

Síndrome de Laron: aspectos clínicos y pronóstico en pacientes tratados con mecasermina

Síndrome de Laron: aspectos clínicos e prognósticos em pacientes tratados com mecasermina

DOI:10.34119/bjhrv6n1-297

Recebimento dos originais: 17/01/2023

Aceitação para publicação: 15/02/2023

Ana Julissa Orellana Cabrera

Alumna pregrado Carrera de Medicina por la Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca

Institución: Hospital José Carrasco Arteaga

Dirección: Entre Popayán y Pacto Andino, camino a Rayoloma, Cuenca

Correo electrónico: ana.orellana@est.ucacue.edu.ec

Cristian Carlos Ramírez Portilla

Master en Genética

Institución: Universidad Católica de Cuenca

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

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

Sarahí Alejandra Vergara Caraguay

Alumna pregrado Carrera de Medicina por la Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. Remigio Romero y José Rodríguez

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

Rebeca Rodríguez Di Rosa

Alumna pregrado Carrera de 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

Martha Patricia Cabrera Bravo

Licenciatura en Odontología

Institución: Universidad Católica de Cuenca

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

Correo electrónico: pattycabrera404@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de Laron es un trastorno congénito de herencia autosómica recesiva, caracterizando al paciente pediátrico por presentar baja estatura, debido alteraciones hormonales en las que se evidencia el exceso de la hormona del crecimiento (GH) y niveles disminuidos del factor de crecimiento insulínico tipo 1. Objetivo general: Definir los aspectos clínicos del síndrome de Laron y pronóstico en pacientes tratados con mecasermina.

Metodología: Revisión bibliográfica de tipo narrativa. La información se extrajo a partir de temas y artículos relevantes de la base científica Scopus; y Data del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, aplicando criterios de inclusión y exclusión, descriptores bibliográficos como el DeCS y MeSh con palabras clave en inglés y español, respectivamente; además, en parte de la selección, se utilizaron operadores booleanos. Resultados: En esta investigación se ratifica aspectos clínicos como estatura por debajo de lo normal respecto de la edad, frente prominente, extremidades cortas y genitales reducidos; además, los valores de la GH pueden estar disminuidos o elevados, aunque la IGF-1 siempre está disminuida. Asimismo, diferentes estudios encontraron que el sistema cardiovascular, no sufre alteraciones genéticas ni congénitas. Además, se concluyó, que hay dos nuevas mutaciones de la proteína c.808A >G (p.I270V) y la c.1707-1710 del (p.E570AFs*30). En el pronóstico de los pacientes tratados con mecasemina, para el 1er. año ganaron promedio de 7,4 cm de talla; pero, se concluyó que al final del tratamiento podrían ganar 13 cm o más de estatura; considerando que el tratamiento se puede administrar desde los 2 hasta los 18 años de edad. Los efectos adversos pueden estar hipoglucemia e hipertensión endocraneal. Conclusión: El síndrome de Laron, tiene como particularidad principal la estatura inferior a la edad correspondiente del paciente. En las analíticas de laboratorio se puede hallar que la GH puede estar elevada, pero el valor de la IGF1 siempre va estar disminuida. El tratamiento empleado para este síndrome es la IGF-1 recombinante o mecasemina, actualmente el único que existe para tratar este síndrome. La mecasemina va a ser eficaz para el crecimiento de los pacientes y el pronóstico de los pacientes a largo plazo es bueno.

Palabras clave: Síndrome de Laron, tratamiento del Síndrome de Laron, mecasemina.

RESUMO

Antecedentes: A síndrome de Laron é um distúrbio congênito de herança autossômica recessiva, caracterizando o paciente pediátrico por baixa estatura, devido a alterações hormonais nas quais o excesso de hormônio de crescimento (GH) e a diminuição dos níveis de fator de crescimento do tipo 1, semelhante à insulina, são evidentes. Objetivo geral: Definir os aspectos clínicos da síndrome de Laron e o prognóstico em pacientes tratados com mecasemina. Metodologia: Revisão da literatura narrativa. As informações foram extraídas de tópicos e artigos relevantes no banco de dados científico Scopus, e Dados do Ministério de Saúde Pública do Equador, aplicando critérios de inclusão e exclusão, descriptores bibliográficos como DeCS e MeSh com palavras-chave em inglês e espanhol, respectivamente; além disso, foram utilizados operadores booleanos em parte da seleção. Resultados: Esta pesquisa confirma aspectos clínicos como altura abaixo do normal para a idade, testa proeminente, membros curtos e genitais reduzidos; além disso, os valores de GH podem ser diminuídos ou elevados, embora o IGF-1 seja sempre diminuído. Além disso, diferentes estudos constataram que o sistema cardiovascular não é alterado geneticamente nem de forma congênita. Além disso, concluiu-se que existem duas novas mutações da proteína c.808A >G (p.I270V) e c.1707-1710 (p.E570AFs*30). No prognóstico dos pacientes tratados com mecasemina, durante o 1º ano eles ganharam em média 7,4 cm de altura; mas, concluiu-se que ao final do tratamento eles poderiam ganhar 13 cm ou mais de altura; considerando que o tratamento pode ser administrado dos 2 aos 18 anos de idade. Os efeitos adversos podem incluir hipoglicemia e hipertensão endocraniana. Conclusão: A principal característica da síndrome de Laron é que a altura do paciente está abaixo da idade correspondente. Em testes de laboratório pode-se descobrir que o GH pode ser elevado, mas o valor IGF1 será sempre diminuído. O tratamento utilizado para esta síndrome é o IGF-1 recombinante ou mecasemina, atualmente o único disponível para tratar esta síndrome. A mecasemina será eficaz para o crescimento dos pacientes e o prognóstico a longo prazo dos pacientes é bom.

Palavras-chave: Síndrome de Laron, tratamento da Síndrome de Laron, mechasermin.

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo humano es un proceso evolutivo en donde intervienen varios componentes, entre ellos ambientales, nutricionales, genéticos y por último hormonales, estos se mantendrán desde el inicio de la vida hasta alcanzar la adultez de la persona, consecuentemente el crecimiento sugiere un buen estado de salud (1). La hormona del crecimiento (GH) tiene un papel fundamental, esta va a ser segregada por la glándula pituitaria y va a estar regulada por dos tipos de hormonas, una de tipo estimuladora, la Hormona liberadora de Hormona de crecimiento y otra de tipo inhibitoria, la Somatostatina (2-4).

Además, la GH participa activamente en el proceso de la lipólisis sumado a la gluconeogénesis en el hígado que va a normalizar a la insulina, el intermediario de estos procesos antes nombrados, va desencadenar tres tipos de procesos, la proliferación, la diferenciación y senescencia (2).

El síndrome de Laron es aquel trastorno congénito de transmisión autosómica recesiva caracterizado por presentar una baja estatura del paciente pediátrico, debido a diversas alteraciones hormonales en las cuales se ha evidenciado niveles normales o elevados de la GH y niveles disminuidos del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF 1). La etiopatogenia de este síndrome radica en mutaciones del gen GHR 5p14-p12 (1,5-6). Este tipo de trastorno se expresa en familias consanguíneas que por lo general en su genoma muestran un error a nivel molecular donde existen mutaciones de tipo homocigotas o heterocigotas (7).

Entre los aspectos clínicos de un paciente con síndrome de Laron además de la talla por debajo del rango normal, se destaca caracteres propios de la enfermedad como una frente prominente, tercio medio facial hipoplásico, obesidad central, genitales de menor tamaño y por ende la pubertad en estos pacientes se ve retardada (8-9).

En la actualidad y a nivel mundial se conoce que existen alrededor de 350 pacientes con esta enfermedad, donde la mayoría de casos se registran en el mediterráneo y en el país de Ecuador, quienes se encuentran asentados esencialmente en las provincias de Loja y El Oro y el resto de casos se encuentran distribuidos a nivel de Latinoamérica (7,9), se conoce que en Ecuador la mutación a nivel del genoma es primaria y se determinó que 37 pacientes son descendientes directos del ancestro precursor (8).

El síndrome de Laron está ocasionado por deleciones en el exón del gen receptor de la GH, se conoce que casi la totalidad de las mutaciones tienen un mismo dominio a nivel

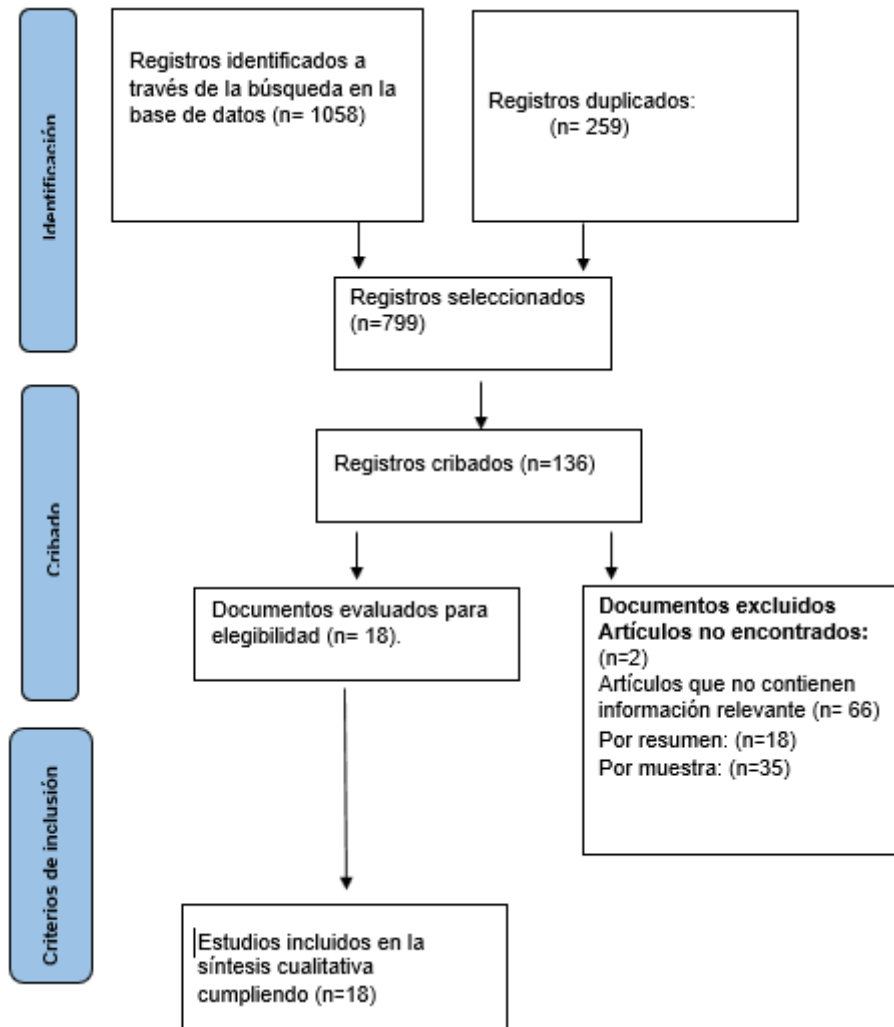
extracelular y son relativamente limitados a nivel transmembrana o a nivel extracelular, sin embargo, se puede nombrar hasta setenta diferentes mutaciones. No se conoce exactamente dónde se originó la mutación, pero se especula que pudo haber emigrado de Asia hacia el mediterráneo y por consiguiente a España desde donde se distribuyó hasta América Latina (11). Este síndrome se dio a conocer por medio de Zvi Laron en el año de 1966 en donde se detalló el caso de tres hermanos de origen judío que tenían talla pequeña sumado una hipoglicemia (12).

La siguiente revisión bibliográfica tiene como propósito la búsqueda, el análisis y exposición de información de acuerdo con fuentes científicas para dar a conocer la clínica presentada en el síndrome y cómo a través de su fenotipo se puede iniciar el tratamiento con el medicamento Mecasermina. Mejorando el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

2 METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativa con artículos científicos publicados en la base de datos Scopus y Data del Ministerio de Salud Pública del Ecuador; excluyendo todos los artículos sin resumen y sin acceso libre al texto completo, incluyéndose artículos en español e inglés. En la revisión se utilizaron operadores booleanos como "AND", "OR" y "NOT" estableciendo criterios de búsqueda como: "Síndrome de Laron", "Tratamiento del síndrome de Laron", "mecasermina y síndrome de Laron". Para este proceso se revisaron artículos de relevancia acerca de este tema.

Figura 1: Flujograma de información PRISMA.



Elaboración: Elaborado por la estudiante Ana Julissa Orella

2.1 ASPECTOS ÉTICOS

La siguiente revisión bibliográfica se desarrolló con fines educativos y de investigación. Los autores de la siguiente revisión bibliográfica declaran no presentar conflictos de intereses y que en la siguiente revisión bibliográfica no existe plagio de información de otras investigaciones.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 DESARROLLO

El síndrome de Laron o también denominado como la enfermedad de la insensibilidad a la hormona primaria del crecimiento, es un desorden de origen genético y de carácter autosómico recesivo, originado por errores a nivel molecular en el receptor de la GH, dando lugar a la resistencia de la GH (12,22). La aparición de este síndrome se remonta al año de 1958 donde se conoció el caso de una familia de procedencia judía asentada en Yemen, ya que

presentaban características asociadas al síndrome además del enanismo e hipoglucemia como la frente sobresaliente, cabello y pelo escaso entre otras; inicialmente se instauró un primer tratamiento con GH aplicada a diario, sin embargo, el resultado en el crecimiento no fue el esperado y se encontró que los niveles de GH humana se conoció que los niveles estaban por encima de lo normal durante el sueño, es ahí cuando se implantó como nueva enfermedad antes no conocida (12).

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

Este síndrome catalogado como una enfermedad rara cuenta con 350 casos alrededor del mundo, en países como Arabia Saudita, Irak, Egipto e Israel, sin embargo, se evidencia una marcada tasa de incidencia en América Latina, exactamente en Ecuador en donde hay un predominio en las provincias de El Oro y Loja, con aproximadamente 200 casos, es decir, esto representa un 75% del total de casos descritos. Se dice que Este trastorno se presenta de igual manera tanto en el sexo femenino como masculino (14,16).

3.3 FISIOPATOLOGÍA: GENÉTICA DEL SÍNDROME DE LARON

Para comprender el síndrome de Laron, es necesario conocer los factores predisponentes, que llevan al desarrollo de esta patología sobre todo en la genética del paciente (12-23). Las mutaciones en este síndrome se dan en el gen GHR principalmente en la ruta donde actúa, esta proteína va a estar formada por tres tipos de dominios, en el dominio intracelular va a ocurrir en un efecto de dimerización asociándose a otros sustratos dando como consecuencia una transducción del núcleo de la célula (10,24). Hasta ahora se han distinguido 70 mutaciones a nivel del gen receptor de GH (GHR), los mismos que llevan a una alteración en la vía de señalización de GH/IGF1 (24).

3.4 FENOTIPO Y ASPECTOS CLÍNICOS

Se conoce a día de hoy que desarrolló en el embarazo cursa con normalidad, el primer vistazo de la clínica es después del tercer mes, la frente es prominente, hipoplasia del puente nasal, el pelo es limitado y suele ser de aspecto sedoso, además de que las extremidades suelen ser asimétricas o desproporcionadas en relación al resto del cuerpo (10).

Ya en el desarrollo después del nacimiento encontramos la manifestación clínica principal que es la talla por debajo del rango normal, que se encuentran establecidos, y es inmediatamente después de los tres meses de edad donde se empieza a notar, además conlleva que el crecimiento normal de los huesos se vea ralentizado (10,25).

Existen características típicas presentada a nivel facial y en el cráneo, como lo es que el cabello antes escaso se vuelve normal después de los 14 años, la voz suele tener un tinte agudo debido a un defecto en la formación de la laringe y las cavidades orbitarias suelen ser limitadas (10,25).

El sistema motor de los pacientes presenta retardo en las funciones normales, por ende, la marcha se ve afectada, además de que el depósito de grasa suele estar elevado en comparación con personas sanas. Propiamente a nivel óseo se va a presentar niveles disminuidos en la densidad mineral ósea (8).

3.5 DIAGNÓSTICO

Generalmente para diagnóstico para esta enfermedad se divide en dos pasos: primero la sospecha clínica en base el fenotipo que presente el paciente y segundo con pruebas de laboratorio. Es importante recalcar que las pruebas de laboratorio sirven para encontrar la causa directa de la sospecha clínica, es por eso que se debe solicitar los niveles de GH y también IGF 1 (26).

Existen criterios propuestos por Savage para el correcto diagnóstico de este síndrome de los cuales el paciente debe cumplir al menos 5 de los 7 parámetros para tener un diagnóstico definitivo (27).

Tabla 2. Criterios de Savage para el diagnóstico de síndrome de Laron. SDS (Standard Deviation score).

Criterios de Savage para el diagnóstico de síndrome de Laron
Altura SDS inferior a -35 SD
GF basal menor 2,5 ng/ml
IGF1-1 basal menor a 50 ng/ml
IGFBP-3 menor a -2 SD
Ascenso del nivel de IGF-1 después de la prueba de generación de IGF1-1 mayor a 15 ng/ml
Ascenso de la IGFBP-3 después de la prueba de generación de IGF mayor a 400 ng/ml
Unión de la GH mayor al 10%

Fuente: Savage MO, Blum WF, Ranke MB, Postel-Vinay MC, Cotterill AM, Hall K, Chatelain PG, Preece MA, Rosenfeld RG. Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Dec;77(6):1465-71. (28).

Elaboración: Elaborado por la estudiante Ana Julissa Orellana Cabrera.

3.6 TRATAMIENTO: PACIENTES TRATADOS CON MECASERMINA

Actualmente, el mejor tratamiento para la terapia del Síndrome de Laron es la IGF-1 recombinante. La IGF-1 (Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I), tiene función en el desarrollo y la señalización del elemento principal del crecimiento; además, también participa en el envejecimiento celular (11, 29).

3.7 MECASERMINA

La IGF-1 recombinante (rhIGF), más conocido como “mecasermina”, se encuentra bajo el nombre comercial “Increlex”. Para el año 2005 la FDA (Food and Drug Administration) autorizó la utilización de la mecasermina como terapia de largo plazo en pacientes con deficiencia en el crecimiento de tipo primario debido a defectos en GH o a su vez en deleciones en el gen de la GH (31).

3.8 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN DE LA MECASERMINA

La dosis de este medicamento puede variar y se debe tener en cuenta que cada paciente es diferente es por eso que esta debe ser específica para cada uno de los pacientes y según el médico tratante dictamine, sin embargo, se puede tener un rango desde 40 a 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en dos dosis durante 24 horas (30). La vía de administración de este medicamento es subcutánea (31).

3.9 EFECTOS SECUNDARIOS

Entre los efectos secundarios que más destacan con la administración de este medicamento está la hipoglucemia que genera, aunque pacientes con síndrome de Laron sin el uso del medicamento también pueden tener casos de hipoglucemia. Como conocemos este mediante tiene funciones en el proceso de mitosis, igualmente impide la muerte celular por lo que también puede desarrollar el crecimiento de tumores que pueden ser de etiología benigna o maligna (8).

4 DISCUSIÓN

En su trabajo, Rosebloom et al. (19), en Estados Unidos (1990), detalla acerca de la altura de los veinte pacientes estudiados, su altura fue por debajo de 10.0 SD, en relación con la anatomía de los pacientes la extensibilidad del codo fue más pequeño de lo normal y también las extremidades tanto superiores como inferiores. Los niveles GH se encontraban elevados, aunque autores como Supriva et al. (22), en India (2020) y Almontaser et al. (31), en Egipto (2017), en sus investigaciones, detallan que, los niveles de GH en su estudio por el contrario estaban disminuidos; además, concuerdan con Chatterjee et al. (32), en Inglaterra (2021), que los IGF-1, IGFBP-3 fueron relativamente menores de lo esperado, que coincide con el autor Supriva et al. (22), así mismo este autor señala en relación al tamaño de los genitales masculinos, estos se encontraban por debajo de lo normal. En relación con los aspectos clínicos del sistema cardiovascular, Erol et al. (33), en Turquía (2018), señala que el sistema en este

síndrome no se ve afectado y no existe evidencia de anomalías congénitas. Cannarella et al. (26), en Reino Unido (2021), a nivel fisiológico determina que la pubertad tuvo un importante retraso conforme la edad de los pacientes. En cuanto a la genética de este síndrome, Fengying et al. (34), en China (2021). en su artículo tipo reporte de casos menciona cuatro variantes del gen GHR donde constan el c.587A>C, (p.Y196S), c.766C>T (p.Q256*), c.808A>G (p.I270V) y c.1707-1710del (p. E570Afs*30), encontrándose también que las dos últimas fueron nuevas mutaciones en el gen.

En relación al tratamiento con mecasemina para los pacientes con Síndrome de Laron, Boro et al (12), en India (2021), describe que este fue el tratamiento de elección para estos pacientes, Backeljauw et al. (35), Estados Unidos (2013), da a conocer que el periodo de duración fue de 10 años aproximadamente, Peter Bang, et al. (8), en Inglaterra (2021), determinó que el efecto secundario que más se presentó fue la hipoglucemia, que coincide con el autor Chernašek et al. (36) en Estados Unidos (2007), y considera otros efectos adversos como la lipohipertrofia en la zona de punción del medicamento más la hipertrofia de las amígdalas.

En cuanto a la farmacocinética del medicamento Camacho et al. (37), en Estados Unidos (2005), detalla que el pico más alto que alcanzó el medicamento varió de entre 8,3 a 15,62 horas posteriormente a la administración; la vida media se estimó en 21 horas. Ipsen Biopharmaceuticals (38), en Canadá (2022), determina que, de los 92 pacientes estudiados, todos, al menos recibieron una dosis de mecasemina como tratamiento de elección.

En cuanto a la eficacia de la mecasemina en los pacientes con síndrome de Laron, Backeljauw et al. (35), Estados Unidos (2013), determinó la ganancia de altura en 7,4 centímetros en el primer año que concuerda con la autora Chatterjee et al. (32), en India (2021), a largo plazo la ganancia de altura estuvo dentro de los límites normales esperados es decir de 2,8 centímetros por año, al finalizar el tratamiento se considera que los pacientes crecieron en un promedio de 13,4 centímetros.

La mecasemina, medicamento ideal para tratar el síndrome y que condiciona el desarrollo adecuado en cuanto a la ganancia de altura y se estima que en al menos el 80% de los casos, los resultados son factibles según los señala Grubczak et al. (39), en Polonia (2022).

El tratamiento con mecasemina conllevó también a que los niveles séricos de la gonadotropina y la testosterona estén elevados en pacientes adolescentes establece Cannarella et al. (26) en Reino Unido (2021). Asimismo, Bang et al. (40), en Inglaterra (2022), concluye que el medicamento si bien es eficaz, los pacientes pueden igual presentar retraso en la aparición de la adolescencia.

En Ecuador en el año 2020, el gobierno en conjunto con el Ministerio de Salud del Ecuador realizó la compra de 520 viales del medicamento mecasermina con el nombre comercial Increlex(14-16). Este medicamento fue administrado a un total de 52 pacientes los cuales se dividen en dos grupos, el primer grupo consta de menores de 12 años con un subtotal de 16 y el segundo grupo consta de pacientes de 12 años o más con un subtotal de 36. No existe información acerca de la efectividad del tratamiento con mecasermina actualmente (14).

Tabla 3. Nominal general de pacientes con diagnóstico definitivo y presuntivo de síndrome de Laron- Ecuador (corte junio 2020).

Zona	Diagnóstico definitivo		Diagnóstico presuntivo		Total
	Pacientes menores de 12 años con diagnóstico definitivo	Pacientes de 12 años o más con diagnóstico definitivo	Pacientes menores de 12 años con diagnóstico presuntivo	Pacientes de 12 años o más con diagnóstico presuntivo	
2	1	1	0	2	74
5	2	6	1	0	
7	11	25	1	16	
8	2	1	0	0	
9	0	3	1	1	
Subtotal	16	36	3	19	
Total	52		22		

Fuente: Ministerio de Salud Pública. Viceministerio de atención integral y salud. Subsecretaría Nacional de provisión de salud (14).

5 CONCLUSIONES

El síndrome de Laron o también conocido como enanismo tipo Laron, tiene como particularidad principal la estatura inferior a la edad correspondiente del paciente, otras características clínicas entre ellas las más importantes son: frente prominente, el puente nasal se encuentra hipoplásico y las extremidades son cortas. En los exámenes de laboratorio se puede encontrar que la GH puede estar elevada, pero el valor de la IGF1 siempre va estar disminuida. El diagnóstico se va a centrar en dos aspectos, el primero en la clínica que el paciente presenta y posteriormente se confirmará mediante exámenes de laboratorio.

El tratamiento empleado para este síndrome es la IGF-1 recombinante o mecasermina, actualmente el único fármaco que existe para tratar este síndrome, la dosis puede variar, pero el rango va desde los 40 a 12 µg/kg y la vía de administración es subcutánea y el efecto adverso más conocido es la hipoglucemia y la hipertensión endocraneal.

La mecasermina va a ser eficaz para el crecimiento de los pacientes llegando a ganar en promedio 7,6 centímetros en el primer año de tratamiento y al final del mismo puede haber una ganancia aproximadamente de 13 centímetros. El pronóstico de los pacientes va a ser bueno, con el uso de este medicamento, sin embargo, el grupo etario al que puede ser administrado y

en el que se han visto resultados positivos de crecimiento es desde los dos años hasta los dieciocho años de edad o hasta el cierre de las epífisis.

REFERENCIAS

1. Argente J. Avances clínico-moleculares en el diagnóstico de la talla baja Clinical and molecular advances in the diagnosis of short stature. 2020;11(Suppl 1):15–25.
2. Bastidas A, Vásquez D, Cuestas P, Gómez E, Ramirez E. Roles de la hormona de la crecimiento en la actualidad del infante y del adulto . Sci Educ Med J. 2021;2(1):101–12.
3. Medeiros YG, Filho IF, Barata Bdos, Dia KC, De Lima ME, Leitão LM, et al. Revisão de Literatura Acerca das Implicações da Dieta na Secreção de Hormônio do Crescimento (GH) / literature review on the implications of Diet on Growth Hormone (GH) secretion. Brazilian Journal of Health Review. 2022;5(1):972–9.
4. Cruvinel GN, Freitas AG, Fernandes NA, Melo DF, Fontana Nda, Filho AC, et al. Relação entre tratamento e estatura de meninas com puberdade Precoce Central Idiopática: Uma Revisão bibliográfica / correlation between treatment and height of girls with idiopathic central precocious puberty: A literature review. Brazilian Journal of Health Review. 2022;5(1):3606–14.
5. Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(4):499–522.
6. Yu H, Long W, Zhang X, Xu K, Guo J, Zhao H, Li H, Qing Y, Pan W, Jia B, Zhao HY, Huang X, Wei HJ. Generation of GHR-modified pigs as Laron syndrome models via a dual-sgRNAs/Cas9 system and somatic cell nuclear transfer. J Transl Med. 2018 27;16(1):41
7. Villela TR, Freire BL, Braga NTP, Arantes RR, Funari MFA, Jorge AAL, et al. Growth hormone insensitivity (Laron syndrome): Report of a new family and review of Brazilian patients. Genet Mol Biol. 2019;42(4):1–6.
8. 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.
9. Haim Werner, Lena Lapkina-Gendler, Laris Achlaug, Karthik Nagaraj, Lina Somri, Danielle Yaron- Saminsky, Metsada Pasmnik-Chor, rive Sarfstein, Zvi Laron SY. Genome-Wide Profiling of Laron Syndrome Patients Identifies Novel Cancer Protection Pathways. Cells. 2019;8:1–15.
10. Guevara-Aguirre J, Bautista C, Torres C, Peña G, Guevara C, Palacios C, et al. Insights from the clinical phenotype of subjects with Laron syndrome in Ecuador. Rev Endocr Metab Disord. 2021;22(1):59–70.
11. Laron Z, Werner H. Laron syndrome – A historical perspective. Rev Endocr Metab Disord. 2021;22(1):31–41.
12. Boro H, Rahman SH, Khatiwada S, Alam S, Khadgawat R. Laron syndrome: An experience of treatment of two cases. J Clin Transl Endocrinol Case Reports [Internet]. 2021;19:100076. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jecr.2020.100076>

13. AG R. Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Investigación En Salud - Aportes La Acad [Internet]. 2015;(7):66–73. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/SSA/cie10-cie11.pdf>
14. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Informe técnico: Insumos técnicos para contestación referente a: Auto emitido por el pleno de la Corte Constitucional dentro de la acción de incumplimiento de sentencias y dictámenes referente al caso Laron. Quito; 2020. p. 5.
15. Segundo T, Ministerio E, No AM, Nivel P, Constitucional C, Proyecto E, et al. Informe trimestral de atención a pacientes con diagnóstico presuntivo y definitivo de síndrome de Laron – consolidado nacional, período julio – septiembre 2020. 2020;
16. Subsecretar S, Salvador E. Informe semestral de atención a pacientes con diagnóstico presuntivo y definitivo de Síndrome de Laron – consolidado nacional, período enero - junio 2022. 2022;238(2):2–5.
17. Pin SC. SÍNDROME DE LARÓN E INMUNIDAD AL CÁNCER Y LA DIABETES Resumen. 2022;4:61–75.
18. Werner, H.; Sarfstein, R.; Nagaraj, K.; Laron, Z. Laron Syndrome Research Paves the Way for New Insights in Oncological Investigation. *Cells* **2020**, *9*, 2446. <https://doi.org/10.3390/cells9112446>
19. Rosenbloom A, Guevara J, Rosenfeld R, Fielder P. The little women of Loja--growth hormone-receptor deficiency in an inbred population of southern Ecuador. *N Engl J Med*. 1990; 323(20): p. 1367–74.
20. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng CW, et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med*. 2011;3(70).
21. Lotty Ramirez, David Vinueza, Maribel jacome J viteri. ENANISMO TIPO LARON, EL SÍNDROME CON INCIDENCIA DISMINUIDA EN DIABETES Y CÁNCER: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. 2021;1:6.
22. Phanse-Gupte SR, Khadilkar V V., Khadilkar A V. Clinical features and endocrine profile of Laron syndrome in Indian children. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):863–7.
23. Guevara-Aguirre J, Guevara C, Guevara A, Gavilanes AAWD. Branding of subjects affected with genetic syndromes of severe short stature in developing countries. *BMJ Case Rep*. 2020;13(2):1–7.
24. Berg MA, Argente J, Chernausk S, Gracia R, Guevara-Aguirre J, Hopp M, et al. Diverse growth hormone receptor gene mutations in Laron syndrome. *Am J Hum Genet*. 1993;52(5):998–1005.
25. Cannarella R, Crafa A, Vignera S La, Condorelli RA, Calogero AE. Role of the gh-igf1 axis on the hypothalamus–pituitary–testicular axis function: Lessons from laron syndrome. *Endocr Connect*. 2021;10(9):1006–17.

26. Chreitah A, Hijazia K, Doya LJ. Laron syndrome in three female siblings with the development of subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in one case: First report of a Syrian family. *Oxford Med Case Reports*. 2021;2021(9):337–9.
27. Özgen it, kutlu e, cesur y, yeşil g. A case with laron syndrome. *Bezmialem sci*. 2019;7(3):251–4.
28. Savage MO, Blum WF, Ranke MB, Postel-Vinay MC, Cotterill AM, Hall K, Chatelain PG, Preece MA, Rosenfeld RG. Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Dec;77(6):1465-71. doi: 10.1210/jcem.77.6.7505286. PMID: 7505286.
29. Shovlin S, Delepine C, Swanson L, Bach S, Sahin M, Sur M, et al. Molecular Signatures of Response to Mecasermin in Children With Rett Syndrome. *Front Neurosci*. 2022;16(May):1–15.
30. Fintini D, Brufani C, Cappa M. Profile of mecasermin for the long-term treatment of growth failure in children and adolescents with severe primary IGF-1 deficiency. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(1):553–9.
31. Hussein A, Farghaly H, Askar E, Metwalley K, Saad K, Zahran A, et al. Etiological factors of short stature in children and adolescents: experience at a tertiary care hospital in Egypt. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;8(5):75–80. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85020665114&doi=10.1177%2F2042018817707464&partnerID=40&md5=9d42362309fccf5700ea87ca074ad7fd>
32. Chatterjee S, Shapiro L, Rose SJ, Mushtaq T, Clayton PE, Ten SB, et al. Phenotypic spectrum and responses to recombinant human IGF1 (rhIGF1) therapy in patients with homozygous intronic pseudoexon growth hormone receptor mutation. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):481–9.
33. Erol N, Ylldlz M, Güven A, Ylldlrlm A. Cardiac examination in children with Laron syndrome undergoing mecasermin therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2018;31(6):675–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85047060580&doi=10.1515%2Fjpem-2017-0473&partnerID=40&md5=125dd801cae44d74354bf741a39781d6>
34. Li R, Gong F, Pan H, Liang H, Miao H, Zhao Y, et al. Identification and In Vitro Functional Verification of Two Novel Mutations of GHR Gene in the Chinese Children with Laron Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021;12. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85105013892&doi=10.3389%2Ffendo.2021.605736&partnerID=40&md5=a1e568eaf402589cefd292c6937c3193>
35. Backeljauw PF, Kuntze J, Frane J, Calikoglu AS, Chernausek SD. Adult and Near-Adult Height in Patients with Severe Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency after Long-Term Therapy with Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-I. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2013;80(1):47–56.

36. Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, Kuntze J, Underwood LE. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(3):902–10.
37. Camacho-Hübner C, Rose S, Preece MA, Sleevi M, Storr HL, Miraki-Moud F, et al. Pharmacokinetic studies of recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I)/rhIGF-binding protein-3 complex administered to patients with growth hormone insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006;91(4):1246–53.
38. Weimann E. Mecasermin (Increlex). *Gynakol Prax* [Internet]. 2009;33(1):149–52.
39. Kamil G, Karolina S, Aleksandra S, Filip B, Marta P, Artur B, et al. Alterations in Stem Cell Populations in IGF-1 Deficient Pediatric Patients Subjected to Mecasermin (Increlex) Treatment. *Stem Cell Rev Reports* [Internet]. 2022;
40. 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 Feb 18;13:812568.

ANEXOS

Establecer los aspectos clínicos que componen el síndrome de Laron.

Autor, lugar, año.	Título	Tipo de estudio	Muestra de estudio	Resultados
Rosenbloom AL, et al. Estados Unidos, 1990. (17)	The Little Women of Loja — Growth Hormone– Receptor Deficiency in an Inbred Population of Southern Ecuador	Artículo original: Estudio de casos	20 pacientes	En este artículo se encontró que la estatura de los pacientes fueron de entre 10,0 y 6,7 SD, se entró también el cdo corto, las escleras de color azul, las extremidades estaban por debajo del tamaño normal. El rango de la GH esta por encima de lo normal por el contrario se evidenció que la IGF-I estaba disminuida.
Nurdan Erol, et al. Turquía, 2018. (31)	Cardiac examination in children with Laron syndrome undergoing mecasermin therapy	Reporte de casos	5 pacientes	Los autores encontraron que los pacientes tuvieron exámenes normales del sistema cardiovascular.
Supriya R, et al. India, 2014. (21)	Clinical features and endocrine profile of Laron syndrome in Indian children	Ensayo Clínico	9 pacientes	Se considera un promedio de la presentación fue desde los 2,5 años hasta los 11,5. La estatura estaba disminuida de acuerdo con la edad, además se presentaron las facies comunes de este síndrome, y se encontró que que tres pacientes tuvieron micropene.
Almontaser Hussein, et al. Egipto, 2017. (29)	Etiological factors of short stature in children and adolescents: experience at a tertiary care hospital in Egypt	Investigación original	637 pacientes	La GH estaba disminuida y tuvieron un retraso en el crecimiento, se encontró que los pacientes tenían enfermedad celiaca.
Ran Li, Fengying Gong, et al. China, 2021. (32)	Identification and In Vitro Functional Verification of Two Novel Mutations of GHR Gene in the Chinese Children with Laron Syndrome	Reportes de casos	4 pacientes	En este artículo tipo reporte de casos, los cuatro pacientes tenían variantes en el gen de la GHR, los cuales c.587A>C (p.Y196S), c.766C>T (p.Q256*), c.808A>G (p.I270V) y c.1707-1710del (p. E570Afs*30), siendo estos dos últimos mutaciones nuevas.
Sumana Chat terjee, et al. Inglaterra, 2021. (30)	Phenotypic spectrum and responses to recombinant human IGF1 (rhIGF1) therapy in patients with homozygous intronic pseudoexon growth hormone receptor mutation	Estudio Clínico	20 pacientes	Se describe que los pacientes tenían características y facies comunes de la GHI, además historial familiar de consanguinidad, los valores del IGF-I y la IGFBP3 se encontraban disminuidas.

Rossella Cannarella, et al. Reino Unido, 2021. (23)	Role of the GH-IGF1 axis on the hypothalamus–pituitary–testicular axis function: lessons from Laron syndrome	Artículo de investigación	125 pacientes	El artículo describe que la pubertad no se presentó y en otros casos se retrasó.
---	--	---------------------------	---------------	--

Describir el tratamiento con Mecasermina en pacientes con síndrome de Laron.

Autor, lugar, año.	Título	Tipo de estudio	Muestra de estudio	Resultados
Philippe F. Backeljauw, et al. Estados Unidos, 2013. (33)	Adult and Near-Adult Height in Patients with Severe Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency after Long-Term Therapy with Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-I	Ensayo Clínico	21 pacientes	El artículo describe que el tratamiento puede durar hasta 10 años.
Peter Bang, et al. Inglaterra, 2021. (6)	Effectiveness and safety of rhIGF1 therapy in patients with or without Laron syndrome	Estudio observacional	138 pacientes	El efecto adverso más frecuente fue la hipoglucemia.
Hiya Boro, et al. India, 2021. (10)	Laron syndrome: An experience of treatment of two cases	Informes de casos	2 pacientes	En este artículo de reporte de casos, el tratamiento de elección fue la rhIGF-1.
Ipsen Biopharmaceuticals. Canadá, 2022.	Mecasermin (Increlex)	Revisión de reembolso	92 pacientes	En el estudio de los 92 pacientes, se describe que al menos recibieron una dosis de mecasermina, y que la duración del tratamiento con este medicamento fue de 1 año.
Cecilia Camacho-Hubner, et al. Estados Unidos, 2005. (35)	Pharmacokinetic Studies of Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor I (rhIGF-I)/rhIGF-Binding Protein-3 Complex Administered to Patients with Growth Hormone Insensitivity Syndrome	Estudio Clínico	4 pacientes	Los niveles de la IGF-1 alcanzaron niveles máximos en respuesta al tratamiento con dosis bajas. La vida media fue de 214 horas y las mediciones de la glicemia fueron normales.
Steven D Chernausek et al. Estados Unidos,	Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor	Ensayo Clínico controlado	76 pacientes	El efecto adverso que se presentó con regularidad fue la hipoglucemia, siguiente a este la lipohipertrofia amigdalina.

2007. (34)	(IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity			
---------------	--	--	--	--

Identificar la eficacia de la Mecasermina en pacientes con Síndrome de Laron.

Autor, lugar, año.	Título	Tipo de estudio	Muestra de estudio	Resultados
Philippe F. Backeljauw, et al. Estados Unidos, 2013. (33)	Adult and Near-Adult Height in Patients with Severe Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency after Long-Term Therapy with Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-I	Ensayo Clínico	21 pacientes	En este artículo los autores describen que la altura aumento de 7,4 cm por año durante el primer año de tratamiento con el medicamento. Y al final del mismo se encontró que los pacientes crecieron 13,4 cm más de lo que se suponía.
Grubczak Kamil, et al. Polonia. 2022. (37)	Alterations in Stem Cell Populations in IGF-1 Deficient Pediatric Patients Subjected to Mecasermin (Increlex) Treatment	Ensayo Clínico	36 pacientes	Los pacientes presentaron niveles en rango aumentados de la VSEL y HSS. Se destaca que la rhIGF-1 va a tener efectos positivos en el crecimiento logrando que la misma sea normal.
Sumana Chatterjee, et al. Inglaterra, 2021. (30)	Phenotypic spectrum and responses to recombinant human IGF1 (rhIGF1) therapy in patients with homozygous intronic pseudoexon growth hormone receptor mutation	Estudio Clínico	20 pacientes	El promedio de crecimiento fue en aumento hasta llegar los 7,4 cm por año durante el primer año con el tratamiento.
Steven D Chernausek et al. Estados Unidos, 2007. (34)	Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity	Ensayo Clínico controlado	76 pacientes	Se describe que la estatura aumento 8 cm por año en respuesta al tratamiento, aunque esto fue de acuerdo con la dosis administrada.
Rossella Cannarella, et al. Reino Unido, 2021. (23)	Role of the GH-IGF1 axis on the hypothalamus-pituitary-testicular axis function: lessons	Artículo de investigación	125 pacientes	Loa pacientes presentaron que con el tratamiento, se aumento los rangos de la gonadotropina y la testosterona.

	from Laron			
	syndrome			