

# GH-okänslighetssyndrom (GHIS): en (kort) översikt

SFPED:s höstmöte 13-14 november 2025

Anders Tidblad  
Sektionen för barnendokrinologi, barndiabetes och medfödda metabola sjukdomar  
Astrid Lindgrens Barnsjukhus  
Karolinska Universitetssjukhuset



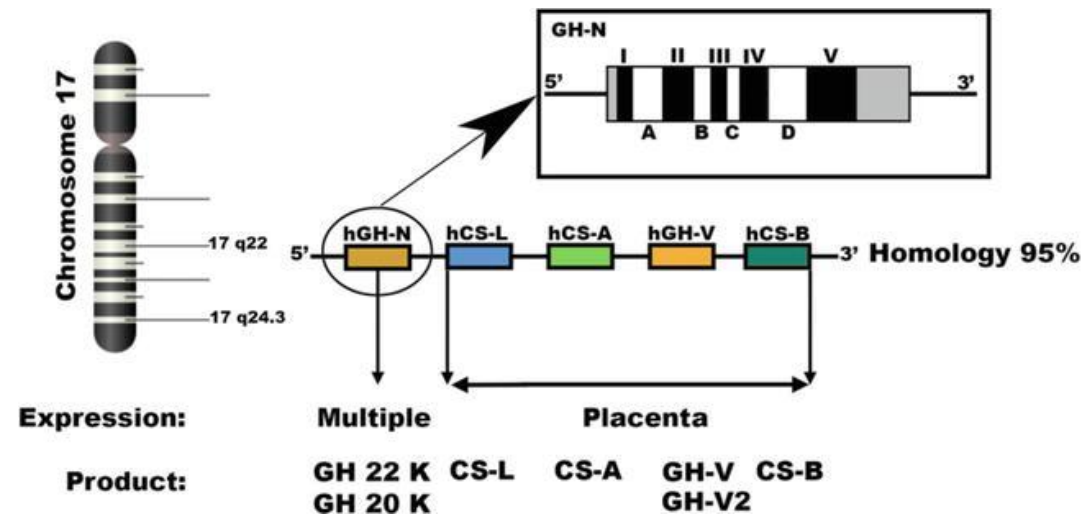
**Karolinska  
Institutet**

**KAROLINSKA**  
UNIVERSITETSSJUKHUSET

# Innehåll

- Kort introduktion till GH-signalering
- Nivådiagnostik vid olika typer av GH-okänslighetssyndrom
- Fallbeskrivning (Lena Wallensteen)

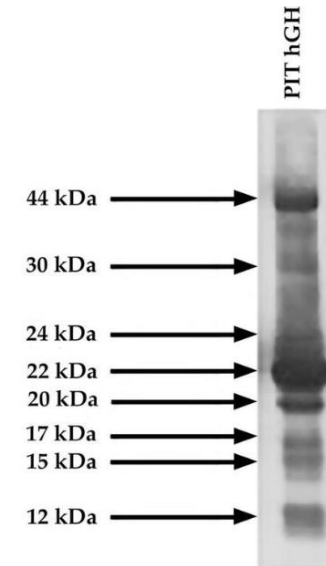
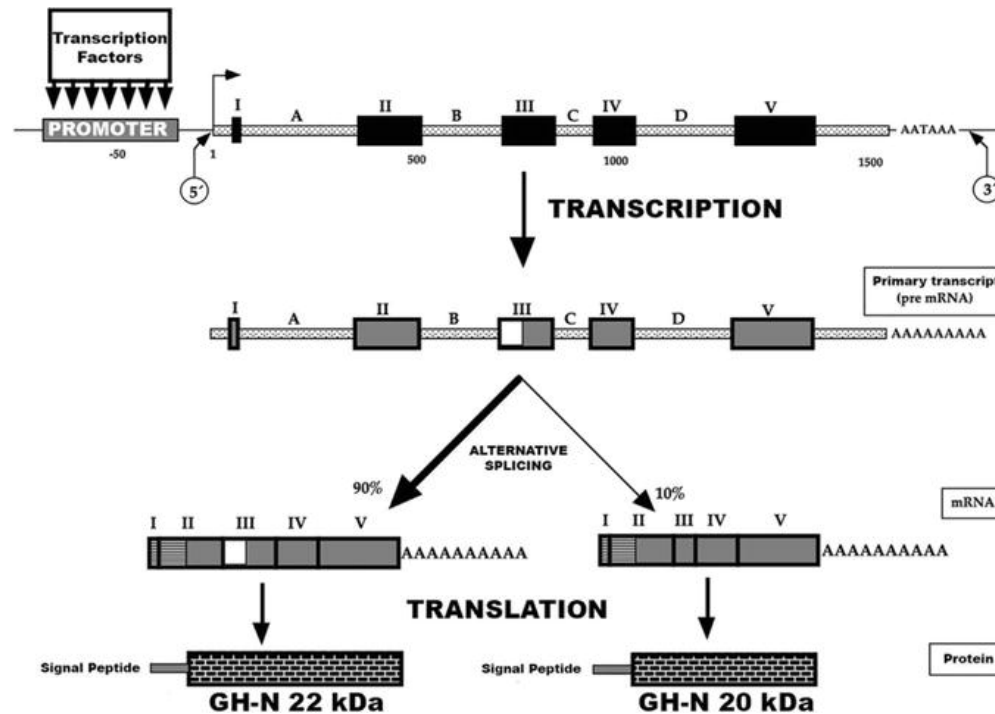
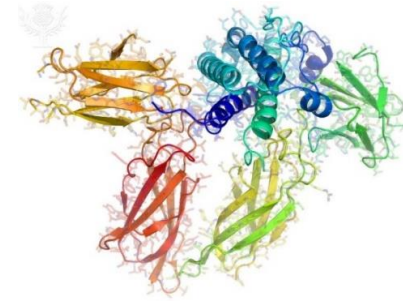
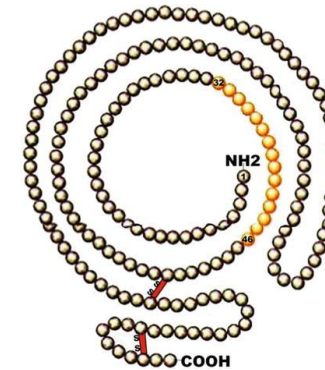
- Tillväxthormon (GH) kodas av genen *GH1*, ingår i ett kluster av 5 gener kopplade till tillväxt på kromosom 17:s långa arm (17q22-24)



- En variant form av GH (hGH-V) kodas av *GH2* och uttrycks tillsammans med övriga gener i klustret endast i placenta

# GH:s biokemiska struktur

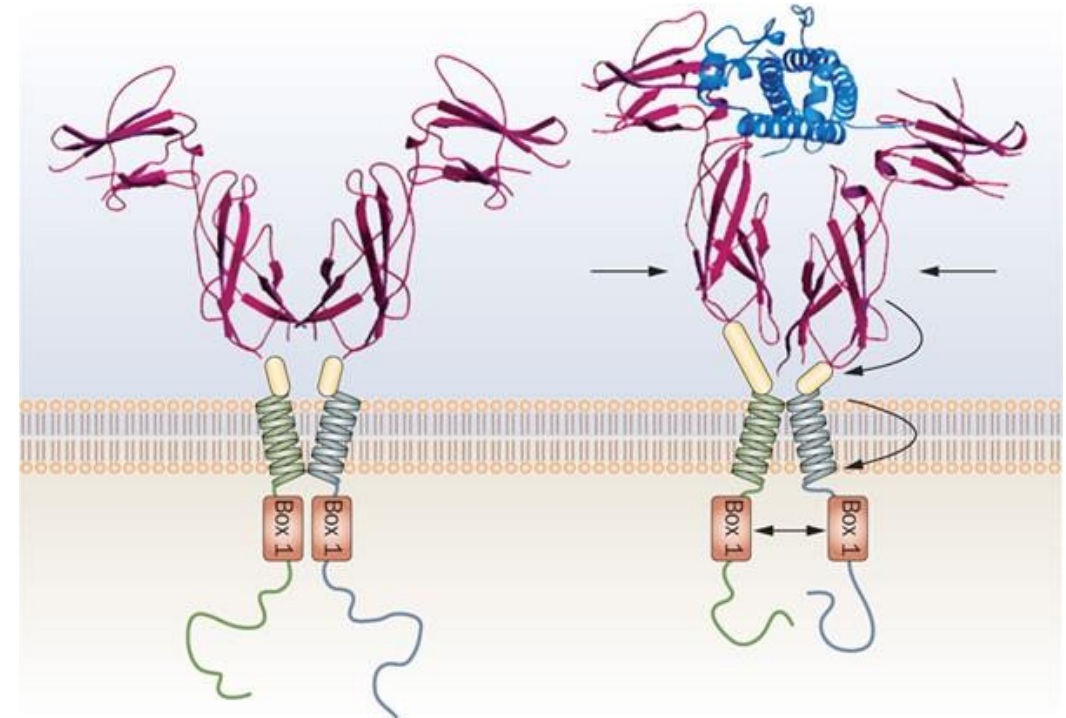
- 191 aminosyror i en lång kedja (4  $\alpha$ -helixar, hydrofob kärna och två disulfidbindningar)
- Molekylär vikt (huvudform): 22 kDa
- Andra isoformer finns, t ex 20 kDa via alternativ mRNA-splicing
- 90% av allt cirkulerande GH utgörs av 22 kDa-varianten



Devesa J, Devesa P. Growth Hormone Gene Family and Its Evolution. Growth Hormone - Impact and Insights in Human Beings. IntechOpen; 2023

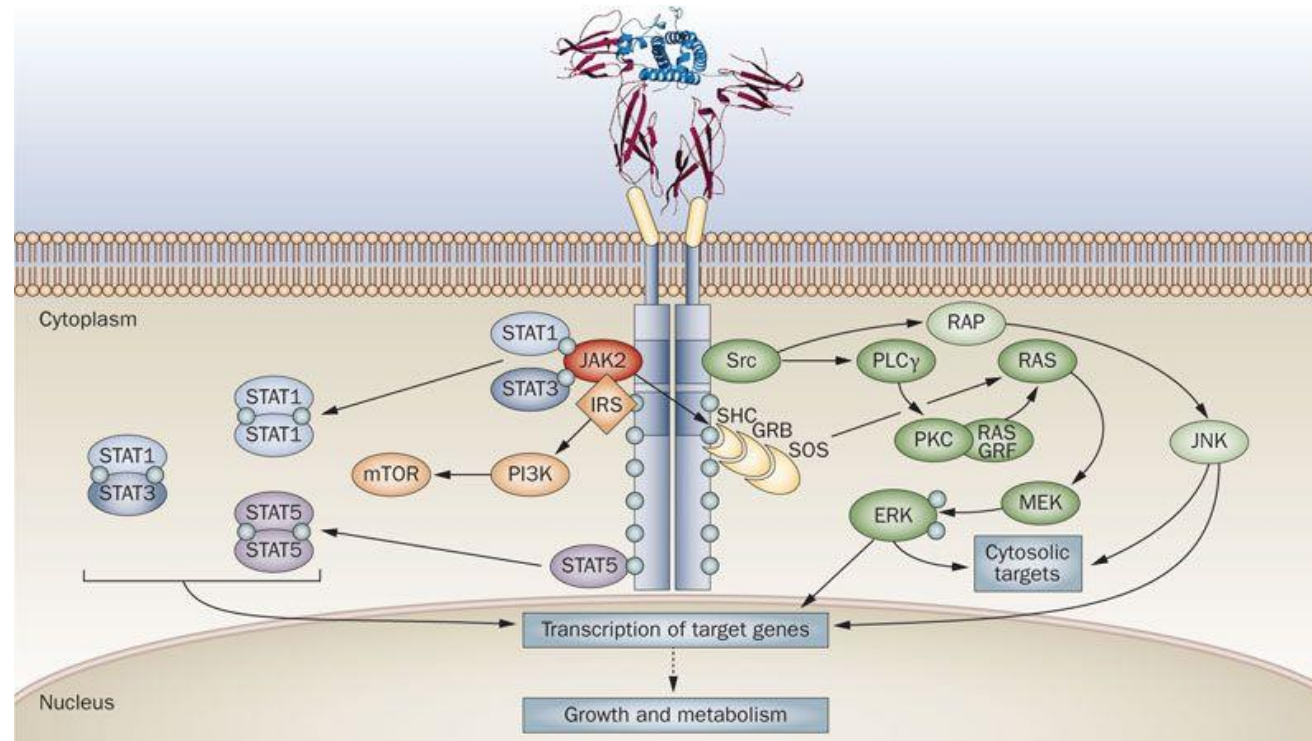
# GH-receptorn (GHR)

- GH-receptorn (GHR) beskrevs första gången 1987 och kodas av *GHR*-genen på kromosom 5 (p13.1-p12)
- Består av 620 aminosyror (246 extracellulärt, 24 transmembrant, 350 intracellulärt)
- GH-binding protein (GHBP) upptäcktes 1986 och visade sig vara identiskt med den extracellulära delen av GHR
- Bindningen av GH till GHBP förlänger GH:s halveringstid i cirkulationen



GH (blått i figuren) binder till en dimer av GHR och orsakar därmed en rotation samt exponerar intracellulärt Janus Kinas 2 (JAK2) aktiva domän -> triggas intracellulär fosforyleringskaskad och aktivering av transkriptionsfaktorer som följd

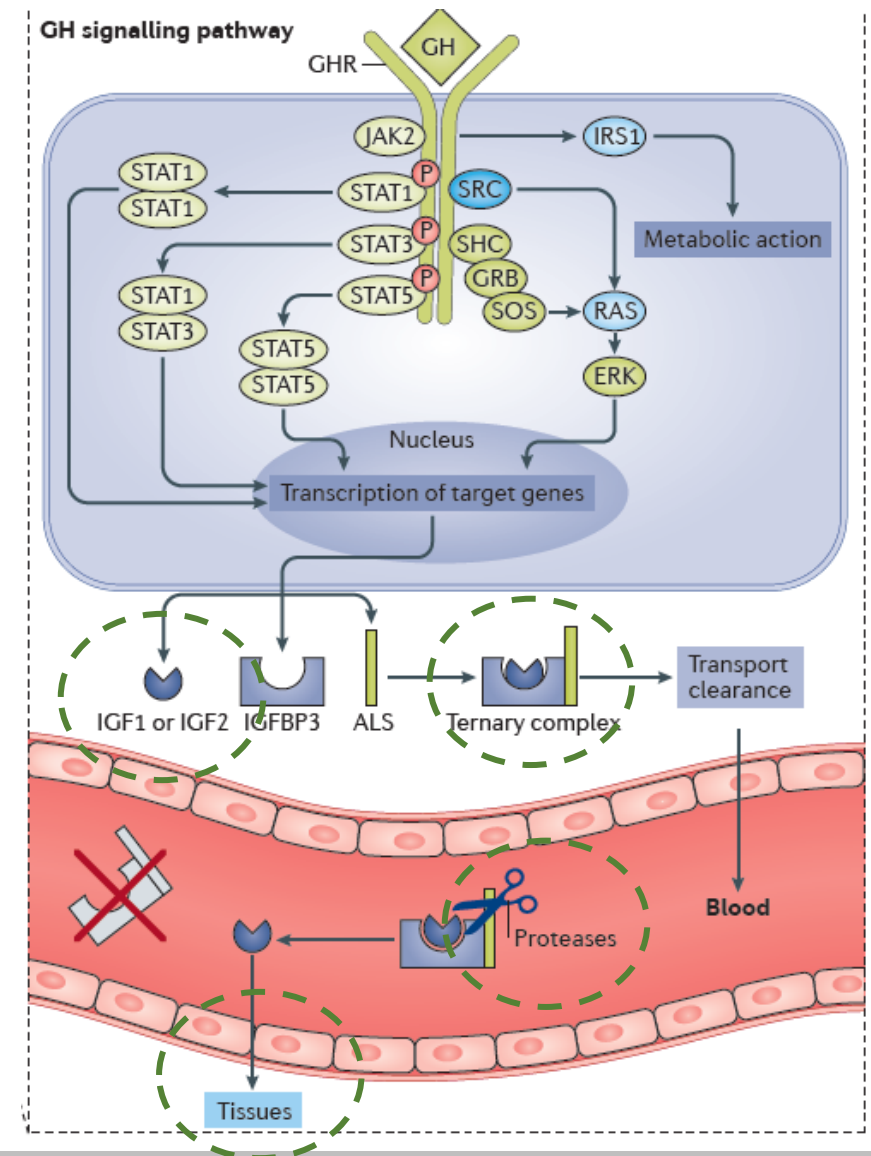
# GH-receptorn och intracellulär signalering



- Viktigaste intracellulära signaleringsvägarna: JAK-STAT (ffa STAT5b), IRS-PI3K-mTOR, RAS-MEK-ERK
- Transkriptionsfaktorer för gener kopplade till cellproliferation, cellöverlevnad, tillväxt och metabolism

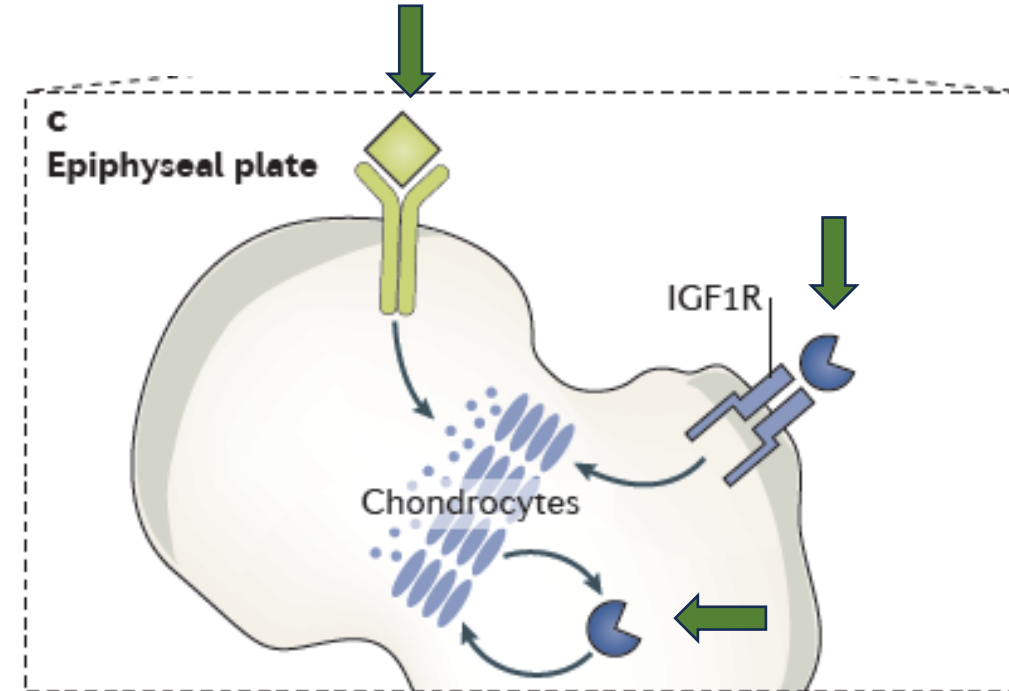
# GH-signalering (GH/IGF-1-axeln)

- Aktivering av GH-receptorn leder till ökat genuttryck av viktiga tillväxtfaktorer som t ex IGF-1 eller IGF-2
- Dessa bildar sedan ett komplex (ternary complex) i cirkulationen med IGFBP3 och ALS (Acid Label Subunit)
- Komplexet klyvs sedan av proteaser för att frigöra cirkulerande IGF-1 ute i vävnaden
- Ett viktigt enzym för att göra IGF-1 tillgängligt i ute vävnaden är pappalysin-2 (pregnancy-associated plasma protein A2 = **PAPP-A2**) som genom att klyva komplexet gör att IGF-1 kan ta sig igenom kapillärernas endotel



# GH/IGF-1:s effekt på målorgan

- Påverkan på målorgan (t ex skelettet) sker **endokrint** av cirkulerande GH och IGF-1
- Men effekten sker också genom lokal produktion av IGF-1 i målorganets celler (t ex kondrocyter) som påverkar cellen själv (**autokrin**) och omringliggande celler (**parakrin**)
- GH:s effekt kan m a o ske både **direkt** genom GHR på målcell men också **indirekt** genom systemiskt el lokalt producerat IGF-1.
- Via vävnadsspecifika knockout-djurmodeller kan man ytterligare öka förståelsen för GH resp IGF-1:s effekt i olika målorgan (och fenotypen vid olika GH-okänslighetssyndrom).



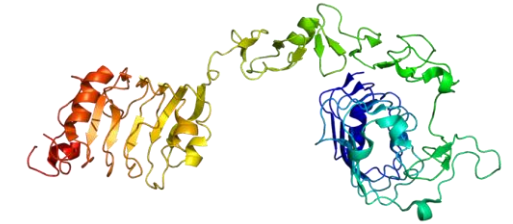
<b>Whole Brain</b> ↑ body weight and length ↑ lean mass ↑ hypothalamic GHR expression ↑ weight loss under food deprivation	<b>LepR-Neurons</b> ↓ glucose homeostasis ↓ hepatic gluconeogenesis
<b>AgRP-Neurons</b> ↓ weight loss under food restriction ↓ blood glucose under food restriction ↓ energy conservation under food restriction	<b>Liver</b> ↑ GH ↑ IGF-1 ↓ body length & weight after 5 months of age ↓ % body fat after 5 months of age ↑ fasting blood glucose & insulin ↓ glucose tolerance & insulin sensitivity ↑ liver triglyceride & fibrosis ↑ inflammation ↓ bone density No change in lifespan
<b>Heart</b> ↓ lean mass ↓ fat mass ↓ glucose tolerance & insulin sensitivity at 12.5 months	<b>β-cell</b> ↓ insulin response on HFD ↑ blood glucose on HFD ↓ β-cell mass on HFD
<b>Intestine</b> ↓ large intestine length & fat absorption ↓ glucose tolerance & insulin sensitivity ↑ occludin expression ↓ fecal albumin	<b>Bone</b> ↓ lumbar & cross-sectional area ↓ bone formation & mineral apposition rate ↓ osteoblast hormone levels
<b>Adipose</b> ↑ fat mass ↑ adipocyte size (largest effect in subQ depot) ↓ markers of fibrosis (subQ but not perigonadal depot) ↓ insulin ↑ insulin sensitivity ↓ adiponectin ↑ IGF1P-5, -1, -6 & leptin	<b>Skeletal muscle</b> ↓ glucose homeostasis ↓ insulin sensitivity ↓ muscle fiber cross-sectional area ↓ adiponectin & free fatty acids ↑ oxygen consumption & energy expenditures ↑ lifespan
<b>Macrophage</b> ↓ proadipocyte differentiation ↓ insulin sensitivity on HFD ↓ adipocyte & epididymal fat depot size on HFD ↓ proinflammatory cytokine & osteopontin expression	<b>Adult</b> ↓ body weight, size & lean mass ↓ GH, IGF1P-1, IGF1P-2 & IGF1P-6 ↓ IGF-1 & IGF1P-3 ↓ glucose tolerance ↓ insulin sensitivity ↑ lifespan
<b>HSC</b> ↓ platelet number (minimal effect)	

Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present and future. Nat Rev Endocrinol. 2018 May;14(5):285-300

List EO, et al. New insights of growth hormone (GH) actions from tissue-specific GH receptor knockouts in mice. Arch Endocrinol Metab. 2019 Nov-Dec;63(6):557-567.

# IGF-1 och IGF-2

- Protein bestående av 70 resp 67 aminosyror med central roll för pre- och postnatal tillväxt, cellöverlevnad/-reparation samt metabolism
- Högt konserverade genom evolutionen, t o m identiskt hos många arter (t ex ekorre, människa, hund, gris, ko)
- Ca 75% av cirkulerande IGF-1 produceras av levern men i princip alla vävnader kan producera IGF-1 lokalt
- IGF-2 har ffa betydelse för prenatal tillväxt och genetisk/epigenetisk påverkan kan ses i vissa syndrom:
  - Silver-Russell: hypometylering av ICR1 [11p15.5] -> **underuttryck** av *IGF2*
  - Beckwith-Wiedemann: gen/epigen störning av ICR1/2 [11p15.5] -> **överuttryck** av *IGF2*
- Både IGF-1/-2 binder till IGF1R som har stor strukturell likhet med insulinreceptorn

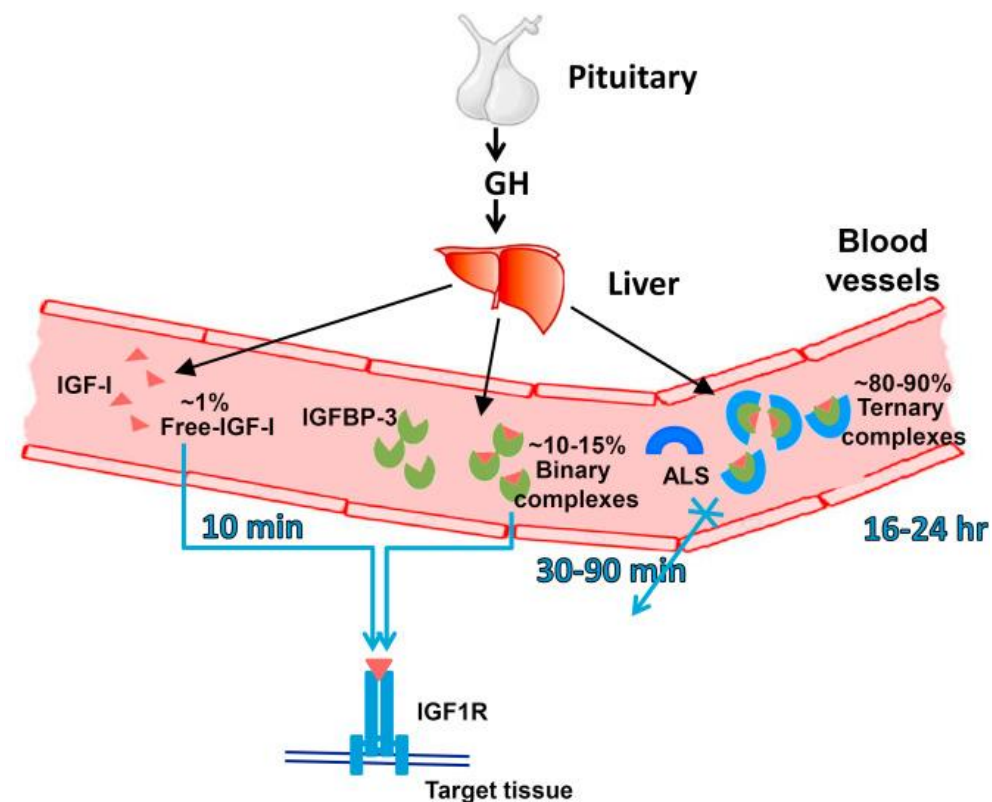


Mature IGF1 (70 amino acids)

Domain:	B	C	A	D
rat	GPETLCGAE	LDALQFVCGPRGFYFNKPTGYGSSIRRAPQTGI	VDECCFRSCDLRRLRLEMYCAPL	KPTKSA
mouse				A
rabbit	D	S		A A
squirrel	D	S		A
guinea pig	D	S		A
cow	D	S		A
dolphin	D	S		A
pig	D	S		A
sheep	D	S		AA
tree shrew	D	S	S	A
human	D	S		A
chimpanzee	D	S		A
gibbon	D	S		A
orangutan	D	S		A
cat	D	S		A
dog	D	S		A
elephant	D	S		S
sloth	D	D	S	G
megabat	D	S		A
microbat	D	NS		A
armadillo	D	S		S
opossum	D	S	S LHH	I A
platypus	D	S	S LHH	I A
tasmanian devil	E	S	S LHH	I A
wallaby	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	S	LHH	I A

# IGF-bindarprotein

- I cirkulationen är IGF bundet till något av sina 6 bindarprotein (**IGFBP1-6**) som skyddar från nedbrytning och reglerar vilken vävnad dess effekt skall ske i
- Starkast affinitet har IGF-1 till **IGFBP-3** som tillsammans med **Acid Labile Subunit (ALS)** bildar **ternary complex** – ökad  $t^{1/2}$  i cirkulationen
- Produktionen av IGF-1, IGFBP-3 och ALS sker i levern och stimuleras av GH samt adekvat nutrition och **insulinnivåerna i vena porta-kretsloppet** (stimulerar hepatiskt uttryck och translokation av GHR till cellytan på hepatocyterna)



Domené S, Domené HM. The role of acid-labile subunit (ALS) in the modulation of GH-IGF-I action. Mol Cell Endocrinol. 2020 Dec 1;518:111006.



# 3 fall med kortvuxenhet och medfödd sjukdom i GH/IGF-1 axeln

- På vilken **nivå** finns sannolikt problemet?

Fall	Klinik	GH-max µg/L	IGF-1	IGFBP-3
1	AGA, längd vid 1.2 åå: -2.7 SDS	1.7	-	-
2	Uttalat SGA (längd och vikt), mikrocefali, dövhet	24	-	+/-
3	AGA, längd vid 9 åå: -3.1 SDS, mikrocefali, diskreta skelettavvikelser (tunna långa fibulae och tibiae)	22	+++	+++



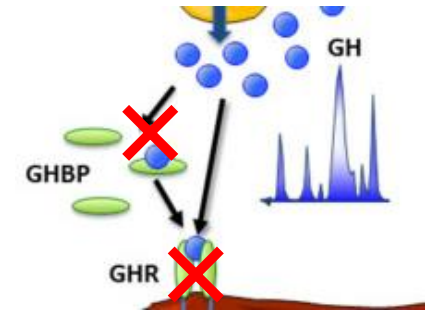
**Svar:**

- Fall 1: Mutation i *GH1* (isolerad kongenital GHD typ II) – kan utveckla annan hypofyssvikt på sikt
- Fall 2: Mutation i *IGF1* (nedsatt IGF1-produktion)
- Fall 3: Mutation i *PAPP-A2* (otillräcklig klyvning av ternära komplexet)

# Bioinaktivt GH (Kowarskis syndrom)



- Orsakas av mutation i *GH1*-genen och medför en strukturellt defekt GH-protein som ej kan aktivera GH-receptorn även om GH-nivåerna i blodet ligger normalt
- Beskrevs kliniskt av *Kowarski et al* första gången **1978**:
  - Två kortvuxna patienter med normala GH-nivåer men låga IGF-1 nivåer och till skillnad från Laron-patienter svarade med normal tillväxt och IGF-1 produktion efter behandling med pit-GH.
- Kartlades genetiskt första gången **1996** av *Takahashi et al*:
  - Patient med heterozygot mutation i *GH1*-genen vilket medförde ett defekt protein som ej kunde aktivera GH-receptorn men hade högre affinitet till GHR och GHBP än wt-GH och blockerade därför även GH-signalen från friska allelen (dominant-negativ effekt)
- Oklar förekomst men prevalens uppskattas till ca 1/1000 000
- Utmärkande för dessa patienter till skillnad för andra GHIS-pat är ett mycket bra svar på rhGH-behandling (tillväxt och IGF-1-nivåer)



[www.orpha.net/en/disease/detail/629](http://www.orpha.net/en/disease/detail/629)

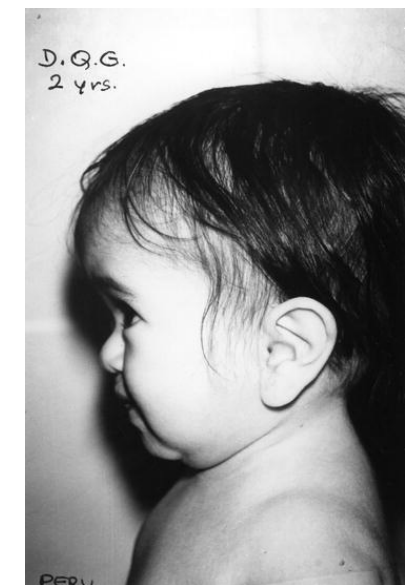
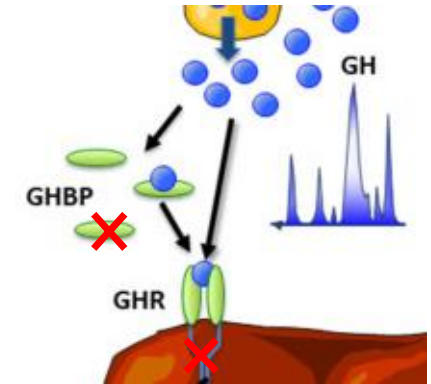
[www.omim.org/entry/262650](http://www.omim.org/entry/262650)

Kowarski AA, et al. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: J Clin Endocrinol Metab. 1978 Aug;47(2):461-4.

Karaoglan M. Short Stature due to Bioinactive Growth Hormone (Kowarski Syndrome). Endocr Pract. 2023 Nov;29(11):902-911

# Defekt GHR (Larons syndrom)

- Beskrevs första gången 1966 av Zvi Laron et al: två syskon med fenotyp som vid svår tillväxthormonbrist men med höga GH-nivåer
- Kännetecknas kliniskt av **uttalad kortvuxenhet** (ca -6 SDS i israeliska kohorten) samt **typiska ansiktsdrag** (prominent panna, litet mellanansikte, glest hår)
- 1989 kunde en genetisk orsak till syndromet beskrivas för första gången (patient med partiell deletion av *GHR*-genen)
- Sammanlagt har ca 70 mutationer beskrivits, de flesta i den extracellulära delen av GHR (lågt GHBP vid mätning i blodet)
- Vid komplett GH-okänslighet krävs behandling med **rekombinant humant IGF-1** (Increlex®) men flertal mutationer ger partiell GH-okänslighet där man även kan pröva behandling med rhGH
- 2 större kohorter finns beskrivna (Israel & Ecuador), totalt drygt 300 patienter globalt





Zvi Laron med delar av den israeliska kohorten

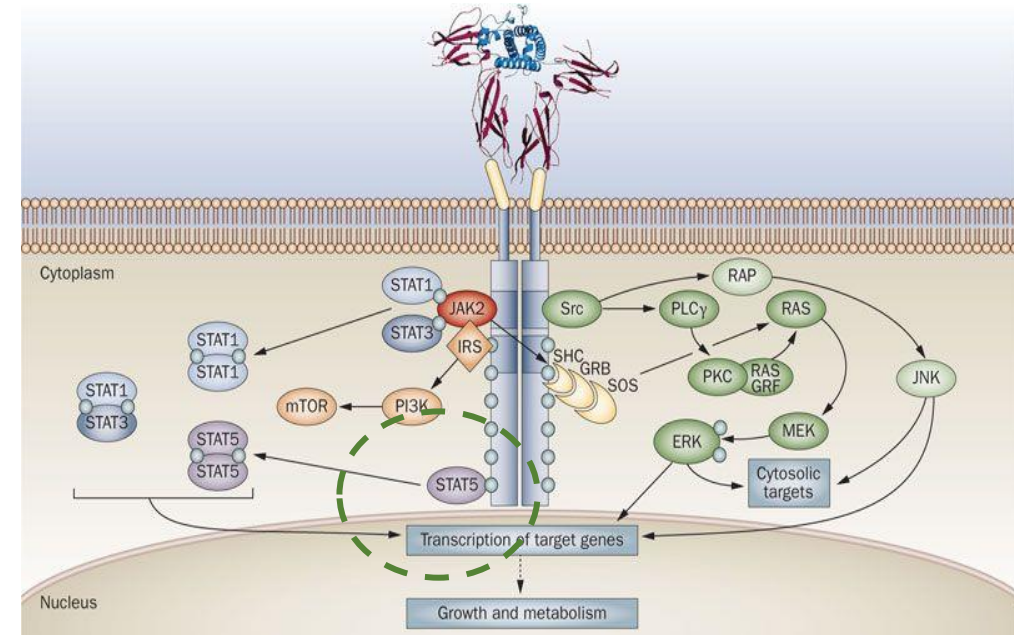
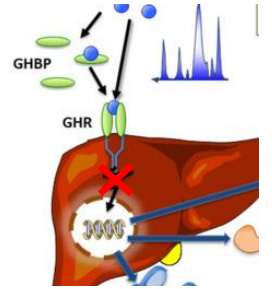


Ecuadoriansk kohort av patienter med Larons syndrom tillsammans med deras behandlande läkare Dr. Jaime Guevara-Aguirre 1988 (vänster) och 2009 (höger)

# Defekt intracellulär GH-signalering

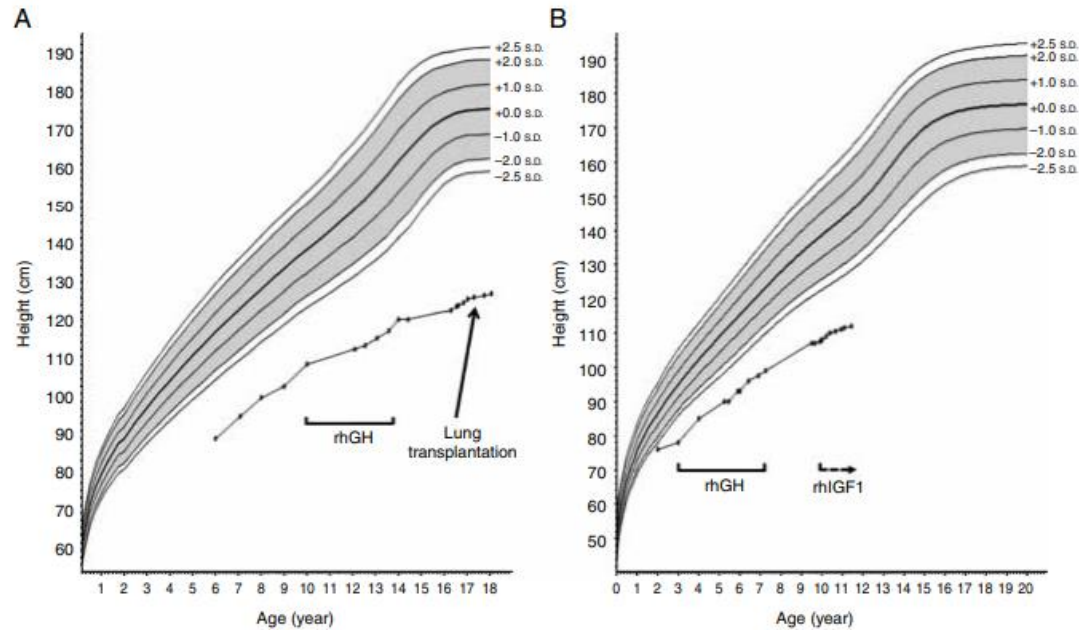
- Flertal olika avvikelser har beskrivits men avvikelser i **STAT5B** har tydligast koppling till påverkad tillväxt och IGF-1 brist
- Första fallet av *STAT5B*-mutation beskrevs 2003 hos 16-årig argentinsk flicka (homozygot missense mutation)
  - Född AGA men vid 16.5 åå uttalat, proportionerligt, **kortvuxen (-7.5 SDS)** samt **höga GH-nivåer** men **mkt låga IGF-1/IGFBP-3/ALS-nivåer** som ej ökade efter rhGH-behandling.
  - Nivåerna av GHBP var normala (intakt GHR)
- Kopplat till immundefekt då flertal cytokiner (t ex IL-2) använder samma intracellulära signalväg
  - Ökad förekomst av recidiverande pneumonier, interstitiell lungsjukdom/fibros, svårbehandlade eksem, m m
- Behandling med i rhIGF-1 (Increlex®) i svårare fall, vid mildare/partiell defekt signalering kan rhGH vara värt att testa

STAT = Signal Transducers and Activators of Transcription



Kofoed EM, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. N Engl J Med. 2003 Sep 18;349(12):1139-47.

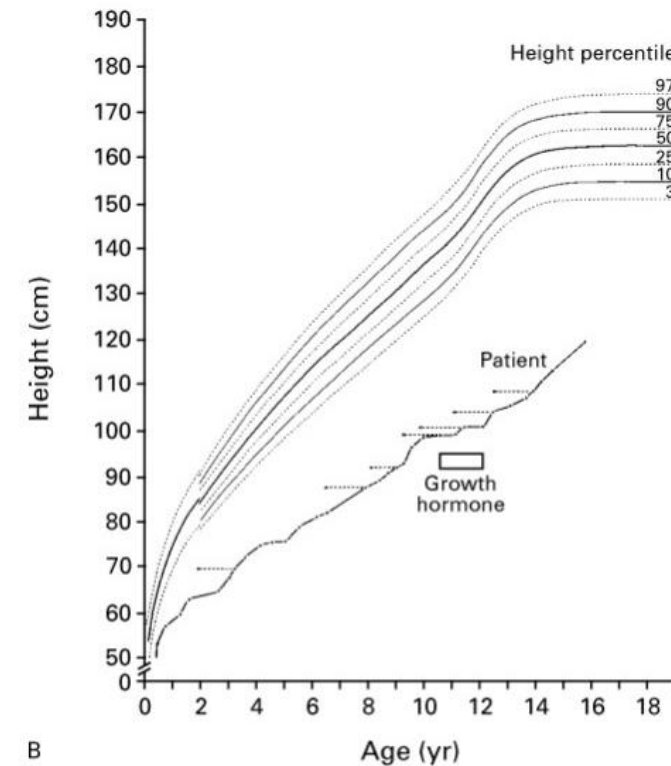
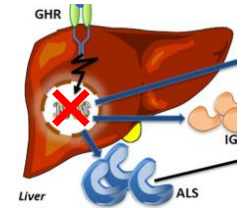
- Två syskon med homozygot *STAT5B*-mutation
  - Deletion (4b) -> frameshift mutation -> trunkeerat protein
  - Mor (-1SDS), Far (-1.5 SDS) bar varianten på varsin allel
  
- Liknande fenotyp som uttalad GHD
  - Extrem kortvuxenhet
  - Prominent panna
  - Litet mellanansikte
  - Bukfetma



Patricia N Pugliese-Pires, et al. A novel *STAT5B* mutation causing GH insensitivity syndrome associated with hyperprolactinemia and immune dysfunction in two male siblings, *European Journal of Endocrinology*, Volume 163, Issue 2, Aug 2010, Pages 349–355

# Defekt produktion av IGF-1

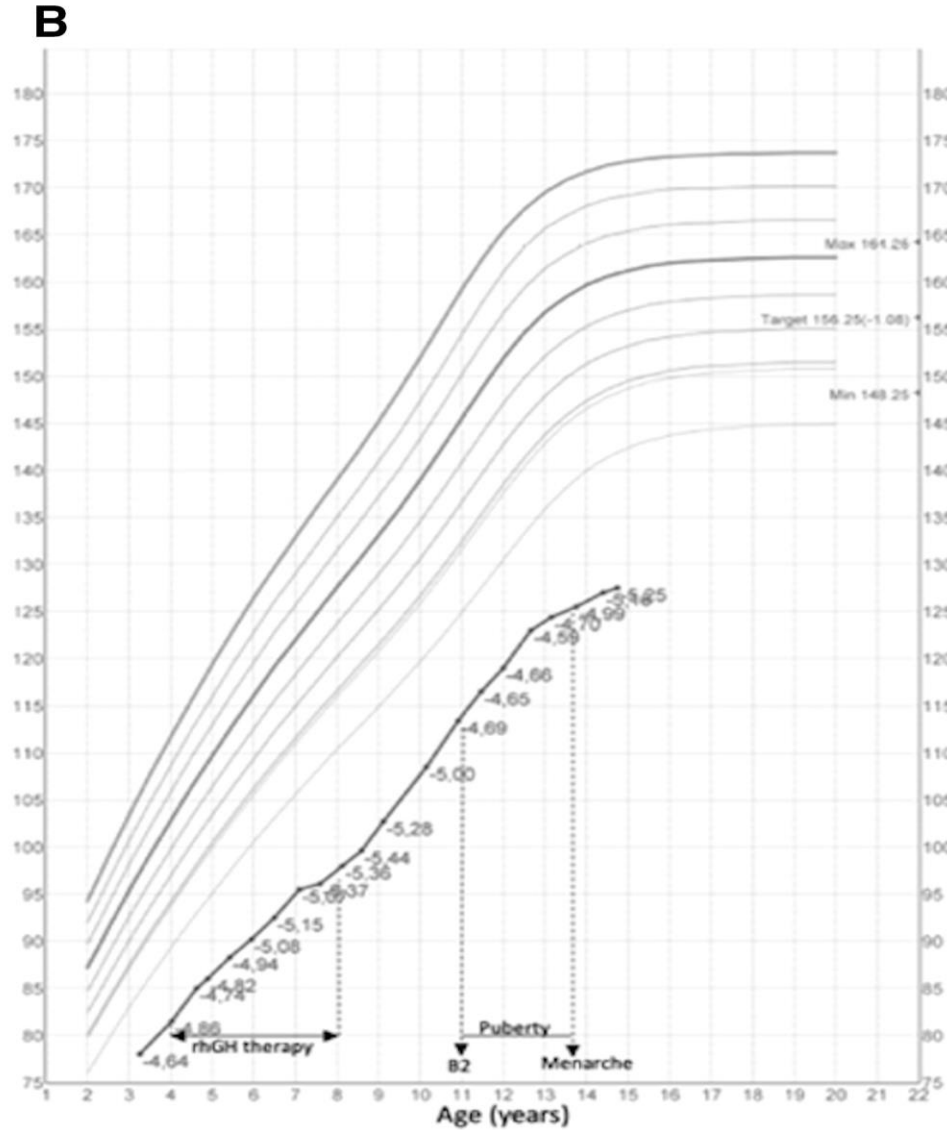
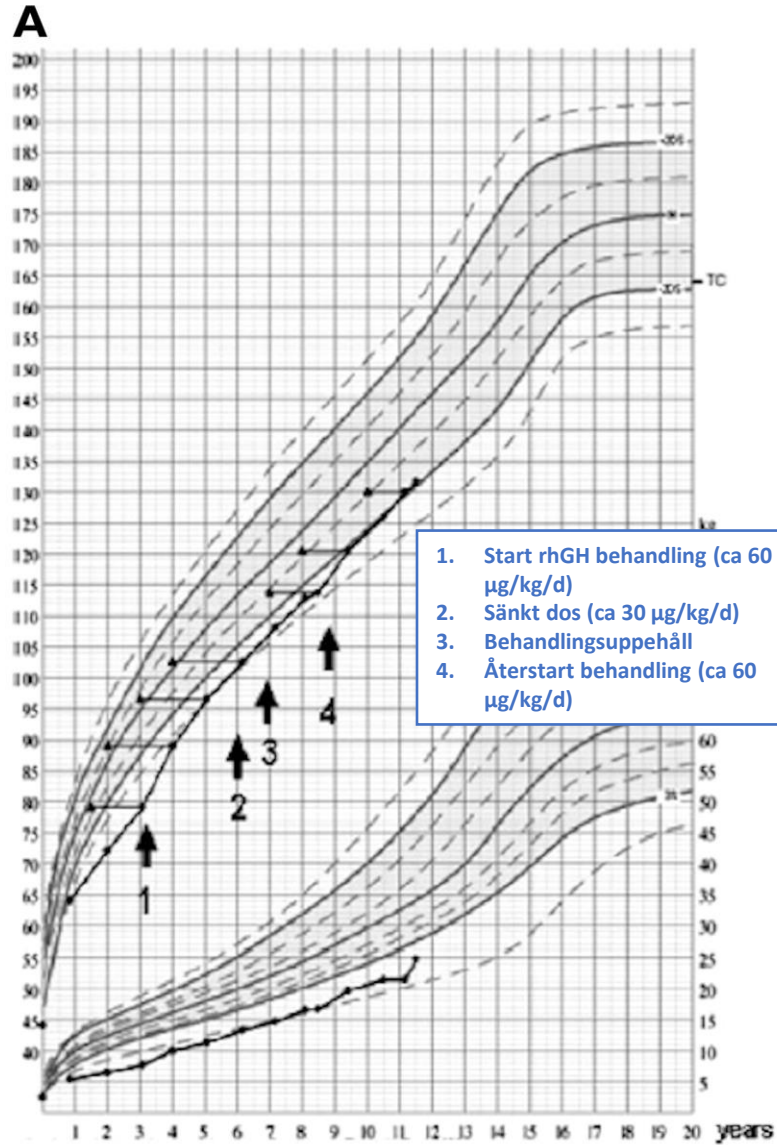
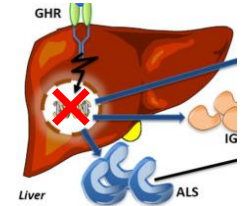
- 1996 beskrevs första fallet med avvikelse i *IGF1*-genen (homozygot deletion av exon 4 och 5)
- 15-årig pojke med uttalad pre- och postnatal tillväxthämning, dövhet, mental retardation, mikrocefali och försenad pubertet
- Uttalad insulinresistens
- Höga GH-nivåer men icke-detekterbara IGF-1-nivåer samt normala IGFBP-3-nivåer
- Liknande men mildare fenotyp kan ses vid haploinsufficiens av *IGF1*-genen – första fallet beskrevs 2014 hos patient med deletion av hela *IGF1*-genen på en allel



Woods KA, et al. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med.* 1996 Oct 31;335(18):1363-7

Batey L, et al. A novel deletion of IGF1 in a patient with idiopathic short stature provides insight into IGF1 haploinsufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):E153-9.

# Jämförelse heterozygot (A) och homozygot (B) defekt *IGF1*-gen



Claudio Giacomozzi, et al. Novel Insulin-Like Growth Factor 1 Gene Mutation: Broadening of the Phenotype and Implications for Insulin Resistance, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 108, Issue 6, June 2023, Pages 1355–1369

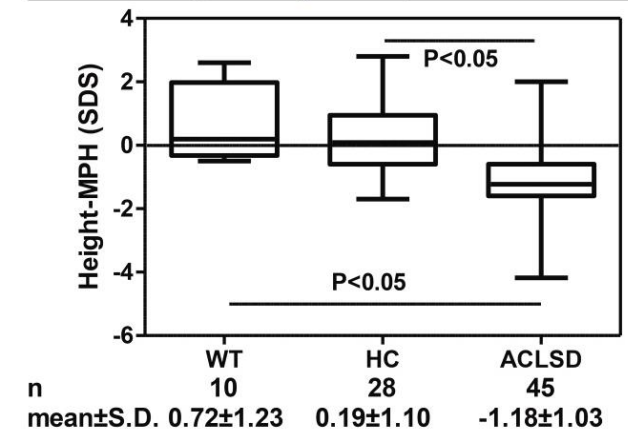
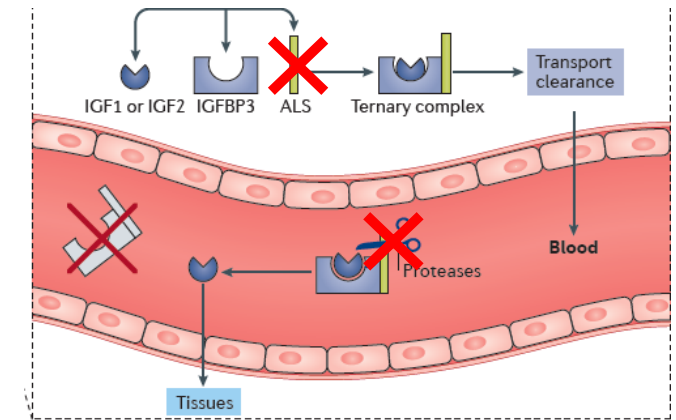
# Nedsatt transport och tillgänglighet av IGF-1

## ■ ALS-brist

- Drygt 60 patienter beskrivna
- **Uttalat låga IGF-1/BP-3 nivåer** i cirkulationen men normal lokal produktion vilket ger **mildare fenotyp jfr med defekt IGF1-syntes**
- Längd ca -2-3 SDS prepubertalt och ca 1 SDS från MPH efter pubertet
- Övriga kännetecken: FL ofta <-2SDS och viss påverkat huvudomfång, sen pubertet, höga GH-nivåer samt insulinresistens

## ■ PAPP-A2 brist

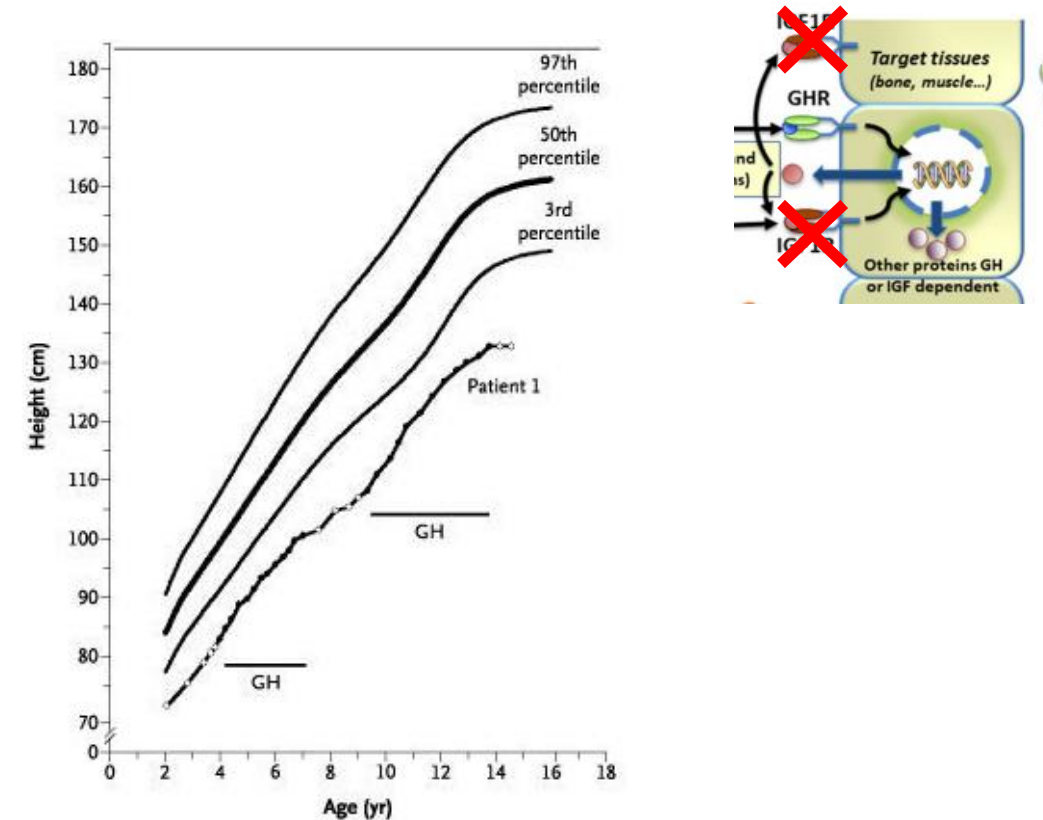
- Nedsatt klyvning av ternära komplexet leder till **nedsatt biotillgänglighet av cirkulerande IGF1/BP-3** lokalt
- Kortvuxenhet (från -1 till -4 SDS)
- Typisk bild i prover med **höga nivåer av GH, IGF-1 och IGFBP-3**
- Liknande bild som ALS-brist med något nedsatt huvudomfång, insulinresistens och dåligt behandlingssvar vid GH-behandling



Längdsvikelse jfr med MPH hos anhöriga utan ALS-mutation, heterozygoter samt homozygoter

# IGF-1 okänslighet (defekt IGF1R)

- Första fallet beskrevs 2003
- Nedsatt känslighet för IGF-1 p g a defekt *IGF1R*-gen leder till både intrauterin och postnatal tillväxthämning
- Beskrivna fall är **heterozygoter** för avvikelser i *IGF1R* genen förutom i ett fåtal fall
  - Enstaka compound heterozygoter eller homozygoter beskrivna men där viss receptoraktivitet kvarstod (komplett avsaknad av IGF1-receptor aktivitet tycks ej förenligt med liv)
- Kliniskt ses förutom längdpåverkan, höga nivåer av IGF-1, låg födelsevikt-/längd och mikrocefali



Abuzzahab MJ, et al. IGF-1 receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med*. 2003 Dec 4;349(23):2211-22.

Walenkamp M, et al. Phenotypic Features and Response to GH Treatment of Patients With a Molecular Defect of the IGF-1 Receptor, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 104, Issue 8, August 2019, Pages 3157–3171

Giabicani E, et al. Increasing knowledge in IGF1R defects: lessons from 35 new patients. *J Med Genet*. 2020 Mar;57(3):160-168.

# Sammanfattning

- Kom ihåg att GH-/IGF-1-signaleringsen sker i flera steg och att avvikelserna kan sitta på **olika nivåer**
  - Ovanliga fall men bra att tänka på när ”något inte stämmer”
- Nivåbestämning genom **ledtrådar** i presentationen
  - Född AGA med postnatal tillväxthämning?
  - SGA-född med mikrocefali?
  - SGA-född med (relativ) makrocefali?
  - Höga GH-nivåer med låga IGF-1/BP-3?
  - Höga GH-nivåer med höga IGF1/BP-3?
  - GH-okänslighet med tecken på immunbrist?
  - Etc.
- Behandling styrs av underliggande orsak samt allvarlighetsgrad:
  - Partiell GH-okänslighet kan svara på rhGH-beh
  - Uttalad GH-okänslighet kan behöva behandlas med rhIGF1

