

OBESIDAD MONOGENICA

Dras. María Eugenia Ulloa¹, Marisa L. Armeno², Carmen S. Mazza³

RESUMEN

La obesidad infantil es un problema creciente de salud, asociado con una significativa morbilidad física y psicológica a edades tempranas. La obesidad es una enfermedad multifactorial, causada en la mayoría de los casos por la interacción de determinados polimorfismos genéticos con el medio ambiente. Solo en un 5 % resulta de mutaciones en genes específicos, originando en algunos casos síndromes mendelianos de muy escasa incidencia en la población que se clasifican como obesidades monogénicas. La mayoría de estos genes están implicados en la regulación del hambre-saciedad en el sistema nervioso central, en el cual el eje de leptina-melanocortina desempeña un rol fundamental. Se presentan clínicamente como formas de obesidad de inicio precoz, severas, que se asocian con trastornos de la conducta alimentaria y alteraciones endocrinológicas. La mutación en el gen del receptor melanocortina-4 (MC4R) es la causa más común de obesidad monogénica grave de aparición temprana. El objetivo de esta revisión es realizar una actualización sobre las obesidades de inicio precoz de causa monogénicas, su etiopatogenia, sus principales características clínicas y su abordaje terapéutico. El manejo de estos pacientes aún es un reto, ya que el tratamiento específico solo se encuentra disponible en un solo tipo de obesidad monogénica. Para el resto de los tipos se encuentran en investigación nuevas moléculas que actúan sobre la vía leptina-melanocortina.

Palabras clave: Obesidad de inicio temprano. Monogénica. Vía Leptina - Melanocortina. MC4R.

Medicina Infantil 2017; XXIV: 294 - 302.

ABSTRACT

Childhood obesity is a growing health problem associated with significant physical and psychological morbidity at an early age. Obesity is a multifactorial disease in the majority of cases caused by an interaction of certain genetic polymorphisms and the environment. In only 5% of the patients it is related to specific gene mutations in some cases resulting in very rare Mendelian syndromes classified as monogenic obesity. The majority of these genes are involved in the hunger-satiety regulation in the central nervous system, in which the leptin-melanocortin axis plays a fundamental role. Clinically, these forms of obesity present at an early age, are severe, and are associated with eating disorders and endocrine alterations. A mutation in the melanocortin-4 receptor (MC4R) gene is the most common cause of early-onset severe monogenic obesity. The aim of this review was to provide an update of the different forms of early-onset monogenic obesity, focusing on the etiopathogenicity, main clinical features, and therapeutic approach. The management of these patients is still a challenge as specific treatment is only available for one type of monogenic obesity. For the remaining types new molecules that act on the leptin-melanocortin pathway are currently being investigated.

Key words: Early-onset obesity, monogenic, leptin-melanocortin pathway, MC4R.

Medicina Infantil 2017; XXIV: 294 - 302.

INTRODUCCION

La obesidad es definida como un exceso de tejido adiposo, resultado de un balance positivo y constante de energía que ocurre cuando la ingesta calórica excede al gasto energético produciéndose efectos adversos para la salud.

Las complicaciones más importantes se asocian con aumento de la morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares mediadas por las alteraciones cardiometabólicas: alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, dislipidemias, hipertensión arterial, pero también se presentan disfunciones gastrointestinales y procesos malignos, junto con otras condiciones¹.

La Organización Mundial de la Salud estima que 1,9 millones de adultos tienen sobrepeso, índice de masa corporal (IMC > 25 kg / m²), de los cuales 600 millones son obesos (IMC > 30 kg / m²), constituyendo, por su impacto en la epidemia de diabetes 2 y en-

1 Médica pediatra especialista en nutrición infantil. Becaria de servicio de nutrición y diabetes infanto juvenil.
2 Médica pediatra especialista en nutrición infantil. Becaria de servicio de nutrición y diabetes infanto juvenil.
3 Médica consultora de Servicio de Nutrición y Diabetes Infanto juvenil. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

fermedad cardiovascular, uno de los problemas más importantes de la era moderna para la salud pública.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil ha aumentado substancialmente a nivel mundial en menos de una generación. En 2010, se estimó que 43 millones de niños (35 millones en países en desarrollo) tenían sobrepeso u obesidad, y 92 millones se encontraban en riesgo de sobrepeso. La prevalencia mundial de sobrepeso/obesidad infantil aumento de 4,2% en 1990 a 6,7% en 2010, observando que esta tendencia llegara a 9.1% (95% CI: 7.3%, 10.9%), o 60 millones en 2020 países desarrollados^{2,3,4}.

El rápido incremento en las tasas de obesidad ha sido atribuido a cambios ambientales que han llevado al aumento de la disponibilidad de alimentos con un alto contenido calórico, así como a un progresivo descenso de la actividad física. A pesar del bien conocido efecto de estos factores en el desarrollo de la obesidad, en los seres humanos la evidencia muestra que dentro de una población, la variación del peso corporal y el IMC están fuertemente influenciados por factores genéticos. Estudios en familias de gemelos y estudios de familias con hijos adoptados como dos modelos para evaluar factores genéticos y ambientales, han reportado la importancia del componente genético en esta condición estimándose que los cambios en el IMC en un 40 a un 70% son atribuibles a diferencias genéticas inherentes a cada sujeto^{5,6,7,8}.

Sobre estos hallazgos, se considera que el mecanismo patogénico de la obesidad no sindrómica humana es el resultado de la interacción de factores ambientales en sujetos con genes de susceptibilidad a la obesidad, siendo esta susceptibilidad de tipo poligénica. En sólo el 5% de los casos la obesidad es debida a un gen específico, obesidad monogénica o a síndromes de baja incidencia.

Por lo anteriormente descrito, podemos señalar varias presentaciones clínicas de la obesidad en función de los genes implicados⁹:

- La obesidad poligénica o de herencia compleja es la forma de presentación clínica más común y epidémica. Se produce por la alteración simultánea de varios genes debido a la presencia de polimorfismos génicos (los polimorfismos son variaciones de una secuencia nucleotídica presente en la población normal con una frecuencia igual o mayor al 1%, y que produce un leve impacto en la funcionalidad de la molécula por lo que no todo polimorfismo provoca una alteración en la secuencia de una proteína o de su nivel de expresión, es decir, muchos son silenciosos y carecen de expresión fenotípica). La obesidad poligénica es de origen multifactorial, no posee un patrón de herencia específico y como ya se mencionó, el componente ambiental interacciona con los factores genéticos determinantes de susceptibilidad.

- La obesidad sindrómica corresponde a la obesidad severa asociada con otras manifestaciones (retraso mental, rasgos dismórficos, alteraciones órgano-específicas y anomalías del desarrollo) constituyendo síndromes con fenotipos determinados. El síndrome de Prader-Willi (SPW) y de Bardet-Biedl (BBS) son los dos síndromes más frecuentes, pero en la actualidad se calcula que más de 100 síndromes estarían asociados a obesidad. Algunos de estos síndromes se asocian a anomalías cromosómicas, y otros son formas monogénicas con efectos pleiotrópicos
- La obesidad Oligogénica, como la alteración del gen melanocortina 4 receptor (MC4R) -vinculada a la obesidad, se caracteriza por una magnitud variable de obesidad, que en parte depende de factores del medio ambiente y de la ausencia de un fenotipo específico.
- La obesidad monogénica o mendeliana se describe como una obesidad de aparición temprana y grave, asociada con desórdenes endocrinológicos. Está determinada por mutaciones poco frecuentes en un gen específico y suelen presentar un patrón de herencia particular.

En esta revisión nos centraremos en las obesidades monogénicas, su etiopatogenia, los principales fenotipos clínicos y su posible abordaje terapéutico.

OBESIDAD MONOGENICA

Como dijimos, con unas pocas excepciones, la obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial. Como en el caso de otras enfermedades complejas humanas, la identificación de genes y mutaciones que causan obesidad en un pequeño número de casos, no hace diagnóstico directo de causas genéticas en toda la población¹⁰, pero puede dar indicios de vías de genes involucrados en la fisiopatología de la obesidad ya que la mayoría de los genes implicados en las obesidades monogénicas están relacionados con la desregulación de la ingesta en el sistema nervioso central y en menor medida, del gasto energético.

Es importante detectar clínicamente las formas raras de las obesidades genéticas ya que esto permite progresar en el conocimiento de la enfermedad y además porque requieren de un manejo de un equipo especializado y multidisciplinario. Las obesidades monogénicas constituyen una minoría respecto al total de la población infantil con obesidad (observándose en 5% de los casos), y se deberán sospechar ante la presencia de obesidad severa y de inicio precoz, falta de saciedad o hiperfagia, ausencia de dismorfias y eventualmente con trastornos neuroendocrinos y del desarrollo de la conducta.

Las obesidades monogénicas se deben principalmente a mutaciones en los genes del eje de la vía leptina / melanocortina que participan en la regulación de la ingesta de alimentos, y que incluyen: el

gen de la leptina (LEP) y su receptor (LEPR), el gen de proopiomelanocortina (POMC) y el gen PCSK1 (proconvertasa 1) entre los más estudiados.

En la Tabla 1 se detallan los genes implicados, su denominación y localización.

TABLA 1: PRINCIPALES GENES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE OBESIDAD MONOGENICA.

Genes	Nombre del Gen	Localización
LEP	Leptina	7q31.3 (Gene ID: 3952)
LEP R	Receptor de leptina	1p31 (Gene ID: 3953)
CRHR1	Receptor 1 de hormona liberadora de corticotropina	17q12-q22 (Gene ID: 1394)
CRHR2	Receptor 2 de hormona liberadora de corticotropina	7p14.3 (Gene ID: 1395)
GPR24	Hormona concentradora de melanina	22q13.2 (Gene ID: 2847)
PCSK1	Prohormona convertasa 1	515-q21 (Gene ID: 5122)
POMC	Propiomelanocortina	2p23.3 (Gene ID: 5443)
MC3R	Receptor 3 de melanocortina	20q13.-q13.3 (Gene ID: 4159)
MC4R	Receptor 4 de melanocortina	18q22 (Gene ID: 4160)
NTRK2	Receptor del factor neurotrófico cerebral TrkB	9q22.1 (Gene ID: 4915)
SIM1	Hormólogo 1 single-minded	6q16.3-21 (Gene ID: 6492)

Adaptado de González Jiménez E (2011)¹¹

La regulación de la conducta alimentaria es compleja, están involucrados mecanismos a nivel central y periférico. En la Figura 1 se describen las principales vías regulatorias.

El hipotálamo recibe e integra las señales neuronales, metabólicas y humorales desde la periferia (Figura 1). En particular, las neuronas del núcleo arcuato hipotalámico actúan como sensores primarios de cambios en la homeostasis para controlar el apetito y la energía. Dos subconjuntos distintos de neuronas se encuentran en el núcleo arcuato y son las que expresan MC3Rreceptor de melanocortina

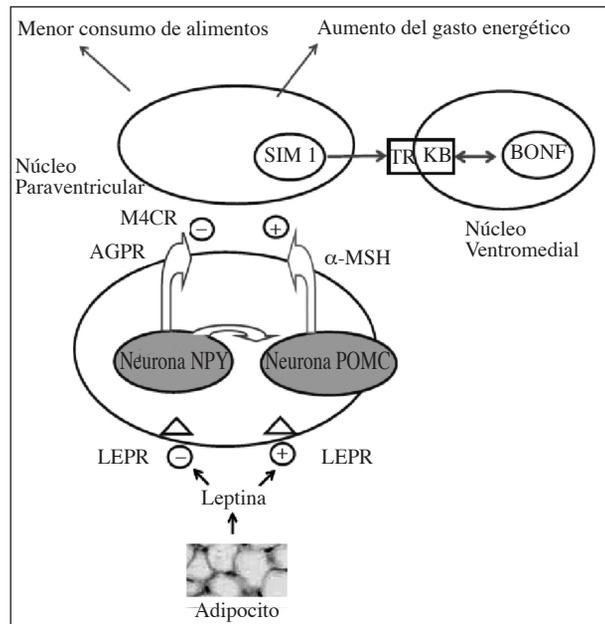


Figura 1: Principales mecanismos de control de la ingesta alimentaria a nivel central. Adaptado de: Huvenc H – Durben B y col 2016⁹.

3 (MC3R) y receptor de melanocortina 4(MC4R), constituyendo el sistema central de melanocortina¹². Las neuronas de proopiomelanocortina(POMC) producen el péptido anorexígeno, proteína estimuladora del melanocito (MSH), junto con la cocaína y la anfetamina. Mientras que un grupo separado expresa el neuropéptido Y orexígeno (NPY) y la proteína relacionada con agouti (AGRP). AGRP es un neuropéptido que en el hipotálamo un potente antagonista MC3R y MC4R. La activación del neuropéptido NPY / AGRP aumenta la ingesta de alimentos y disminuye el gasto energético. Mientras que la activación de las neuronas POMC disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético. La leptina regula estas dos poblaciones neuronales de manera recíproca. Los roles de SIM1 (single minded) y del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y del receptor de tirosina quinasa (TKRB) se están todavía explorando⁹.

En la TABLA 2 se muestran las diferentes señales que intervienen en la regulación del apetito clasificada como periféricas y centrales, orexígenas y anorexígenas, y si actúan de manera tónica o episódica.

Principales Fenotipos clínicos de obesidad monogénica
Mutaciones en el gen de leptina y receptor de leptina

El papel de la leptina se descubrió en estudios realizados en ratones obesos que presentaban una mutación en el gen ob / ob, resultando en una falta completa de su producto proteico: la leptina^{13,14}.

TABLA 2: SISTEMA DE SEÑALES PERIFERICAS Y CENTRALES QUE INTERVIENEN EN LA REGULACION DEL APETITO.

	Periféricas		Señales centrales
Orexígenas	Episódicas	Tónica	
	Grelina	Progesterona	NPY Orexina (A y B) Beta endorfinas Dynorphina Endocanabioides MCH AgutiRP
Anorexígenas	CCK Enterostanina GLP-1 Amilina Oxyntomodulina Poliéptido Pancréatico Insulina	Leptina Estrógenos	Galanina Serotonina - TH Noradrenalina Dopamina Melanocortina CART

Como resultado de esta mutación, los ratones ob / ob eran infértiles por hipogonadismo hipogonadotrópico, altos niveles circulantes de glucocorticoides que podrían contribuir, por efectos supresores sobre la secreción de la hormona del crecimiento, con un crecimiento lineal disminuido y también presentaban alteración de la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Desarrollaban hiperinsulinemia y ocasionalmente diabetes. Además, mostraban anomalías de la inmunidad celular con cambios en el número y la función de las células T circulantes¹⁵.

Halaas y colaboradores demostraron que la administración de leptina a ratones ob con déficit de la misma, reducía la ingesta de alimentos, el peso corporal y corregía las alteraciones neuroendocrinas y anormalidades metabólicas¹⁶.

En 1997 se describió por primera vez la mutación homocigota del gen de la leptina en dos primos de origen paquistaní con obesidad severa, con niveles indetectables de leptina en suero¹⁷.

Desde entonces se han identificado ocho mutaciones distintas en la literatura que causan deficiencia congénita de leptina, cuando están presentes en forma homocigota¹.

Una de las principales funciones de la leptina es el control de la masa grasa corporal mediante la inhibición de la ingesta de alimentos - estimulando la saciedad - a través del sistema nervioso central. En el sistema endocrino, la leptina regula los ritmos circadianos de cortisol, tiroides, hormona luteinizante y hormona foliculo-estimulante, siendo un elemento clave del eje adipo - tisular, participa en la respuesta inmune, y además regula la inflamación, coagulación, fibrinólisis y la agregación plaquetaria.

La deficiencia congénita de leptina humana produce obesidad extrema de inicio temprano, resultando en un comportamiento de búsqueda constante de alimentos poco después de finalizar una comida, pudiendo desencadenar conductas agresivas al negarse la comida.

En general estos niños tienen un adecuado peso de nacimiento y sufren una rápida ganancia de peso en los primeros meses de la vida.

Los pacientes generalmente desarrollan alteraciones metabólicas y hormonales que incluyen hiperinsulinemia, resistencia a la insulina acorde con la severidad de la obesidad, esteatosis hepática grave, dislipemia e hipogonadismo hipogonadotrófico que produce retraso en el desarrollo puberal. Las curvas de crecimiento con niveles de IGF-1 son normales, pero por la ausencia de desarrollo puberal, la talla final en el adulto se ve reducida¹⁸. Pueden presentar alteraciones inmunológicas manifestadas por infecciones bacterianas graves y recurrentes. Esto se asocia con un número reducido de células T CD 4 + circulantes, proliferación de células T y liberación de citoquinas alteradas^{14,19}.

En niños y adultos con deficiencia de leptina, la tasa metabólica basal y el gasto energético total son apropiados para la composición corporal^{8,20}.

Ravussin y col. demostraron que el gasto energético previo al descenso de peso era similar en pacientes con y sin déficit de leptina. Sin embargo, luego del descenso de peso, los sujetos con leptina tienen menor gasto energético en relación a su nuevo peso y composición corporal. Este fenómeno, de adaptación metabólica a la pérdida de peso, es secundario a la disminución de la masa magra y la masa grasa. Es interesante mencionar la ausencia de esta disminución en el gasto energético que presentan los adultos deficientes en leptina, que podría deberse al efecto de la leptina sobre el gasto energético⁹.

Las mediciones de la composición corporal muestran que la deficiencia de leptina se caracteriza por un mayor depósito de masa grasa en comparación con masa magra, y la pérdida de peso conduce a una pérdida predominantemente de masa grasa⁹.

Los receptores de leptina (OB - R), localizados en el hipotálamo, que se encuentran codificados en el gen DB, fueron caracterizados por primera vez por el grupo de Tartaglia y colaboradores. El receptor pertenece al tipo de receptores de citoquinas de clase I y contiene un solo dominio transmembrana. La mutación en el gen DB del ratón da origen a un receptor truncado con alteración en la región citoplasmática, el cual es defectuoso en la traducción de señales. Dicha alteración tiene como consecuencia falta de respuesta a la leptina y conduce al desarrollo de obesidad y diabetes en estos animales. En estudios de investigación, el fenotipo es comparable a los ratones ob / ob²¹.

La primera mutación homocigota en humanos en el receptor de leptina (RLEP) se encontró en tres sujetos obesos de una familia consanguínea de Argelia. Los pacientes con esta mutación (RLEP) presentan obesidad severa asociada a hiperfagia grave, comportamiento agresivo ante la negación del alimento y alteraciones endocrinológicas como hipogonadismo hipogonadotrófico e hipotiroidismo central²³. Los mismos presentan peso normal al nacimiento, con un rápido incremento de peso en los primeros meses de vida.

Mutaciones en el gen de la proopiomelanocortina

La primera mutación recesiva en humanos de POMC fue descubierta por Krude 1998, quien reportó dos niños alemanes obesos no consanguíneos e hiperfágicos, que desarrollaron obesidad de inicio temprano como resultado de la alteración de la acción de la melanocortina en el hipotálamo. Ambos presentaron crisis adrenal durante la vida neonatal debido a la deficiencia de ACTH y tenían piel pálida y cabello rojizo²⁴.

Las mutaciones en el gen POMC ocasionan una disrupción en la vía leptina-melanocortina, ya que interfieren en la producción de ACTH y, de hormona estimulante de los melanocitos (α MSH) en el núcleo arcuato hipotalámico, impidiendo la interacción de esta última con el receptor MC4R en el núcleo paraventricular.

La deficiencia de POMC se presenta con obesidad de inicio temprano e hiperfagia. Los pacientes con mutaciones en POMC presentan déficit de ACTH con hipocortisolismo, hipotiroidismo central, cabello rojizo, hipopigmentación de la piel, hipoglucemia neonatal, convulsiones y en algunas oportunidades alteraciones del eje de la somatotrofina y de las gonadotropinas. Los casos reportados presentaron crisis adrenal durante la vida neonatal^{22,25,26,27}.

El cabello rojizo y la hipopigmentación de la piel se deben a la falta de actividad de la L MSH en los receptores de MC1R (receptor 1 de la melanocortina de la piel). Esta característica puede estar ausente en la población no europea, por lo tanto la mutación POMC debe ser considerada en individuos que presentan obesidad severa de inicio precoz, incluso en ausencia de fenotipo pigmentario típico.

En estudios con mutaciones heterocigotas en el gen de POMC, se observó el aumento significativo del riesgo de obesidad²⁸.

Mutación en el gen de Prohormona convertasa 1

La PCSK1, es una enzima encargada del procesamiento de péptidos precursores de gran tamaño. Desempeña su acción prioritaria en el hipotálamo, fragmentando la POMC en ACTH que luego se convierte en α MSH a través de carboxipeptidasas. También ejerce su acción lítica sobre la proinsulina y el pro glucagón pancreáticos.

Los pacientes que presentan mutación del gen PCSK1, además de obesidad infantil severa, presentan hipoglucemia postprandial, hipogonadismo hipogonadotrófico, hipotiroidismo central e insuficiencia suprarrenal²⁰.

La diarrea severa, que se describe en algunos casos de deficiencia de PCSK1, podría ser secundaria a la falta de madurez del péptido similar glucagón -1 (GLP-1)²⁹. En algunos casos también presentan polidipsia persistente y poliuria debido a que desarrollaron diabetes insípida central.

El diagnóstico de la deficiencia de la prohormona convertasa 1 (PCSK1), se sospecha con el antecedente de diarrea severa en los primeros años de vida y la asociación con otras fallas endocrinológicas. También se ha descrito diabetes mellitus tipo 1 autoinmune, que cursa con altos niveles de proinsulina y bajos niveles de insulina³⁰.

Mutación en el gen del receptor 4 de la melanocortina

La mutación de MC4R es la causa más común de formas familiares graves de obesidad de aparición temprana. La frecuencia de mutaciones heterocigotas en individuos obesos es aproximadamente 2-3%³¹.

Los ratones con mutación homocigota de MC4R (-/-) presentan obesidad, hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperglucemia y aumento del crecimiento lineal³². Comparativamente, los ratones con mutaciones de MC4R heterocigotas +/- muestran formas más leves de obesidad, con un aumento de la ganancia de peso en respuesta al alto contenido de grasa de la dieta, lo que sugiere un efecto dosis-gen.

Como sabemos, el sistema central de melanocortina influye en el consumo y el gasto de energía y en el equilibrio entre la utilización y el almacenamiento de los lípidos. El MC4R regula la ingesta de alimentos mediante la integración de una señal de saciedad proporcionada por su agonista, la hormona α melanocito estimulante y una señal orexígena proporcionada por su antagonista, el péptido agouti. Ambos de estos ligandos se expresan en diferentes poblaciones neuronales del núcleo arcuato del hipotálamo y están regulados de forma coordinada por la leptina³³.

La primera mutación MC4R heterocigota descubierta en humanos fue en 1998^{34,35}. Se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta y falta de un fenotipo característico. La severidad del fenotipo es variable (obesidad de moderada a severa), dependiendo del papel del medio ambiente y de otros factores genéticos potencialmente moduladores³⁶.

La penetrancia de mutaciones de MC4R puede variar en diferentes grupos étnicos. Dado el gran número de posibles influencias sobre el peso cor-

poral, no es de extrañar que moduladores genéticos y ambientales podrían tener mayores efectos en algunas genealogías. Esto podría explicar las diferencias en la gravedad clínica observada en diferentes poblaciones.

Los niños con mutaciones de MC4R, tienen una marcada hiperfagia., aumento de la adiposidad, así como también de la masa magra. Este fenotipo no se observa en otras formas de obesidad monogénica^{17,36}.

La severidad de la misma disminuye con la edad y curiosamente, el grado de hiperfagia en estos pacientes depende del nivel de la disfunción del receptor, que es generalmente menor que la de los pacientes con deficiencia de leptina^{17,34}.

También presentan hiperinsulinemia y aumento del crecimiento lineal en la primera infancia. Esta aceleración en el crecimiento lineal no parecería ser por la disfunción del eje de la hormona de crecimiento, sino una consecuencia de la hiperinsulinemia.

Se ha descrito una disminución de la hiperinsulinemia con la edad. Hasta el momento no hay una explicación concreta para la observación de que el fenotipo se vuelva menos evidente en la edad adulta^{17,37}.

La deficiencia de MC4R no está asociada con la alteración del eje tiroideo ni con alteración de la función reproductiva.

Las mutaciones de MC4R podrían afectar la conducta alimentaria aunque aún no hay evidencia concluyente³⁸.

En algunos trabajos, se observó que los pacientes portadores de la mutación de MC4 R presentan una menor ingesta porcentual de ácidos grasos (4,2% de reducción) en comparación con el porcentaje de energía proveniente de los hidratos de carbono³⁴. Sin embargo, otros estudios en portadores de mutación de MC4 R, no evidenciaron diferencias en cuanto a la ingesta de macronutrientes.

Otras mutaciones

En humanos se describen otras formas raras de obesidad debidas a mutaciones en genes involucrados en el desarrollo del hipotálamo y del sistema nervioso central.

El gen SIM1 codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo del hipotálamo y el núcleo paraventricular, que desempeña funciones en la vía de la melanocortina^{9,39}.

Las alteraciones del gen SIM1 (single minded), han sido identificadas en sujetos con obesidad de inicio temprano. Se asocian a hiperfagia, impulsividad en la ingesta de alimentos, hipotonía neonatal, dismorfia, retraso en el desarrollo, obesidad de inicio precoz, baja talla, hipopituitarismo, características similares a las encontradas en el síndrome de Prader-Willi.

Otra forma rara de obesidad es la mutación heterocigótica del gen NTRK2 (receptor tirosina quinasa neurotrófica de tipo 2) que fue descrito en un niño de 8 años de edad con obesidad severa de inicio temprano, retraso mental, retraso en el desarrollo, y anomalías en las funciones neurológicas tales como el deterioro de la memoria temprana, el aprendizaje y la nocicepción. Este gen codifica el factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), y su receptor de tirosina quinasa (TRKB) que está implicada en la regulación de la alimentación a través de la vía de la melanocortina^{40,41}.

Como resumen en las Tablas 3 y 4 presentan las principales características de los síndromes de obesidad monogénica descritos.

Abordaje terapéutico en la obesidad monogénica

Hay una creciente evidencia de que los factores genéticos, no sólo producen ganancia del peso y desarrollo de la obesidad, sino que también modulan la respuesta a la intervención terapéutica en términos de pérdida de peso.

La deficiencia de MC4R y las condiciones monogénicas de POMC responden de manera similar

TABLA 3: ALTERACIONES METABOLICAS DE LOS SINDROMES DE OBESIDAD.

Alteraciones metabólicas				
Genes	Apetito	Gasto de energía	Composicion corporal	Secrecion de insulina
Leptina	aumentado	TMB normal	Deposito selectivo de grasa	Leve, consistente con la obesidad
Receptor de leptina	aumentado	TMB normal	Deposito selectivo de grasa	Leve, consistente con la obesidad
POMC	aumentado	TMB normal	Desconocido	Desconocido
MC4R	aumentado	TMB normal	Exceso de grasa y masa magra	Hiperinsulinemia severa temprana

TMB (tasa metabólica basal)

TABLA 4: ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS DE LOS SÍNDROMES DE OBESIDAD.

Alteraciones endocrinológicas				
Genes	Crecimiento	Pubertad	Tiroides	Eje suprarrenal
Leptina	normal	hipogonadismo hipogonadotrópico	hipotiroidismo central	normal
Receptor de leptina	reducido	hipogonadismo hipogonadotrópico	hipotiroidismo central	normal
POMC	aumentado	normal	hipotiroidismo	Deficiencia de ACTH
MC4R	aumentado	normal		

Adaptado de Genetic of Obesity S O Rahilly I S Farooqi. 2006 22

a la dieta hipocalórica y cambios en el estilo de vida, que los sujetos obesos no monogénicos, pero los individuos con deficiencia de MC4R presentan una mayor dificultad en el mantenimiento del peso después de la intervención⁴².

Por otro lado, los estudios realizados en pacientes con deficiencia de leptina, han demostrado que dietas hipocalóricas y con restricción de las grasas dietarias la respuesta puede ser parcial o temporalmente exitosa, y el control de peso a largo plazo difícil y por lo general sin éxito.

En cuanto al tratamiento farmacológico, aquellos casos en los cuales se encuentra una alteración específica de un gen se podrían beneficiar con intervenciones terapéuticas específicas.

La terapia de reemplazo con leptina es actualmente el único tratamiento hormonal efectivo para las formas de obesidad monogénica.

Farooqi y col.⁴³ demostraron los efectos beneficiosos del tratamiento con leptina en pacientes del Reino Unido y Pakistán. La terapia con leptina tuvo efectos importantes sobre el peso, masa grasa, ingesta de alimentos, hiperinsulinemia y sobre los niveles de lípidos, así como también en la función neuroendocrina e inmunológica de estos niños¹⁴.

Otros datos adicionales del tratamiento con leptina se obtuvieron de tres pacientes adultos con deficiencia de leptina tratados durante 18 meses que mostraron pérdida de masa grasa, incremento de la actividad física, mejoría en la sensibilidad de la insulina y resolución del hipogonadismo⁴⁴.

Paz y colaboradores identificaron cinco pacientes de origen paquistaní con deficiencia congénita de leptina. Cuatro de estos fueron tratados con leptina recombinante humana, observándose cambios en la composición corporal, en la estructura y función del cerebro, en el comportamiento, en la inmunidad y en las alteraciones endocrinológicas y metabólicas⁴⁵.

Estos parámetros fueron evaluados antes y durante el tratamiento. Los resultados mostraron que la leptina tiene efectos centrales y periféricos. La administración de la misma es importante no sólo para la regulación de la ingesta de alimentos y la composición corporal, sino también para el metabolismo de lípidos, de la glucosa, del eje gonadal, adrenal, tiroides y somatotropo. Además, participa en el tono simpático, en los biomarcadores de enfermedad cardiovascular, en la función inmune y en la estructura y función cerebral¹⁴.

Aún no existe un tratamiento efectivo para pacientes obesos con deficiencia de MC4R. Los estudios de agonistas MC4R están en fase 1 y fase 2⁴⁶.

En los últimos años, debido a la falta de intervenciones terapéuticas eficaces para niños con obesidad monogénica y síndromes asociados a la obesidad, se sugiere como alternativa terapéutica la cirugía bariátrica.

En los casos reportados, los resultados son variables. En 2 pacientes con deficiencia de LEPR, la gastroplastia vertical indujo una pérdida de peso significativa inicial y a mediano plazo. En contraste, en otro paciente se observó una recuperación rápida del peso al año de efectuado el bypass⁴⁷.

Los pacientes con MC4R heterocigotas presentan resultados con cirugía bariátrica similares en cuanto a la pérdida de peso que los pacientes con obesidad no monogénica, por lo que la presencia o no de la mutación si es heterocigota no debería influir en la toma de decisión terapéutica^{33,38,48,49}.

Se requieren más estudios de seguimiento a largo plazo sobre el efecto de la cirugía bariátrica en pacientes con mutaciones de MC4R.

En consecuencia, debido al número limitado de casos, y a la escasa evidencia sobre la seguridad de la cirugía bariátrica en las formas genéticas de obesidad aún debemos ser cautos en la indicación de la misma y se deberá adoptar un enfoque multi-

disciplinario para discutir un posible procedimiento quirúrgico en este contexto.

CONCLUSIONES

La epidemia universal de obesidad de comienzo en la infancia es un problema frecuente e importante al que se enfrentan los pediatras. Los pacientes consultan por obesidad severa de inicio temprano, las que en su mayoría se encuadran dentro de las obesidades multifactoriales que resultan de la interacción de la predisposición genética y los factores ambientales y en las cuales la predisposición es poligénica.

La obesidad infantil se arrastra hacia la vida adulta y se asocia a complicaciones tempranamente. Dada la diferencia en el abordaje terapéutico y pronóstico, el conocimiento de las formas de obesidad monogénica, es importante para un diagnóstico patológico y cuando sea posible el tratamiento específico.

Si bien la confirmación molecular aún no se encuentra disponible en nuestro país, ante la sospecha deberá consultarse con centros de referencia para avanzar con el diagnóstico.

Las recomendaciones clínicas actuales sugieren que en los niños con un peso normal al nacer, pero con un rápido aumento de peso en los primeros meses de vida, que conducen a una obesidad extrema, se les debería realizar el análisis de los niveles plasmáticos de leptina para detectar la deficiencia congénita de la misma, sobre todo cuando existe un deterioro de la saciedad, intensa hiperfagia y alteración en el comportamiento de búsqueda de alimento²³.

El diagnóstico de obesidad de origen genético es importante debido a que se necesita un manejo específico y multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Sadaf Farooqui , O Rahilly. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 9805 – 9845.
2. Mercedes de Onis, Monika Blossner, and Elaine Borghi. Global Prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *AM J Nutr* 2010; 92: 1257 – 1264.
3. Wabitsch M , Moss A, Kromeyer - Hauschild. Unexpected plateauing of childhood obesity rates in developed countries. *BMC Med* 12: 17. 1741 – 7015- 12- 17.
4. Lobstein T et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015; 385(9986): 2510–2520.
5. Sorensen TI, Price RA, Stunkard AJ, et al. Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings *BMJ* 1989; 298: 87 – 90.
6. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, et al. An adoption study of human obesity *N Engl J Med* 1986; 256: 51- 54.
7. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL et al. The body-mass index of twins who have been reared apart *N Engl J Med* 1990; 322: 1483- 1487.
8. Farooqui IS Genetic strategies to understand physiological pathways regulating body weight. *Mamm Genome* 2014; (9-10): 377 – 383.
9. Helene Huvne , Beatrice Dubern, karine Clement. Rare Genetic Forms of obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016; 9: 158- 173.
10. Loos RJF, Bouchard C. Obesity- is it a genetic disorder? *Journal of internal Medicine* 2003; 254: 401-425.
11. González Jiménez E. Genes and obesity: a cause and effect relationship. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 492 – 496.
12. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell*. 2007; 129 (2):251-62.
13. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425 – 432.
14. Friedman, JM, and Halaas, JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763 – 770.
15. Farooqi IS, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/ metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency *J Clin Invest* 2002; 110 – 1093 – 1103.
16. Halaas, JL, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene *Science* 1995; 269: 543 – 6.
17. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903 – 908.
18. Farooqui IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gen *N Engl J med* 2003 348: 1085- 1095.
19. Tschop J, et al. Leptin action modulates immune response and survival in sepsis. *J Neurosci*. 2010; 30 (17): 6036 – 6047.
20. Galgani JE, Greenway FL, Caglayan S, et al. Leptin replacement prevents weight loss-induced metabolic adaptation in congenital leptin-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (2): 851 – 855.
21. Tartaglia L.A The leptin receptor *J Biol Chem* 1997; 83: 1263 – 1271.
22. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398 – 401.
23. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans *Endocr Rev* 2006; (7): 710 – 718.
24. Krude H, Biebermann H, Luck W, et al Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155 – 157.
25. Krude H, Bieberman H , Schnabel D , et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency. three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH. *J Clin Endocrinol metab* 2003; 88: 4633- 4640.
26. YS Lee , BG Challis, DA Thompson et al. A POMC variant implicates β -melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab* 2006; 3 (2): 135 – 140.
27. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell*. 2007; 129 (2): 251 – 262.
28. Coll AP, Farooqi IS, Challis BG, et al. Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (6): 2557 – 2562.
29. Jackson RS, et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest* 2003;112: 1550- 1560.
30. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene *Nat Genet* 1997; 16: 303- 306.
31. Hinney A, Volckmar al, Knoll N. Melanocortin 4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis *Prog Mol Biol* 2013; 114 147- 191.
32. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-HuntressV, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997;88 (1): 131 – 141.
33. Elkhenini HF, New JP, Syed AA: Five-year outcome of bariatric surgery in a patient with melanocortin-4 receptor mutation. *Clin Obes* 2014; (2): 121 – 4.
34. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity *Nat Genet* 1998;(2): 111 – 2.
35. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998; (2): 113 – 4.
36. Valette , Poitou, Kesse. Association between melanocortin 4 receptor mutations and eating behaviors in obese patients: a case - control study. *International journal of Obesity* 2014; 38: 883- 885.
37. Robert G. Mac Kenzie. Obesity associated mutations in the human melanocortin 4 receptor gene. *Peptides* 2006;27(2):395-403.

38. Valette M, Poitou C, Le Beyec J, et al. Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery *Plos One* 2012; 7: e 48221.
39. Ramachandrapa S, Raimondo A, Cali AM, et al. Keogh JM, et al Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. *J Clin Invest* 2013; 123 (7): 3042 – 50.
40. Gray J, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene *Diabetes* 2006; 55 3366- 3371.
41. Han JC, Liu QR, Jones M, et al. Brain derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 918 – 927.
42. Reinehr T, Hebebrand J, Friedel S, et al. Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene *Obesity* 2009; 17: 382 – 389.
43. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency *N Engl J Med* 1999; 341: 879- 84.
44. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults 2004; 101:4531- 4536.
45. Paz Filho G, Wong ML, Licinio J. Ten years of leptin replacement therapy. *Obes rev* 2011;(5) e 315 – 23.
46. L Fani, S Bak, P Delhanty. The melanocortin 4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological. *Internacional Journal of Obesity* 2014; 38: 163 – 169.
47. Le Beyec J, Cugnet-Anceau C, Pépin D, et al. Homozygous leptin receptor mutation due to uniparental disomy of chromosome 1: response to bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 397 – 402.
48. Censani M, Conroy R, Deng L et al. Weight loss after bariatric surgery in morbidly obese adolescents with MC4R mutations *Obesity* 2014; (1): 225- 31.
49. Aslan IR, Ranadive SA, Ersoy BA, et al. Bariatric surgery in a patient with complete MC4R deficiency *Int J Obes* 2011; 21: 930- 934.