RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Revisión

Obesidad monogénica en la infancia. Formas tratables con agonistas del receptor MC4R

POLITEI J[1]*

[1]Fundación para el estudio de las enfermedades Neurometabólicas. Laboratorio de Neuroquímica Dr. Néstor Chamoles. Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 23 de marzo de 2021
Revisión: 1 de julio de 2021
Aceptado: 13 de julio de 2021

Palabras clave:
Alström
Bardet-Biedl
leptina
obesidad
pro-opiomelanocortina

R E S U M E N

La deficiencia del receptor de leptina y de pro-opiomelanocortina, así como el síndrome de Bardet-Biedl y de Alström son causas de obesidad monogénica. Las dos primeras enfermedades pueden ser tratadas con setmelatonida, un agonista del receptor de melacortina tipo 4. El síndrome de Bardet-Biedl y de Alström son ciliopatías, donde la setmelatonida está siendo evaluada con resultados preliminares alentadores. La falta de conocimiento de estos trastornos entre los profesionales de la salud, las múltiples características clínicas que puede superponerse con otras formas de obesidad y el dificultoso acceso a pruebas moleculares confirmatorias hacen presuponer que estas entidades se encuentran sub-diagnosticadas en nuestro medio. Esta actualización sobre los aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos busca elevar el índice de sospecha para que luego de una confirmación diagnóstica sea posible iniciar un tratamiento específico.

Keywords:
Alström
Bardet-Biedl
leptin
obesity
pro-opiomelanocortin

A B S T R A C T

Deficiency of leptin receptor and pro-opiomelanocortin, as well as Bardet-Biedl and Alström syndrome are causes of monogenic obesity. The first two diseases can be treated today with setmelatonide, an agonist of the melacortin receptor type 4. Bardet-Biedl and Alström syndrome are ciliopathies, where setmelatonide is under evaluation with encouraging preliminary results. The lack of knowledge of these disorders among physicians, the multiple clinical manifestations that may overlap with other forms of obesity, and the difficult access to confirmatory molecular tests make it possible to assume that these entities are under-diagnosed in our environment. This update on the genetic, clinical and diagnostic aspects seeks to raise the suspicion index so that after a diagnostic confirmation will be possible to initiate a specific treatment.

*Autor para correspondencia: jpolitei@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La reciente aprobación de la setmelatonida para el tratamiento de la obesidad secundaria a la deficiencia de Pro-opiomelanocortina (POMC) y del receptor de Leptina (LEPR) por parte de la Food and Drug Administration (FDA) ha incrementado el interés y la necesidad diagnóstica de estas enfermedades[1]. Al mismo tiempo, se encuentran en fase III estudios donde la setmelatonida es utilizada en pacientes con síndrome de Bardet-Biedl (SBB) y el síndrome de Alström (SA) - NCT03746522-, siendo los resultados preliminares muy alentadores[2,3].

Es ampliamente conocido que la obesidad es un trastorno complejo donde las variantes genéticas comienzan a ser reconocidas con mayor frecuencia. La posibilidad de herencia de la obesidad varía del 40% al 70% según estudios a nivel familiar, gemelar y poblacional[4]. Las formas monogénicas de obesidad solían describirse con una prevalencia del 5% de los pacientes obesos de origen europeo[4]. Actualmente si bien no disponemos de estudios de prevalencia o incidencia a nivel mundial, la accesibilidad a estudios moleculares por medio de paneles que incluyen decenas de genes relacionados a esta condición, nos muestra que la incidencia es muy superior. Un estudio reciente detectó mutaciones relacionadas con obesidad monogénica grave en más del 15% de la población infantil con obesidad severa en regiones del Caribe[5]. En áreas donde la población consanguínea es muy común (Pakistán) algunas mutaciones específicas han sido reportadas en el 30% de los niños con obesidad severa[6].

El objetivo del presente trabajo fue realizar una actualización en estas 4 formas de obesidad monogénica para permitir una rápida sospecha y un posterior diagnóstico definitivo.

Síndrome de Bardet-Biedl.

El SBB es una entidad autosómica recesiva; su prevalencia varía desde 1:160.000 nacidos en poblaciones del norte de Europa a 1:13.500 y 1:17.500 en Beduinos de Kuwait y en Newfoundland (Canada), respectivamente[7]. Se ha descrito que mutaciones en 22 genes que codifican proteínas estructurales o funcionales de los cilios son causantes del SBB[8,9]. Otras proteínas conocidas como BBS actúan como modificadoras y chaperonas, siendo todas necesarias en el ensamblaje del BBSoma, y participan activamente en el transporte intraflagelar[10]. Actualmente no existe una correlación genotipo-fenotipo definida, aunque un estudio describió un fenotipo más leve asociado a la mutación M390R encontrada en BBS1[11]. Otros estudios han sugerido un fenotipo severo con anomalías digitales y oftalmológicas asociado a mutaciones en BBS2, BBS3 y BBS4[12,13].

El SBB se relacionó con una disfunción ciliar después de la identificación de la proteína BBS8[14], que se localiza en estructuras ciliadas y en cuerpos basales y centrosomas en las células. Las cilias son estructuras celulares muy conservadas que se proyectan desde la superficie apical de la mayoría de las células. Se dividen en dos clases: las cilias móviles se organizan en una configuración de microtúbulos generando movimiento de fluidos y su disfunción primaria se asocia a bronquiectasias, infertilidad y asimetría izquierda-derecha. Las cilias inmóviles regulan las vías de transducción de señales y su alteración resulta en retinitis pigmentaria, polidactilia, situs inversus, dificultades de aprendizaje y riñones, hígado y páncreas poliquísticos[15,16]. Actualmente el diagnóstico clínico puede realizarse por medio del hallazgo de 4 criterios clínicos mayores o de 3 mayores y 2 menores[16] (ver Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Bardet-Biedl.

Criterios mayores	Criterios menores
Distrofia retiniana	Trastornos del lenguaje
Polidactilia	Estrabismo/cataratas/astigmatismo
Obesidad de tronco	Braquidactilia/sindactilia
Problemas de aprendizaje	Retraso en el desarrollo
Malformaciones renales	Alteraciones del comportamiento
Hipogonadismo (varones), Anormalidades genitales (mujeres)	Apiñamiento dental/hipodontia/raíces pequeñas/paladar ojival
	Dismorfismo craneofacial Poliuria/polidipsia (diabetes insípida) Anormalidades cardíacas congénitas Diabetes mellitus Fibrosis hepática Enfermedad de Hirschprung Anosmia

Diagnóstico clínico: presencia de cuatro 4 criteriores mayores o 3 mayores asociados a 2 menores

La polidactilia post-axial es común y puede ser la única característica dismórfica obvia al nacer. Esta puede afectar las cuatro extremidades o solo las extremidades superiores o inferiores y puede ocurrir en asociación con braquidactilia y/o sindactilia[16]. La manifestación clínica que lleva a sospechar el SBB con mayor frecuencia es la distrofia de retina. La pérdida primaria de los bastones es seguida por la degeneración posterior de los conos[17]. Esta retinitis pigmentaria muestra un compromiso macular temprano con presencia de ceguera nocturna, fotofobia y pérdida de visión central.

La electrorretinografía puede mostrar cambios tempranos dentro de los primeros dos años de vida, aunque los cambios significativos rara vez son visibles antes de los cinco años de edad; resultando que la mayoría de los pacientes son considerados ciegos en la segunda o tercera década de vida[18].

La obesidad es otro hallazgo clínico cardinal. Si bien el peso al nacer suele estar dentro del rango normal, existe evidencia de un desvío hacia los percentilos superiores. Un tercio de los pacientes con un peso normal al nacer desarrollarán obesidad a la edad de un año. Aunque la obesidad en adultos tiende a ser troncal, suele ser generalizada y difusa en la infancia[19]. La aparición de diabetes tipo 2 es frecuente entre los pacientes. El

hipogonadismo puede manifestarse como pubertad tardía o hipogenitalismo en varones y anomalías genitales en mujeres. Esto puede ocurrir de forma independiente o junto con hipogonadismo bioquímico[17]. El déficit cognitivo fue reportado en el 62% y la mitad de estos pacientes asistieron a una escuela especial. Los niños tienen un comportamiento lábil con arrebatos de frustración, conductas obsesivo-compulsivas y escasa socialización. Otros tienen un fenotipo conductual más severo, desarrollando un trastorno del espectro autista o psicosis[20]. Las anomalías renales pueden ser una causa importante de morbilidad y mortalidad. El fenotipo renal es variable pero clásicamente se manifiesta con enfermedad tubular quística y defectos de concentración urinaria[19]. Los trastornos del lenguaje se describen en el 60% de los pacientes, con una progresión a un lenguaje inteligible antes de los cuatro años. Las dificultades del habla se asocian también a la pérdida auditiva reportada en el 17-21% de los pacientes. La mayoría de los pacientes muestra hipoacusia de tipo conductiva secundaria a otitis media crónica[20,21]. Un estudio ecocardiográfico mostró una frecuencia de defectos cardíacos del 50%. Las anomalías cardíacas incluyen estenosis valvulares, ductus persistente y miocardiopatías[22]. La afectación hepática varía desde fibrosis a dilatación quística de los conductos biliares intrahepático y extrahepáticos. La enfermedad de Hirschsprung se ha documentado, pero se desconoce la incidencia de esta asociación. La evaluación odontológica describe sobre-posición dental, paladar arqueado, hipodoncia, mala-oclusión e hipoplasia del esmalte[16].

El manejo de los pacientes requiere un enfoque multidisciplinario. Se sugiere una evaluación cardiológica periódica para control de tensión arterial y ecocardiograma en busca de anomalías cardíacas. El laboratorio debe incluir la evaluación de la función renal, hepática, tiroidea y otros perfiles hormonales (descartar diabetes insípida, hipogonadismo, etc.). La ecografía renal, audiometría, electro-retinografía deben ser consideradas y repetidas según los hallazgos basales[18]. Haws R y col., reportaron los resultados de un estudio de fase II con setmelatonida, donde 7 pacientes luego de un año de tratamiento mostraron una reducción del peso corporal (media de porcentaje) del 16.3%[23]. Un estudio de fase III con setmelatonida ha reportado en forma preliminar que el 34,5% de los participantes alcanzó el punto de eficacia primario con un 10% de reducción del peso corporal a las 52 semanas de tratamiento (p=0,0024)[24].

Síndrome de Alström

El SA es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones del gen ALMS1[25]. Con un total de 950 pacientes reportados, se estima una incidencia de 1-9 casos por millón de personas[26]. La proteína ALMS1 se expresa de manera ubicua y se localiza en centrosomas y cuerpos basales de células ciliadas, desempeñando un papel importante en la función ciliar y en el transporte intraflagelar[27]. Actualmente, más de 268 variantes patogénicas se reportan en ALMS1, que producen proteínas truncadas, no funcionales[26]. El diagnóstico clínico requiere de criterios clínicos mayores y menores (ver Tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos del Síndrome de Alström.

	Nacimiento a 2 años	**3 a 14 años**	**Mayores de 15 años**
Test molecular	2 mutaciones en ALMS1	2 mutaciones en ALMS1	2 mutaciones en ALMS1
Criterios requeridos	2 mayores o 1 mayor y 2 menores	2 mayores o 1 mayor y 3 menores	2 mayores o 1 mayor y 4 menores
Criterios mayores	- 1 alelo ALMS1 mutado y/o historia familiar -Visual (nistagmo / fotofobia)	- 1 alelo ALMS1 mutado y/o historia familiar - Visual (nistagmo/fotofobia/ disminución de la agudeza visual/distrofia de conos en ERG)	- 1 alelo ALMS1 mutado y/o historia familiar - Visual (nistagmo en infancia, ceguera/ distrofia de conos en ERG)
Criterios menores	- Obesidad - MCD/ICC	- obesidad y/o resistencia a insulina y/o DBT tipo 2 - historia de MCD/ICC - pérdida auditiva - disfunción hepática - falla renal - edad ósea avanzada	- obesidad y/o resistencia a insulina y/o DBT tipo 2 - historia de MCD/ICC - pérdida auditiva - disfunción hepática - falla renal - talla baja - hipogonadismo (H) - periodo irregular y/o hiperandrogenismo (M)
Otros signos	- Infecciones respiratorias recurrentes -dedos normales - retraso en pautas motoras	- Infecciones respiratorias recurrentes - dedos normales - retraso en pautas motoras - hiperlipidemia - escoliosis - pie plano - hipotiroidismo - hipertensión - infecciones urinarias recurrentes - déficit de hormona de crecimiento	- Infecciones respiratorias recurrentes - dedos normales - retraso en pautas motoras - hiperlipidemia - escoliosis - pie plano - hipotiroidismo - hipertensión - infecciones urinarias recurrentes - déficit de hormona de crecimiento - alopecia

ERG: electro-retinografía, MCD: miocardiopatía dilatada, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, DBT: diabetes, H: hombres, M: mujeres

La distrofia retiniana se desarrolla unas pocas semanas después del nacimiento y prácticamente todos los niños presentan escasa agudeza visual durante el primer año de vida. Los primeros síntomas son el nistagmo y la fotofobia extrema. Debido a que la degeneración de los conos ocurre primero, a medida que avanza la distrofia retiniana, la fotofobia e hipersensibilidad a la luz disminuyen. A los 9 años, aproximadamente un tercio de los pacientes son totalmente ciegos; 50% a los 12 años y 90% a los 16 años[28].

La miocardiopatía dilatada ocurre en aproximadamente dos

tercios de los pacientes. La mayoría (>60%) desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) de aparición repentina durante sus primeros meses de vida. Un episodio de ICC potencialmente mortal puede ser uno de los primeros síntomas manifestados en los bebés afectados, incluso antes de que se observe el nistagmo. En muchos pacientes la función cardíaca mejora a los 3 años y permanece estable durante años. Una recurrencia repentina de ICC puede aparecer durante la adolescencia o edad adulta[29].

La obesidad suele manifestarse en etapas tempranas, siendo una característica constante observada en casi todos los niños. El exceso de peso no suele comenzar hasta los 6 meses a 1 año de edad y puede moderarse después de la pubertad. El fenotipo de la obesidad muestra hombros anchos, tórax en barril, contextura robusta y obesidad troncal[30]. Aunque la hiperfagia y la obsesión por los alimentos son conductas comunes, la causa primaria de la obesidad es desconocida. El análisis en el patrón de expresión de ALMS1 en el cerebro de ratones, lleva a considerar un origen hipotalámico[25]. La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, son dos de los primeros cambios metabólicos. Estas anomalías han sido reportadas en pacientes de tan solo 1 año de edad, antes que el niño sea considerado obeso. La mayoría de los niños eventualmente desarrollarán diabetes tipo 2, con una gran variabilidad en la edad de comienzo[28].

Los adolescentes varones tienen testículos y pene pequeños, pubertad retrasada, ginecomastia y bajo conteo de espermatozoides. Los valores de hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) permanecen en valores normales o altos y los niveles bajos de testosterona indican un hipogonadismo primario. En las adolescentes, el desarrollo sexual suele progresar normalmente y la menarca no se retrasa (promedio 12 años)[31]. La hiperlipidemia (particularmente la hipertrigliceridemia), puede estar presente desde la primera infancia. En algunos pacientes, el aumento repentino y rápido de los triglicéridos los pone en riesgo de pancreatitis. El hipotiroidismo, principalmente primario, se observa en aproximadamente el 20% de los pacientes[32]. La mayoría de los pacientes desarrollan hipoacusia neurosensorial bilateral leve a moderada que es lentamente progresiva, particularmente en el rango de alta frecuencia. Algunos (alrededor del 10%) progresan a sordera profunda[25]. Casi todos los pacientes tienen riesgo de afectación hepática. Inicialmente, las transaminasas y gamma-glutamil transpeptidasa persisten elevadas, pero no hay manifestaciones clínicas evidentes. La inflamación y fibrosis hepática, hipertensión portal, hepatoesplenomegalia, cirrosis, várices esofágicas y la insuficiencia hepática pueden ser signos clínicos tardíos. Las hemorragias digestivas secundarias a hipertensión portal han provocado la muerte en varios pacientes[26,33]. El SA presenta una nefropatía de progresión lenta, con glomeruloesclerosis progresiva y caída del filtrado glomerular. Los pacientes pueden presentar desde una disfunción renal leve hasta insuficiencia renal terminal con necesidad de trasplante. Los hallazgos microscópicos incluyen: glomerulosclerosis, fibrosis intersticial, así como también hialinización y atrofia tubular. Las infecciones recurrentes del tracto urinario son comunes[34,35]. La enfermedad respiratoria abarca desde resfriados frecuentes, bronquitis crónica y sinusitis hasta episodios repetidos de neumonía. Las vías respiratorias se tornan hiperreactivas debido a la inflamación crónica[36]. La mayoría de los niños tienen inteligencia normal (CI), aunque habilidades motoras como sentarse, pararse y caminar, normalmente se retrasan por 1-2 años, siendo evidente algunas deficiencias en la coordinación, equilibrio y habilidades motoras finas.

El seguimiento de estos pacientes requiere controles periódicos tempranos por oftalmología para la prescripción de lentes fotocromáticos y enseñanza temprana de comunicación no visual. Las pruebas funcionales respiratorias y ecocardiograma permiten el hallazgo de cardiopatía y así mismo el inicio de fármacos que reducen los síntomas en casos de ICC. Las imágenes por ecografía abdominal y renal deben ser repetidas según necesidad, como los controles por endocrinología[25,26]. Al igual que en el SBB, la setmelatonida se encuentra en evaluación en un estudio de fase III, mostrando resultados dispares entre una pequeña población de pacientes[25].

Deficiencia del receptor de Leptina.

Es un trastorno autosómico recesivo causado por variantes patogénicas en el gen del receptor de leptina (LEPR). Su prevalencia no se ha definido, siendo que una revisión reciente describió 88 casos publicados al día de hoy[37]. El número calculado (estimado) de personas con deficiencia de LEPR en Europa ascendería 998 pacientes, indicando que solo 21/998 (2,1%) casos europeos se encuentran actualmente reportados en la literatura. La prevalencia de la deficiencia de LEPR basada en publicaciones sería de 0,03 por 1 millón de personas; sin embargo, la "prevalencia genética" estimada en Europa es de 1,34 por 1 millón de personas[37]. Otro reporte estudió 300 pacientes con hiperfagia y obesidad temprana (menores a 10 años) y mostró que el 3% (8/300) tenía mutaciones patogénicas para deficiencia de LEPR[38].

La obesidad en la deficiencia de LEPR es causada por disfunción de la vía leptina-melanocortina, considerada actualmente como el sistema hipotalámico que controla el gasto de energía y la ingesta alimentaria. La leptina es una hormona anorexígena secretada principalmente por el tejido adiposo y refleja las reservas de energía del cuerpo. La activación de LEPR en neuronas hipotalámicas POMC resulta en la producción de una hormona estimulante de los melanocitos α, que activa al receptor melanocortina-4 (MC4R) y por lo tanto induce señales de saciedad[39]. Cuando se altera esta señalización, los pacientes desarrollan hiperfagia y obesidad de inicio temprano. Además, la leptina interviene en el inicio de la pubertad, en el pico puberal y en la producción de hormona liberadora de tirotropina (TRH)[39]. Una revisión reciente que incluyó 31 pacientes reportó que la manifestación más habitual fue la obesidad extrema de inicio temprano (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios diagnósticos para deficiencia de Pro-opiomelanocortina y de receptor de leptina.

	POMC	LEPR
Criterios mayores	• Obesidad de inicio temprano • Hiperfagia severa • Hipopigmentación (piel pálida) • Cabello rojo (en la primer infancia) • Hipocortisolismo secundario	• Obesidad de inicio temprano • Hiperfagia severa • Retraso puberal • Hipogonadismo hipogonadotrópico.
Criterios menores	• Hipoglucemia • Hiperbilirrubinemia • Colestasis en período neonatal	• Bajos niveles de LH y FSH en niñas • Trastornos de conducta (sin retraso mental)

El peso al nacer fue normal en todos los casos, seguido de un aumento de peso extremo en los primeros meses de vida. La media del índice de masa corporal (IMC) fue 40,3 (media de edad, 8 años). La hiperfagia e impulsividad hacia los alimentos parecen ser características comunes[40]. Un estudio de conducta alimentaria por medio de consumo de alimentos ad libitum, mostró que los pacientes consumieron casi tres veces más la cantidad de energía respecto a un grupo control[38].

En la niñez, el crecimiento lineal suele ser normal y las puntuaciones de SD para la altura de los pacientes son similares a los de niños igualmente obesos sin mutaciones en LEPR[41]. Los niveles séricos de factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1) resultaron normales para la edad de los niños; y la hormona de crecimiento fue secretada de forma pulsátil. Sin embargo, la altura final se redujo en adultos con mutaciones LEPR, debido a la falta de pico de crecimiento puberal[41]. Farooqi, et al, reportan 4 mujeres adultas con evidencia clínica de hipogonadismo hipogonadotrófico, falta de pico puberal y expresión reducida de características sexuales secundarias; con menarca posterior a los 20 años de edad[38].

Varios estudios proponen un rol de la leptina en la función tiroidea. Los resultados en pacientes humanos son dispares, siendo que algunas revisiones no encuentran valores anormales de hormona estimulante de tiroides ni de tirotrofina libre[38], y otros reportan pacientes con niveles bajos de tiroxina libre[39]. Los pacientes con deficiencia de LEPR muestran una mayor susceptibilidad a las infecciones y una disminución de la relación de linfocitos T CD4/CD842. Sin embargo, estos pacientes muestran un aumento compensatorio en el recuento de linfocitos B CD19 en comparación con sujetos control[38].

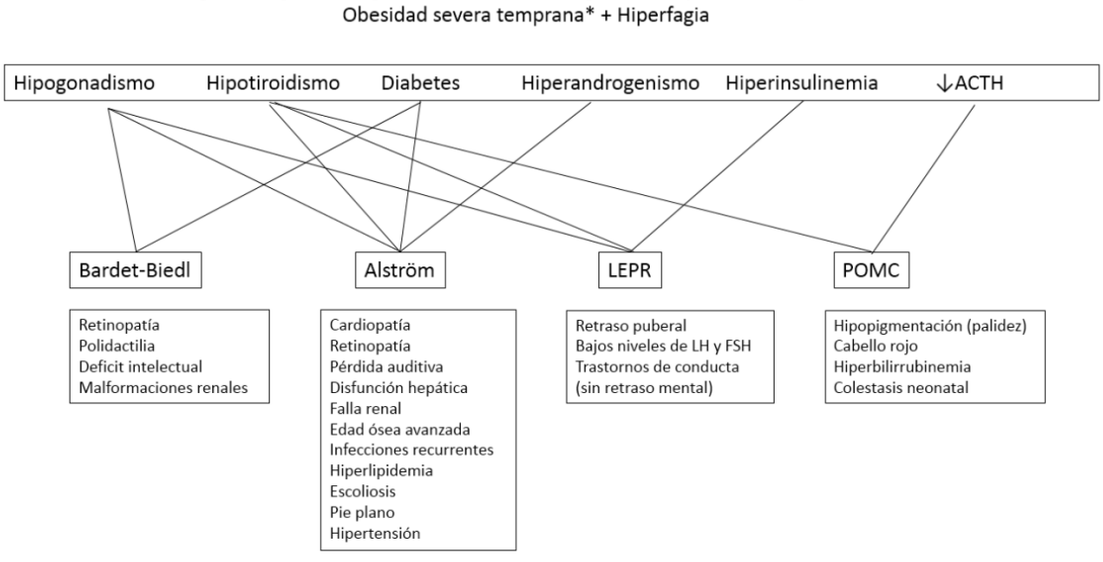
El uso de la setmelatonida en modelos animales mostró una significativa pérdida de peso corporal y reducción en puntuaciones de hiperfagia medida por escalas. Posteriormente, 3 pacientes fueron enrolados en un ensayo de fase II para evaluar los efectos de la setmelatonida (NCT02507492). El tratamiento resultó en una significativa y sostenida reducción de la hiperfagia y del peso corporal durante un período de observación de 45 a 61 semanas[43]. Recientemente se han reportado los resultados de la fase III donde el 45% participantes alcanzaron el punto de eficacia primario con una pérdida de al menos un 10% del peso en aproximadamente 1 año. El cambio porcentual medio en la puntuación de hiperfagia fue de −43.7% (n=7; −54.8 a −29.1; p<0.0001).

Deficiencia de Pro-opiomelanocortina

La proteína POMC es un propéptido complejo que se expresa en varios tejidos incluyendo el hipotálamo, la hipófisis, la piel y el sistema inmunológico[44]. El procesamiento post-traduccional produce: adrenocorticotropina (ACTH), β-endorfina y las α, β y γ hormonas estimulantes de los melanocitos (MSH). Los receptores MC1R, MC2R y MC5R están implicados en la pigmentación de la piel, esteroidogénesis suprarrenal y termorregulación respectivamente[45]. Los receptores MC3R y MC4R son expresados en el hipotalámico lateral y juegan un papel importante en la ingesta de alimentos y el gasto energético. La acción de la ACTH es bien reconocida y es el único ligando conocido de MC2R; la α-MSH se une a MC1R en los melanocitos para estimular la síntesis de melanina y participa en el control de la ingesta alimentaria y gasto de energía a través de los receptores MC3 y MC4. Existe evidencia de que la β-MSH también juega un papel en el control de homeostasis del gasto energético. La γ-MSH ha sido implicada en el control central del sistema cardiovascular mientras que la β-endorfina juega un papel en la percepción del dolor y la analgesia[46]. La deficiencia de POMC es un trastorno genético autosómico recesivo, del cual no se dispone de estudios de prevalencia actualmente. Un reporte reciente incluyó 122 pacientes con obesidad severa (IMC ≥35) de inicio temprano, en quienes se utilizó un panel genético que incluía búsqueda de mutaciones en gen POMC entre otros. Un total de 8 mutaciones fueron encontradas, lo que representa un 6.5% de prevalencia[47]. Los síntomas tempranos como convulsiones hipoglucémicas, hiperbilirrubinemia y colestasis se desarrollan en el período neonatal como resultado del hipocortisolismo congénito secundario. Si la sustitución de hidrocortisona no se inicia de inmediato, el cuadro puede derivar en fallo hepático. El segundo signo clínico es la presencia de pelo rojizo y piel pálida por falta de activación del MC1R. Con el transcurso de los primeros años el color del pelo inicialmente rojo intenso tiende a cambiar a un color marrón[48]. La obesidad y la hiperfágica son manifiestas en los primeros meses, siendo que el peso de todos los niños aumentó drásticamente durante el año de vida. Se ha demostrado que los péptidos derivados de la melanocortina estimulan eje tiroideo hipofisario hipotalámico, por lo tanto, la falta de melanocortina puede resultar en un estado de deficiencia relativa de TRH[48].

Un primer estudio abierto con setmelatonida incluyó dos pacientes con deficiencia POMC. Los resultados mostraron que ambos pacientes tuvieron una reducción significativa de la hiperfagia y pérdida de peso[49]. El estudio de fase III con setmelatonida mostró que el 80% de los pacientes lograron al menos un 10% de pérdida de peso en aproximadamente 1 año y el cambio porcentual medio en la puntuación de hiperfagia fue −27.1% (n=7; 90% CI −40.6 a −15; p=0.0005)(1). Estos resultados llevaron a la aprobación definitiva por parte de la FDA.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico basado en hallazgos clínicos y endocrinológicos.



* obesidad severa infantil: aparición ≤ 5 años, con IMC ≥ 35 o con IMC ≥ 99 percentilo para la edad. ACTH: adrenocorticotrofina, LEPR: deficiencia del receptor de leptina, POMC: deficiencia de pro-opiomelanocortina, LH: hormona luteinizante, FSH: hormona folículo estimulante.

CONCLUSIONES

El conocimiento de los signos clínicos y resultados de la evaluación endocrinológica han llevado al desarrollo de un algoritmo diagnóstico inicial. Si bien estas formas de obesidad monogénica requieren una confirmación diagnóstica definitiva por medio de estudios moleculares, este algoritmo puede resultar de utilidad si existieran dudas en cuanto a la necesidad de solicitud del panel para diagnóstico genético. Esta metodología diagnóstica basada en técnicas de next generation sequencing se encuentra disponible en nuestro país en centros especializados de diagnóstico genético.

CONFLICTO DE INTERES:

Declaro no tener conflicto de intereses que informar ni haber recibido financiación alguna.

BIBLIOGRAFIA

1. **Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung W, Connors H, et al.** Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8:960-70.
2. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03746522
3. **Poitou C, Mosbah H, Clément K.** MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Update on treatments for patients with genetic obesity. Eur J Endocrinol. 2020; 183:R149-66.
4. **El-Sayed M, Froguel P.** From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9:402-13.
5. **Fourcan L, Larifla L, Durand E, Rambhojan Ch, Armand Ch, Michel C, et al.** High Prevalence of Rare Monogenic Forms of Obesity in Obese Guadeloupean Afro-Caribbean Children. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:539-45.
6. **Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Shabbir F, Ayesha H, Philippe J, et al.** Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. Obesity. 2015; 23:1687-95.
7. **Kumar A, Husain A, Saleem A, Khawaja U, Virani S. Laurence-Moon-Bardet-Biedl** Syndrome: A Rare Case With a Literature Review. Cureus. 2020; 12:e11355.
8. **Ladino L, Galvis J, Yasnó D, Ramírez A, Beltrán O.** A pathogenic homozygous variant of the BBS10 gene in a patient with Bardet Biedl syndrome. Biomedica. 2018; 38:308-20.
9. **Seo S, Baye L, Schulz N, Beck J, Zhang Q, Slusarski D, et al.** BBS6, BBS10, and BBS12 form a complex with CCT/TRiC family chaperonins and mediate BBSome assembly. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107:1488-93.

10. **Cardenas-Rodriguez M, Badano J.** Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2009; 151C:263-80.
11. **Hjortshoj TD, Gronskov K, Philp AR, Nishumura D, Riise R, Sheffield V, et al.** Bardet-Biedl syndrome in Denmark – report of 13 novel sequence variations in six genes. Hum Mutat. 2010; 31:429-36.
12. **Riise R, Tornqvist K, Wright AF, Mykytyn K, Sheffield V.** The phenotype in Norwegian patients with Bardet-Biedl syndrome with mutations in the BBS4 gene. Arch Ophthalmol. 2002; 120:1364-7.
13. **Heon E, Westall C, Carmi R, Elbedour K, Panton C, Mackeen L, et al.** Ocular phenotypes of three genetic variants of Bardet-Biedl syndrome. Am J Med Genet A. 2005; 132A: 283-7.
14. **Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, Hill J, Hoskins B, Leitch C, et al.** Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. Nature. 2003; 425: 628-33.
15. **Gerdes JM, Davis EE, Katsanis N.** The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease. Cell 2009; 137: 32-45.
16. **Forsythe E, Beales P.** Bardet-Biedl syndrome. Eur J Hum Genet. 2013; 21:8-13.
17. **Hamel C.** Cone rod dystrophies. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:7.
18. **Adams NA, Awadein A, Toma H.** The retinal ciliopathies. Ophthalmic Genet. 2007; 28:113-125.
19. **Putoux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Gubler M.** Phenotypic variability of Bardet-Biedl syndrome: focusing on the kidney. Pediatr Nephrol 2012; 27:7-15.
20. **Beales P, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter F.** New criteria for improved diagnosis of Bardet–Biedl syndrome: results of a population survey. J Med Genet. 1999; 36:437-46.
21. **Beales P, Warner A, Hitman G, Thakker R, Flinter F.** Bardet-Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families. J Med Genet. 1997; 34:92-8.
22. **Elbedour K, Zucker N, Zalzstein E, Barki Y, Carmi R.** Cardiac abnormalities in the Bardet-Biedl syndrome: echocardiographic studies of 22 patients. Am J Med Genet. 1994; 52:164-9.
23. **Haws R, Brady S, Davis E, Flettyet K, Yuan G, Gordon G, et al.** Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. Diabetes Obes Metab. 2020; 22:2133-40.
24. https://www.biospace.com/article/releases/rhythm-pharmaceuticals-announces-positive-topline-results-from-pivotal-phase-3-clinical-trial-evaluating-setmelanotide-in-bardet-biedl-and-alstrom-syndromes/
25. **Marshall J, Beck S, Maffei P, Naggert J.** Alström syndrome. Eur J Hum Genet. 2007; 15:1193-202.
26. **Tahani N, Maffei P, Dollfus H, Paisey R, Valderde D, Milan G, et al.** Consensus clinical management guidelines for Alström syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2020; 151:253.
27. **Li G, Vega R, Nelms K, Gekakis N, Goodnow C, McNamara P, et al.** A role for Alström syndrome protein, alms1, in kidney ciliogenesis and cellular quiescence. PLoS Genet. 2007; 3:e8.
28. **Marshall J, Bronson R, Collin G, Nordstrom A, Maffei P, Paisey R, et al.** New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. Arch Intern Med. 2005; 165:675-83.
29. **Spinelli V, Girolami F, Marrone C, Consigli V, Iascone M, Passantino S, et al.** A rare case of pediatric cardiomyopathy: Alström syndrome identified by gene panel analysis. Clin Case Rep. 2020; 8:3369-73.
30. **Collin G, Marshall J, Ikeda A, Venus So W, Russell-Eggitt I, Maffei P, et al.** Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. Nat Genet. 2002; 31:74-8.
31. **Maffei P, Munno V, Marshall J, Scandellari C, Sicolo N.** The Alström syndrome: is it a rare or unknown disease? Ann Ital Med Int. 2002; 17:221-8.
32. **Han J, Reyes-Capo D, Liu C, Reynolds J, Turkbey E, Turkbey I, et al.** Comprehensive endocrine-metabolic evaluation of patients with Alström syndrome compared with BMI-matched controls. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:2707-19.
33. **Gathercole L, Hazlehurst J, Armstrong M, Crowley R, Boocock S, O'Reilly M, et al.** Advanced non-alcoholic fatty liver disease and adipose tissue fibrosisin patients with Alström syndrome. Liver Int. 2016; 36:1704-12.
34. **Waldman M, Han J, Reyes-Capo D, Bryant J, Carson K, Turkbey B, et al.** Alström syndrome: Renal findings in correlation with obesity, insulin resistance, dyslipidemia and cardiomyopathy in 38 patients prospectively evaluated at the NIH clinical center. Mol Genet Metab. 2018; 125:181-91.
35. **Baig S, Paisey R, Dawson C, Barrett T, Maffei P, Hodson J, et al.** Defining renal phenotype in Alström syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2020; 35:994-1001.
36. **Boerwinkle C, Marshall JD, Bryant J, Gahl WA, Olivier K, Gunay-Aygun M.** Respiratory manifestations in 38 patients with Alström syndrome. Pediatr Pulmonol. 2017; 52:487-93.
37. **Kleinendorst L, Abawi O, van der Kamp H, Alders M, Meijers-Heijboer H, van Rossum E, et al.** Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. Eur J Endocrinol. 2020; 182:47-56.
38. **Farooqi S, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh J, et al.** Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. N Engl J Med. 2007; 356:237-47.
39. **Nunziata A, Funcke J, Borck G, von Schnurbein J, Brandt S, Lennerz B, et al.** Functional and Phenotypic Characteristics of Human Leptin Receptor Mutations. J Endocr Soc. 2018; 3:27-41.
40. **Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al.** A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature. 1998; 392:398-401.
41. **Farooqi S, Keogh J, Yeo G, Lank E, Cheetham T, O'Rahilly S.** Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N Engl J Med. 2003; 348:1085-95.

42. **Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J.** Ten years of leptin replacement therapy. Obes Rev. 2011; 12:e315-23.
43. **Clement K, Biebermann H, Farooqi S, Van der Ploeg L, Wolters B, Poitou C, et al.** MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. Nat Med 2018; 24:551-5.
44. **Yeo GS, Farooqi IS, Challis BG, Jackson RS, O'Rahilly S.** The role of melanocortin signalling in the control of body weight: evidence from human and murine genetic models. QJM. 2000; 93:7-14.
45. **Mendiratta M, Yang Y, Balazs AE, Willis AS, Eng C, Karaviti L, et al.** Early onset obesity and adrenal insufficiency associated with a homozygous POMC mutation. Int J Pediatr Endocrinol. 2011; 2011(1):5.
46. **Krude H, Grüters A.** Implications of Proopiomelanocortin (POMC) mutations in humans: the POMC deficiency syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2000, 11:15-22.
47. **Proença da Fonseca C, Medeiros Abreu G, Marques Zembrzuski V, Campos Junior M, Carneiro J, Nogueira Neto J, et al.** Study of LEP, MRAP2 and POMC genes as potential causes of severe obesity in Brazilian patients. Eat Weight Disord 2021; 26:1399-1408.
48. **Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Zerjav Tansek M, Theunissen P, Mullis P, et al.** Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:4633-40.
49. **Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini L, et al.** Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. N Engl J Med. 2016; 375:240-6.