguların klinik, laboratuvar ve büyüme hormonu reseptör (BHR) gen mutasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

OLGULAR

Çalışmaya 5 olgu (2 kız, 3 erkek) alınmıştır. Bu olguların tedavi öncesi boy SDS'leri, yıllık büyüme hızları, BH, IGF-1, IGFBP3 düzeyleri ve tedavi başlangıç yaşları değerlendirilmiştir. rh-IGF-1 tedavisi başladıktan sonra tedavinin etkinliğini belirlemek amacıyla tedavinin 1., 2. ve 3. yıllarında olguların boy SDS ve yıllık büyüme hızı ölçümleri, hedeflenen ve kullanılabilen ilaç dozları (mg/kg/yıl) değerlendirilmiştir. Bu süreç içerisinde olguların BHR gen mutasyonları çalışılmıştır. Tanıda ortalama yaş $3,0 \pm 2,7$ yıl (0.89-7.5 yaş), boy SDS $-5,06 \pm 0,7$ (-6.47-4.38), hedef boy SDS $-0,72 \pm 0,95$, tedavi öncesi yıllık büyüme hızı $3,5 \pm 1,7$ cm (1.8-6.0 cm) idi. Olguların laboratuvar incelemelerinde bazal BH tüm hastalarda 40pg/ml üzerinde, bazal IGF-1 düzeyleri $9,7 \pm 9,9$ ng/ml, IGF jenerasyon testine ortalama IGF yanıtı $10,7 \pm 9,8$ ng/ml saptanmıştır. İlaç temininde oluşan aksaklıklar nedeni ile rh-IGF-1 tedavisine başlama yaşı $4,06 \pm 2,6$ olup, hedeflenen ilaç kullanım miktarları ile kullanılan ilaç miktarları arasında fark, birinci yıl ortalama $5,4 \pm 3,8$ mg/kg/yıl, ikinci yıl $8,8 \pm 6,7$ mg/kg/yıl olup, yıllık uygulanan ilaç miktarları genel olarak hedeflenen düzeyin altında kalmıştır. Olguların ortalama yıllık büyüme hızı tedavinin 1. yılında; $3,73$ cm/yıl, 2. yılında $4,24$ cm/yıl, 3. yılında $3,55$ cm/yıl

Tablo 1. Laron sendromlu olguların tedavi ile yıllık büyüme hızı değişimleri ve genetik analiz sonuçları.

	Cinsiyet	Takvim yaşı	Kemik yaşı	Tedavi başlangıç boy SDS	Birinci yıl boy SDS	Birinci yıl YBH (cm/yıl)	İkinci yıl boy SDS	İkinci yıl YBH (cm/yıl)	Üçüncü yıl boy SDS	Üçüncü yıl YBH (cm/yıl)	Genetik analiz
Hasta 1	Kız	4,98	3,5	-4,04	-4,72	3,7	-4,38	6,4	-4,20	5,5	p.V210G p.I526L
Hasta 2	Kız	11,52	6 yaş 10 ay	-4,94	-5,13	4,4	-5,59	4,9	-5,93	3,78	p.P561T
Hasta 3	Erkek	4,91	3	-5,43	-5,05	3,12	-5,45	2,4	-6,03	3,52	p.S473S
Hasta 4	Erkek	7,93	5	-5,65	-5,49	5,45	-5,97	4,39	-6,3	3,67	p.S473S
Hasta 5	Erkek	4,23	3	-7,75	-6,75	2,02	-6,76	3,15	-6,62	1,29	p.I544L

olarak bulunmuştur. Olguların birinde BHR geninde homozigot missense c.1630 A>C (p.I544L) mutasyon ve iki kardeşinde c.1419 C>T (p.S473S) polimorfizmi, 1 olguda c.1681 C>A (p.P561T) homozigot mutasyonu, 1 olguda c.629 T>G (p.V210G) ve c.1567 A>C (p.I526L) bileşik heterozigot mutasyonu saptanmıştır (Tablo 1).

TARTIŞMA

Laron sendromu ender görülen bir hastalıktır ve tipik klinik bulgular ile birlikte artmış veya normal BH, düşük IGF-1, IGF1BP3 düzeyi ile BH tedavisine yanıtızsızlık ile karakterizedir ⁽³⁾. Laron sendromunda tek tedavi yöntemi rh-IGF-1 tedavisidir. 1990 yılından beri rh-IGF-1 terapisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır ve rh-IGF-1 (Mecasermin-Increlex) 2005 yılında US FDA tarafından onaylanmıştır ⁽⁵⁾. Yapılan çalışmalarda, tedaviye en iyi yanıtın ilk 1 yılda olduğu gösterilmiştir. Avrupa ve Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda, bazale göre büyüme hızının 4.3 cm/yıl ile 5.6 cm/yıl arasında artış gösterdiği saptanmıştır ^(6,7). İsrail'de yapılan bir çalışmada ise, ilk 1 yıl büyüme hızı 3.6 cm/yıl olarak bulunmuştur ⁽⁸⁾. Yine Amerika'da yapılan bir diğer çalışmada, tedavinin ilk 1 yılında büyüme hızının tedavi öncesinde 2.8 cm/yıl iken, tedavi sonrasında 8 cm/yıla artış gösterdiği saptanmıştır. Olgular arasında yüksek doz (en düşük 100 mcg/kg) tedavi alanlarda büyüme hızı 8.7 cm/yıl olarak bulunmuştur. Tedavinin 2. yılında büyüme hızında büyük oranda azalma gözlenmiştir ⁽⁷⁾. Yapılan diğer bir çalışmada, 200 mcg/kg/gün rh-IGF1 ile büyüme hızı 3 cm/yıl iken, 400 mcg/kg/g ile büyüme hızının 6.3 cm/yıla ulaştığı gösterilmiştir ⁽⁹⁾. Çalışmamızda, olguların ortalama yıllık büyüme hızı tedavi öncesinde 2,4 cm/yıl iken, tedavinin 1. yıl 3,73 cm/yıl, 2. yılında 4,24 cm/yıl, 3. yılında 3,55 cm/yıl olarak bulunmuştur. Rh-IGF1 tedavisi tedavi başlangıcında 40 mcg/kg olarak başlanmış olup, klinik yanıtı göre doz 120 mcg/kg'a kadar çıkılmıştır. Yapılan çalışmalarda, tedavi dozu farklı çalışmalarda 40-120 mcg/kg arasında değişmektedir. Tedaviye yanıtta kötü uyum ve sonuç olarak uygulamadaki

aksaklıkların tedavi sonuçlarını negatif yönde etkilediği gösterilmiştir ⁽¹⁰⁾. Olgularımızda ilaç temininde oluşan aksaklıklar nedeniyle rh-IGF-1 tedavisine başlama yaşı 4,06±2,6 olup hedeflenen ilaç kullanım miktarları ile kullanılan ilaç miktarları arasındaki fark, 1. yıl ortalama 5,4±3,8 mg/kg/yıl, 2. yıl 8,8±6,7 mg/kg/yıl olup yıllık uygulanan ilaç miktarları genel olarak hedeflenen düzeyin altında kalmıştır. Erken dönemde yani küçük yaş grubunda tedaviye başlanılarda büyüme hızının daha iyi olduğu gösterilmiştir ⁽⁶⁾. Yapılan bir çalışmada rh-IGF-1 tedavisi başlanan Laron sendromlu olguların tedavi öncesinde boy SDS'leri -6,5-7,5 arasında ve ortalama 5 yıllık tedavi sonrasında Δ boy SDS'leri ortalama 1,5 ve tedaviye 5 yaşından önce başlanan ve yaklaşık 6 yıl tedavi alan olgularda Δ boy SDS 2.7 olarak bulunmuştur ^(6,11).

1966'dan beri tüm dünyada 250'den fazla genetik büyüme hormonu duyarsızlığı tanımlanmıştır. Bu olguların çoğu Akdeniz, Ortadoğu ve Ekvator bölgesindedir ⁽¹²⁾. Moleküler defektler ile etnik gruplar arasında ilişki tanımlanmıştır ⁽¹³⁾. Günümüzde 70'ten fazla BHR mutasyonu ortaya çıkarılmıştır. Bu mutasyonlar delesyon, missense, nonsense ya da splice mutasyonlarını içeren nokta mutasyonları şeklinde olabilir ⁽¹⁴⁾. Laron sendromlu olguların büyük bir kısmı BHR gen mutasyonuna sahipken, az bir kısım olguda BHR gen delesyonu saptanmıştır ^(15,16). Yapılan bir çalışmada, 28 farklı BHR gen mutasyonunun saptandığı Laron sendromlu olguların 7'sinde nonsense mutasyon, 3'ünde frameshift mutasyon, 7'sinde splice defekt, 10 olguda missense mutasyon, 1 olguda ekzon delesyonu saptanmıştır. Bu mutasyonlar büyük oranda reseptörlerin ekstrasellüler bölgesinde lokalize bulunmuş ve bu olguların %25'inden fazlasında ekzon 4 mutasyonu saptanmıştır. Bu nedenle mutasyon taramasında ekzon 4 ilk değerlendirilmesi gereken BHR geni olarak gösterilmiştir ⁽¹⁶⁾. Klinik fenotip mutasyonlara göre değişen derecelerde şiddetli veya orta derecede büyüme yetersizliği olarak ortaya çıkabilir. Hafif fenotipli Laron sendromlu olgularda heterozigot BHR mutasyonu saptanabilir ⁽¹⁷⁾. BHR mutasyonları daha çok ekstrasellüler bölgede ekson 4, 5, 6'da yoğunlaşmışlardır, 8., 9. ve 10. ekzondaki

mutasyonlar enderdir. Olguların çoğu otozomal resesif mekanizmalarla ya da compound heterozigot defektlerle ortaya çıkarken, otozomal dominant kalıtım enderdir⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda, olguların birinde BHR geninde homozigot missense C.1630 A>C (p.I544L) mutasyonu ve iki kardeşinde c.1419 C>T (p.S473S) polimorfizmi, 1 olguda c.1681 C>A (p.P561T) homozigot mutasyonu, 1 olguda c.629 T>G (p.V210G) ve c.1567 A>C (p.I526L) bileşik heterozigot mutasyonu saptanmıştır.

Sonuç olarak, Laron sendromunda tedaviye yanıt, tedavi dozu, tedavi başlangıç yaşı, tedavi başlangıcındaki boy ve tedaviye uyumun düzgün olması gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Bu çalışma ile Laron sendromlu olgularımızda, rh-IGF tedavisine yeterli klinik yanıt olmadığı gösterilmiştir. Özellikle tedaviye kötü uyum ve ilaç temininde oluşan aksaklıklar nedeniyle tedaviye ara verilmesinin klinik yanıtı negatif yönde etkilediği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone—a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 1966;2:152-155.
- Sobrier ML, Dastot F, Duquesnoy P, et al. Nine novel growth hormone receptor gene mutations in patients with Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:435-437. <https://doi.org/10.1210/jc.82.2.435>
- Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): The personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1031-1044. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031033>
- Chernausk SD, Backeljauw PF, Frane J, et al. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:902-910. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1610>
- Rosenbloom AL. Mecasermin (Recombinant Human Insulin-like Growth Factor I). *Adv Ther* 2009;26(1):40-54. <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0136-5>
- Ranke MB, Savage MO, Chatelain PG, et al. Long-term treatment of growth hormone insensitivity syndrome with IGF-I. Results of the European Multicentre Study. The Working Group on Growth Hormone Insensitivity Syndromes. *Horm Res* 1999;51:128-134.
- Chernausk SD, Backeljauw PF, Frane J, et al. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:902-910. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1610>
- Laron Z, Anin S, Klipper-Aurbach Y, Klinger B. Effects of insulin-like growth factor on linear growth, head circumference, and body fat in patients with Laron-type dwarfism. *Lancet* 1992;339(8804):1258-1261. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91594-X](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91594-X)
- Camacho-Hubner C, Underwood LE, Yordam N, et al. Once daily rhIGF-1/rhIGFBP-3 treatment improves growth in children with severe primary IGF-1 deficiency: results of a multicenter clinical trial [abstract]. Endocrine Society's Annual Meeting; June 27; Boston, MA. 2006.
- Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Vasconez O, et al. Two-year treatment of growth hormone (GH) receptor deficiency with recombinant insulin-like growth factor I in 22 children: comparison of two dosage levels and to GH-treated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):629-633. <https://doi.org/10.1210/jc.82.2.629>
- Backeljauw PF, Underwood L & the GHIS Collaborative Group. Therapy for 6.5-7.5 years with recombinant insulin-like growth factor I in children with growth hormone insensitivity syndrome: a clinical research center study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:1504-1510. <https://doi.org/10.1210/jc.86.4.1504>
- Lowe Jr WL, Roberts Jr CT, Lasky SR, LeRoith D. Differential expression of alternative 5' untranslated regions in mRNAs encoding rat insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:8946-8950. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.8946>
- Shevah O, Rubinstein M, Laron Z. Molecular defects of the growth hormone receptor gene, including a new mutation, in Laron syndrome patients in Israel: relationship between defects and ethnic groups.
- Diniz ET, Jorge AA, Arnhold IJ, et al. Novel missense mutation (pY113X) in the human growth hormone receptor gene in a Brazilian patient with Laron syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:1264-1271. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000800010>
- Amselem S, Sobrier ML, Dastot F, et al. Molecular basis of inherited growth hormone resistance in childhood. *Baillie res Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;10:353-369. [https://doi.org/10.1016/S0950-351X\(96\)80485-X](https://doi.org/10.1016/S0950-351X(96)80485-X)
- Amselem S, Sobrier ML, Dastot F, et al. Molecular basis of inherited growth hormone resistance in childhood. *Baillie res Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;10:353-369. [https://doi.org/10.1016/S0950-351X\(96\)80485-X](https://doi.org/10.1016/S0950-351X(96)80485-X)
- Ayling RM, Ross R, Towner P, et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature. *Nat Genet* 1997;16:13-14. <https://doi.org/10.1038/ng0597-13>
- Fang P, Riedl S, Amselem S, et al. Primary growth hormone (GH) insensitivity and insulin-like growth factor deficiency caused by novel compound heterozygous mutations of the GH receptor gene: genetic and functional studies of simple and compound heterozygous states. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2223-2231. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2624>