

Obesidad hipotalámica: cuando la genética y el cerebro van más allá de la voluntad

A propósito de un caso de síndrome de Bardet-Biedl

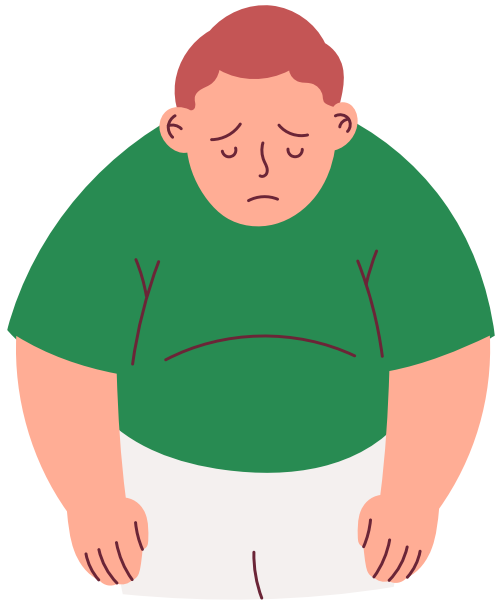
Paula Villalba Armario

Residente de Endocrinología y Nutrición

Hospital General Universitario Santa Lucía

INTRODUCCIÓN

OBESIDAD

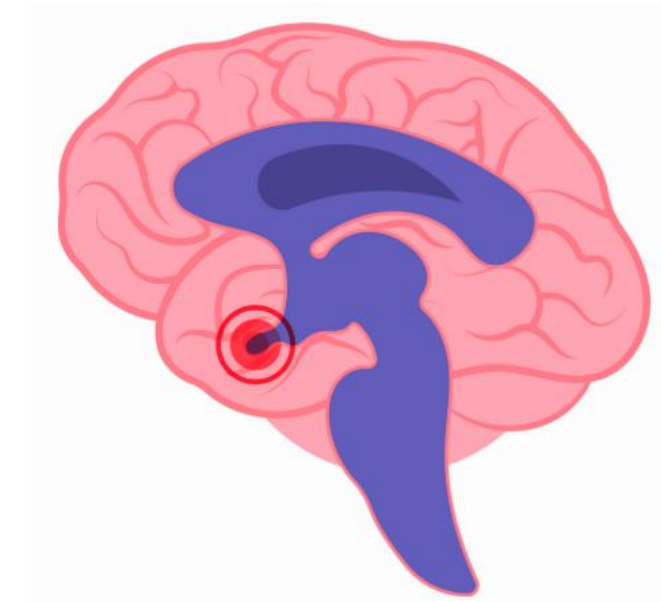


- Tasas de pandemia en todo el mundo
- Factor de riesgo importante para numerosas enfermedades crónicas
- IMC superior a 30 kg/m^2
- Condición heterogénea, compleja interacción entre factores genéticos, epigenéticos, ambientales y de estilo de vida
- Formas comunes: naturaleza multifactorial o poligénica, con numerosas variantes genéticas que tienen un efecto discreto

INTRODUCCIÓN

HIPOTÁLAMO

Regulación metabolismo
Regulación equilibrio energético
Homeostasis peso corporal
Reproducción
Sueño



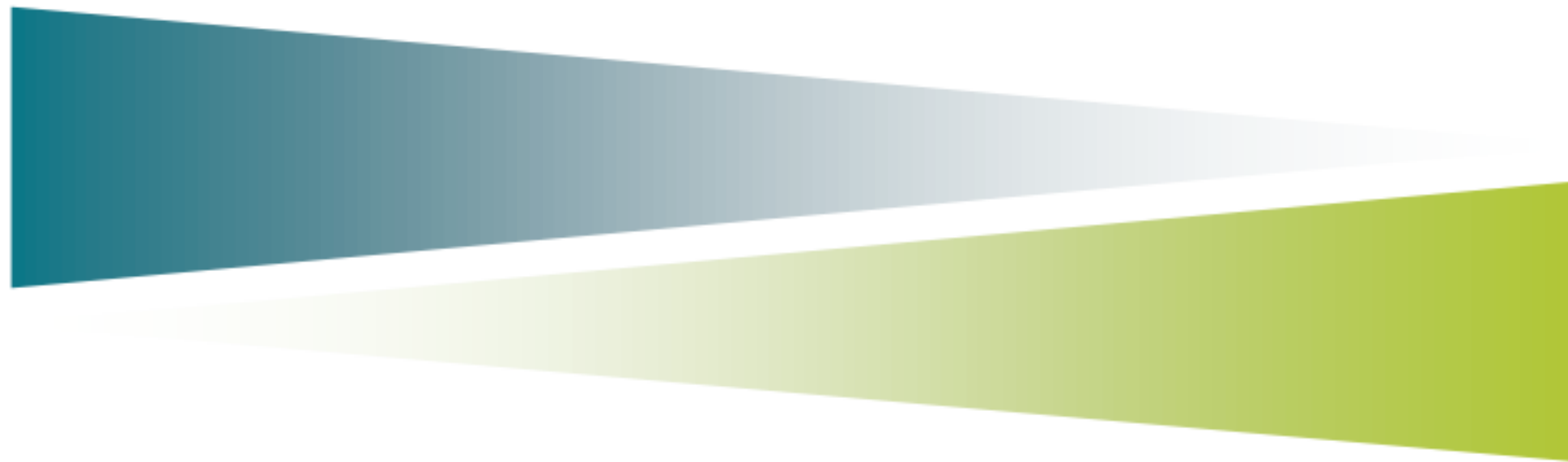
Obesidad hipotalámica: aquellas formas raras de obesidad grave en las que se puede identificar un sustrato hipotalámico claro, ya sea de origen genético o adquirido.

Formas monogénicas

High genetic contribution
Large genetic effect
High penetrance
Single variant in one gene
No environmental influence
Rare

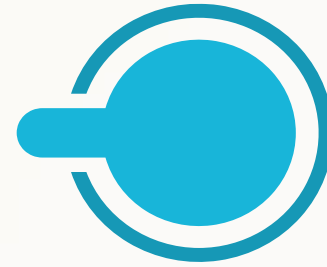
Formas comunes

Modest genetic contribution
Each variant has a small effect
Low penetrance
Hundreds of variants in or near many genes
Environment is a key determinant
Common



FORMAS MONOGENÉTICAS DE OBESIDAD

Variantes genéticas individuales



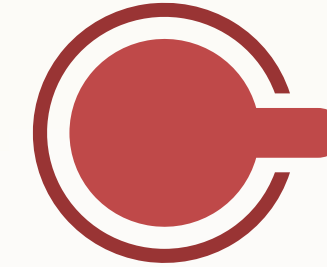
Perturbación circuitos hipotalámicos



Exceso de peso corporal



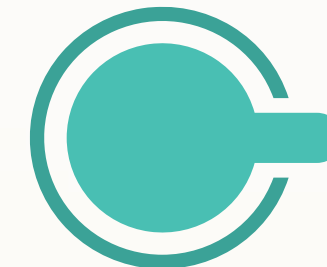
Casos aparición temprana



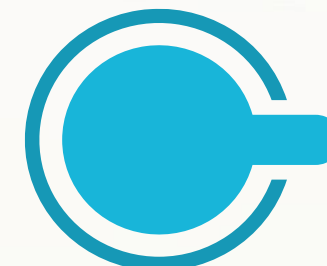
Casos sindrómicos



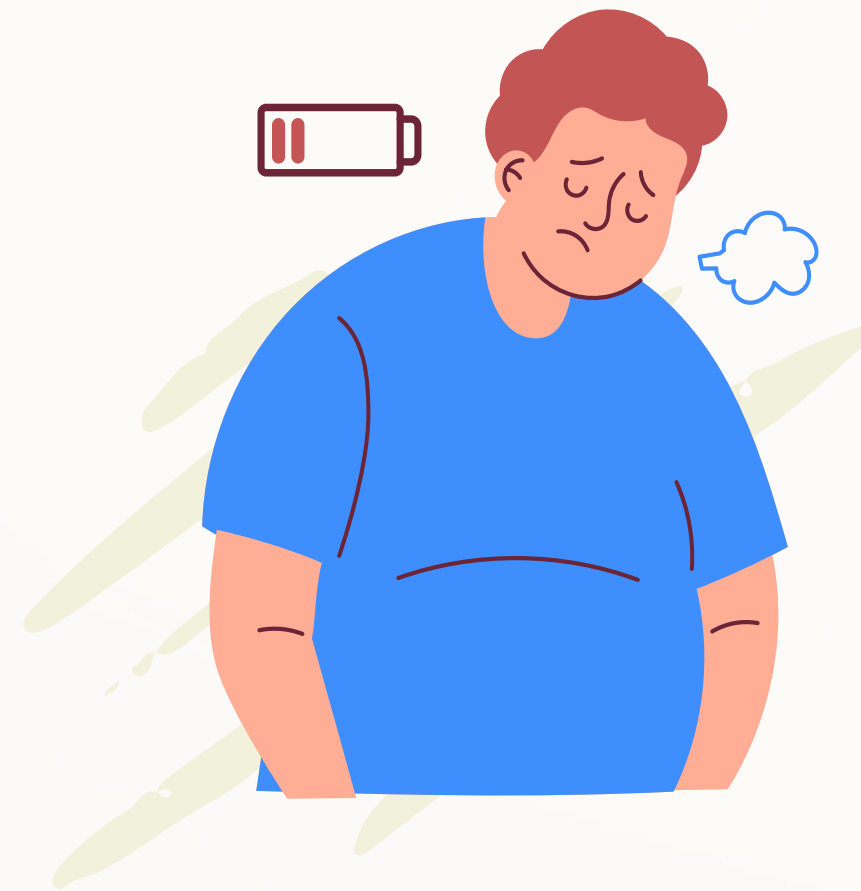
Múltiples manifestaciones fenotípicas



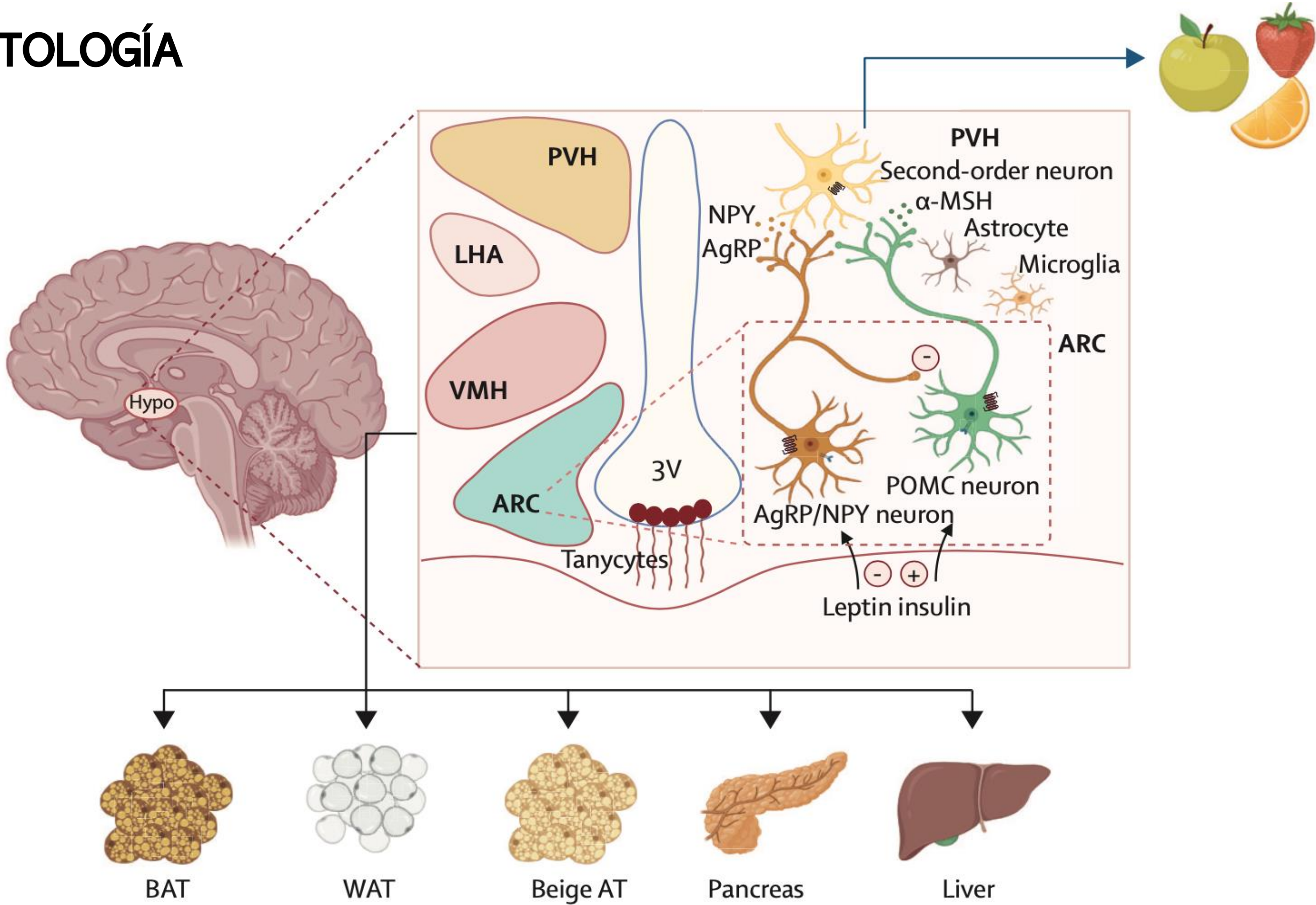
Alteraciones endocrinológicas



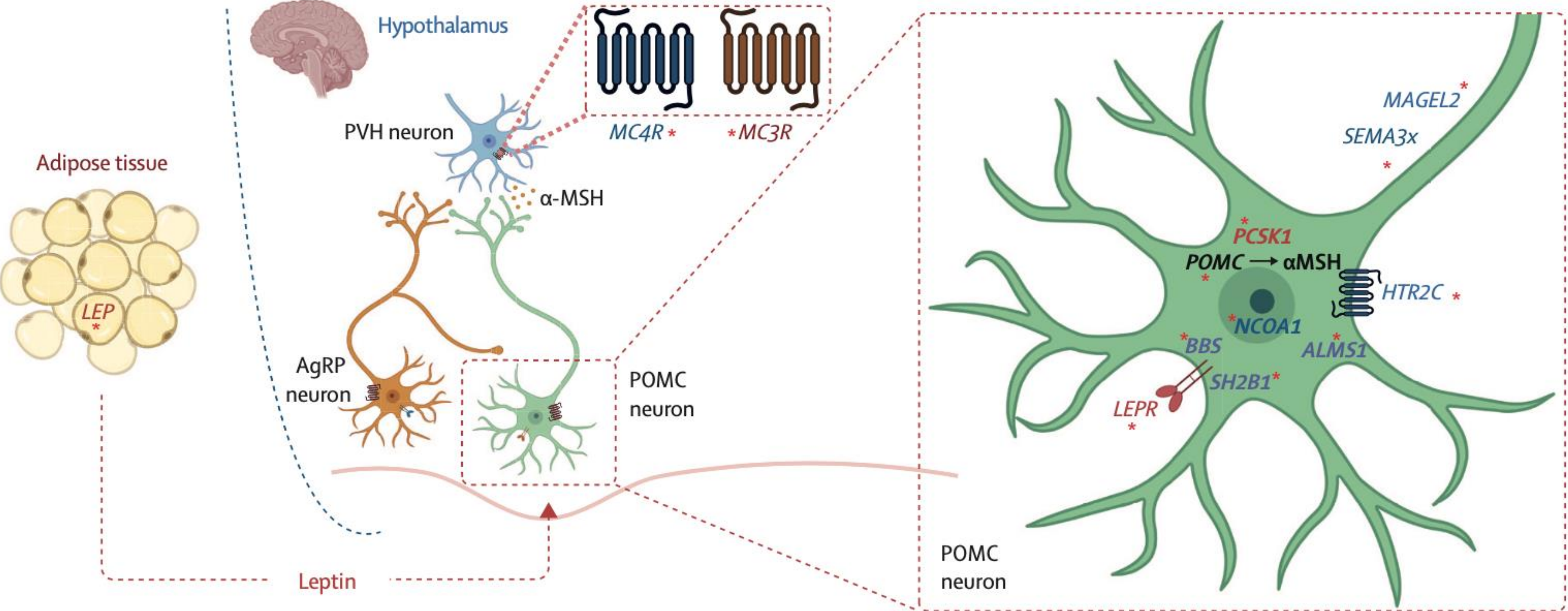
Deterioro cognitivo conductual



FISIOPATOLOGÍA



FISIOPATOLOGÍA



	Mode of inheritance	Clinical features in addition to hyperphagia and obesity
<i>LEP</i> (Leptin)	Autosomal recessive	Frequent infections, hypogonadotropic hypogonadism, and mild hypothyroidism
<i>LEPR</i> (Leptin receptor)	Autosomal recessive	Frequent infections, hypogonadotropic hypogonadism, and mild hypothyroidism
<i>POMC</i> (Pro-opiomelanocortin)	Autosomal recessive	Cholestatic jaundice or adrenal crisis due to adrenocorticotrophic hormone deficiency, and pale skin and red hair
<i>PC1</i> (Prohormone convertase 1)	Autosomal recessive	Small bowel enteropathy, postprandial hypoglycaemia, hypothyroidism, adrenocorticotrophic hormone deficiency, hypogonadism, and central diabetes insipidus
<i>CPE</i> (Carboxypeptidase E)	Autosomal recessive	Insulin resistance
<i>MC4R</i> (Melanocortin 4 receptor)	Autosomal dominant	Accelerated linear growth and hyperinsulinaemia
<i>SIM1</i> (Single minded 1)	Autosomal dominant	Accelerated linear growth, speech and language delay, and neurobehavioural alterations
<i>OTP</i> (Orthopedia homeobox)	Autosomal dominant	Developmental delay and neurobehavioural alterations
<i>BDNF</i> (Brain derived neurotrophic factor)	Autosomal dominant	Developmental delay, hyperactivity, and behavioural problems including aggression
<i>TrkB</i> (Tropomyosin receptor kinase B)	Autosomal dominant	Developmental delay, hyperactivity, and behavioural problems including aggression
<i>SH2B1</i> (SH2B adaptor protein 1)	Autosomal dominant	Disproportionate hyperinsulinaemia, early type 2 diabetes, and behavioural problems including aggression
<i>GNAS*</i> (G protein subunit alpha S)	Autosomal dominant	Short stature in some, skeletal defects, developmental delay, shortened metacarpals, and hormone resistance
<i>BBS1-BBS26</i> (Bardet Biedl syndrome)	Autosomal recessive	Syndactyly, brachydactyly, or polydactyly; developmental delay; retinal dystrophy or pigmentary retinopathy; hypogonadism; and renal abnormalities
<i>ALMS1</i> (Alström syndrome)	Autosomal recessive	Progressive cone-rod dystrophy, sensorineural hearing loss, hyperinsulinaemia, early type 2 diabetes, dilated cardiomyopathy, pulmonary, and hepatic and renal fibrosis
<i>TUB</i> (Tubby gene)	Autosomal recessive	Progressive cone-rod dystrophy, and hearing loss

*Classically called Albright's Hereditary Osteodystrophy or Pseudohypoparathyroidism due to mutations in the *GNAS* gene.

Table: Synopsis of the main monogenic obesity syndromes causing hypothalamic obesity

	Mode of inheritance	Clinical features in addition to hyperphagia and obesity
<i>LEP</i> (Leptin)	Autosomal recessive	Frequent infections, hypogonadotropic hypogonadism, and mild hypothyroidism
<i>LEPR</i> (Leptin receptor)	Autosomal recessive	Frequent infections, hypogonadotropic hypogonadism, and mild hypothyroidism
<i>POMC</i> (Pro-opiomelanocortin)	Autosomal recessive	Cholestatic jaundice or adrenal crisis due to adrenocorticotrophic hormone deficiency, and pale skin and red hair
<i>PC1</i> (Prohormone convertase 1)	Autosomal recessive	Small bowel enteropathy, postprandial hypoglycaemia, hypothyroidism, adrenocorticotrophic hormone deficiency, hypogonadism, and central diabetes insipidus
<i>CPE</i> (Carboxypeptidase E)	Autosomal recessive	Insulin resistance
<i>MC4R</i> (Melanocortin 4 receptor)	Autosomal dominant	Accelerated linear growth and hyperinsulinaemia
<i>SIM1</i> (Single minded 1)	Autosomal dominant	Accelerated linear growth, speech and language delay, and neurobehavioural alterations
<i>OTP</i> (Orthopedia homeobox)	Autosomal dominant	Developmental delay and neurobehavioural alterations
<i>BDNF</i> (Brain derived neurotrophic factor)	Autosomal dominant	Developmental delay, hyperactivity, and behavioural problems including aggression
<i>TrkB</i> (Tropomyosin receptor kinase B)	Autosomal dominant	Developmental delay, hyperactivity, and behavioural problems including aggression
<i>SH2B1</i> (SH2B adaptor protein 1)	Autosomal dominant	Disproportionate hyperinsulinaemia, early type 2 diabetes, and behavioural problems including aggression
<i>GNAS*</i> (G protein subunit alpha S)	Autosomal dominant	Short stature in some, skeletal defects, developmental delay, shortened metacarpals, and hormone resistance
<i>BBS1-BBS26</i> (Bardet Biedl syndrome)	Autosomal recessive	Syndactyly, brachydactyly, or polydactyly; developmental delay; retinal dystrophy or pigmentary retinopathy; hypogonadism; and renal abnormalities
<i>ALMS1</i> (Alström syndrome)	Autosomal recessive	Progressive cone-rod dystrophy, sensorineural hearing loss, hyperinsulinaemia, early type 2 diabetes, dilated cardiomyopathy, pulmonary, and hepatic and renal fibrosis
<i>TUB</i> (Tubby gene)	Autosomal recessive	Progressive cone-rod dystrophy, and hearing loss

*Classically called Albright's Hereditary Osteodystrophy or Pseudohypoparathyroidism due to mutations in the *GNAS* gene.

Table: Synopsis of the main monogenic obesity syndromes causing hypothalamic obesity

SÍNDROME DE BARDET-BIELD

- Enfermedad genética rara, multisistémica, pleiotrópica y de carácter autosómico recesivo.
- Datos epidemiológicos limitados en Europa, se estima una prevalencia de 1 entre **125.000-160.000**.
- Mutaciones en los genes BBS, que codifican distintas proteínas relacionadas con los cilios, por lo que se considera una **ciliopatía primaria**.
- Identificación de más de **25 genes relacionados con el SBB**, los cuales exhiben variabilidad en su expresión y penetrancia incompleta.
- Las mutaciones más comunes: genes BBS1 y BBS10 (70-80%)
- Presentación clínica es muy variable, incluso dentro de la misma familia.

SÍNDROME DE BARDET-BIELD

GENÉTICA DEL SÍNDROME DE BARDET-BIELD



Muchos de los **productos proteicos de estos genes contribuyen a la función y la integridad de una estructura llamada el BBSome**, que es crítica para la **estructura y función de los cilios primarios**.

El BBSome es una proteína compleja con una estructura octomérica compuesta por ocho **proteínas BBS (BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS8, BBS9 y BBS18)**

Sin un BBSome intacto y funcional la función ciliar se ve comprometida \implies transducción de señales incorrecta de los receptores de membrana. La expresión ubicua de los cilios primarios significa que la alteración genética puede tener consecuencias graves para múltiples órganos.

SÍNDROME DE BARDET-BIELD

GENÉTICA DEL SÍNDROME DE BARDET-BIELD



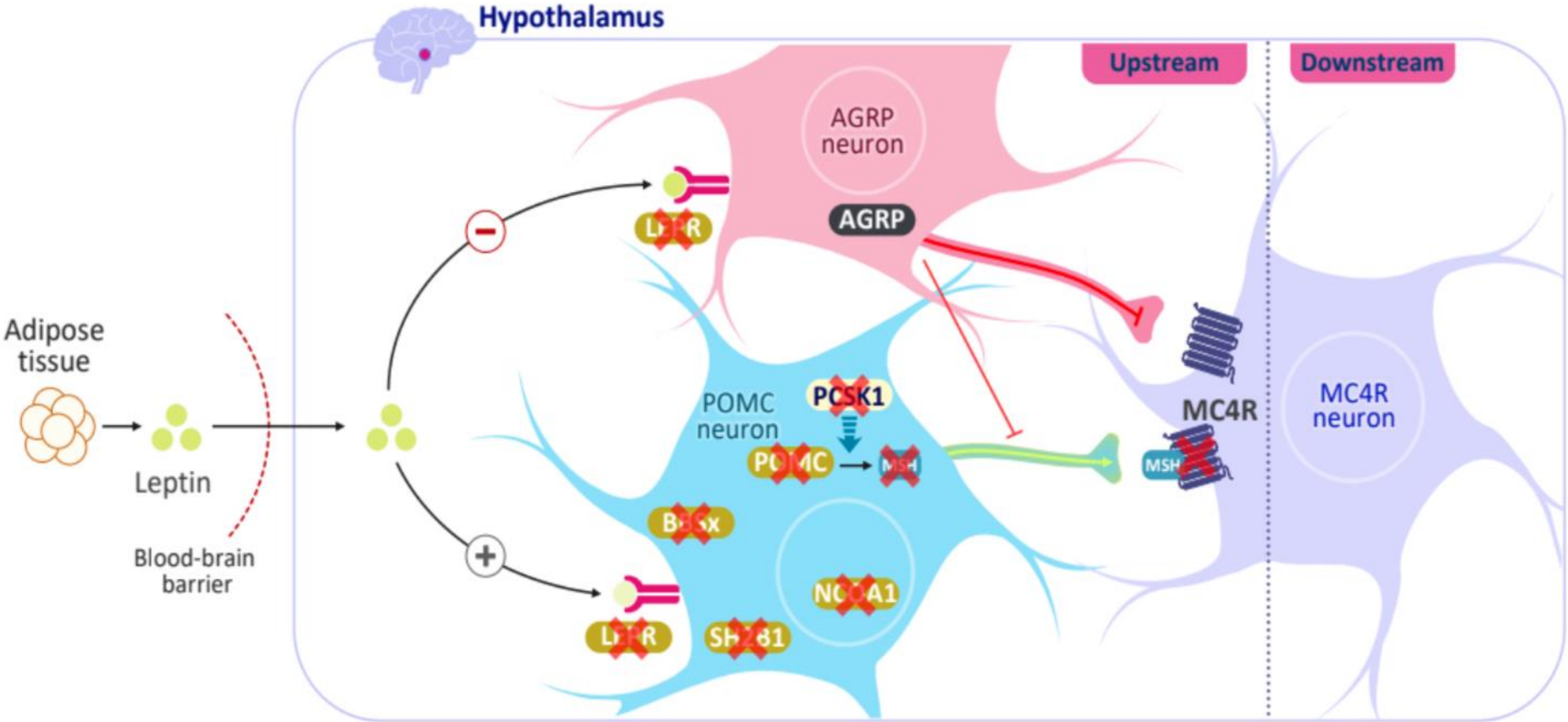
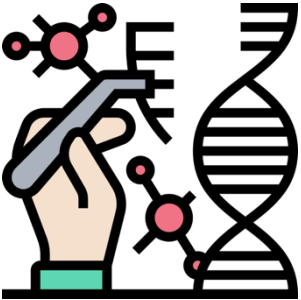
En el SBB, la **mutación de los genes BBS** producen una alteración o déficit del transporte del **receptor de leptina (LEPR)** de las **neuronas POMC**, que a su vez reduce la **estimulación del MC4R** en las neuronas de segundo orden.

Alteración de la vía de MCR4

Incremento del apetito
Reducción del gasto energético
Aumento del peso

SÍNDROME DE BARDET-BIELD

GENÉTICA DEL SÍNDROME DE BARDET-BIELD

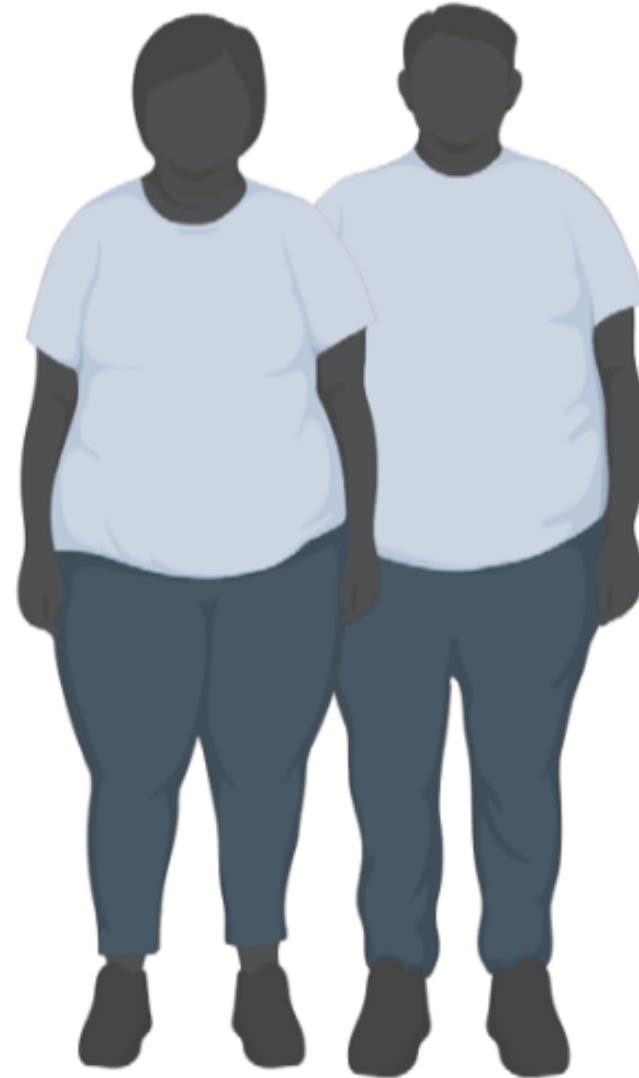


1. Montague CT, et al. Nature. 1997;387(6636):903-8. 2. Clément K, et al. Nature. 1998;392(6674):398-401. 3. Krude H, et al. Nat Genet. 1998;19(2):155-7. 4. Jackson RS, et al. Nat Genet. 1997;16(3):303-6. 5. Farooqi IS, et al. N Engl J Med. 2003;348(12):1085-95. 6. Bochukova EG, et al. Nature. 2010;463(7281):666-70. 7. Doche ME, et al. J Clin Invest. 2012;122(12):4732-6; 8. Loos, RJF and Yeo, GSH. Nat Rev Genet. 2022;23:120-133.

SÍNDROME DE BARDET-BIELD

Primary features *

- Rod-cone retinal dystrophy
- Hypogonadism
- Learning disabilities
- Obesity
- Renal abnormalities
- Polydactyly



Secondary features

- Speech delay
- Developmental delay
- Strabismus, cataracts, astigmatism
- Hearing loss
- Dental crowding, high arched palate
- Polydipsia, polyuria (nephrogenic diabetes insipidus)
- Congenital heart disease
- Hepatic fibrosis
- Type 2 diabetes
- Brachydactyly / syndactyly
- Abnormal gait, poor balance, ataxia
- Lower limb spasticity

** A clinical diagnosis of Bardet Biedl syndrome is established by the presence of 4 primary features or the combination of 3 primary and 2 secondary features.*

SÍNDROME DE BARDET-BIELD

Primary features *

- Rod-cone retinal dystrophy
- Hypogonadism
- Learning disabilities
- Obesity
- Renal abnormalities
- Polydactyly



Secondary features

- Speech delay
- Developmental delay
- Strabismus, cataracts, astigmatism
- Hearing loss
- Dental crowding, high arched palate
- Polydipsia, polyuria (nephrogenic diabetes insipidus)
- Congenital heart disease
- Hepatic fibrosis
- Type 2 diabetes
- Brachydactyly / syndactyly

• Normal gait, poor balance, ataxia
• Upper limb spasticity

Key clinical features



Hyperphagia



**Early-onset,
severe obesity**

* A clinical diagnosis requires the presence of 4 primary features.

the presence of 4 primary features.

FENOTIPO METABÓLICO

Obesidad y la disfunción metabólica

90% de los pacientes con BBS. Peso al nacer suele ser normal, aumento de peso generalmente comienza durante los primeros años de vida. A partir de los **5 años, el 90% de los niños presentan sobrepeso u obesidad. Aumento de la adiposidad visceral en la infancia.**



Hambre excesiva e hiperfagia

Puntuación de los cuestionarios de hiperfagia son más altos en niños con BBS (edad media de 10 años) en comparación con los controles. Aumento en el impulso de realizar **comportamientos de búsqueda de alimentos**, incluso después de ajustar por el índice de masa corporal (IMC).



Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina

Varios grupos de pacientes con BBS, y se ha observado **acantosis nigricans** en el 35% de los individuos. Sin embargo, faltan estudios más dinámicos que hayan investigado la función metabólica (incluida la acción de la insulina) con mayor detalle. Datos que sugieren **que la acción de la insulina alterada no está presente en todos los pacientes con BBS**

Diabetes tipo 2

Se creía que era muy común en pacientes con BBS. Los primeros estudios sugerían que el 48% de los individuos (edad media de 44 años) podrían estar afectados. **Sin embargo, más recientemente, las estimaciones de prevalencia sugieren que solo el 15% de los individuos (edad media de 33 años) tienen T2D manifiesta.**



Hipertrigliceridemia

Presente tanto en niños y adultos con BBS, presentando un riesgo cardiovascular aumentado y mayor mortalidad asociada.

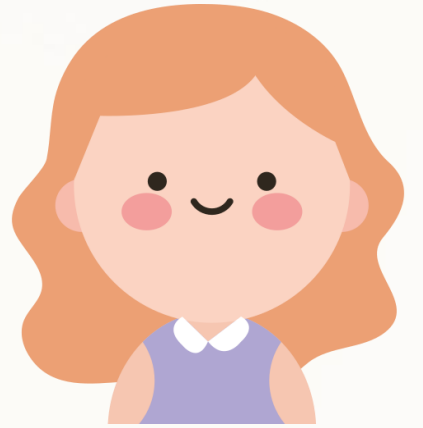


Presión arterial

No se ha examinado en detalle en los pacientes con BBS. En un estudio n = 100, la presión arterial sistólica (pero no la diastólica) fue más alta en pacientes con BBS, al igual que la proporción de pacientes con diagnóstico de hipertensión.

Caso clínico

Niña de 10 años que fue remitida a los 8 meses a Consultas de Endocrinología Pediátrica por obesidad grave de inicio precoz.



Antecedentes personales

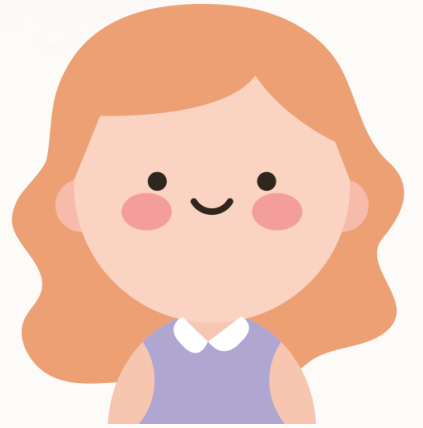
Embarazo controlado, sin patología. Parto finalizado mediante cesárea sin incidencias. PRN 3500 gr. Periodo neonatal sin incidencias. Cribado metabólico normal.

Exploración física a los 8 meses

Peso 11.8 kg (p>99), longitud 69 cm (p44), perímetro cefálico 44.5 cm (p59). Microcefalia. Estrabismo convergente en ojo izquierdo. Microftalmia. Pabellones auriculares de implantación baja y antevertidos. Encías prominentes. Mamilas invertidas. Polidactilia extraaxial en ambas manos y pies. ACP normal. Abdomen normal. NRL: sintoniza y se proyecta por debajo de lo esperable para su edad. Oye bien. Extraña a desconocidos. Pares craneales sin alteraciones. Fuerza y sensibilidad normal. ROT normales. Examen cerebeloso normal.

Caso clínico

Niña de 10 años que fue remitida a los 8 meses a Consultas de Endocrinología Pediátrica por obesidad grave de inicio precoz.



Antecedentes personales

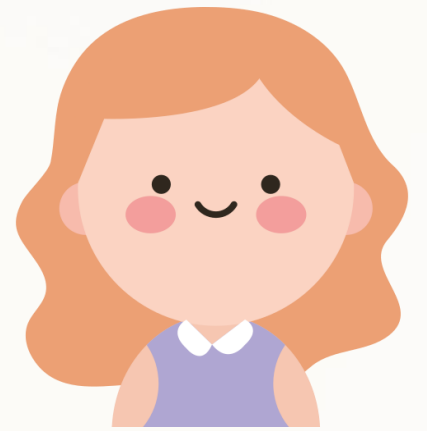
Embarazo controlado, sin patología. Parto finalizado mediante cesárea sin incidencias. PRN 3500 gr. Periodo neonatal sin incidencias. Cribado metabólico normal.

Exploración física a los 8 meses

Peso 11.8 kg (p>99), longitud 69 cm (p44), perímetro cefálico 44.5 cm (p59). Microcefalia. **Estrabismo convergente** en ojo izquierdo. Microftalmia. Pabellones auriculares de implantación baja y antevertidos. Encías prominentes. Mamilas invertidas. **Polidactilia extraaxial en ambas manos y pies**. ACP normal. Abdomen normal. NRL: sintoniza y **se proyecta por debajo de lo esperable para su edad**. Oye bien. Extraña a desconocidos. Pares craneales sin alteraciones. Fuerza y sensibilidad normal. ROT normales. Examen cerebeloso normal.

Caso clínico

Niña de 10 años que fue remitida a los 8 meses a Consultas de Endocrinología Pediátrica por obesidad grave de inicio precoz.



Antecedentes personales

Embarazo controlado, sin patología. Parto finalizado mediante cesárea sin incidencias. PRN 3500 gr. Periodo neonatal sin incidencias. Cribado metabólico normal.

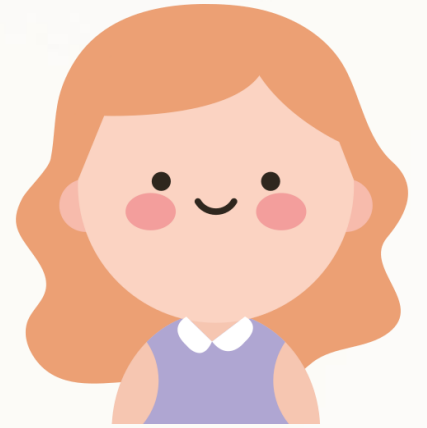
Exploración física a los 8 meses

Peso 11.8 kg (p>99), longitud 69 cm, perímetro cefálico 41 cm (p59). Microcefalia. **Estrabismo convergente** en ojo izquierdo. Microftalmia. Pabellones auriculares de implantación baja y antevertidos. Encías prominentes. Mamilas invertidas. **Polidactilia extraaxial en ambas manos y pies**. ACP normal. Abdomen normal. NRL: sintoniza y **se proyecta por debajo de lo esperable para su edad**. Oye bien. Extraña a desconocidos. Pares craneales sin alteraciones. Fuerza y sensibilidad normal. ROT normales. Examen cerebeloso normal.



Caso clínico

Niña de 10 años en seguimiento desde los 8 meses por obesidad grave de inicio precoz.



Pruebas complementarias

-Cariotipo: 46, XX.

-Estudio genético Sd. Prader-Willi y Sd. DiGeorge: negativos.

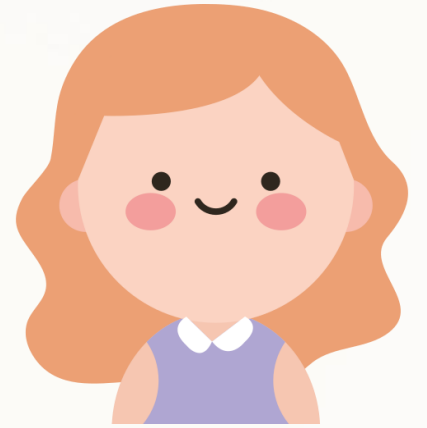
-Estudio genético gen BBS1: negativo.

-Analítica: **Glucosa 82**, Urea; 31 mg/dL, Creatinina; 0.24, Calcio corregido por Albúmina; 10.1 mg/dL , Fosfato no esterificado; 5.7 mg/dL, Bilirrubina; 0.7 mg/dL, Alanina aminotransferasa; 48 UI/L, Aspartato aminotransferasa; 68 UI/L Gamma-glutamilttransferasa; 45 UI/L Fosfatasa alcalina; 190 UI/L, Amilasa pancreática; 2 UI/L, **Colesterol; 198 mg/dL, Colesterol HDL; 81 mg/dL Colesterol LDL: 114 mg/dL Triglicerido; 14 mg/dL, Sodio** 136 mmol/L, Potasio; 6.4 mmol/L, Proteína C Reactiva; <0.4 mg/dl, Tirotropina; 4.471 μ UI/mL, Tiroxina libre; 1.37 ng/dL Albúmina; 3.9 g/dL **Glicohemoglobina: 5.4%.**

-RMN cerebral: normal, sin hallazgos relevantes.

Caso clínico

Niña de 10 años en seguimiento desde los 8 meses por obesidad grave de inicio precoz.



Pruebas complementarias

-Cariotipo: 46, XX.

-Estudio genético Sd. Prader-Willi y Sd. DiGeorge: negativos.

-Estudio genético gen BBS1: negativo.

-Analítica: **Glucosa 82**, Urea; 31 mg/dL, Creatinina; 0.24, Calcio corregido por Albúmina; 10.1 mg/dL , Fosfato no esterificado; 5.7 mg/dL, Bilirrubina; 0.7 mg/dL, Alanina aminotransferasa; 48 UI/L, Aspartato aminotransferasa; 68 UI/L Gamma-glutamilttransferasa; 45 UI/L Fosfatasa alcalina; 190 UI/L, Amilasa pancreática; 2 UI/L, **Colesterol; 198 mg/dL, Colesterol HDL; 81 mg/dL Colesterol LDL: 114 mg/dL Triglicerido; 14 mg/dL, Sodio 136 mmol/L, Potasio; 6.4 mmol/L, Proteína C Reactiva; <0.4 mg/dl, Tirotropina; 4.471 µUI/mL, Tiroxina libre; 1.37 ng/dL Albúmina; 3.9 g/dL**

Glicohemoglobina: 5.4%.

-RMN cerebral: normal, sin hallazgos relevantes.

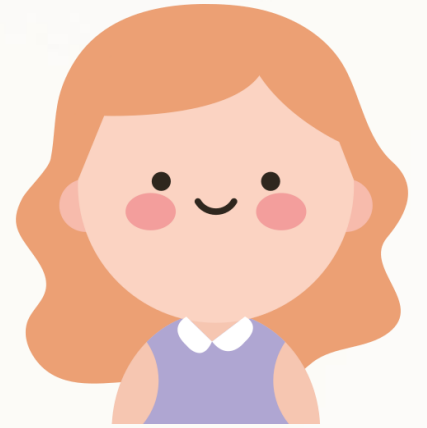


¿DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN...?

Caso clínico

Diagnóstico genético

A los 19 meses de edad se realiza test genético donde se confirman

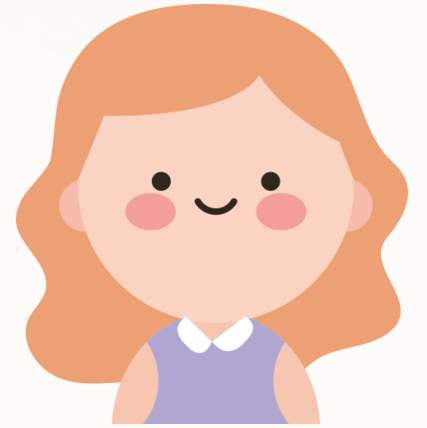


Dos cambios patogénicos en **homocigosis** en **gen BBS12**

Caso clínico

Diagnóstico genético

A los 19 meses de edad se realiza test genético donde se confirman



Dos cambios patogénicos en **homocigosis** en **gen BBS12**



DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE CONFIRMACIÓN



Informe genético: Análisis del exoma dirigido

Estudio solicitado: Obesidad
Paciente: T-
Sexo:
Indicación clínica: Paciente a estudio por Obesidad mórbida

Estudio Realizado

En la muestra de la paciente arriba indicada se ha realizado un análisis de los genes asociados con Obesidad-Ad_hoc: *ADCY3, ADRB1, ADRB2, ADRB3, ALMS1, ARL6, BBIP1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BDNF, C8orf37, CARTPT, CCDC28B, CEP19, CEP290, CPE, CUL4B, DYRK1B, FMR1, FTQ, GHSR, GNAS, GNPDA2, IFT172, IFT27, IFT74, IRS1, LEP, LEPR, LZTFL1, MAGEL2, MAP2K5, MC3R, MC4R, MKKS, MKS1, NCOA1, NEGR1, NPY, NROB2, NTRK2, PCSK1, PHF6, PHIP, POMC, PPARG, PYY, RAI1, RPTOR, SDCCAG8, SEC16B, SH2B1, SIM1, SLC6A14, TCF7L2, TMEM18, TMEM67, TRIM32, TTC8, UCP1, UCP2, UCP3, VPS13B, WDPCP*. Mediante este estudio no es posible detectar cambios presentes en regiones cubiertas <20X (Anexo-2)

Cambios de interés clínico detectados

Teniendo en cuenta la información clínica referida, destacamos la siguiente variante asociada al fenotipo de la paciente:

Gen	HGVSc	HGVSp	dbSNP	MAF	Genotipo	Herencia	Clasificación
MC4R	NM_005912.2: c.913C>T	NP_005903.2: p.R305W	rs549442687	0.00002829 (gnomAD)	heterocigosis	AD	Significado clínico incierto

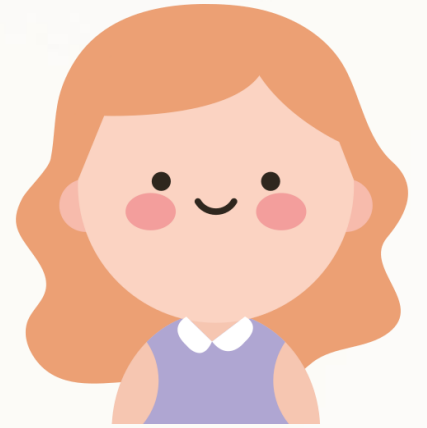
En la muestra de la paciente arriba indicada no se han detectado CNVs en los genes analizados en este estudio.

Conclusión

La paciente es portadora heterocigota de la variante de significado clínico incierto c.913C>T (p.R305W) en el gen *MC4R*. Los resultados del presente estudio no son concluyentes ya que son necesarias pruebas complementarias que permitan determinar la implicación que este cambio tiene en el desarrollo de la enfermedad ya que aunque ha sido identificado en varios pacientes con obesidad los datos presentados son incompletos o no del todo concluyentes para determinar la patogenicidad de esta variante.

Caso clínico

Niña de 10 años en seguimiento desde los 8 meses por síndrome dismórfico.



Seguimiento multidisciplinar por:

- Oftalmología: estrabismo tratado con toxina botulínica. En 2022 se diagnostica de retinosis pigmentaria incipiente.

- Neuropediatría: retraso global del desarrollo (área motora fina, cognitiva, y conductual), CI límite, rasgos TEA.

Pautas de Atención temprana.

- Nefrología: ingresada a los 57 días de vida por pielonefritis por RVU. ITU de repetición en la infancia.

Nefropatía parenquimatosa crónica con hidronefrosis grado II.

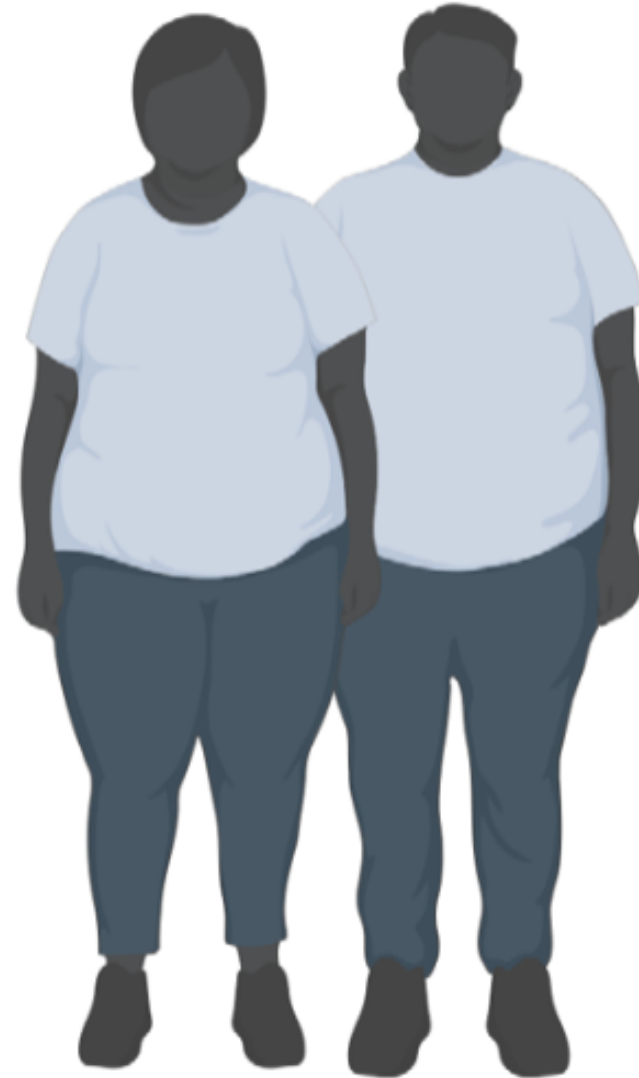
- Traumatología: Enfermedad de Perthes.

- Endocrinología: remitida por obesidad y síndrome dismórfico.

SÍNDROME DE BARDET-BIELD

Primary features *

- Rod-cone retinal dystrophy
- Hypogonadism
- Learning disabilities
- Obesity
- Renal abnormalities
- Polydactyly



Secondary features

- Speech delay
- Developmental delay
- Strabismus, cataracts, astigmatism
- Hearing loss
- Dental crowding, high arched palate
- Polydipsia, polyuria (nephrogenic diabetes insipidus)
- Congenital heart disease
- Hepatic fibrosis
- Type 2 diabetes
- Brachydactyly / syndactyly
- Abnormal gait, poor balance, ataxia
- Lower limb spasticity

** A clinical diagnosis of Bardet Biedl syndrome is established by the presence of 4 primary features or the combination of 3 primary and 2 secondary features.*

SÍNDROME DE BARDET-BIELD

Primary features *

- Rod-cone retinal dystrophy
- Hypogonadism
- Learning disabilities
- Obesity
- Renal abnormalities
- Polydactyly



**CONFIRMACIÓN A NIVEL CLÍNICO
DE SÍNDROME DE BARDET-BIELD**

5 criterios mayores + 2 menores

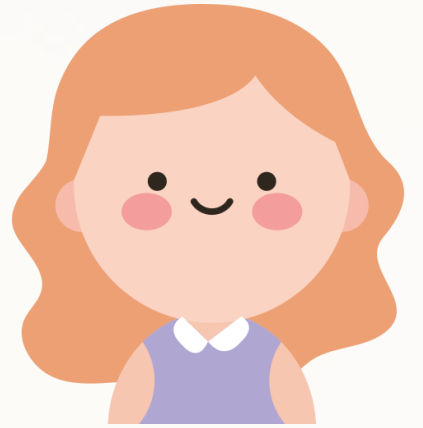
Secondary features

- Speech delay
- Developmental delay
- Strabismus, cataracts, astigmatism
- Hearing loss
- Dental anomalies, high arched palate
- Polyuria (nephrogenic diabetes insipidus)
- Osteoporosis
- Type 2 diabetes
- Brachydactyly / syndactyly
- Abnormal gait, poor balance, ataxia
- Lower limb spasticity



* A clinical diagnosis of Bardet Biedl syndrome is established by the presence of 4 primary features or the combination of 3 primary and 2 secondary features.

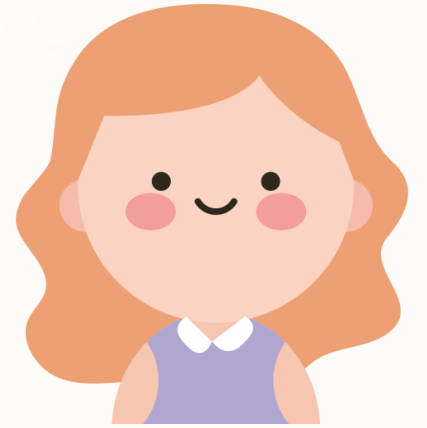
Caso clínico



Tras el diagnóstico...

- Obesidad en aumento pese a pautas dietéticas y de estilo de vida
- Conductas disfuncionales: hiperfagia, intensa ansiedad por la comida, comportamientos de búsqueda de alimentos...
- Afectación psicológica y emocional importante

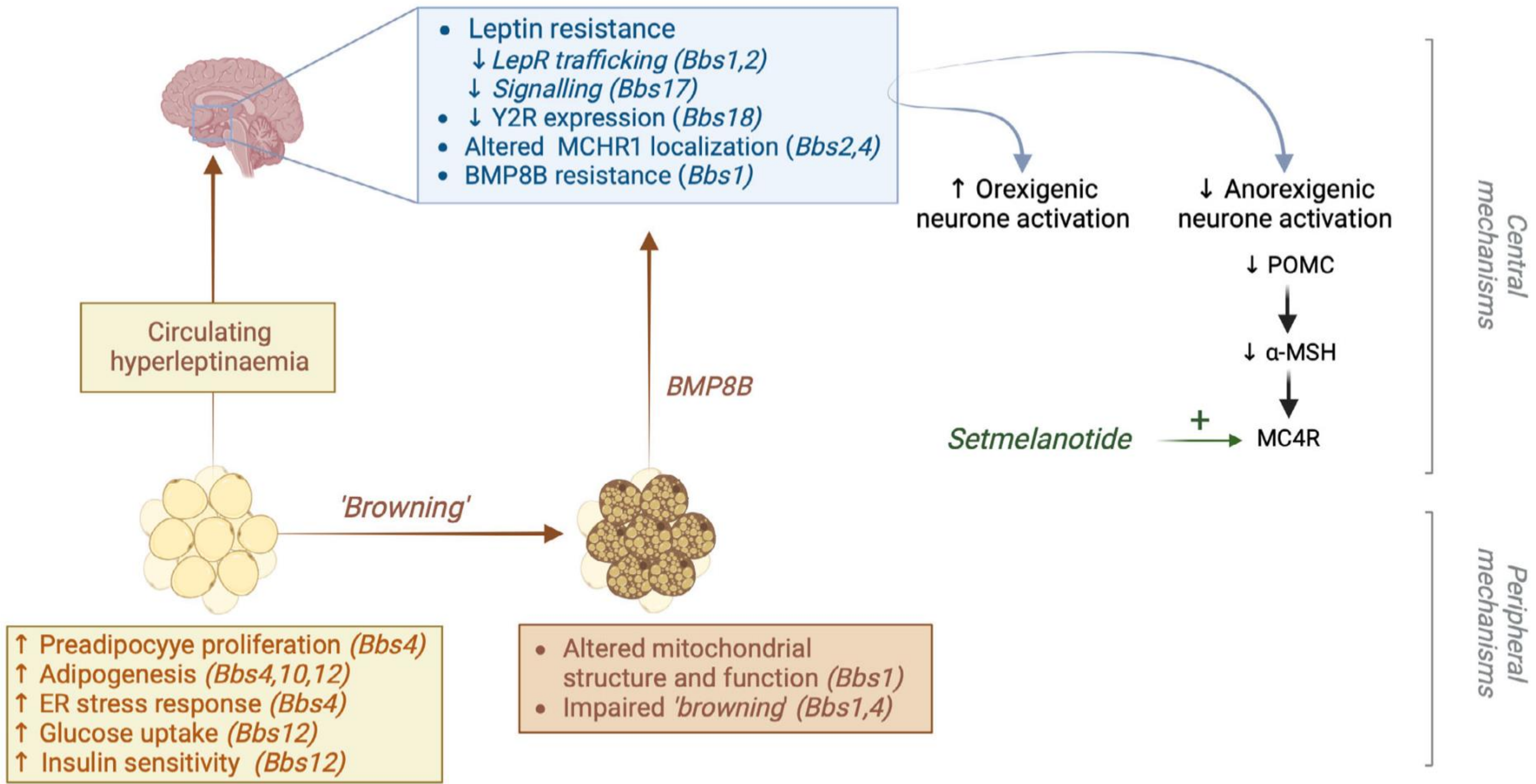
Caso clínico

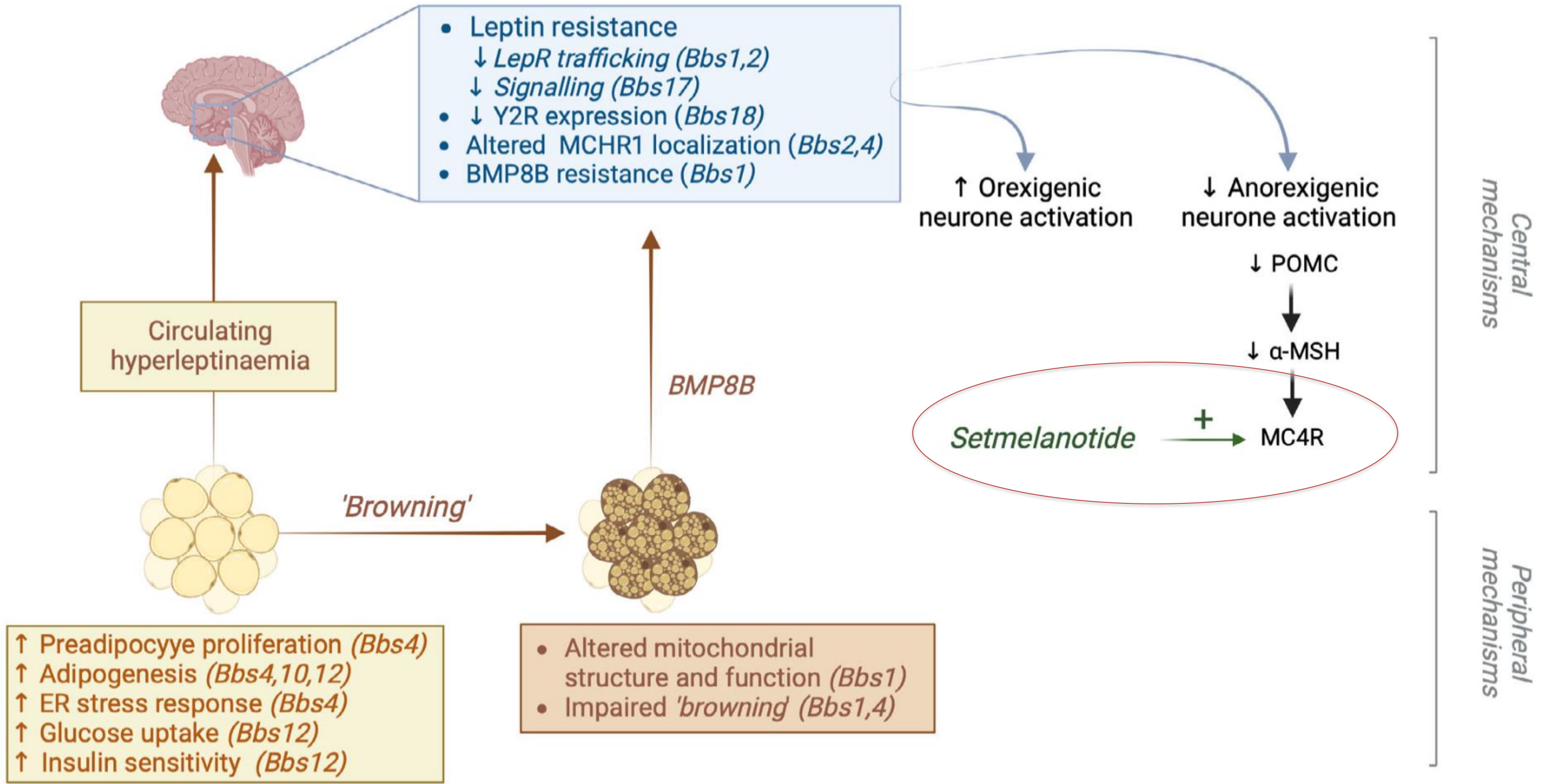


Tras el diagnóstico...

- Obesidad en aumento pese a pautas dietéticas y de estilo de vida
- Conductas disfuncionales: hiperfagia, intensa ansiedad por la comida, comportamientos de búsqueda de alimentos...
- Afectación psicológica y emocional importante

A los 9 años de edad inicia tratamiento con Setmelanotide







MINISTERIO
DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

IPT-169/V1/18092023

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-169/V1/18092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de setmelanotida (Imcivree®) para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados al síndrome de Bardet-Biedl

TRATAMIENTO CON SETMELANOTIDE



Agonista selectivo de los receptores de MC4: Restablece la actividad de la vía mediada por los receptores de MC4 activando de manera directa los receptores neuronales MC4 del hipotálamo.



Aunque con menos afinidad, setmelanotide es un **agonista selectivo de receptores de melanocortina 1 (MC1)**. La activación de MC1R produce una acumulación de melanina y una mayor pigmentación de la piel con independencia de la exposición a luz ultravioleta.

INDICACIONES

Mutaciones **bialélicas** de pérdida de función:

- POMC
- PCSK1
- LEPR
- MC4R

En adultos y niños > 6 años

POSOLOGÍA

- 1 mg una vez al día la primera semana (dosis inicial)
- 2 mg la segunda semana
- 3 mg al inicio de la tercera semana (dosis de mantenimiento)

EFFECTOS ADVERSOS

Los más comunes: hiperpigmentación, reacción cutánea en el sitio de inyección, náuseas, cefalea...

Efectos adversos

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



Andrea M Haqq, Wendy K Chung, Hélène Dollfus, Robert M Haws, Gabriel Á Martos-Moreno, Christine Poitou, Jack A Yanovski, Robert S Mittleman, Guojun Yuan, Elizabeth Forsythe, Karine Clément, Jesús Argente

	Pivotal patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome (SAS; n=38)	Pivotal patients with Bardet-Biedl syndrome (n=32)
Overall treatment-emergent adverse events	38 (100%)	32 (100%)
Treatment-emergent adverse events occurring in ≥10% of patients		
Skin hyperpigmentation	23 (61%)	18 (56%)
Injection site erythema	18 (48%)	16 (50%)
Injection site pruritus	13 (34%)	11 (34%)
Nausea	13 (34%)	11 (34%)
Injection site bruising	11 (29%)	11 (34%)
Injection site pain	11 (29%)	10 (31%)
Vomiting	10 (26%)	9 (28%)
Injection site induration	9 (24%)	8 (25%)
Diarrhoea	7 (18%)	7 (22%)
Headache	10 (26%)	9 (28%)
Back pain	4 (11%)	2 (6%)
Cough	4 (11%)	2 (6%)
HDL cholesterol decrease	4 (11%)	3 (9%)
Injection site edema	4 (11%)	4 (13%)
Melanocytic nevus	4 (11%)	4 (13%)
Nasopharyngitis	4 (11%)	3 (9%)
Spontaneous penile erection*	4 (27%)	4 (27%)
Abdominal pain	4 (11%)	2 (6%)
Treatment-related adverse events	37 (97%)	32 (100%)
Serious adverse events	2 (5%)	2 (6%)
Serious treatment-related adverse events	1 (3%)†	1 (3%)†
Adverse events leading to study drug withdrawal	5 (13%)	3 (9%)
Adverse events leading to death	0	0

Data are n (%). SAS=safety analysis set. *Denominator of the male population (n=15). †One patient with Bardet-Biedl syndrome had an anaphylactic reaction to the study drug (placebo).

Table 4: Treatment-emergent adverse events

Efectos adversos

	Pivotal patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome (SAS; n=38)	Pivotal patients with Bardet-Biedl syndrome (n=32)
Overall treatment-emergent adverse events	38 (100%)	32 (100%)
Treatment-emergent adverse events occurring in ≥10% of patients		
<u>Skin hyperpigmentation</u>	23 (61%)	18 (56%)
<u>Injection site erythema</u>	18 (48%)	16 (50%)
<u>Injection site pruritus</u>	13 (34%)	11 (34%)
<u>Nausea</u>	13 (34%)	11 (34%)
Injection site bruising	11 (29%)	11 (34%)
Injection site pain	11 (29%)	10 (31%)
Vomiting	10 (26%)	9 (28%)
Injection site induration	9 (24%)	8 (25%)
Diarrhoea	7 (18%)	7 (22%)
Headache	10 (26%)	9 (28%)
Back pain	4 (11%)	2 (6%)
Cough	4 (11%)	2 (6%)
HDL cholesterol decrease	4 (11%)	3 (9%)
Injection site edema	4 (11%)	4 (13%)
Melanocytic nevus	4 (11%)	4 (13%)
Nasopharyngitis	4 (11%)	3 (9%)
Spontaneous penile erection*	4 (27%)	4 (27%)
Abdominal pain	4 (11%)	2 (6%)
Treatment-related adverse events	37 (97%)	32 (100%)
Serious adverse events	2 (5%)	2 (6%)
Serious treatment-related adverse events	1 (3%)†	1 (3%)†
Adverse events leading to study drug withdrawal	5 (13%)	3 (9%)
Adverse events leading to death	0	0
Data are n (%). SAS=safety analysis set. *Denominator of the male population (n=15). †One patient with Bardet-Biedl syndrome had an anaphylactic reaction to the study drug (placebo).		

Table 4: Treatment-emergent adverse events

Efectos adversos

	Pivotal patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome (SAS; n=38)	Pivotal patients with Bardet-Biedl syndrome (n=32)
Overall treatment-emergent adverse events	38 (100%)	32 (100%)
Treatment-emergent adverse events occurring in ≥10% of patients		
<u>Skin hyperpigmentation</u>	23 (61%)	18 (56%)
<u>Injection site erythema</u>	18 (48%)	16 (50%)
<u>Injection site pruritus</u>	13 (34%)	11 (34%)
<u>Nausea</u>	13 (34%)	11 (34%)
Injection site bruising	11 (29%)	11 (34%)
Injection site pain	11 (29%)	10 (31%)
Vomiting	10 (26%)	9 (28%)
Injection site induration	9 (24%)	8 (25%)
Diarrhoea	7 (18%)	7 (22%)
Headache	10 (26%)	9 (28%)
Back pain	4 (11%)	2 (6%)
Cough	4 (11%)	2 (6%)
<u>HDL cholesterol decrease</u>	4 (11%)	3 (9%)
Injection site edema	4 (11%)	4 (13%)
<u>Melanocytic nevus</u>	4 (11%)	4 (13%)
Nasopharyngitis	4 (11%)	3 (9%)
Spontaneous penile erection*	4 (27%)	4 (27%)
Abdominal pain	4 (11%)	2 (6%)
Treatment-related adverse events	37 (97%)	32 (100%)
Serious adverse events	2 (5%)	2 (6%)
Serious treatment-related adverse events	1 (3%)†	1 (3%)†
Adverse events leading to study drug withdrawal	5 (13%)	3 (9%)
Adverse events leading to death	0	0
Data are n (%). SAS=safety analysis set. *Denominator of the male population (n=15). †One patient with Bardet-Biedl syndrome had an anaphylactic reaction to the study drug (placebo).		

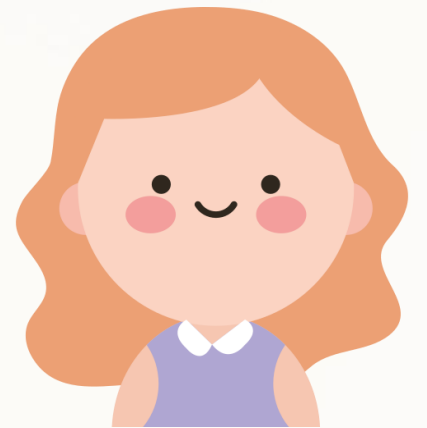
Table 4: Treatment-emergent adverse events

Caso clínico

Tratamiento

A los 9 años, con fecha de 29/04/2024, inicia tratamiento con Setmelanotide (Imcivree), agonista de MC4R.

1 vez al día con 1mg desde el 29/04 al 05/05; 2 mg diarios desde el 06/05 al 12/05; 3 mg diarios (dosis de mantenimiento) desde el 13/05.



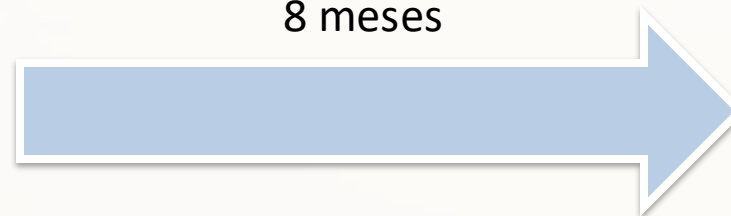
Al inicio del tratamiento:

IMC: 26.57kg/m², en +2.83 DE

Índice de Waterlow: 150.5%

- Hiperfagia
- Mayor tiempo para alcanzar la saciedad
- Preocupación severa por la comida
- Comportamientos de búsqueda de alimento
- Angustia si se le niega la comida

8 meses



Tras 8 meses de tratamiento...

IMC: 22 kg/m², en +1.09

Índice de Waterlow: 122.1%

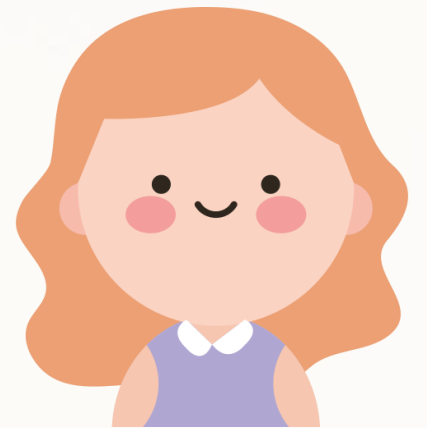
- Disminución importante del apetito
- Mejoría en la saciedad y en la ansiedad por la comida.
- Mejoría en los comportamientos de búsqueda de alimentos.

Caso clínico

Tratamiento

A los 9 años, con fecha de 29/04/2024, inicia tratamiento con Setmelanotide (Imcivree), agonista de MC4R.

1 vez al día con 1mg desde el 29/04 al 05/05; 2 mg diarios desde el 06/05 al 12/05; 3 mg diarios (dosis de mantenimiento) desde el 13/05.



Al inicio del tratamiento:

IMC: 26.57kg/m², en +2.83 DE

Índice de Waterlow: 150.5%

- Hiperfagia
- Mayor tiempo para alcanzar la saciedad
- Preocupación severa por la comida
- Comportamientos de búsqueda de alimento
- Angustia si se le niega la comida

8 meses

**PÉRDIDA DE PESO
DEL 12%**

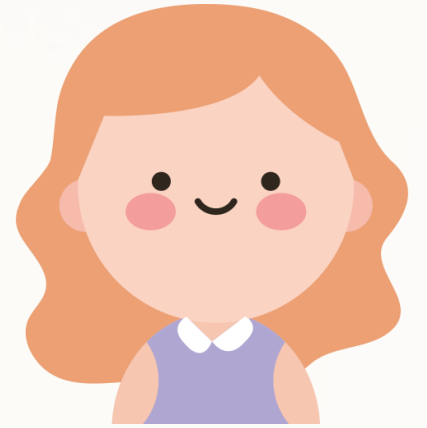
Tras 8 meses de tratamiento...

IMC: 22 kg/m², en +1.09

Índice de Waterlow: 122.1%

- Disminución importante del apetito
- Mejoría en la saciedad y en la ansiedad por la comida.
- Mejoría en los comportamientos de búsqueda de alimentos.

Caso clínico



Seguimiento

En el seguimiento endocrinológico, se recomienda:

- Valoración anual de peso, talla, IMC.
- Registro dietético.
- Screening anual de SAHS.
- Evaluación de signos de hipogonadismo hipogonadotrofo, que a veces se asocia. Determinación de hormonas sexuales basales y ecografía pélvica a la edad correspondiente al inicio puberal.
- Analítica anual de metabolismo lipídico y TAG. Función hepática anual. Función tiroidea anual.
- A partir de los 12 años se recomienda TOG y HbA1c, con despistaje de diabetes mellitus y signos de insulinoresistencia.

En la actualidad....

- A nivel analítico, persiste sin alteraciones en el metabolismo glucémico o lipídico.
- En cuanto a efectos adversos: no náuseas o vómitos. Asocia **hiperpigmentación** en región cervical, axilar y en pliegues de codos y nudillos.

Aparición de **nevus melanocíticos** sin datos de alarma, en seguimiento por Dermatología.

SÍNDROME DE BARDET-BIELD

¿Cuándo SOSPECHAR?

- Obesidad grave de inicio precoz (antes de los 5 años)
- Hiperfagia
- Características clínicas de síndromes genéticos de obesidad (en particular, hiperfagia extrema) y/o antecedentes familiares de obesidad
- Diferencias notables en el peso en diferentes miembros de la familia



¿Cómo ACTUAR?

- Detección temprana de los posibles casos (fenotipo, conductas alimentarias...)
- Solicitar panel genético correspondiente
- Utilizar cuestionarios de hiperfagia
- Tratamiento dirigido



CUESTIONARIO SÍNTOMAS HIPERFAGIA

Symptoms of Hyperphagia: Patient Version

For administration to patients aged ≥ 12 years.

The following questions ask about your hunger over the past 24 hours. Please complete each of the following questions by choosing the one answer that best matches your experiences.

<u>During the past 24 hours, how often did you...</u>	Never	1 or 2 times	3 or more times
1. Still feel hungry after you just ate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wake up during the night because you felt hungry?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Eat food that was dropped or discarded by someone else?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Hide what or how much you were eating from others?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>During the past 24 hours, how often did the person in your care...</u>	Never	1 or 2 times	3 or more times
1. Try to negotiate or argue for more food than provided?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Eat extremely quickly?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sneak or take food without permission?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wake up asking or looking for food during the night?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ask for more food after just finishing a meal or snack?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CUESTIONARIO SOBRE EL IMPACTO DE LA HIPERFAGIA

Impacts of Hyperphagia: Patient Version

For administration to patients aged ≥ 12 years.

The following questions ask about your hunger in which your hunger may have affected your life in the past 7 days. Please complete each of the following questions by choosing the one answer that best matches your experiences.

<u>During the past 7 days</u> to what extent did your hunger negatively affect your...	Not at all	A little	Moderately	A great deal
1. Sleep? (for example, woke up during the night feeling hungry)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mood or emotions? (for example, you felt anxious or depressed)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Work/school (for example, made it more difficult to get things done at work or school)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Social life? (for example, made you want to limit your interactions with others or avoid gatherings involving food)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Leisure or recreational activities? (for example, stopped what you were doing to look for or obtain food)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Relationships with family or friends? (for example, caused you to have uncomfortable or strained interactions with others)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Impacts of Hyperphagia: Caregiver Version

For administration to caregivers of patients aged <12 years.

The following questions ask about hunger in which hunger may have affected both the person in your care's life, as well as your own in the past 7 days. Please complete each of the following questions based on your observations and experiences with the person in your care.

<u>During the past 7 days</u> to what extent did the person in your care's hunger negatively affect his/her...	Not at all	A little	Moderately	A great deal
1. Sleep? (for example, waking up during the night feeling hungry)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mood or emotions? (for example, feeling depressed or stressed)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. School? (for example, made it more difficult to pay attention or complete assignments)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Leisure or recreational activities? (for example, stopped what he/she was doing to ask for food)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Relationships with family or friends? (for example, caused uncomfortable or strained interactions with you or others)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>During the past 7 days</u> to what extent did the person in your care's hunger negatively affect <u>your</u>...	Not at all	A little	Moderately	A great deal
1. Sleep? (for example, he/she woke you up during the night feeling hungry)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mood or emotions? (for example, made you feel anxious or depressed)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Work? (for example, made it more difficult to get things done at work or around the house)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Leisure or recreational activities? (for example, you had trouble leaving the person in your care or stopped what you were doing to deal with requests for food)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Relationships with family or friends? (for example, caused you to have uncomfortable or strained interactions with others)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CUESTIONARIO DE SÍNTOMA DE HIPERFAGIA DE LA PACIENTE EN LA ACTUALIDAD

<u>During the past 24 hours, how often did the person in your care...</u>	Never	1 or 2 times	3 or more times
1. Try to negotiate or argue for more food than provided?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Eat extremely quickly?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. Sneak or take food without permission?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wake up asking or looking for food during the night?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ask for more food after just finishing a meal or snack?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CUESTIONARIO DE IMPACTO DE HIPERFAGIA DE LA PACIENTE EN LA ACTUALIDAD

Impacts of Hyperphagia: Caregiver Version

For administration to caregivers of patients aged <12 years.

The following questions ask about hunger in which hunger may have affected both the person in your care's life, as well as your own in the past 7 days. Please complete each of the following questions based on your observations and experiences with the person in your care.

<u>During the past 7 days</u> to what extent did the person in your care's hunger negatively affect his/her...	Not at all	A little	Moderately	A great deal
1. Sleep? (for example, waking up during the night feeling hungry)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mood or emotions? (for example, feeling depressed or stressed)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. School? (for example, made it more difficult to pay attention or complete assignments)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Leisure or recreational activities? (for example, stopped what he/she was doing to ask for food)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Relationships with family or friends? (for example, caused uncomfortable or strained interactions with you or others)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Reflexiones sobre el tema

- Obesidad monogénica: universo complejo que va mucho más allá de la sencilla premisa de "comer bien y hacer ejercicio".
- Condición que tiene raíces mucho más profundas: aquellas que están grabadas en el código genético de una persona.
- No es simplemente una cuestión de voluntad o de esfuerzo físico.
- Los cambios en los genes afectan a los circuitos cerebrales, no solo la forma en que se percibe la saciedad, sino también la forma en que se experimenta el hambre en niveles casi primitivos.
- El tratamiento puede transformarse en un enfoque más preciso y personalizado, más allá de las soluciones generales que prometen los enfoques de "comer menos y mover más".



Conclusiones



Concienciación de la enfermedad para un diagnóstico temprano.



Abordaje multidisciplinar involucrando diferentes especialistas para un manejo efectivo.



Importancia de la genética.



El apoyo emocional y educativo a las familias es esencial, debido al impacto social y psicológico del síndrome.



La investigación: esperanza para el futuro, con avances que podrían transformar el manejo y tratamiento del Síndrome de Bardet-Biedl.



MUCHAS GRACIAS