

## Síndrome de Laron: reporte de caso

### Síndrome de Laron: relato de caso

DOI:10.34119/bjhrv6n1-287

Recebimento dos originais: 17/01/2023

Aceitação para publicação: 16/02/2023

#### **Sarahí Alejandra Vergara Caraguay**

Licenciatura en Medicina por la Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt, Cuenca

Correo electrónico: sarahi.vergara@est.ucacue.edu.ec

#### **Cristian Carlos Ramírez Portilla**

Máster en Genética

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt, Cuenca

Correo electrónico: cristian.ramirez@ucacue.edu.ec

#### **Julio César Ojeda Sánchez**

Especialista en Economista en Salud

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt, Cuenca

Correo electrónico: julio.ojeda@ucacue.edu.ec

#### **Rebeca Rodríguez Di Rosa**

Licenciatura en Medicina por la Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca

Institución: Clínica Metropolitana

Dirección: Padre J. Matovelle y Ricardo Muñoz, Cuenca

Correo electrónico: rebeca.rodriguez@est.ucacue.edu.ec

#### **Kevin Sebastian Criollo Ortiz**

Licenciatura en Medicina por la Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca

Institución: Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga

Dirección: Entre Popayán y Pacto Andino, Camino A Rayoloma, Cuenca

Correo electrónico: kevin.criollo@est.ucacue.edu.ec

#### **María Angélica Córdova Vivar**

Licenciatura en Medicina por la Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca

Institución: Hospital Universitario Católico

Dirección: Pio Bravo, 149, Cuenca

Correo electrónico: maria.cordova@est.ucacue.edu.ec

**Mateo Nicolás Andrade Iñiguez**

Licenciatura en Medicina por la Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca  
Institución: Hospital Universitario Católico  
Dirección: Pio Bravo, 149, Cuenca  
Correo electrónico: mateo.andrade@est.ucacue.edu.ec

**Fausto Andrés Martínez Sanmartín**

Licenciatura en Medicina por la Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca  
Institución: Hospital Humanitario  
Dirección: Av. Carlos Arizaga Vega, Cuenca  
Correo electrónico: fausto.martinez@est.ucacue.edu.ec

**RESUMEN**

**Introducción e importancia:** El síndrome de Laron es una condición genética rara, que se presenta con muy poca frecuencia. Esta enfermedad es tratada con un único medicamento denominado mecasermina para mejorar la calidad de vida del paciente, sin embargo, en ocasiones puede generar efectos adversos poco comunes. **Caso clínico:** Paciente femenina de 9 años de edad, con diagnóstico de Síndrome de Laron, confirmado mediante niveles bajos del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 y niveles normales o elevados de la hormona del crecimiento, misma que recibió tratamiento temporal con mecasermina. **Discusión clínica:** Se inició el tratamiento con mecasermina con el peso de 9,8 kg y la talla de 89,2 cm. Siete meses después se manifestó hipertensión intracraneana, motivo por el cual, se suspendió el medicamento por tres meses, y posteriormente se lo retomó a dosis bajas. Un año diez meses después, en su último control se evidenció un peso de 15,1 kg y la talla de 97 cm. **Conclusión:** El síndrome de Laron es una condición rara que se caracteriza por una marcada talla baja, en la actualidad, el único tratamiento para mejorar el desarrollo de la estatura es la administración de mecasermina, la misma que tuvo resultados beneficiosos para la paciente investigada.

**Palabras clave:** Síndrome de Laron, IGF-1, Hormona del crecimiento.

**RESUMO**

**Introdução e significado:** a síndrome de Laron é uma condição genética rara, que ocorre muito pouco frequentemente. Esta doença é tratada com um único medicamento chamado mecasermina para melhorar a qualidade de vida do paciente, porém, às vezes pode causar efeitos adversos incomuns. **Relato de caso:** Uma paciente feminina de 9 anos de idade com diagnóstico de síndrome de Laron, confirmado por baixos níveis de fator de crescimento do tipo 1 semelhante à insulina e níveis normais ou elevados de hormônio de crescimento, foi tratada temporariamente com mecasermina. **Discussão clínica:** O tratamento com mecasermina foi iniciado com um peso de 9,8 kg e uma altura de 89,2 cm. Sete meses depois, a hipertensão intracraniana se manifestou, razão pela qual o medicamento foi suspenso por três meses, e posteriormente retomado em baixas doses. Um ano e dez meses depois, em seu último exame, seu peso era de 15,1 kg e sua altura era de 97 cm. **Conclusão:** A síndrome de Laron é uma condição rara caracterizada por uma estatura acentuadamente curta. Atualmente, o único tratamento para melhorar o desenvolvimento da estatura é a administração de mecasermina, que teve resultados benéficos para o paciente investigado.

**Palavras-chave:** Síndrome de Laron, IGF-1, hormônio do crescimento.

## 1 INTRODUCCIÓN

El síndrome de Laron (LS) o también conocido como enanismo tipo Laron es un trastorno genético de carácter autosómico recesivo que se manifiesta con muy poca frecuencia y se caracteriza por la insensibilidad a la hormona de crecimiento (GH) (1). Esta enfermedad resulta de mutaciones del gen que codifica el receptor de la GH (GH-R), lo que conlleva a un mal funcionamiento de la vía de señalización del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1-GH) (2,3).

Afecta a 1 de cada 1.000.000 nacimientos (4). Fue identificado en 1950 y se reportó por primera vez en 1966 (1). Hasta la fecha se han evidenciado aproximadamente 500 casos a nivel mundial (5). De los cuales aproximadamente el 75% se encuentran en Latinoamérica, específicamente en Ecuador, en las provincias de El Oro y Loja (6). Según estudios epidemiológicos los pacientes con LS poseen una baja prevalencia de padecer cáncer y diabetes (7).

Esta patología se caracteriza clínicamente por una estatura baja, perímetro cefálico disminuido, facie típica (cara pequeña, frente prominente, nariz en silla de montar), obesidad, acromicria y genitales pequeños (8). Aparte de las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio que ayudan a la confirmación de su diagnóstico son una concentración disminuida de IGF-1 y los niveles séricos normales o elevados de la GH (9).

El único tratamiento para el manejo de esta condición es la administración IGF-1 recombinante o mecasemina, la misma que ha beneficiado el pronóstico en relación a la estatura de estos pacientes, ya que estimula el crecimiento en los niños y mejora la estatura adulta (10,11).

La presentación de este caso clínico tiene como propósito demostrar las características clínicas, bioquímicas y endocrinológicas del LS y con ello aportar conocimiento a los profesionales del área de salud y así se pueda llegar a un diagnóstico oportuno y con ello dar inicio a la terapéutica existente, mejorando la calidad de vida del paciente. Hasta la fecha no se han reportado los resultados positivos o negativos tras la administración de Mecasermina en el año 2020 a 14 niños entre 2 a 18 años con LS, estudio del cual fue partícipe el caso expuesto.

## 2 CASO CLÍNICO

Paciente escolar femenina de 9 años 8 meses, con diagnóstico de síndrome de Laron hace 3 años, confirmado mediante exámenes serológicos de GH (15,65 ng/ml VN: 10-50 ng/ml) e IGF-1 (18,2 ng/ml VN: 90-294 ng/ml). Con antecedente prenatal de amenaza de parto pretérmino, nació a las 39 semanas de gestación terminado por cesárea, antecedentes personales

patológicos: agenesia renal congénita izquierda, hipotiroidismo y craneosinostosis, antecedentes personales quirúrgicos: extracción de pólipo rectal. Antecedente familiares: hermano mayor, primos maternos y paternos con síndrome de Laron; madre con Diabetes Mellitus Tipo II.

Entre los hallazgos clínicos se evidencia baja estatura, bajo peso, desproporción facial (cara pequeña, frente prominente), nariz en silla de montar, voz de tono agudo, acromicria (**Imagen 1**), cardiomegalia, y edad ósea retrasada. Inició tratamiento en noviembre del 2020 con mecasemina 4UI cada 12 horas, con un peso inicial de 9,8 kg y una talla de 89,2 cm. En febrero del 2021 se incrementa la dosis a 8 UI por kilogramo de peso cada 12 horas. En junio del mismo año la paciente presenta exoftalmos razón por la cual se realiza interconsulta con neurología en donde se solicitó una TAC simple de cráneo, además de una punción lumbar para descartar hipertensión endocraneana.

En la interconsulta con oftalmología se llevó a cabo una fundoscopia en donde se evidenció disminución de la tortuosidad de los vasos intraoculares. Luego de la punción lumbar, el reporte de neurología manifestó que existía una presión endocraneana de 32mmHg (VN: 3-7mmHg), por lo que se decidió la suspensión inmediata de la mecasemina y se solicitó iniciar tratamiento con Acetazolamida 250 mg cada 12 horas, para la disminución de la presión intracraneal (PIC).

Con una PIC normal y sin exoftalmos se retoma el tratamiento 4 meses después con el peso de 13,8 kg y la talla de 93 cm, manifestando una buena tolerancia al fármaco, sin la presencia de efectos adversos por el mismo. En noviembre del mismo año acudió a control en donde se evidenció un incremento de peso de 0,4 kg y un aumento en la talla de 1 cm.

En diciembre del 2021 tuvo otro control en donde se presentó un peso de 14,05 kg y una talla de 95 cm, además se llevó a cabo una fundoscopia y una timpanometría con audiometría las mismas que resultaron dentro de los parámetros normales. Tras pasar 9 meses, en junio del 2022 se volvió a suspender el tratamiento debido a que en el mes de mayo este caducó, sin embargo, en septiembre se le proveyó de algunas dosis del medicamento, por lo que la pediatra a cargo indicó una dosis inicial de 0,04 ui/kg. Este fue el último control al cual asistió, en el cual con una edad de 9 años 6 meses la paciente presentó un peso de 15,1 kg y una talla de 97 cm.

Antes de iniciar el tratamiento se le solicitó estudios de imágenes y laboratorio a los cuales no tuvimos acceso por que no hay reportes señalados en la historia clínica y fueron extraviados por los familiares. Sin embargo, durante el tratamiento (2 años), se realizó

Radiografía AP de tórax (**Imagen 2**) y una Radiografía comparativa de manos (**Imagen 4**) para determinar edad ósea.

Imagen 1. Hallazgos clínicos de paciente con síndrome de Laron. A talla baja marcada, acromicria. B-C cara pequeña, frente prominente, nariz en silla de montar.



Fuente: Autoría propia

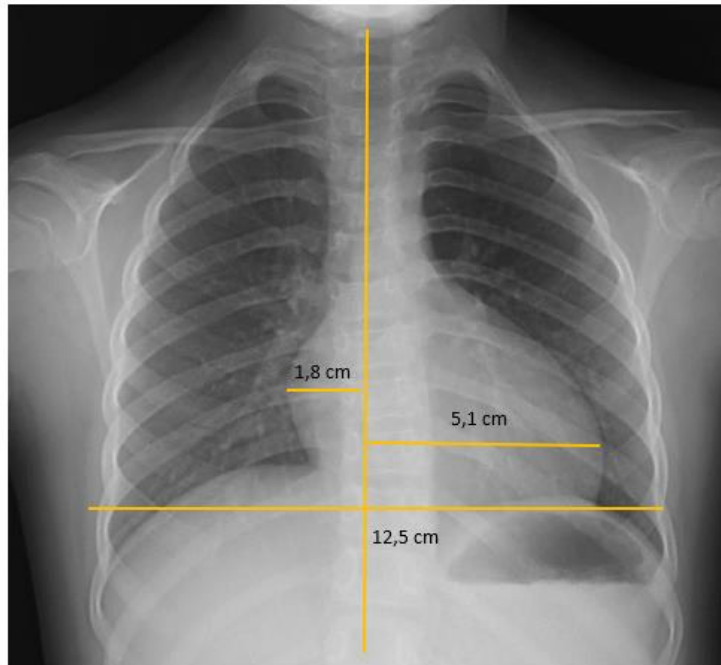
Imagen 2. Radiografía simple de tórax



Fuente: Servicio de Imágenes Hospital General Reina del Cisne. Piñas-El Oro

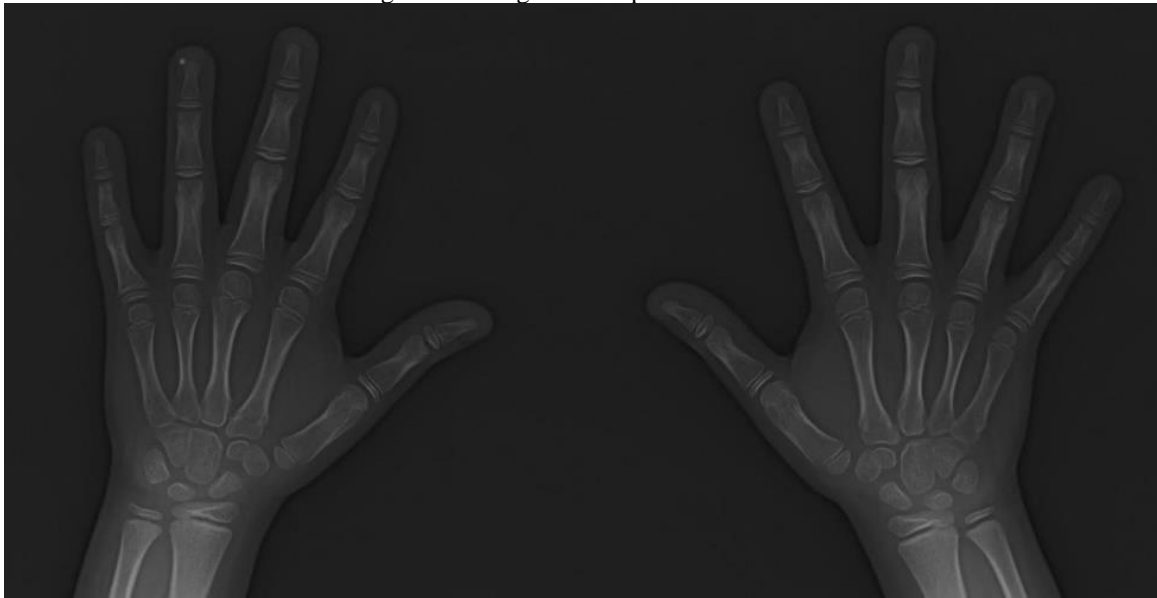
Posterior al análisis detenido de la radiografía de tórax se puede determinar que la paciente presenta una cardiomegalia de grado II, debido a que, mediante la fórmula del índice cardiotorácico, se obtuvo una puntuación de 0,55 cm (**Imagen 3**).

Imagen 3. Cardiomegalia grado II



Fuente: Servicio de Imágenes Hospital General Reina del Cisne. Piñas-El Oro

Imagen 4. Radiografía comparativa de manos



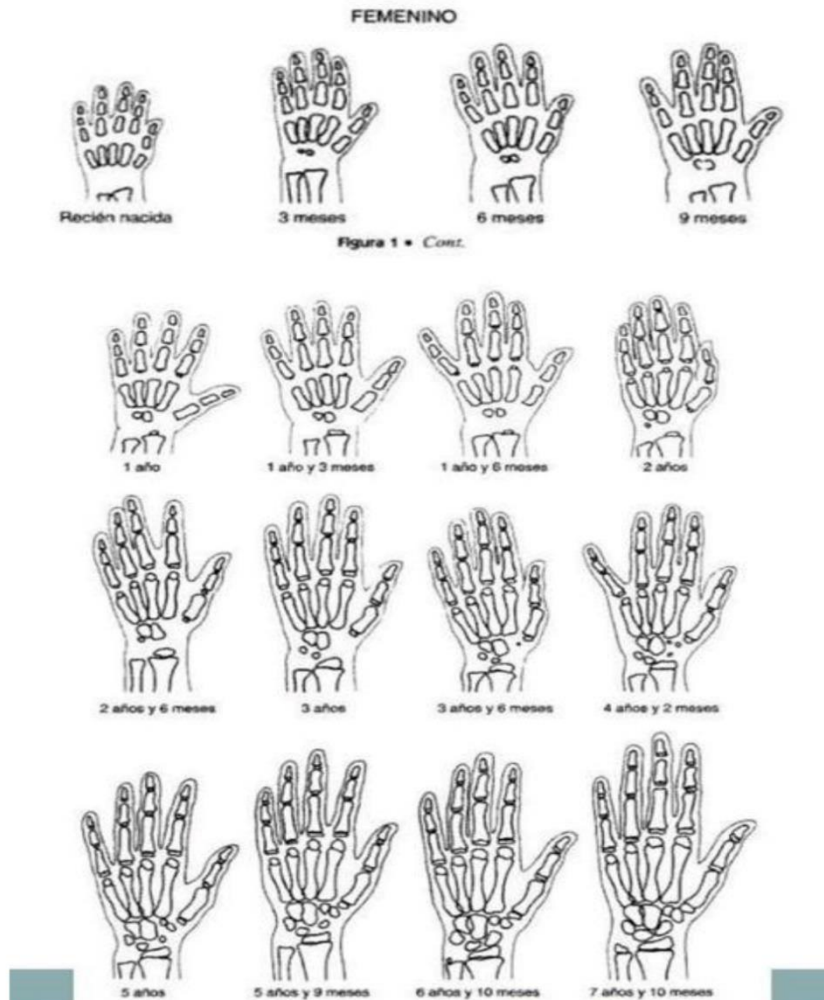
Fuente: Servicio de Imágenes Hospital General Reina del Cisne- Piñas-El Oro.

Según el Atlas de Greulich y Pyle (Imagen 3), la paciente presenta una edad ósea retrasada aproximadamente de 22 meses, ya que mediante un análisis minucioso en la



radiografía comparativa de manos (Imagen 4), específicamente en la mano izquierda debido a que la paciente es diestra y su mano derecha es más propensa a sufrir lesiones; se determinó que la edad ósea de la paciente es de 7 años 10 meses.

Imagen 5. Atlas de Greulich y Pyle.



Fuente: Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist (12).

### 3 DISCUSIÓN

Guleria S et al. (13), reportaron un caso, paciente masculino de 7 años 7 meses de edad con diagnóstico de síndrome de Laron, sin antecedentes familiares del síndrome; dicho paciente presentaba una marcada desnutrición, ya que su peso era de 8kg y el peso esperado era de 21 kg, y tenía altura de 71,5 cm. En relación a las manifestaciones clínicas el paciente tenía frente prominente, cabello sedoso y escaso, nariz en silla de montar y orejas de implantación baja; además, presentaba edad ósea de 2 años, lo cual significa que tiene un retraso óseo de, aproximadamente, 67 meses. De igual manera, Chreitah A et al. (14), presentaron una serie de casos, tres hermanos, miembros de una familia siria, con las mismas características clínicas del

caso mencionado anteriormente, de los cuales, el primer caso es una mujer de 8 años 5 meses, con 97 cm de altura y 17,2 kg; mantenía una edad ósea de 5 años, lo que significa que tiene un retraso de 41 meses. Esta investigación muestra una diferencia importante en comparación al caso que se está investigando, ya que el tiempo de retraso óseo de la paciente en discusión es de 22 meses. Por otra parte, Plotegher B et al. (15) menciona en su artículo que el síndrome de Noonan es un trastorno que posee características clínicas similares a las del síndrome en estudio, ya que presenta un reporte de caso de un paciente masculino de 1 año en Goiânia, Goiás, de baja estatura y dimorfismo facial.

En relación al sistema cardiovascular, Erol N et al. (16), llevaron a cabo un estudio en el que incluyó a cinco niños (cuatro hombres y una mujer) con diagnóstico de síndrome de Laron, y a los que se les realizó varios exámenes cardíacos; los mismos que generaron resultados normales, con excepción de un caso, el cual presentó un soplo sistólico a la auscultación y que posteriormente en el ecocardiograma reportó insuficiencia mitral y tricúspide. Las funciones y medidas cardíacas se encontraron en el rango normal, hallazgo contrario al de la paciente en estudio, ya que ella si presenta alteración en las medidas cardíacas, según la fórmula de índice cardiotorácico, esta paciente, posee una puntuación de 0,55 cm; lo cual la ubica en una cardiomegalia grado II.

Bang P et al. (17), en su estudio incluyeron doscientos trece pacientes con síndrome de Laron, de los cuales ciento treinta y dos fueron niños y ochenta y uno niñas, que recibieron manejo terapéutico con un único tratamiento, la mecasemina y, tras iniciar el tratamiento, manifestaban al menos un efecto adverso, entre los más frecuentes se encontraron la hipoglucemia, lipohipertrofia y cefalea; sin embargo, también se reportaron efectos adversos de mayor gravedad, tales como nevo melanocítico, nevo displásico, cáncer tiroideo papilar y hemangioma de piel. En cambio, en el caso que se expone, su único efecto adverso fue hipertensión intracraneana, motivo por el cual se suspendió la terapia solo por tres meses, retomando el tratamiento a dosis más bajas. Por otro lado, De Souza Y et al. (18) en su estudio manifiesta que existen dietas ricas en sustancias que pueden generar un efecto significativo en la modulación de la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

Tejedo D et al. (19), describieron un caso clínico de síndrome de Laron en tratamiento con IGF-1 recombinante (mecasermina), el cual inició con una talla de 70 cm y una velocidad de crecimiento de 1,86 cm/años; nueve años después del tratamiento el paciente presenta talla de 118,5 cm, a una velocidad de crecimiento de 5 cm/año, con buena tolerancia al mismo. Las medidas antes descritas se correlacionan con el efecto del medicamento en la paciente



investigada, ya que inició el tratamiento con 89,2 cm y 1 año 10 meses después, en su último control, tuvo una talla de 97 cm.

#### **4 CONCLUSIONES**

El síndrome de Laron es una enfermedad de carácter autosómica recesiva que se presenta con poca frecuencia a nivel del mundo. Esta afección presenta características clínicas típicas entre las cuales se encuentran cara pequeña, prominencia frontal, nariz aplanada, voz aguda, acromicria y genitales pequeños. El diagnóstico se realiza en base a los niveles bajos de IGF-1 y la normalidad o incremento de HG. Hasta el momento la única terapéutica que existe es la administración de IGF-1 recombinante o mecasermina, tratamiento al que es sometida la paciente de la investigación y a pesar de aun no concluir con el mismo se ha evidenciado un resultado favorable en relación al crecimiento, ya que tuvo un incremento de 7,8 cm a la estatura con la que inició.

#### **CONFLICTO DE INTERÉS**

No existen conflictos de interés.

## REFERENCIAS

- Werner H, Lapkina-Gendler L, Achlaug L, Nagaraj K, Somri L, Yaron-Saminsky D, Pasmanik-Chor M, Sarfstein R, Laron Z, Yakar S. Genome-Wide Profiling of Laron Syndrome Patients Identifies Novel Cancer Protection Pathways. *Cells*. 2019; 15;8(6):596.
- Janecka A, Kołodziej-Rzepa M, Biesaga B. Clinical and Molecular Features of Laron Syndrome, A Genetic Disorder Protecting from Cancer. *In Vivo*. 2016; 30(4):375-81.
- Werner H, Sarfstein R, Nagaraj K, Laron Z. Laron Syndrome Research Paves the Way for New Insights in Oncological Investigation. *Cells*. 2020; 9;9(11):2446.
- Neumann A, Alcántara-Ortigoza MÁ, González-Del Ángel A, Camargo-Diaz F, López-Bayghen E. Diagnosis of Laron syndrome using monoplex-polymerase chain reaction technology with a whole-genome amplification template: A case report. *World J Clin Cases*. 2019; 6;7(23):4029-4035.
- Moya Pérez SS, Medina Medina DR. Mecanismos protectores de la insensibilidad a hormona de crecimiento (síndrome de Laron) contra cáncer y diabetes mellitus. *AD*. 2022; 5(3):104-20.
- Villela TR, Freire BL, Braga NTP, Arantes RR, Funari MFA, Alexander JAL, Silva IN. Growth Hormone insensitivity (Laron syndrome): Report of a new family and review of Brazilian patients. *Genet Mol Biol*. 2020; 20;42(4):e20180197.
- Yaron-Saminsky D, Nagaraj K, Sarfstein R, Laron Z, Pasmanik-Chor M, Werner H. MicroRNA 132-3p Is Upregulated in Laron Syndrome Patients and Controls Longevity Gene Expression. *Int J Mol Sci*. 2021; 1;22(21):11861.
- Laron Z, Kauli R, Lapkina L, Werner H. IGF-I deficiency, longevity and cancer protection of patients with Laron syndrome. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017; 772:123-33.
- Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(3):1031-44.
- Latrech H, Polak M. Syndrome de Laron: aspects diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques [Laron syndrome: Presentation, treatment and prognosis]. *Presse Med*. 2016; 45(1):40-5.
- Bang P, Woelfle J, Perrot V, Sert C, Polak M. Effectiveness and safety of rhIGF1 therapy in patients with or without Laron syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2021; 184(2):267-76.
- Greulich W, Pyle S. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. California. Stanford University Press. 1999.
- Guleria S, Sharma J, Kaushik SL. Laron syndrome. *J Postgrad Med*. 2014. 60(3):322-3.
- Chreitah A, Hijazia K, Doya LJ. Síndrome de Laron en tres hermanas con el desarrollo de hipotiroidismo subclínico y dislipidemia en un caso: primer informe de una familia siria. *Informes de casos de Oxf Med*. 2021;2021(9):079.
- Zaramella BP, Campos DF de, Kaluf LM, Oliveira DC de, Meneghelli BB, Sousa DFA de, et al. Relato de caso: Síndrome de Noonan. *Brazilian Journal of Health Review* 2021;4(5):21909–16

Erol N, Yıldız M, Güven A, Yıldırım A. Cardiac examination in children with Laron syndrome undergoing mecasermin therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 27;31(6):675-679.

Bang P, Polak M, Perrot V, Sert C, Shaikh H, Woelfle J. Pubertal Timing and Growth Dynamics in Children With Severe Primary IGF-1 Deficiency: Results From the European Increlex Growth Forum Database Registry. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 18;13:812568.

Medeiros YG de S, Filho IFCD, Barata B dos S, Dia KCA de M, Lima MEAT de, Leitão LMN, et al. Revisão de literatura acerca das implicações da dieta na secreção de hormônio do crescimento (GH). *Brazilian Journal of Health Review.* 2022;5(1):972–9

Tejedo D, Arguello T, López B, Soriano C, Navarro C, Serrano S, Picó A, León S, Moreno F, Mingo C. Síndrome de Laron: Descripción de un caso clínico en tratamiento con IGF-1 recombinante. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021;68:303