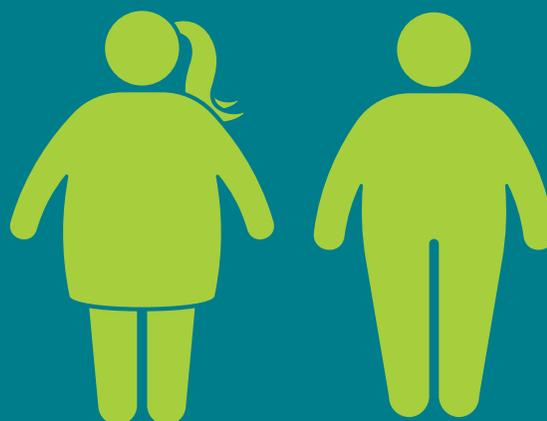


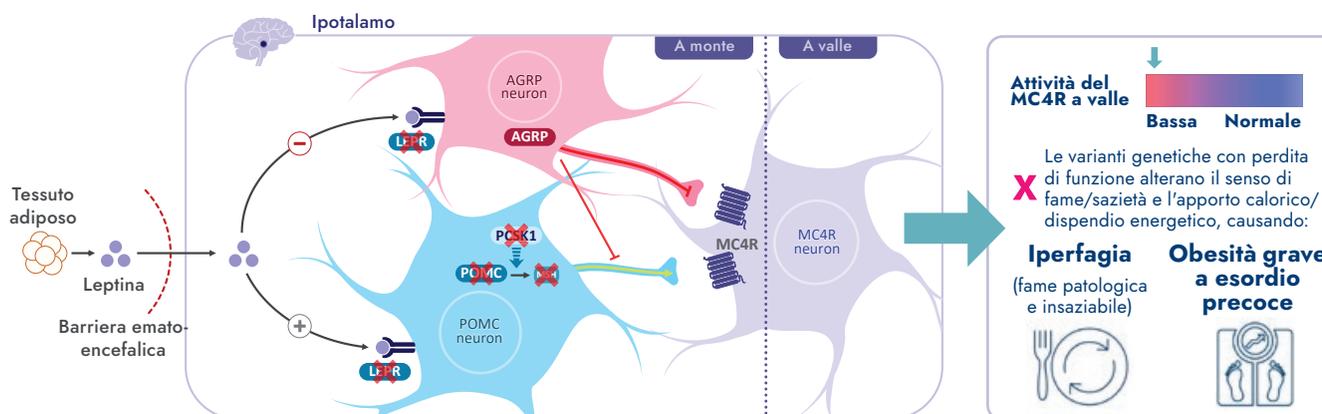
Deficit del recettore della leptina e deficit di pro-opiomelanocortina

Il deficit del recettore della leptina (LEPR) e il deficit di pro-opiomelanocortina (POMC) sono causati da varianti genetiche rare nel pathway del recettore della melanocortina 4 (MC4R), un pathway fondamentale responsabile della regolazione del senso di fame.¹⁻³

Si tratta di malattie a ereditarietà autosomica recessiva causate da varianti del gene *LEPR* o *POMC*.¹



Compromissione del pathway del MC4R¹⁻³



Abbreviazioni: AGRP, peptide correlato alla proteina Agouti; LEPR, recettore della leptina; MC4R, recettore della melanocortina 4; MSH, ormone melanocito-stimolante; PCSK1, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 1; POMC, pro-opiomelanocortina.

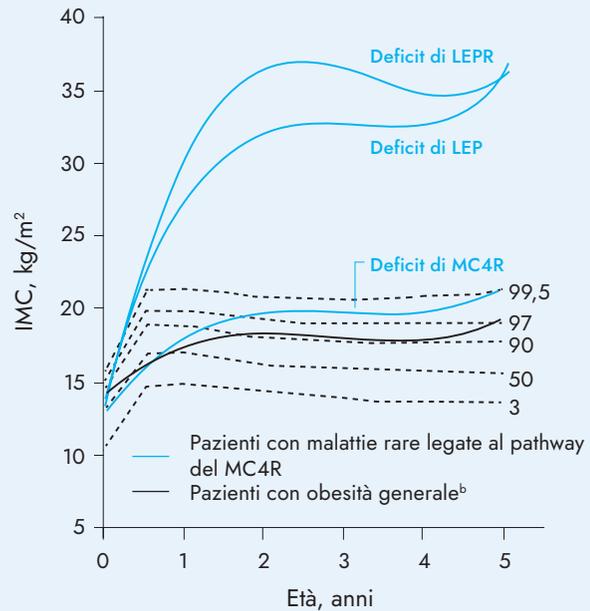
Sintomi principali del deficit di LEPR e POMC

Iperfagia⁴

Le caratteristiche e i comportamenti includono:

- Fame intensa e prolungata
- Aumento del tempo necessario per raggiungere la sazietà
- Minore durata della sazietà
- Eccessiva preoccupazione per il cibo (impulso iperfagico)
- Comportamenti di ricerca di cibo (mangiare di nascosto e rubare cibo)
- Angoscia e risposta comportamentale inappropriata alla negazione del cibo

Obesità grave a esordio precoce^{5,6,a}

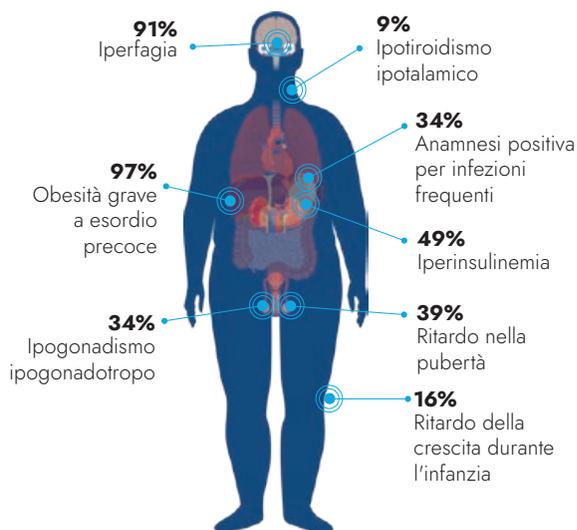


a) Definita come IMC $\geq 120\%$ del 95° percentile ed esordio prima dei 5 anni di età.

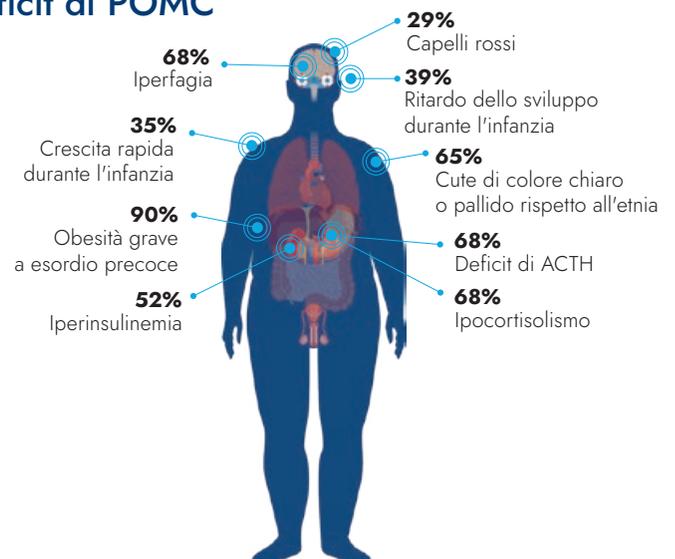
b) I pazienti con obesità generale presentano un IMC >30 kg/m² entro i 14-16 anni e non presentano varianti in *LEPR*, *LEP* o *MC4R*. Ripubblicato con l'autorizzazione di Springer Nature da Kohlsdorf K, et al. *Int J Bes (Lond)*. 2018;42(9):1602–1609.

Caratteristiche cliniche dei deficit di LEPR e di POMC^{7,c}

Deficit di LEPR



Deficit di POMC



c) Percentuali calcolate dividendo il numero di casi che presentano la caratteristica per il numero totale di casi.

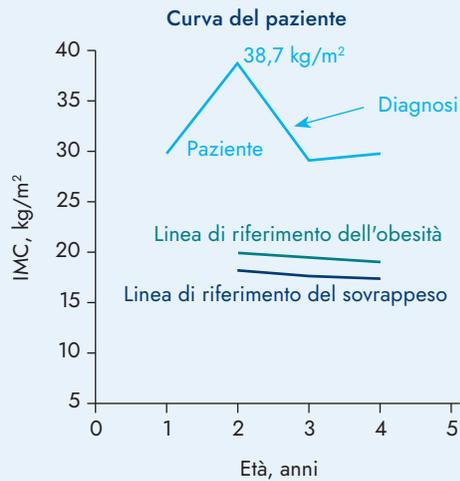
Prevalenza:

LEPR: 1,34 per milione di persone⁸

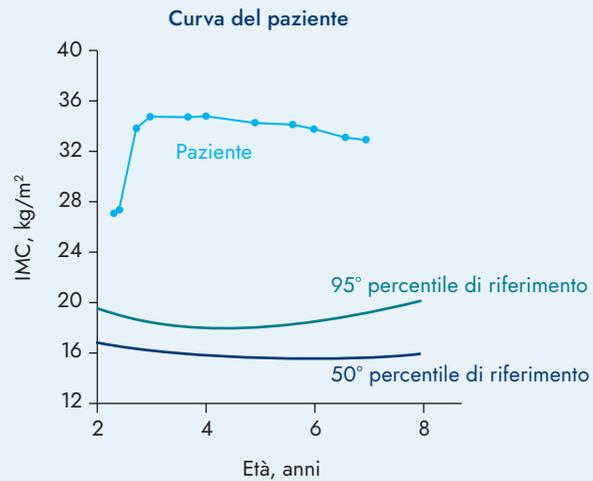
POMC/PCSK1: meno di 50 casi descritti in tutto il mondo per entrambi i deficit⁹

Deficit del recettore della leptina e deficit di pro-opiomelanocortina

Esempio di curva di IMC: deficit di LEPR¹⁰



Esempio di curva di IMC: deficit di POMC¹¹



Come si diagnosticano i deficit di LEPR e di POMC?

Il sospetto di deficit di LEPR e di POMC si basa su manifestazioni cliniche, mentre la diagnosi è confermata mediante test genetici.^{10,12}



Pazienti pediatrici

L'esecuzione dei test genetici è raccomandata nei pazienti pediatrici che presentano le seguenti caratteristiche:^{4,10,12}

- Obesità grave a esordio precoce
- Anamnesi familiare di obesità grave
- Caratteristiche dell'obesità sindromica
- Anamnesi di comportamenti di ricerca di cibo patologici
- Iperfagia
- Anomalie del neurosviluppo



Pazienti adulti

Le caratteristiche riscontrate nei pazienti che hanno ricevuto la diagnosi in età adulta includono:¹²⁻¹⁴

- Anomalie endocrine
- Anamnesi di obesità grave a esordio precoce
- Iperfagia sin dall'infanzia
- Resistenza agli approcci di gestione dell'obesità
- Bassa statura

Le caratteristiche cliniche possono variare su base individuale e tra le varianti genetiche. È quindi importante:^{10,12,13}

- Raccogliere un'anamnesi clinica dettagliata
- Registrare l'anamnesi familiare, se disponibile
- Monitorare la resistenza alle strategie di gestione dell'obesità tradizionali

Bibliografia: 1. Huvenne H, et al. *Obes Facts*. 2016;9(3):158–173. 2. Yazdi FT, et al. *Peer J*. 2015;3:e856. 3. Loos RJF and Yeo GSH. *Nat Rev Genet*. 2022;23:120–13. 4. Heymsfield BS, et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(suppl 1):S1–S17. 5. Kohlsdorf K, et al. *Int J Obes*. 2018;42:1602–1609. 6. Hampl SE, et al. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. 7. Argente J, et al. Poster presentato al 21° Congresso Europeo di Endocrinologia; 18-21 maggio, 2019; Lione, 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 MA and Randhawa SR, *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(7): 815–819. 12. Styne DM, 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 (Lausanne)*. 2021;12:689387.

Queste informazioni sono fornite da Rhythm Pharmaceuticals B.V. (EU_Medinfo@rhythmtx.com). Ultimo aggiornamento: novembre 2023

© 2023. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. Tutti i diritti riservati.
Rhythm e il relativo logo sono marchi commerciali di Rhythm Pharmaceuticals, Inc. IT-DSE-2300015 01/2024

Rhythm[®]
PHARMACEUTICALS