

OBESIDAD MONOGENICA: FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

MARÍA E. ANDRÉS¹, MARISA ARMENO², ELIZABETH ALONSO³, DÉBORA BRASLAVSKY⁴, VERÓNICA GARRIDO⁵,
XIMENA GONZÁLEZ⁶, NURIA GRIMBERG¹, JULIETA HERNÁNDEZ⁵, FLORENCIA MIARI⁷, CARINA MOUGEL⁸,
ELIANA ORTIZ², ANDREA PATRONO⁹, PRISCILA POLI¹⁰, JUAN POLITEI¹¹, ADRIANA ROUSSOS⁷,
MIRIAN TONIETTI⁷, LUCÍA VAGO¹², IRINA KOVALSKYS¹³

¹Unidad de Nutrición, Hospital Pedro de Elizalde, Buenos Aires, ²Centro de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, ³Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand, Buenos Aires, ⁴Servicio Endocrinología Infantil, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, ⁵Servicio de Nutrición, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, ⁶Instituto para la Cooperación Científica en Ambiente y Salud, Buenos Aires, ⁷Sección Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, ⁸Servicio Nutrición infantil, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires, ⁹Servicio de Nutrición, Clínica de la Trinidad, Buenos Aires, ¹⁰Servicio de Pediatría, Hospital de la Madre y el Niño, La Rioja, ¹¹Departamento de Neurología, Fundación SPINE, Buenos Aires, ¹²Servicio de Genética, Hospital de Dependencia Provincial de Rosario y Hospital de Niños Zona Norte de Rosario, Santa Fe, ¹³Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Juan Politei, Fundación SPINE, Laprida 2080, 1426 Buenos Aires, Argentina

E-mail: politeij@gmail.com

Recibido: 10-VII-2024

Aceptado: 13-VIII-2024

Resumen

La obesidad es un trastorno de origen multifactorial en el que intervienen factores tanto genéticos como ambientales. En la actualidad se han descrito numerosas variantes génicas relacionadas con el control de la ingesta y con el mecanismo de acción de la leptina en el sistema nervioso central a través de la vía de las melanocortinas. La accesibilidad a estudios moleculares por medio de paneles de secuenciación de nueva generación que incluyen decenas de genes relacionados a esta condición, muestra que la incidencia es muy superior a lo previamente reportado. Esta revisión tiene como objetivo brindar información sobre los procedimientos diagnósticos y las intervenciones terapéuticas disponibles específicamente para el control de la hiperfagia y la obesidad en los pacientes afectados. El reconocimiento temprano de la obesidad monogénica sindrómica y no sindrómica evita la indicación de intervenciones riesgosas sin beneficio a largo plazo como cirugías y fármacos no específicos. La presencia de obesidad grave temprana e hiperfagia, junto a alteraciones del neurodesarrollo, metabólicas y endócrinas deben llevar a la solicitud de estudios genéticos en busca de un diagnóstico definitivo.

Palabras clave: hiperfagia, obesidad monogénica, melanocortinas

Abstract

Monogenic obesity: pathophysiology, diagnosis and treatment

Obesity is a disorder of multifactorial origin in which both genetic and environmental factors intervene. Currently, numerous gene variants related to the control of intake and the mechanism of action of leptin in the central nervous system through the melanocortin pathway have been described. The accessibility to molecular studies through next-generation sequencing panels that include dozens of genes related to this condition shows that the incidence is much higher than previously reported. This review intended to provide information on the diagnostic procedures and therapeutic interventions available specifically for the management of hyperphagia and obesity in affected patients. Early recognition of syndromic and non-syndromic monogenic obesity avoids the indication of risky interventions with no long-term benefit such as surgery and non-specific drugs. The presence of early severe obesity and hyperphagia, together with neurodevelopmental, metabolic and endocrine disorders should lead to the request of genetic studies in search of a definitive diagnosis.

Key words: hyperphagia, monogenic obesity, melanocortins

PUNTOS CLAVE**Conocimiento actual**

- La obesidad monogénica es una disfunción genética única de aparición en la niñez, asociada hiperfagia, trastornos neuroendócrinos, esqueléticos, del desarrollo y la conducta.
- La vía de las melanocortinas es el sistema responsable de la regulación de la conducta alimentaria, por medio de la activación final del receptor de melanocortina 4 a nivel hipotalámico para lograr saciedad.

Contribución del artículo

- Esta actualización informa al lector, los criterios clínicos para la solicitud de un panel genético en busca de obesidad monogénica. Al mismo tiempo revisa los resultados de las intervenciones terapéuticas para reducción de peso, y puntualiza los beneficios del agonismo del receptor de melanocortina 4 en relación a la hiperfagia.

La obesidad es un trastorno complejo donde las variantes genéticas comienzan a ser reconocidas con mayor frecuencia. La obesidad monogénica puede ser definida como una disfunción genética única de aparición en la niñez y asociada a trastornos neuroendócrinos, esqueléticos, del desarrollo y la conducta, entre otras manifestaciones¹. En la actualidad se han descrito numerosas variantes génicas relacionadas con el control de la ingesta y con el mecanismo de acción de la leptina en el sistema nervioso central a través de la vía de las melanocortinas.

La posibilidad de herencia de la obesidad varía del 40% al 70% según estudios a nivel familiar, gemelar y poblacional². Las formas monogénicas de obesidad solían describirse con una prevalencia del 5% de los pacientes obesos de origen europeo². Actualmente, si bien no disponemos de estudios de prevalencia o incidencia a nivel mundial, la accesibilidad a estudios moleculares por medio de paneles de secuenciación de nueva generación (NGS por su sigla en inglés)

que incluyen decenas de genes relacionados a esta condición, nos muestra que la incidencia es muy superior. Un estudio reciente detectó variantes (antes llamadas mutaciones) relacionadas con obesidad monogénica grave en más del 15% de la población infantil con obesidad grave en regiones del Caribe³.

En esta revisión nos proponemos actualizar la fisiopatología de la obesidad monogénica en relación a la disfunción de la vía de melanocortina, su reconocimiento temprano, los fenotipos más comúnmente descritos y la reciente aprobación de fármacos específicos. Dado que el síndrome de Prader-Willi no resulta de una disfunción de la vía de la melanocortina, no se ha incluido en esta publicación.

Métodos

Se evaluaron 73 artículos publicados entre enero de 1998 hasta diciembre del 2023 en fuentes de búsquedas como PubMed, Embase, ELSEVIER y revistas latinoamericanas como Revista Chilena de Nutrición y Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes; bajo los términos MeSH de monogenic obesity, Bardet-Biedl, Alström syndrome, POMC, PCSK1, LEPR y MC4R deficiency, SH2B1, NCOA1 y setmelanotide, agregando la palabra negative que aparecieran en el título y/o Abstract, de los cuales se seleccionaron 78 artículos. Un total de 5 artículos (ref. 4, 5, 8, 28 y 29) se incluyeron por fuera del rango temporal de búsqueda por ser considerados relevantes. Se incluyeron artículos que trataran de la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento que fueran realizados por revistas indexadas de endocrinología, genética, pediatría, nutrición y medicina interna. Como resultado se obtuvieron 77 artículos incluyendo revisiones, originales, transversales, de cohortes, reporte de casos y un capítulo de libro.

Anatomía y fisiopatología: vía del receptor de melanocortinas

Durante los últimos años de la década de 1970, fue posible la inmunomarcación del péptido de melanocortina en el cerebro murino, que junto con la clonación del gen POMC (*proopiomelanocortina*) y la subsiguiente demostración de su expresión en neuronas a nivel hipotalámico confirmaron la existencia de un circuito relacionado

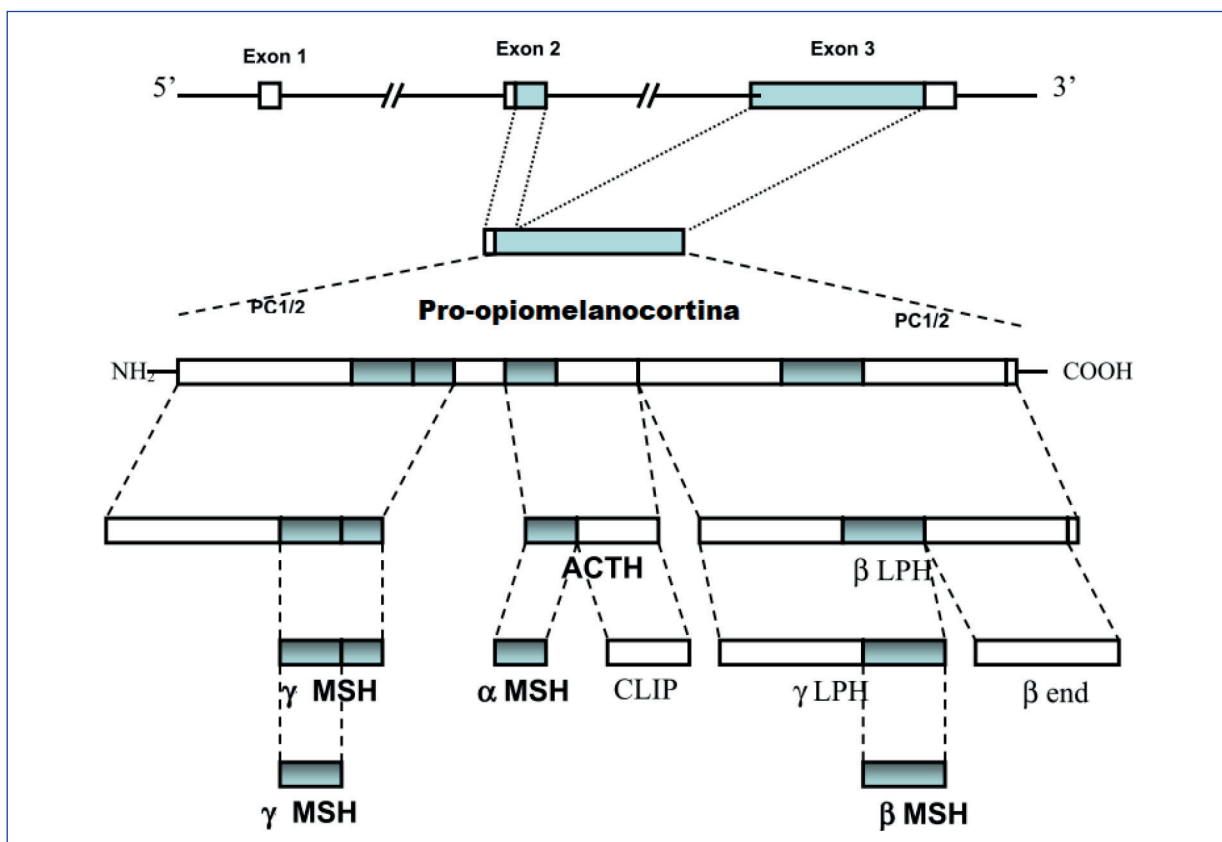
con la homeostasis energética⁴. Los núcleos arcuato del hipotálamo (ARC) y del tracto solitario (NTS) son los principales sitios de expresión de “células POMC” en el cerebro y tronco cerebral; si bien se han descrito en distintas regiones del cerebro⁵. Estudios neuroanatómicos recientes en ratones, ampliaron el conocimiento en relación a las regiones del sistema nervioso central con mayor presencia de neuronas que expresan el receptor de melanocortina 4 (MC4R). En estos experimentos se utilizaron inmunofluorescencia con anticuerpos específicos contra proteínas del MC4R. Si bien las áreas con mayor inmunofluorescencia fueron el núcleo ARC, paraventricular (PVN) y ventromedial (VMN); diversas regiones extra-hipotalámicas mostraron intensa fluorescencia, por ejemplo: corteza del hipocampo, cerebelo, giro dentado, núcleo NTS, parabraquial, rafe y área postrema.

Por medio de vectores virales que permiten mapear los circuitos neuronales, se demostró

que neuronas MC4R+ emiten eferencias hacia áreas que regulan la conducta alimentaria, el control neuroendócrino, la termorregulación y la función cardiovascular como son el área preóptica, la eminencia media, núcleo parabraquial, locus coeruleus, NTS y regiones tronco-espinales. Estas neuronas paraventriculares MC4R+ reciben aferencias desde el núcleo ARC, área preóptica, núcleo dorsomedial y supraóptico hipotalámico, estricta terminal y núcleo parabraquial⁶.

Desde una mirada fisiológica, la vía de las melanocortinas (también conocida hoy como vía MC4R) se refiere a un conjunto de circuitos hormonales y neuropeptidérgicos integrado por tres componentes principales: el pro-peptido pro-opiomelanocortina (POMC), que es post-traduccionalmente procesado por convertasas de prohormonas en 5 fracciones activas, incluida la α -hormona estimulante de melanocitos(MSH), β -MSH, γ -MSH, ACTH y la β endorfina (Fig. 1); los cinco receptores de melanocortina acopla-

Figura 1 | Estructura genética y procesamiento posttraduccional de la pro-opiomelanocortina



ACTH: adrenocorticotrofina; End: endorfina; CLIP: péptido intermediario similar a corticotropina; LPH: lipotrofina; MSH: hormona estimulante de melanocitos; PC: prohormona convertasa

dos a proteína G (MC1R-MC5R), que median sus acciones; y los antagonistas endógenos de esos receptores: la proteína agouti, la proteína relacionada con agouti (AgRP) y el neuropéptido Y. Este sistema es responsable de una diversa variedad de funciones, desde la melanogénesis y el desarrollo suprarrenal hasta la homeostasis energética y la regulación de las conductas alimentarias y sexuales⁷. El péptido precursor de POMC es clivado por peptidasas que incluyen PCSK1, PCSK2, carboxipeptidasa E (CPE), mono-oxigenasa peptidil-alfa amidante (PAM), N-acetiltransferasa (NAT), y prolil-carboxipeptidasa en diferentes poblaciones celulares. Dentro de la glándula hipófisis, el pro-péptido POMC se expresa en células que producen ACTH, mientras que neuronas del lóbulo intermedio de la hipófisis sintetizan mayoritariamente α -MSH⁸. Algunos de los efectos de la α -MSH incluyen la pigmentación de la piel y el cabello por estimulación directa del receptor MC1, la esteroidogénesis a través del receptor MC2, el apetito, la saciedad y la homeostasis energética por acción sobre los receptores MC3/MC4 y función de las glándulas exócrinas sobre el receptor MC5 en ratones. Los mediadores endócrinos que activan las neuronas POMC (leptina e insulina) provocan saciedad, anorexia y pérdida de peso por su acción estimuladora sobre el MC4R. Estos efectos son imitados por la aplicación local de α -MSH y están contrarrestados en ratones que carecen genéticamente de MC4R⁹. Luego del descubrimiento de la AgRP, distintos estudios que permitían la sobreexpresión de esta proteína resultaron en el desarrollo de hiperfagia y obesidad en modelos animales.

Obesidad monogénica: ¿Cuándo solicitar un test genético?

La identificación temprana de la obesidad genética es crucial en términos de tratamiento y de pronóstico. En la práctica diaria, la indicación más común para solicitar pruebas genéticas es la presencia de obesidad grave temprana (definida como índice de masa corporal IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, IMC z-score ≥ 2 o IMC $\geq 120\%$ del percentil 95 por peso y edad antes de los 5 años) e hiperfagia, comúnmente en combinación con trastornos del neurodesarrollo, alteraciones metabólicas/endócrinas como resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión arte-

rial, hepatopatía grasa, aterosclerosis subclínica temprana y enfermedad cardiovascular¹⁰.

Si bien no hay una definición consensuada internacionalmente en relación a la hiperfagia, esta manifestación se caracteriza por presencia de hambre insaciable en la que el tiempo para lograr la saciedad es largo, la duración de la saciedad es más corta, la sensación de hambre es prolongada y existe una preocupación grave por la comida (impulso hiperfágico), que resulta en conductas de búsqueda de comida persistentes (comer por la noche, robar comida y comer indiscriminadamente)¹¹. La presencia de hiperfagia puede ser objetivada a través de cuestionarios específicos como el cuestionario de Dykens (originalmente desarrollado para el síndrome de Prader Willi)¹¹; el cuestionario de Conducta Alimentaria del Niño o *Child Eating Behaviour Questionnaire* (CEBQ), entre otros^{12,13}. Estas herramientas también son útiles para el seguimiento y la evaluación objetiva de la respuesta a las intervenciones terapéuticas.

Al momento de la solicitud de un estudio molecular/genético para obesidad monogénica, todos los niños con obesidad grave de inicio temprano deben ser remitidos a un grupo de expertos en obesidad infantil que conformen un equipo interdisciplinario con experiencia en el manejo de esta enfermedad para una evaluación clínica y un seguimiento apropiado^{10,14-16}.

Reconocimiento de los aspectos clínico-genéticos de la obesidad monogénica Síndrome de Bardet-Biedl

El síndrome de Bardet-Biedl (SBB) es una entidad autosómica recesiva; con una prevalencia que 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 (Canadá), respectivamente¹⁷. Se ha descrito variantes en más de 22 genes que codifican proteínas estructurales o funcionales de los cilios son causantes del SBB^{18,19}. El SBB se relacionó con disfunción ciliar después de la identificación de la proteína BBS8²⁰, 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 vertebrales²¹.

Actualmente el diagnóstico clínico puede realizarse por medio del hallazgo de 4 criterios clínicos mayores o de 3 mayores y 2 menores¹⁸ (Tabla 1). Es importante que estos criterios clínicos se revisen periódicamente en personas en quienes se ha considerado el diagnóstico de SBB sin confirmación genética²². 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 sindactilia²¹. 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 conos²³, lo que resulta en un compromiso macular temprano con presencia de ceguera nocturna, fotofobia y pérdida de visión central. La electroretinografía 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 vida²⁴.

La obesidad es otro hallazgo clínico cardinal. Si bien el peso al nacer suele encontrarse dentro del rango normal, existe evidencia de un desvío hacia los percentiles 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, sue-

le ser generalizada y difusa en la infancia²⁵. La aparición de diabetes tipo 2 es frecuente entre los pacientes. El hipogonadismo puede manifestarse como pubertad tardía o hipogonadismo en varones y anomalías genitales en mujeres²⁴. Más de la mitad de los pacientes presentan deficiencia cognitiva pudiendo llegar a presentar trastorno del espectro autista (TEA) o psicosis hasta el 35% de los casos²⁶. 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 urinaria²⁷. Los trastornos del lenguaje se describen en el 60% de los pacientes, con una progresión a un lenguaje inteligible antes de los cuatro años de edad en algunos pacientes. Las dificultades del habla se asocian también a la pérdida auditiva reportada en el 17-21% de los pacientes. La mayoría muestra hipoacusia de tipo conductiva secundaria a otitis media crónica^{28,29}. Un estudio ecocardiográfico mostró una frecuencia de defectos cardíacos (estenosis valvulares, ductus persistente y miocardiopatías) del 50%, incluyendo defectos de lateralidad³⁰. La afectación hepática varía desde fibrosis a dilatación quística de los conductos biliares intrahepático y extrahepáticos. La enfermedad de Hirschsprung se describe con una incidencia del 2.8% documentada en CRIBBS (*Clinical Registry Investigating Bardet-Biedl Syndrome*)³¹. La evaluación odontológica describe sobreposición dental, paladar ar-

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)	Apiñamiento dental/hipodontia/raíces pequeñas/paladar ojival
Anormalidades genitales (mujeres)	Dismorfismo craneofacial
	Poliuria/polidipsia (diabetes insípida)
	Anormalidades cardíacas congénitas
	Diabetes mellitus
	Fibrosis hepática
	Enfermedad de Hirschprung
	Anosmia

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

queado, hipodoncia, mala-oclusión e hipoplasia del esmalte²¹.

Síndrome de Alström

El síndrome de Alström (SA) (OMIM # 203800) es una enfermedad autosómica recesiva causada por variantes del gen *ALMS1*³². Con un total de 950 pacientes reportados, se estima una incidencia de 1-9 casos por millón de personas³³. 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 intraflagelar³⁴. El diagnóstico clínico requiere de criterios clínicos mayores y menores (Tabla 2). 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. Debido a que la degeneración de los conos ocurre primero, a me-

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 <i>ALMS1</i>	2 mutaciones en <i>ALMS1</i>	2 mutaciones en <i>ALMS1</i>
Criterios requeridos		2 mayores o 1 mayor y 3 menores	2 mayores o 1 mayor y 4 menores
Criterios mayores	2 mayores o 1 mayor y 2 menores - 1 alelo <i>ALMS1</i> mutado y/o historia familiar - Visual (nistagmo/fotofobia)	- 1 alelo <i>ALMS1</i> mutado y/o historia familiar - Visual (nistagmo/fotofobia/disminución de la agudeza visual/distrofia de conos en ERG)	- 1 alelo <i>ALMS1</i> 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 (Ref. 23)

dida 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 años³⁵. La miocardiopatía dilatada ocurre en aproximadamente dos tercios de los pacientes. La mayoría (>60%) desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) de aparición repentina durante sus primeros meses de vida. 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 adulta³⁶.

La obesidad suele manifestarse en etapas tempranas, siendo una característica constante observada en casi todos los niños. El exceso de peso suele comenzar entre los 6 meses a 1 año de edad y puede moderarse después de la pubertad³⁷. La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, son dos de los primeros cambios metabólicos. 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. El hipotiroidismo, principalmente primario, se observa en aproximadamente el 20% de los pacientes³⁸. El SA presenta una nefropatía de progresión lenta, con glomerulosclerosis progresiva y caída del filtrado glomerular. Los pacientes pueden presentar desde una disfunción renal leve hasta insuficiencia renal terminal con necesidad de trasplante³⁹. 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 finas³⁵. La hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva se presenta en la primera década hasta en 70% de los individuos con SA, siendo la edad promedio en el momento de la detección de la pérdida auditiva los 7 años de edad⁴⁰.

Deficiencia del receptor de leptina

La obesidad por deficiencia del receptor de leptina (OMIM # 614963) es un trastorno autosómico recesivo causado por variantes patogé-

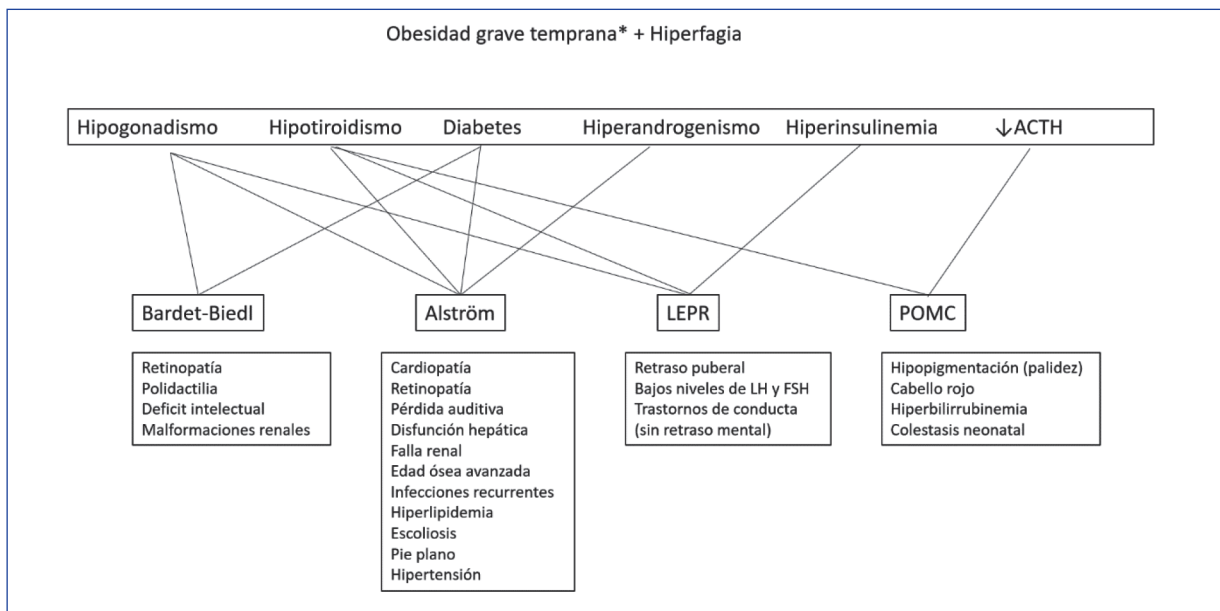
nicas en el gen del receptor de leptina (*LEPR*). Su prevalencia no se ha definido, siendo que una revisión reciente describió 88 casos publicados al día de hoy⁴¹. El número estimado de personas con deficiencia de *LEPR* en Europa ascendería 998 pacientes, indicando que solo 21/998 (2.1%) casos europeos 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 personas⁴¹.

Una revisión reciente que incluyó 31 pacientes informó que la manifestación más habitual fue la obesidad extrema de inicio temprano⁴² (Fig. 2). 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 IMC fue 40.3 (media de edad: 8 años). La hiperfagia e impulsividad hacia los alimentos parecen ser características comunes⁴². 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 variantes en gen *LEPR*⁴³. 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 variantes *LEPR*, debido a la falta de pico de crecimiento puberal⁴³. Farooqi y col., reportaron 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 edad⁴³. 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 tirotrófina libre⁴⁴, y otros reportan pacientes con niveles bajos de tiroxina libre⁴⁵. Pacientes con deficiencia de *LEPR* muestran una mayor susceptibilidad a las infecciones y una disminución de la relación de linfocitos T CD4/CD8⁴⁶.

Deficiencia de pro-opiomelanocortina

La deficiencia de POMC (OMIM # 609734) es una forma de obesidad monogénica que pro-

Figura 2 | Manifestaciones comunes y distintivas en algunas obesidades monogénicas



ACTH: adrenocorticotrofina; LEPR: deficiencia del receptor de leptina; POMC: deficiencia de pro-opiomelanocortina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculo estimulante
 *obesidad grave infantil: índice de masa corporal $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, $IMC \text{ z-score} \geq 2$ o $IMC \geq 120\%$ del percentil 95 por peso y edad antes de los 5 años de edad

voca obesidad grave de aparición temprana, insuficiencia suprarrenal, pelo rojo y piel pálida. Está causada por variantes homocigotas o heterocigotas compuestas con pérdida de función en el gen POMC (cromosoma 2p23.3). La proteína POMC es un péptido complejo que se expresa en varios tejidos incluyendo el hipotálamo, la hipófisis, la piel y el sistema inmunológico⁴⁷. 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 analgesia⁴⁸. La deficiencia de POMC es un trastorno genético autosómico recesivo, del cual no se dispone de estudios de prevalencia actualmente. Un informe reciente incluyó 122 pacientes con obesidad grave ($IMC \geq 35$) de inicio

temprano, en quienes se utilizó un panel genético que incluía búsqueda de variantes en gen POMC, entre otros. Un total de 8 variantes fueron encontradas, lo que representa un 6.5% de prevalencia⁴⁹.

Los síntomas tempranos como convulsiones hipoglucémicas, hiperbilirrubinemia y colestasis se desarrollan en el período neonatal como resultado del hipocortisolismo congénito secundario (Fig. 1). 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 marrón⁵⁰. Los pacientes con deficiencia de POMC tienen el mismo riesgo de desarrollar cáncer de piel, tal como se describió para los pacientes con variantes del gen MC1R⁵¹, por lo que una cuidadosa protección de la piel contra la luz solar resulta obligatoria. La obesidad y la hiperfagia son manifestadas 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 el eje tiroideo hipofisario hipotalámico, por lo tanto, la falta de melanocortina puede resultar en un estado de deficiencia relativa de TRH⁵⁰.

Deficiencia de proteína convertasa subtilisina kexina tipo 1 (PCSK1)

La PCSK1 es una endoproteasa involucrada en el procesamiento de diversas prohormonas y neuropéptidos que regulan el apetito y la homeostasis energética. Variantes patogénicas bialélicas muy raras en PCSK1 causan obesidad de aparición temprana, aunque algunos estudios sugieren que algunos portadores de una variante heterocigota en *LEP*, *LEPR*, *POMC* y *PCSK1* podrían presentarse con fenotipos similares a los portadores de una mutación bialélica⁴⁸. En 2012, Creemers J y col. proporcionaron la primera evidencia de un mayor riesgo de obesidad en portadores heterocigotas de variantes en el gen *PCSK1*, siendo que las variantes que causan deficiencia parcial de PCSK1 están presentes en el 0.83% de los fenotipos de obesidad extrema⁵². Los portadores de variantes homocigotas o heterocigotas compuestas en PCSK1 tienen diagnóstico de obesidad por deficiencia de prohormona convertasa-I (OMIM: 600955) manifestando diarrea malabsortiva, retraso del crecimiento durante la primera infancia, alta tasa de mortalidad, obesidad grave de inicio temprano, polifagia, diabetes insípida central, hipogonadismo, hiperinsulinemia y otras disfunciones endócrinas⁵³. Existe evidencia que la mutación heterocigótica sin sentido p.Arg80* en PCSK1 se asoció a obesidad en tres generaciones de una familia francesa, siguiendo un modo de herencia dominante⁵⁴. Recientemente, el hallazgo de la nueva variante heterocigota en PCSK1 con pérdida de función (c.1095+1G>A) en una paciente con obesidad grave de inicio temprano, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión y niveles elevados de proinsulina, confirmaron un continuo que va desde la obesidad hiperfágica extrema con defectos neuroendocrinos en individuos heterocigotas compuestas, hasta formas monogénicas dominantes en pacientes con variantes heterocigotas⁵⁵.

Deficiencia de receptor de melanocortina 4

El MC4R es un receptor acoplado a proteína G con una estructura clásica de 7 dominios transmembrana, que está codificado por el gen *MC4R*. El ratón con deficiencia genética de MC4R muestra signos de obesidad e hiperfagia grave, asociado a hiperinsulinemia, hiperglucemia y crecimiento lineal acelerado⁵⁶. Algunas publicaciones demuestran que las variantes en el gen *MC4R* representan la causa más frecuente de obesidad de tipo monogénico en humanos (0.5-6% de los pacientes con obesidad mórbida)⁴³.

El patrón de transmisión de la obesidad grave por deficiencia del receptor de melanocortina-4 (OMIM #618406) en las descripciones iniciales⁵⁷ fue consistente con una herencia autosómica dominante. Sin embargo, Farooqi y col. estudiaron 17 familias con obesidad grave, incluidas 11 con variantes heterocigotas en *MC4R* y 6 con variantes homocigotas en *MC4R*. Este grupo observó un fenotipo clínico asociado con la deficiencia de *MC4R*; siendo que los homocigotas mostraron mayor afectación y tenían un porcentaje medio de grasa corporal más alto que los heterocigotas⁴³. De modo que actualmente se considera que la obesidad por deficiencia del *MC4R* puede ser de herencia tanto autosómica dominante como autosómica recesiva, siendo el fenotipo recesivo más grave.

El efecto de las variantes de *MC4R* sobre el IMC se ha estudiado en hermanos de pacientes obesos portadores de variantes en *MC4R*, determinándose diferencias entre 4-9.5 kg al comparar portadores de variantes versus no-portadores, lo que indicaría que *MC4R* es un gen mayor de susceptibilidad frente a la obesidad⁵⁸. Un estudio reciente confirmó que el estado de portador de una mutación con pérdida de función en el gen *MC4R* a la edad de 18 años, se asocia con un incremento de 17.7 kg más de peso corporal, 4.84 kg/m² mayor en el IMC y 14.7 kg más de masa grasa en comparación a los no portadores⁵⁹.

Obesidad en portadores de variantes en *SH2B1*
El gen *SH2B1* codifica para la proteína adaptadora 1 de homología Src 2 B, la cual actúa como un adaptador intracelular que facilita el ensamblaje de proteínas involucradas en la señalización de leptina, insulina y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). En humanos, se

han identificado variantes heterocigotas raras con pérdida de función en SH2B1 y deleciones cromosómicas en 16p11.2 (OMIM # 611913; OMIM # 613444) en niños con hiperfagia, obesidad grave, hiperinsulinemia y comportamiento desadaptativo^{60,61}. Ambas entidades se heredan de forma autosómica dominante a la descendencia. Los pacientes portadores de variantes en SH2B1 muestran anomalías del comportamiento, incluyendo una tendencia al aislamiento social y altos niveles de agresión. Estudios en modelos animales muestran que la eliminación global y específica de SH2B1 cerebral resulta en la disminución del peso del cerebro y en un comportamiento agresivo⁵⁸. Los ratones *knock-out* (KO) presentan una latencia para el ataque reducida, mientras que el número y la duración de los ataques aumentaron significativamente en comparación con animales sin variantes⁶².

Un estudio comparativo de Biobanco del Reino Unido y Estonia confirmó que los portadores de la deleción 16p11.2 tienen una probabilidad significativamente mayor de tener un IMC, peso y porcentaje de masa grasa mayor que la población sin la deleción. Este estudio mostró un riesgo significativamente mayor de diabetes tipo 2 con un inicio de la enfermedad considerablemente más temprano y un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica⁶³. Bochukova y col., reportaron 5 pacientes con deleción 16p11.2, de 7 a 27 años de edad, de una cohorte de 300 con obesidad grave de inicio temprano⁶⁴. En todos los casos se informó hiperfagia y un rápido aumento de peso durante los primeros años de vida. Bachmann-Gagescu y col., proporcionaron información clínica sobre 6 pacientes, de 3 a 15 años de edad; donde cuatro tenían un IMC > percentil 95 para edad y sexo, siendo además que todos presentaban formas variables de retraso en el neurodesarrollo⁶⁵.

Obesidad en portadores de variantes en NCOA1

El gen NCOA1 codifica para el coactivador del receptor de esteroides 1 (SRC-1) que se encuentra ampliamente expresado en neuronas POMC y modula la actividad de los receptores de hormonas nucleares (NHR) y otros factores de transcripción. A nivel hipotalámico, SRC-1 interactúa con STAT3 fosforilado (transductor de señal y

activador de transcripción-3) para potenciar la transcripción mediada por leptina de POMC⁶⁶. En ratones, la deleción en NCOA-1 en las neuronas POMC disminuyó la expresión de POMC y resultó en un aumento de la ingesta de alimentos, lo que conduce a la obesidad. En contraste con los síndromes de obesidad monogénica clásicos que siguen un modo de herencia claramente autosómico recesivo (LEP, LEPR, POMC y PCSK1) o dominante (MC4R), las manifestaciones clínicas debido a variantes raras en el gen NCOA1, se expresan en heterocigosis, pero no muestran penetrancia completa, sino que puede interactuar con otros factores genéticos y/o ambientales para modular el fenotipo (modo de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable)⁶⁶. El espectro clínico se caracteriza por hiperfagia en la infancia, obesidad grave y una variedad de trastornos metabólicos y endócrinos. Un estudio que incluyó 29 adultos y 18 niños con variantes en NCOA-1 mostró que el IMC medio de los adultos fue de 41.8 ± 13.3 ⁶⁴. Una alta proporción (40%) tenía antecedentes de fracturas en respuesta a lesiones menores, en contraste con los pacientes con otros síndromes de obesidad genética. El 13% de las mujeres tenían antecedentes de síndrome de ovario poliquístico (con hiperandrogenismo e hirsutismo); esto fue comparable al de mujeres con obesidad grave y deficiencia de MC4R. Cuatro de 12 varones adultos tenían niveles bajos de testosterona y gonadotropina compatibles con hipogonadismo hipogonadotrófico. Finalmente, el 25% tenía asma de moderada a grave que requería nebulizadores en el hogar, ciclos frecuentes de corticosteroides orales y/o ingresos hospitalarios⁶⁷.

Intervenciones para la reducción de peso en obesidad monogénica

Los resultados de intervenciones a largo plazo para la reducción y control del peso corporal en pacientes con obesidad monogénica han sido comunicados en estudios de historia natural. Las intervenciones descritas son: dietas hipocalóricas, planes de ejercicio físico (ambas intervenciones consideradas como cambios de estilo de vida), cirugía bariátrica y, en casos excepcionales, el uso de fármacos como sibutramina, metformina, anfetaminas, metilfenidato o agonistas

del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)⁶⁸. En 1998, Nunziata A y col. informaron que en un total de 57 pacientes con variantes del gen *LEPR*, los cambios en el estilo de vida con mayor actividad física y restricciones calóricas no lograron reducir el peso corporal a largo plazo⁴⁴. Esa misma experiencia confirmó que algunos medicamentos (p. ej., dextroanfetamina, metformina, metilfenidato) y procedimientos quirúrgicos (p. ej., banda gástrica, balón gástrico) no resultaron en beneficios a largo plazo.

En un ensayo clínico de fase III con el uso de setmelanotide en pacientes con deficiencia de POMC, PCSK1 o *LEPR*; se describió que las intervenciones como los cambios en la dieta, entrenamiento físico, atención ambulatoria en programas de obesidad y *bypass* gástrico fueron ineficaces⁶⁹. Otra serie de pacientes con obesidad monogénica no sindrómica confirmó que los estándares habituales de atención que recomiendan modificaciones en el estilo de vida son generalmente ineficaces en la respuesta de pérdida de peso en la obesidad genética⁷⁰. El uso de agonistas del receptor GLP-1, como la liraglutida, ha mostrado resultados controversiales, siendo que algunos pacientes luego de una reducción del peso inicial, discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos⁷¹.

El fracaso del uso de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad monogénica se informó en 2021 en una revisión que concluyó que la cirugía bariátrica no interviene en la causa de la obesidad y no se asocia a un buen resultado a largo plazo⁷². Recientemente, Gantz M y col. publicaron una revisión crítica de los resultados de las intervenciones bariátricas en una población de pacientes con síndrome de Prader-Willi, variantes del gen *MC4R*, *SBB* y obesidad hipotalámica. Los resultados mostraron que solo la respuesta a largo plazo en pacientes con síndrome de Prader-Willi, podía considerarse positiva, mientras que en otras poblaciones de pacientes la pérdida de peso era subóptima con un riesgo excesivo de complicaciones posquirúrgicas⁷³. Finalmente, Campos A y col. informaron los resultados después del seguimiento de 701 pacientes que se habían sometido a un *bypass* gástrico, incluyendo en el estudio un total de 50 portadores de variantes heterocigotas en *LEPR*, *PCSK1*, *POMC*, *SH2B1*, *SRC-1*, *MC4R* y *SIM1* y 100

pacientes no portadores como grupo control. Los autores concluyeron que los portadores de una variante heterocigótica presentan una tasa de recuperación de peso progresiva y significativa a medio y largo plazo tras la cirugía de *bypass* gástrico⁷⁴.

Agonistas del receptor de melanocortina 4: setmelanotide

La setmelanotide es un agonista selectivo del receptor de melanocortina-4 recientemente aprobado por FDA y EMA indicado para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre en pacientes con deficiencia bialélica de POMC, PCSK1, *LEPR* y síndrome de BBS en adultos y niños de 6 años o mayores⁷⁵⁻⁷⁷. La dosis de la inyección subcutánea diaria de setmelanotide se ajusta a la edad, la respuesta y las comorbilidades de cada paciente. Actualmente se encuentra en estudio el uso de setmelanotide en pacientes con deficiencias genéticas heterocigotas de POMC, PCSK1, *LEPR*, *SH2B1* y *SRC1* en un ensayo de fase III (NCT05093634), luego de resultados preliminares positivos en un ensayo de fase II (NCT03013543).

Los ensayos de fase III que evaluaron setmelanotide versus placebo, teniendo como puntos de eficacia primaria el porcentaje de pérdida de peso en comparación con su línea de base y como puntos secundarios los cambios en las puntuaciones de hambre, calidad de vida y depresión, concluyeron que un total de 10 pacientes con deficiencia de POMC/PCSK1 mostraron un cambio porcentual medio en la puntuación de hambre de 27.1%, siendo que el 80% logró al menos un 10% de pérdida de peso al año de tratamiento con una pérdida de peso, media de -25.6%. Once participantes con deficiencia de *LEPR* fueron incluidos; encontrando que el 45% logró reducir al menos un 10% de pérdida de peso en el mismo lapso de tiempo con cambio porcentual medio en la puntuación de hambre del 43.7% (76). Un segundo ensayo de fase III incluyó 32 pacientes con BBS o 6 con síndrome de Alström. En cuanto al punto de eficacia primaria, el 32.3% de los pacientes de ≥ 12 años con BBS alcanzó al menos una reducción del 10% en su peso corporal después de 52 semanas de tratamiento con setmelanotide. El porcentaje medio de reducción en la puntuación máxima de hambre fue de -30.5% en

el 57.1% de los pacientes con BBS de ≥ 12 años⁷⁷

Los efectos de setmelanotide en síndrome de Alström no fueron concluyentes y requieren más exploración. La inclusión de solo 6 pacientes limitó el poder estadístico al momento del análisis de resultados. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento en ambos ensayos fueron similares e incluyen reacciones en el lugar de la inyección (hiperpigmentación local y generalizada) y náuseas y vómitos. No hubo discontinuaciones por estos eventos, por lo que la setmelanotide es considerada una droga con un muy buen perfil de seguridad.

En un total de 35 pacientes con obesidad asociada a variantes heterocigotas SH2B1 o la delección 16p11.2 que fueron enrolados para recibir setmelanotide en el estudio NCT03651765 presentaron al final del estudio un porcentaje de cambio del IMC de 9.7% en quienes completaron 12 meses de tratamiento. El cambio medio en el IMC Z-score fue -0.55 . Ningún paciente

suspendió el tratamiento debido a eventos adversos⁷⁸.

Conclusión

El reconocimiento temprano de las obesidades monogénicas sindrómicas y no sindrómicas evita la indicación de intervenciones sin beneficio a largo plazo como cirugías y fármacos no específicos (agonistas de GLP-1). La presencia de obesidad grave temprana e hiperfagia, junto a alteraciones del neurodesarrollo, metabólicas y endócrinas deben llevar a la solicitud de estudios genéticos en busca de un diagnóstico definitivo. Siguiendo este lineamiento, la incorporación de genetistas al grupo multidisciplinario es fundamental al momento de interpretar los resultados de un panel genético específico para obesidad monogénica.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- González-Jiménez E, Aguilar Cordero M, Padilla López C, García García I. Monogenic human obesity: role of the leptin-melanocortin system in the regulation of food intake and body weight in humans. *An Sist Sanit Navar* 2012; 35: 285-93.
- El-Sayed M, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 402-13.
- Fourcan L, Larifla L, Durand E, et al. High prevalence of rare monogenic forms of obesity in obese guadeloupean afro-caribbean children. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 539-45.
- Gee CE, Chen CL, Roberts JL, Thompson R, Watson SJ. Identification of proopiomelanocortin neurons in rat hypothalamus by in situ cDNA-mRNA hybridization. *Nature* 1983; 306: 374-6.
- Tatro JB. Melanotropin receptors in the brain are differentially distributed and recognize both corticotropin and alpha-melanocyte stimulating hormone. *Brain Res* 1990; 536: 124-32.
- Singh U, Jiang J, Saito K, et al. Neuroanatomical organization and functional roles of PVN MC4R pathways in physiological and behavioral regulations. *Mol Metab* 2022; 55: 101401.
- Cone RD. Studies on the physiological functions of the melanocortin system. *Endocr Rev* 2016; 27: 736-49.
- Bertagna X. Proopiomelanocortin-derived peptides. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 467-85.
- Chen AS, Metzger JM, Trumbauer ME, et al. Role of the melanocortin-4 receptor in metabolic rate and food intake in mice. *Transgenic Res* 2000; 9: 145-54.
- Lister N, Baur L, Felix J, et al. Child and adolescent obesity. *Nat Rev Dis Primers* 2023; 9: 24.
- Dykens E, Maxwell M, Pantino E, Kossler R, Rook E. Assessment of hyperphagia in prader-willi syndrome. *Obesity* 2007; 15: 1816-26.
- Morales E, Maghioros M, Obregón A, Santos J. Adaptación y análisis factorial del cuestionario de conducta de alimentación del adulto (AEBQ) en idioma español. *Arch Latinoam Nutr* 2020; 70: 40-9.
- Encina C, Gallegos D, Espinoza P, Arredondo D, Palacios K. Comparación de la conducta alimentaria en niños de diferentes establecimientos educacionales y estado nutricional. *Rev Chil Nutr* 2019; 46: 254-63.
- Apovian C, Aronne L, Bessesen D, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 342-62.
- Cuda S, Censani M. Assessment, differential diag-

- nosis, and initial clinical evaluation of the pediatric patient with obesity: An Obesity Medical Association (OMA) clinical practice statement 2022. *Obes Pillars* 2022; 1: 100010.
16. Hampf S, Hassink S, Skinner A, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2023; 151: e2022060640.
 17. 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.
 18. Seo S, Baye L, Schulz N, 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.
 19. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003; 425: 628-33.
 20. Forsythe E, Beales P. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 8-13.
 21. Hamel C. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 7.
 22. Niederlova V, Modrak M, Tsyklauri O, Huranova M, Stepanek O. Meta-analysis of genotype-phenotype associations in Bardet-Biedl syndrome uncovers differences among causative genes. *Hum Mutat* 2019; 40: 2068-87.
 23. Adams NA, Awadein A, Toma H. The retinal ciliopathies. *Ophthalmic Genet* 2007; 28: 113-25.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Elbedour K, Zucker N, Zalstein 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.
 30. Marshall J, Beck S, Maffei P, Naggert J. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 1193-202.
 31. Forsyth R, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl syndrome overview. GeneReviews®. Updated 2023; 23. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>; consultado abril 2024.
 32. Tahani N, Maffei P, Dollfus H, et al. Consensus clinical management guidelines for Alström syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 253.
 33. Li G, Vega R, Nelms K, et al. A role for Alström syndrome protein, alms1, in kidney ciliogenesis and cellular quiescence. *PLoS Genet* 2007; 3: e8.
 34. Marshall J, Bronson R, Collin G, et al. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med* 2005; 165: 675-83.
 35. Spinelli V, Girolami F, Marrone C, et al. A rare case of pediatric cardiomyopathy: Alström syndrome identified by gene panel analysis. *Clin Case Rep* 2020; 8: 3369-73.
 36. Collin G, Marshall J, Ikeda A, et al. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat Genet* 2002; 31: 74-8.
 37. Han J, Reyes-Capo D, Liu C, et al. Comprehensive endocrine-metabolic evaluation of patients with Alström syndrome compared with BMI-matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2707-19.
 38. Baig S, Paisey R, Dawson C, et al. Defining renal phenotype in Alström syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 994-1001.
 39. Kleinendorst L, Abawi O, van der Kamp H, et al. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. *Eur J Endocrinol* 2020; 182: 47-56.
 40. Ozantürk A, Marshall JD, Collin GB, et al. The phenotypic and molecular genetic spectrum of Alström syndrome in 44 Turkish kindreds and a literature review of Alström syndrome in Turkey. *J Hum Genet* 2015; 60: 1-9.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Farooqi I, Wangensteen T, Collins S, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007; 356: 237-47.

44. Nunziata A, Funcke J, Borck G, et al. Functional and phenotypic characteristics of human leptin receptor mutations. *J Endocr Soc* 2018; 3: 27-41.
45. Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. Ten years of leptin replacement therapy. *Obes Rev* 2011; 12: e315-23.
46. 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.
47. Krude H, Grüters A. Implications of proopiomelanocortin (POMC) mutations in humans: the POMC deficiency syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 15-22.
48. Proença da Fonseca A, Medeiros Abreu G, Marques Zembrzuski V, et al. Study of LEP, MRAP2 and POMC genes as potential causes of severe obesity in Brazilian patients. *Eat Weight Disord* 2021; 26: 1399-408.
49. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, 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.
50. Schaffer JV, Bolognia JL. The melanocortin-1 receptor: red hair and beyond. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1477-85.
51. Courbage S, Poitou C, Le Beyec-Le Bihan J, et al. Implication of heterozygous variants in genes of the leptin-melanocortin pathway in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 10: 2991-3006.
52. Creemers J, Choquet H, Stijnen P, et al. Heterozygous mutations causing partial prohormone convertase 1 deficiency contribute to human obesity. *Diabetes* 2012; 61: 383-90.
53. Martín MG, Lindberg I, Solorzano-Vargas RS, et al. Congenital proprotein convertase 1/3 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort. *Gastroenterology* 2013; 145: 138-48.
54. Philippe J, Stijnen P, Meyre D, et al. A nonsense loss-of-function mutation in PCSK1 contributes to dominantly inherited human obesity. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39: 295-302.
55. Löffler D, Behrendt S, Creemers J, et al. Functional and clinical relevance of novel and known PCSK1 variants for childhood obesity and glucose metabolism. *Mol Metab* 2016; 6: 295-305.
56. Santos J. Receptor-4 de melanocortina: relevancia en la conducta de alimentación y en la acumulación de grasa corporal. *Rev. Chil. Endocrinol Diabetes* 2014; 7: 17-20.
57. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 113-4.
58. Dempfle A, Hinney A, Heinzel-Gutenbrunner M, et al. Large quantitative effect of melanocortin-4 receptor gene mutations on body mass index. *J Med Genet* 2004; 41: 795-800.
59. Wade K, Lam B, Melvin A, et al. Loss-of-function mutations in the melanocortin 4 receptor in a UK birth cohort. *Nat Med* 2021; 27: 1088-96.
60. Li M, Ren D, Iseki M, Takaki S, Rui L. Differential role of SH2-B and APS in regulating energy and glucose homeostasis. *Endocrinology* 2006; 147: 2163-70.
61. Doche M, Bochukova E, Su H, et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. *J Clin Invest* 2012; 122: 4732-6.
62. Jiang L, Su H, Keogh J, et al. Neural deletion of Sh2b1 results in brain growth retardation and reactive aggression. *FASEB J* 2018; 32: 1830-40.
63. Hanssen R, Auwerx C, Jöeloo M, et al. Chromosomal deletions on 16p11.2 encompassing SH2B1 are associated with accelerated metabolic disease. *Cell Rep Med* 2023; 4: 101155.
64. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463: 666-70.
65. Bachmann-Gagescu R, Mefford HC, Cowan C, et al. Recurrent 200-kb deletions of 16p11.2 that include the SH2B1 gene are associated with developmental delay and obesity. *Genet Med* 2010; 12: 641-7.
66. Yang Y, van der Klaauw AA, Zhu L, et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of pomc neurons and energy homeostasis. *Nat Commun* 2019; 10: 1718.
67. Cacciottolo T, Henning E, Keogh J, et al. Obesity due to steroid receptor coactivator-1 deficiency is associated with endocrine and metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: e2532-e44.
68. Styne D, Arslanian S, Connor E, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 709-57.
69. Wabitsch M, Farooqi S, Flück C, et al. Natural history of obesity due to POMC, PCSK1, and LEPR deficiency and the impact of setmelanotide. *J Endocr Soc* 2022; 6: bvac057.
70. Clément K, Mosbah H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: from gene to therapy. *Physiol Behav* 2020; 227: 113134.

71. Çamtosun E, Akıncı A, Kayaş L, Çiftçi N, Tekedereli I. Liraglutide treatment in a morbidly obese adolescent with a MC4R gene variant: side effects reduce success. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2023; 15: 225-9.
72. Berger C, Klötting N. Leptin receptor compound heterozygosity in humans and animal models. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4475.
73. Gantz M, Driscoll D, Miller J, et al. Critical review of bariatric surgical outcomes in patients with Prader-Willi syndrome and other hyperphagic disorders. *Obesity (Silver Spring)* 2022; 30: 973-81.
74. Campos A, Cifuentes L, Hashem A, et al. Effects of heterozygous variants in the leptin-melanocortin pathway on roux-en-y gastric bypass outcomes: a 15-year case-control study. *Obes Surg* 2022; 32: 2632-40.
75. Liu A, Han J, Nakano A, et al. New pharmaceuticals approved by FDA in 2020: small-molecule drugs derived from amino acids and related compounds. *Chirality* 2022; 34: 86-103.
76. Clément K, van den Akker E, Argente J, 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.
77. Haqq A, Chung W, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 859-68.
78. Argente J, Farooqi S, Chung W, et al. Body mass index and weight reduction in patients with SH2B1 genetic variant obesity after one year of setmelanotide. *J Endocr Soc* 2022; 6: 35.