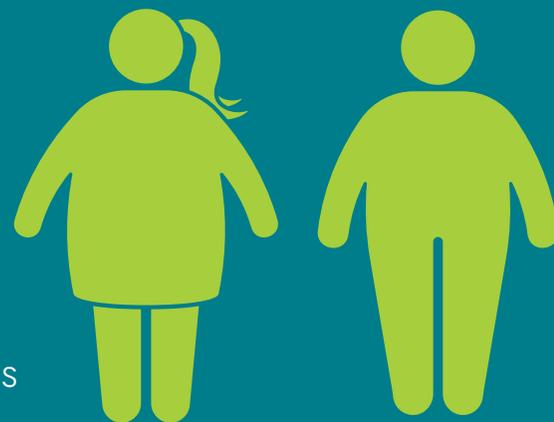


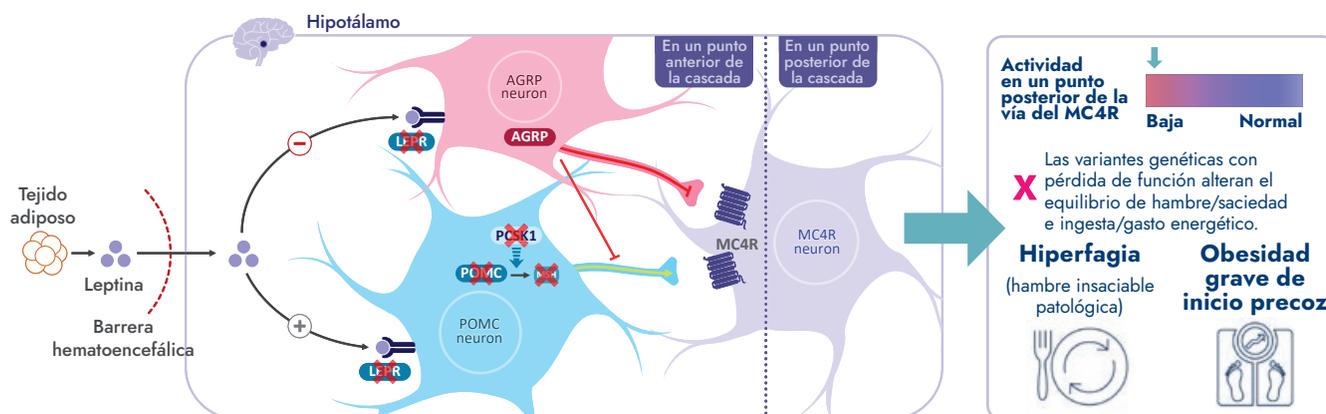
Déficit del receptor de la leptina y déficit de proopiomelanocortina

El déficit del receptor de la leptina y el déficit de proopiomelanocortina (POMC) se deben a variantes genéticas raras en la vía del receptor 4 de la melanocortina (MC4R), responsable de la regulación del hambre.¹⁻³

Se trata de enfermedades autosómicas recesivas causadas por variantes de los genes *LEPR* o *POMC*.¹



Alteración de la vía del MC4R¹⁻³



Siglas: AgRP: proteína r-agutí; LEPR: receptor de la leptina; MC4R: receptor de la melanocortina-4; MSH: hormona estimulante de los melanocitos; PCSK1: gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1; POMC: proopiomelanocortina

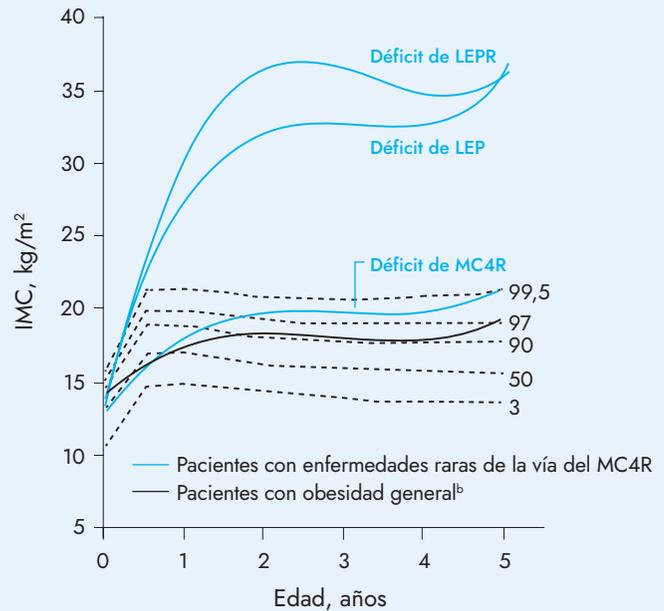
Síntomas primarios principales del déficit de LEPR y POMC

Hiperfagia⁴

Las características y las manifestaciones son:

-  **Hambre excesiva y prolongada**
-  **Mayor tiempo para saciarse**
-  **Menor duración de la saciedad**
-  **Obsesión considerable por la comida (impulso hiperfágico)**
-  **Comportamientos de búsqueda de alimentos (buscar comida a escondidas y robarla)**
-  **Ansiedad y respuesta conductual inadecuada si se les niega la comida**

Obesidad grave de inicio precoz^{5,6,a}

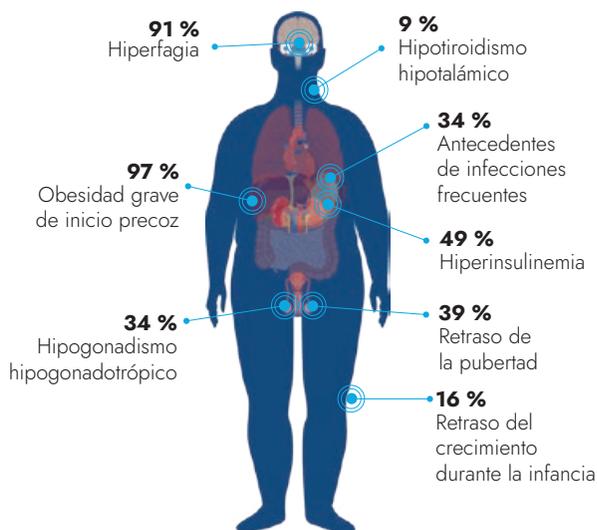


a) Se define como un IMC ≥ 120 % del centil 95 y aparición antes de los 5 años de edad.

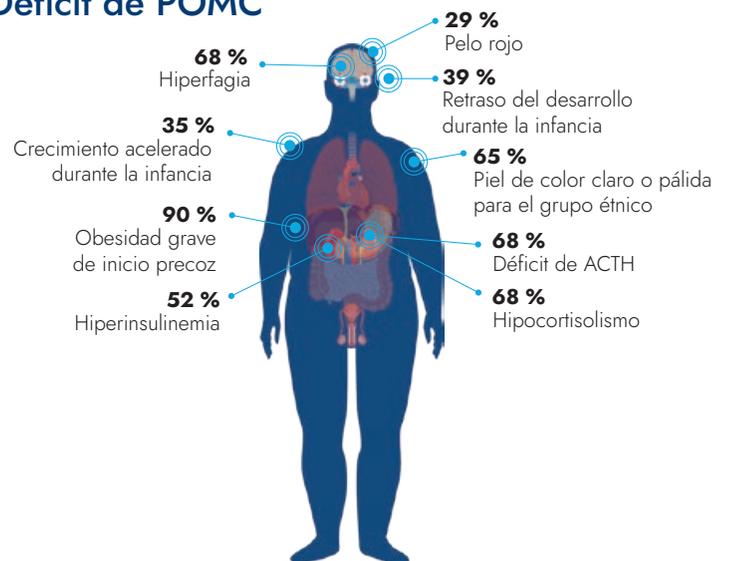
b) Los pacientes con obesidad general tienen un IMC >30 kg/m² entre los 14 y los 16 años de edad y no presentan ninguna variante en *LEPR*, *LEP* o *MC4R*. Reimpresión con el permiso de Springer Nature de Kohlsdorf K. et al. *Int J Obes (Londres)*. 2018;42(9):1602-1609.

Características clínicas de los déficits de LEPR y POMC^{7,c}

Déficit de LEPR



Déficit de POMC



c) Los porcentajes se han calculado dividiendo el número de casos con las características por el número total de casos.

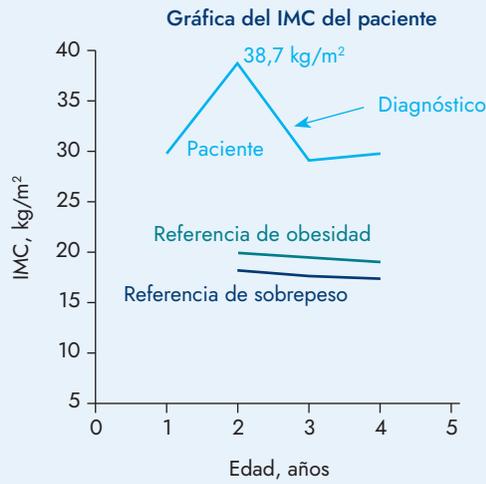
Prevalencia:

LEPR: 1,34 de cada millón de personas⁸

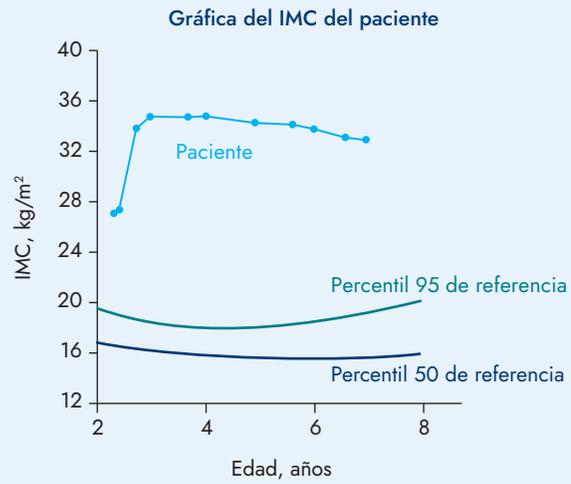
POMC/PCSK1: menos de 50 casos notificados en todo el mundo en las dos indicaciones⁹

Déficit del receptor de la leptina y déficit de proopiomelanocortina

Ejemplo de gráfica del IMC: déficit de LEPR¹⁰



Ejemplo de gráfica del IMC: déficit de POMC¹¹



¿Cómo se diagnostican los déficits de LEPR y POMC?

Se puede tener la sospecha de un diagnóstico de déficit de LEPR y POMC atendiendo a las manifestaciones clínicas, que se puede confirmar mediante pruebas genéticas.^{10,12}



Pacientes pediátricos

Se recomienda hacer pruebas genéticas a los pacientes pediátricos que presenten: ^{4,10,12}

- Obesidad grave de inicio precoz
- Antecedentes familiares de obesidad grave
- Características de la obesidad síndrome
- Antecedentes de comportamientos de búsqueda de alimentos
- Hiperfagia
- Alteraciones del desarrollo neurológico



Pacientes adultos

Las características de los pacientes diagnosticados en la edad adulta incluyen: ¹²⁻¹⁴

- Anomalías metabólicas
- Antecedentes de obesidad grave de inicio precoz
- Hiperfagia desde una edad temprana
- Resistencia a los abordajes terapéuticos de la obesidad
- Pelo rojo

Las características clínicas pueden variar de una persona a otra y entre variantes genéticas. Por lo tanto, es importante: ^{10,12,13}

- Recabar detalladamente los antecedentes clínicos
- Registrar los antecedentes familiares, si se dispone de ellos
- Supervisar la resistencia a los enfoques terapéuticos convencionales para la obesidad

Bibliografía: 1. Huvenne H. et al. *Obes Facts*. 2016;9(3):158-173. 2. Yazdi F.T. et al. *Peer J*. 2015;3:e856. 3. Loos R.J.F. y Yeo G.S.H. *Nat Rev Genet*. 2022;23:120-13. 4. Heymsfield B.S. et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(supl. 1):S1-S17. 5. Kohlsdorf K. et al. *Int J Obes*. 2018;42:1602-1609. 6. Hampl S.E. et al. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. 7. Argente J. et al. Comunicación presentada en el XXI Congreso Europeo de Endocrinología; 18-21 de mayo de 2019; Lión, Francia. 8. Kleinendorst L. et al. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(1):47-56. 9. Malhotra S. et al. *J Pediatr Genet*. 2021;10:194-204. 10. Kleinendorst L. et al. *BMJ Case Rep*. 2017. 11. Hilado M.A. y Randhawa S.R., *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(7): 815-819. 12. Styne D.M. et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-757. 13. Zorn S. et al. *Mol Cell Pediatr*. 2020;7(15). 14. Gregoric N. et al. *Front Endocrinol (Lausana)*. 2021;12:689387.

Información proporcionada por Rhythm Pharmaceuticals B.V. (EU_Medinfo@rhythmtx.com). Última actualización: noviembre de 2023.