

Статья поступила в редакцию 6.08.2022 г.

Юнкина Я.В., Алексеева А.Д., Поленчик Г.А., Жданова Н.А.
Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева,
г. Кемерово, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ЛАРОНА У ТРЕХ СИБСОВ

Синдром Ларона (карликовость Ларона) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, причиной которого являются дефекты гена рецептора соматотропного гормона (ген GHR), приводящие к нечувствительности периферических тканей к гормону роста. К типичным проявлениям относятся низкий рост, «кукольное лицо», избыточный вес. В настоящее время во всем мире число больных составляет около 350. В данной статье описан случай синдрома Ларона у трех детей из одной семьи.

Ключевые слова: синдром Ларона; низкорослость; гормон роста; инсулиноподобный фактор роста-1

Junkina Ya.V., Alexeeva A.D., Polenichik G.A., Zhdanova N.A.

Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

A CLINICAL CASE OF LARON SYNDROME IN THREE SIBLINGS

Laron syndrome (Laron dwarfism) is a rare genetic disease with an autosomal recessive type of inheritance caused by defects in the somatotrophic hormone receptor gene (GHR gene), leading to insensitivity of peripheral tissues to growth hormone. Typical manifestations include low height, "doll face", overweight. Currently, the number of patients worldwide is about 350. This article describes a case of Laron syndrome in three children from the same family.

Key words: Laron syndrome; stunting; growth hormone; insulin-like growth factor-1

Синдром Ларона (карликовость Ларона) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся низким ростом, причиной которого являются дефекты гена рецептора соматотропного гормона (ген GHR), приводящие к нечувствительности периферических тканей к гормону роста [1, 2, 3, 11].

Нечувствительность к действию гормона роста впервые описана израильским учёным Цви Лароном и соавторами в 1966 году на основе наблюдений, собранных с 1958 года.

В 1968 г. исследователи из Израиля сообщили о 20 больных с высокой степенью родства, наследовавших заболевание по аутосомно-рецессивному типу. Это заболевание встречалось только у евреев, проживающих на Ближнем Востоке. На XIII Международном симпозиуме по проблемам роста, в Гааге, 1992 г. опубликовано клиническое наблюдение «Генетический гипофизарный нанизм с высокой концентрацией в крови ГР – скрывается ли под этим заглавием новое врожденное нарушение метаболизма?», где описано трое детей-сибсов с гипогликемией и другими клиническими и лабораторными признаками недостаточности ГР, но с очень высокой концентрацией иммунореактивного ГР в сыворотке крови. Эти дети были йеменитскими евреями, дедушка и бабушка которых являлись двоюродными братом и сестрой.

Ген GHR (growth hormone receptor) располагается на коротком плече пятой хромосомы (5p13-p12) и отвечает за строение клеточных рецепторов к гормону роста. Взаимодействие этих рецепторов с соматотропным гормоном в норме приводит к тому, что ткани (главным образом клетки печени) секретируют инсулиноподобный фактор роста-1, и именно он обуславливает большинство эффектов СТГ в тканях [11]. В настоящее время описано более 70 мутаций этого гена [7]. Подавляющее число молекулярных дефектов GHR затрагивает внеклеточный домен рецептора и ассоциировано с выраженной внеклеточной резистентностью к СТГ. Такие мутации приводят к значительной или полной потере связывания СТГ рецептором, в последующем – практически полной утрате СТГ-индуцированного эффекта [4].

К типичным проявлениям относятся:

- нормальный рост и вес у детей при рождении и прогрессирующая задержка роста с первого года жизни;
- склонность к гипогликемиям в раннем детстве;
- врожденные пороки развития: стеноз аорты, дегенерация головки бедренной кости, нистагм, катаракта, укорочение фаланг пальцев;
- фенотипические особенности: «кукольное» лицо, выступающий лоб, запавшая переносица и

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2022-4-96-101



CEYDRA

Юнкина Я.В., Алексеева А.Д., Поленчик Г.А., Жданова Н.А. Клинический случай синдрома ларона у трех сибсов // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №4(91). С. 96-101.



голубые склеры, недоразвитие нижней челюсти, тонкие и ломкие волосы, короткие конечности (руки и ноги);

- избыточный вес;
- гиперлипидемия (развивается прогрессивно до выраженной степени);
- относительная гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, в ряде случаев НТГ, вплоть до развития СД;
- отставание костного возраста на 1-2 года от паспортного;
- мышечная гипотония, низкая переносимость физических нагрузок;
- половое развитие задержано, происходит спонтанно, пациенты фертильны;
- интеллект сохранён;
- конечный рост: у мужчин – 119-142 см, у женщин – 108-136 см, что составляет -4...-10 SDS [2-4].

Лабораторно определяется высокий уровень СТГ и низкий ИФР-1. Для диагностики синдрома Ларона используется ИФР-1-стимулирующий тест. Этот тест заключается в введении генно-инженерного СТГ (0,033 мг/кг/сут подкожно в течение 4 дней) и определении уровней ИФР-1 и ИФР-СБЗ до первой инъекции СТГ и через день после окончания пробы. У детей с синдромом Ларона отсутствует повышение уровней ИФР-1 и ИФР-связывающего белка 3 на фоне стимуляции, в отличие от пациентов с гипопизарным низом [1, 7].

Лечение больных с синдромом Ларона ГР не эффективно. В Европе и США применяется лечение рекомбинантным ИФР-1 [1]. На территории РФ данный препарат не зарегистрирован.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Первая дочь в семье М. (фото 1), впервые поступила в педиатрическое отделение ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева в возрасте 3 лет по поводу выраженной низкорослости.

Из анамнеза жизни известно, что семья азербайджанской национальности, девочка от 1 беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии, срочных родов. При рождении имела нормальные весо-ростовые показатели – рост 49 см, вес 3200 г, индекс Тура – 65. Оценка по Апгар 7/8 баллов. Грудное вскармливание до 1 года. Из перенесенных заболеваний – редкие эпизоды ОРВИ, кишечная инфекция. В возрасте 2,5 месяцев получала кратковременно терапию левотироксином без значимого ростового эффекта (заподозрен гипотиреоз, который не подтвердился лабораторно).

С первого года жизни отмечались прогрессирующая задержка роста, избыточный вес при сниженном аппетите, нормальные темпы психо-речевого развития.

Наследственный анамнез: Семья азербайджанской национальности, родители являются троюродными братом и сестрой, а прадеды – родными братьями.

Сестра младшая 8,5 лет и брат 2,3 лет также имеют выраженную низкорослость.

На момент поступления в нашу клинику старшая девочка: рост 72 см, вес 10 кг, SDS роста – 6,3.

Клинически обращает на себя внимание наличие фенотипических особенностей: пропорциональная низкорослость, избыточный вес, «кукольное» лицо, выступающий лоб, запавшая переносица, голубые склеры, короткая шея, редкие тонкие волосы, высокий голос. Уровень интеллектуального развития высокий (знает два языка, рассказывает много стихов, поет песни, интересуется книгами, знает много сказочных героев).

При обследовании: «Костный возраст» соответствует паспортному, женский кариотип (46XX), отсутствие гормональных нарушений функции щитовидной железы. Базальный уровень соматотропного гормона – 80,1 мМЕ/мл (более чем в 15 раз выше нормы), что позволило исключить гипопитуитаризм с дефицитом гормона роста. Однако базальный уровень ИФР-1 был резко снижен (менее 25 нг/мл при норме 118-448 нг/мл), что позволило предположить диагноз синдром Ларона.

В дальнейшем девочка продолжает наблюдаться в нашей клинике. Ростовая динамика значительно отстает от возрастной (табл. 1). В возрасте 11 лет отсутствуют признаки полового развития.

По данным обследования в марте 2022 г в возрасте 11,5 лет:

- рост 103 см (sds роста = -6,74), вес 25 кг, ИМТ 23,6 кг\м²(sds ИМТ 1,8),
- «Костный возраст» соответствует 8,5-9 годам,
- СТГ = 34,2 нг/мл (норма 0,14-11,2 нг/мл),
- ИФР-1 = < 15 нг/мл (норма 118-448 нг/мл).

Гормональных нарушений функции щитовидной железы, надпочечников, яичников нет.

Фото 1
Пациентка М., 11 лет
Photo 1
Patient M., 11 years old



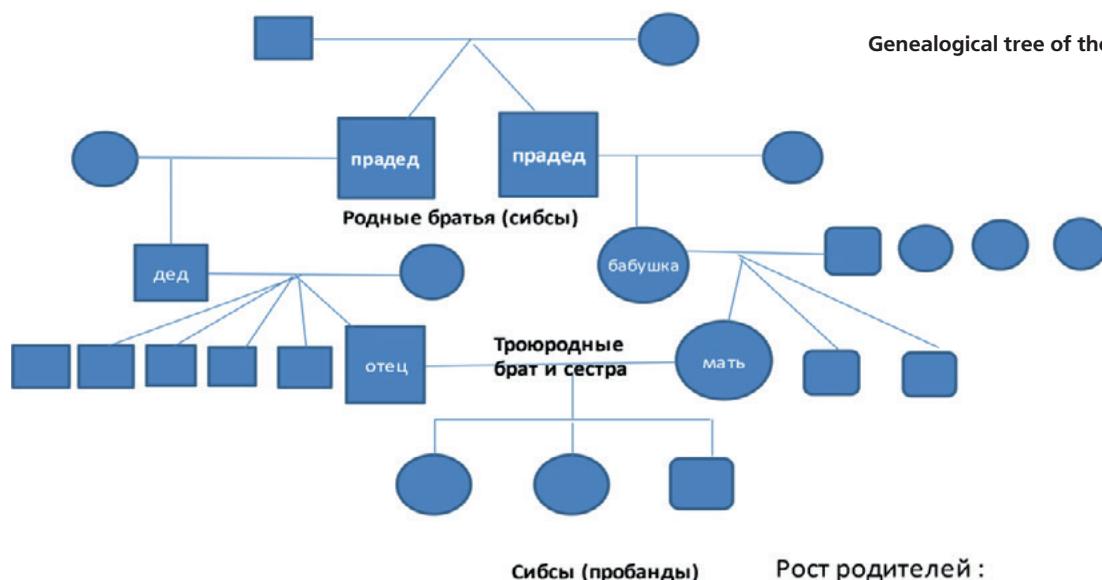


Рисунок
Генеалогическое древо семьи
Figure
Genealogical tree of the family

Таблица 1
Динамика физического развития ребенка
Table 1
The dynamics of the physical development of the child

Возраст	Рост, см	SDS роста	Вес, кг	ИМТ, кг/м.кв.	SDS ИМТ
2 месяца	53	- 2,05	5,1	18,2	1,5
6 месяцев	56,5	- 4,66	7,3	22,9	3,29
2 года	66	- 5,55			
3 года	70	- 6,3	10	18,4	1,97
6 лет	79	- 7,9	11	17,6	1,3
8,5 лет	87	- 8,1	14,8	19,6	1,54
10 лет	93	- 7,8	16,7	19,3	1,09
11,5 лет	103	- 6,74	25	23,6	1,82

Размеры внутренних гениталий соответствуют допубертатному возрасту.

МРТ ГМ – МР-признаки очагов резидуального характера. МР-признаков патологических изменений со стороны гипофиза не выявлено.

Биохимический анализ крови – выявлена дислипидемия за счет гиперхолестеринемии, хол-ЛПНП (ОХ = 5,9 ммоль/л, ТГ = 0,78 ммоль/л, ЛПВП = 1,31 ммоль/л, ЛПНП = 4,24); признаки стеатогепатоза; нарушений углеводного обмена нет; НВА1с 5,1 %.

Особенности развития второго ребенка в семье (фото 2)

При рождении вес 3750 г, длина – 47 см, 7/8 баллов по Апгар, СДР, гипогликемии не было. Психомоторное развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: ИМВП, дислипидемия, вторичный холестаза. Структурная фокальная эпилепсия на почве глиозно-атрофических изменений коры левой теменно-затылочной области, единичные брахиоцефальные моторные приступы с парезом Тогда спра-

ва, без интеллектуальных нарушений. Учится в школе, успешно. Отмечается задержка роста девочки с 3-х месяцев жизни с нарастанием SDS по годам.

Третий ребенок в семье – мальчик 2,5 лет (фото 3)

На момент госпитализации: рост 68,5 см, вес 8,4 кг ИМТ – 17,8 кг/м², SDS роста = - 6,9.

Данные анамнеза жизни и развития: родился от 3 беременности, протекавшей на фоне ХГП, ФПН, анемии, УПР в 28 недель и 32 недели, при рождении длина тела 53 см; масса – 4550 г. Оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. Умеренная асфиксия при рождении. Грудное вскармливание до настоящего времени. Нервно-психическое развитие без отставания. Перенесенные заболевания: пневмония в 2 года.

Особенности фенотипа подобны другим детям семьи: выраженная низкорослость, гидроцефальная форма черепа с высоким нависающим лбом, седловидная форма носа с недоразвитием переносицы,

Фото 2
Пациентка К, 8 лет
Photo 2
Patient K, 8 years old



Фото 3
Пациент Б., 2 года
Photo 3
Patient B., 2 years old



Таблица 2
Данные лабораторных и гормональных исследований
Table 2
Data from laboratory and hormonal studies

	При рождении	3,5 мес	1г 3 мес	4 года	7 лет	8,3 лет (2022 г)
Рост, см	47	53	62	73	92	94
Sds роста		- 3,3	- 5,3	- 6,4	- 4,9	- 5,7
Вес, кг	3,750	5,8	6,900	9,0	15	15
ИМТ, кг/м ²	17,0	18,0	18,0	17,4	17,6	17,0
КВ, годы				2,5-3,0	6-6,5	7
ИФР1, нг/мл				61,9 (56,9-277)	< 15 (56,9-277)	19,3
СТГ, нг/мл				94,1 (0,16-2,4)	29,9 (0,16-5,4)	

короткая шея, большие ушные раковины, мелкие кисти и стопы, плоскостопие, снижение тургора мягких тканей. Крипторхизм 2-х сторонний.

Лабораторно выявлена гипогликемия 1,8-2,5 ммоль/л.

Гормоны крови: СТГ = 28,6 нг/мл (норма 0,43-2,4); ИФР-1 < 15 нг/мл (норма 118-448); Кортизол = 474 нмоль/л (норма 101,2-535,7); ТТГ = 2,73 мкМЕ/мл (норма 0,47-3,14); Т4св = 11,6 пмоль/л (норма 10,8-16,4); Пролактин = 660 мкМЕ/л (норма 105-540).

«Костный возраст» 1,5-1,8 лет.

Краниография в 2-х проекциях: Турецкое седло не изменено. Гидроцефальные изменения черепа.

По внутренним органам без патологии.

С целью дифференциальной диагностики и подтверждения синдрома Ларона всем трем детям был проведен ИФР-I-стимулирующий тест с введением

экзогенного гормона роста (табл. 3). Отсутствие роста ИФР-1 подтверждает рецепторную нечувствительность тканей к ГР и доказывает неэффективность лечения рГР у пациентов с данной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай представлен как пример редкой наследственной формы нанизма у sibсов в одной семье, где выявлена близкородственная связь родителей детей. Клинические особенности фенотипа и выраженная задержка роста у детей напоминают низкорослость при гипопитуитаризме, однако высокий уровень базального СТГ на фоне низкого ИФР1 позволяет подтвердить диагноз Синдрома Ларона.

Терапия в настоящее время в России не разработана.

Таблица 3
ИФР1 стимуляционный тест (4-х дневная проба с СТГ 0,033 мг/кг п/к)

Table 3
IGF1 stimulation test (4-day trial with STH 0.033 mg/kg s.c.)

	Пациент М	Пациент К	Пациент Б
Базальный ИФР1 (Реф знач)	< 15,0 нг/мл (118-448)	19,3 нг/мл (40,1-255)	<15 нг/мл (<129),
Стимуляционный ИФР1	20,8 нг/мл (118-448)	18,2 нг/мл (56,9-277)	<15 нг/мл

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Фото 4

Фото пациентки М. с ровесницей. Слева: здоровая девочка 10 лет, 140 см. Справа: пациентка М. с синдромом Ларона, возраст 10 лет, рост 93 см.

Photo 4

Photo of patient M. with a peer. Left: healthy girl, 10 years old, 140 cm. Right: patient M. with Laron syndrome, age 10, height 93 cm.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Peterkova VA. Pituitary dwarfism: diagnosis and treatment. *Journal «Pediatria»* named after G.N. Speransky. 2009; 87(2): 104-110 s. Russian (Петеркова В.А. Гипофизарная карликовость: диагностика и лечение //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 87, № 2. С. 104-110.)
2. Pediatric endocrinology. Atlas /ed. II Dedov, VA Peterkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 256 p. Russian (Детская эндокринология. Атлас /под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 256 с.)
3. Diagnosis and treatment of endocrine diseases in children and adolescents: textbook /ed. NP Shabalov. M.: MEDpress-inform, 2017. 416 p. Russian (Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: учебное пособие /под ред. Н.П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 416 с.)
4. Handbook of pediatric endocrinologist /II Dedov, VA Peterkova. M.: Litterra, 2014. 496 p. Russian (Справочник детского эндокринолога /под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Литтерра, 2014. 496 с.)
5. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases /ed. by II Dedov, VA Peterkova. M.: Praktika, 2014. 442 p. Russian (Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями /под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика. 2014. 442 с.)
6. Ismailov SI, Urmanova YuM, et al. On the issue of factors affecting the normal growth and development of children in the postnatal period. *International Endocrinological Journal* 2011; 6(38): 83-88. Russian (Исмаилов С.И., Урманова Ю.М. и др., К вопросу о факторах, влияющих на нормальный рост и развитие детей в постнатальном периоде // Международный эндокринологический журнал. 2011. № 6(38). С. 83-88.)
7. Vorontsova MV, Pankratova MS. Molecular genetic studies in idiopathic stunting. *Problems of endocrinology*. 2012; 1: 45-53. Russian (Воронцова М.В., Панкратова М.С. Молекулярно-генетические исследования при идиопатической низкорослости //Проблемы эндокринологии. 2012. № 1. С. 45-53.)
8. Nikitina IL, Skorodok YuL. Diagnosis and treatment of stunting in the practice of pediatrician and endocrinologist. New clinical guidelines. *Attending Physician*. 2017; 6: 27. Russian (Никитина И.Л., Скородок Ю.Л. Диагностика и лечение

- низкорослости в практике педиатра и эндокринолога. Новые клинические рекомендации //Лечащий врач. 2017. № 6. С. 27.)
9. Nikitina IL, Skorodok YuL. Diagnosis and treatment of stunting in the practice of pediatrician and endocrinologist. New clinical guidelines. *Attending Physician*. 2017; 7: 48. Russian (Никитина И.Л., Скородок Ю.Л. Диагностика и лечение низкорослости в практике педиатра и эндокринолога. Новые клинические рекомендации //Лечащий врач. 2017. № 7. С. 48.)
 10. Otto NY, Bezrukova DA, Dzhumagaziev AA, Bogdanyants MV, Petrova NV. Clinical cases of growth retardation in children and adolescents of the Astrakhan region. *Vestnik VolgSMU*. 2021; 1(77): 144-149. Russian (Отто Н.Ю., Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Богданьянц М.В., Петрова Н.В. Клинические случаи задержки роста у детей и подростков Астраханской области //Вестник ВолгГМУ. 2021. № 1(77). С. 144-149.)
 11. Fedyainova IK. Laron syndrome: different aspects of insulin-like growth factor-1 deficiency. *Natural resources of the Earth and environmental protection*. 2022; 3(1): 34-38. Russian (Федяинова И.К. Синдром Ларона: различные аспекты дефицита инсулиноподобного фактора роста-1 //Природные ресурсы Земли и охрана окружающей среды. 2022. Т. 3, № 1. С. 34-38.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ПОЛЕНЧИК Галина Андреевна

650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева

Тел: 8 (3842) 39-63-96 E-mail: galina-miheeva91@rambler.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

ЮНКИНА Яна Вячеславна, канд. мед. наук, зав. педиатрическим специализированным отделением, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: okbunkina@yandex.ru

YUNKINA Yana Vyacheslavna, candidate of medical sciences, head of pediatric specialized department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: okbunkina@yandex.ru

АЛЕКСЕЕВА Алла Дмитриевна, детский эндокринолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: diabet_centre@mail.ru

ALEKSEEVA Alla Dmitrievna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: diabet_centre@mail.ru

ПОЛЕНЧИК Галина Андреевна, детский эндокринолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: galina-miheeva91@rambler.ru

POLENCHIK Galina Andreevna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: galina-miheeva91@rambler.ru

ЖДАНОВА Наталья Александровна, детский эндокринолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: skynsic1@mail.ru

ZHDANOVA Natalya Aleksandrovna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: skynsic1@mail.ru