

ΠΑΡΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *MC4R* ΣΕ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ 4 ΓΕΝΕΩΝ ΜΕ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Eleni Z Giannopoulou¹, Melanie Schirmer¹, Christian Denzer¹, Martin Wabitsch¹

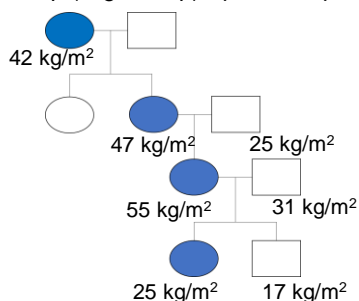
¹ Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University Medical Center Ulm, Ulm, Germany

Εισαγωγή και σκοπός

Οι ετερόζυγες παραλλαγές του γονιδίου του υποδοχέα της μελανοκορτίνης-4 (*MC4R*) είναι η πιο συχνή αιτία μονογονιδιακής παχυσαρκίας. Συχνά ασθενείς με μονογονιδιακή παχυσαρκία υπόκεινται σε μία διαγνωστική και θεραπευτική «οδύσσεια» μέχρι να βρεθεί το αίτιο της παχυσαρκίας. Έχει αποδειχθεί ότι τα άτομα με παχυσαρκία που προκαλείται από ετερόζυγες παθογόνες παραλλαγές *MC4R* μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με λιραγλουτίδη, έναν αγωνιστή του υποδοχέα του πεπτιδίου-1 που μοιάζει με τη γλυκαγόνη (αγωνιστής υποδοχέα GLP-1).

Ασθενείς

Μελετήθηκαν 4 ασθενείς της ίδιας οικογένειας (αρχικός ασθενής, μητέρα, μητρική γιαγιά και μητρική προγιαγιά) με πρώιμης έναρξης νοσογόνο παχυσαρκία. Ο γενετικός έλεγχος στους ασθενείς ανέδειξε την ετερόζυγο παραλλαγή *MC4R* c.913C>T; p.(Arg305Trp), η οποία προκαλεί λειτουργική βλάβη του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4.



Εικόνα 1. Γενεαλογικό δέντρο οικογένειας με ετερόζυγη παραλλαγή *MC4R* (μπλε). Οι αριθμοί υποδηλώνουν το δείκτη μάζας σώματος σε kg/m².

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με μονογονιδιακή παχυσαρκία και οι οικογένειές τους χρειάζονται εξειδικευμένη φροντίδα καθώς και ολοκληρωμένη και διαρκή υποστήριξη για να αντιμετωπίσουν τις πολυάριθμες προκλήσεις και συνέπειες αυτής της νόσου. Παρατηρήσαμε σοβαρή ψυχολογική πίεση στους ασθενείς μας, όπως στιγματισμό και κοινωνική απομόνωση. Η περιγραφή της οικογένειας αυτής καταδεικνύει την επείγουσα ανάγκη έγκαιρης γενετικής διάγνωσης σε παιδιά με σοβαρή παχυσαρκία πρώιμης έναρξης, ώστε να αποφευχθούν απογοητευτικές και δυναμικά επιζήμιες θεραπείες, αλλά και να γίνει έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής.

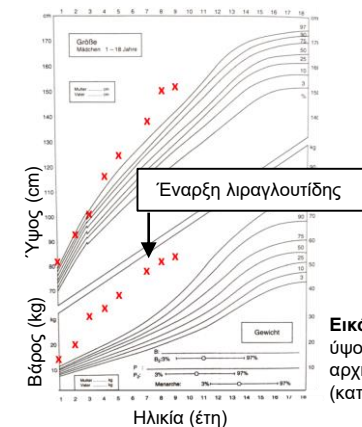
Αποτελέσματα

Η αρχική ασθενής (κορίτσι 8 ετών) εμφάνιζε νοσογόνο παχυσαρκία με υπερφαγία, ψηλό ανάστημα και δυσλιπιδαιμία. Η παιδοενδοκρινολογική διερεύνηση σε ηλικία 3 ετών δεν ανέδειξε αιτιολογικό παράγοντα της παχυσαρκίας. Συνεστήθη αντιμετώπιση με τροποποίηση του τρόπου ζωής (αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες, άσκηση και θεραπεία συμπεριφοράς). Τα πειράγματα και ο εκφοβισμός στο σχολείο οδήγησαν σε κοινωνική απομόνωση. Σε ηλικία 8 ετών ανευρέθηκε ετερόζυγη παραλλαγή στο γονίδιο *MC4R*. Έγινε έναρξη θεραπείας με λιραγλουτίδη η οποία οδήγησε σε σταδιακή πτώση του ΔΜΣ και αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας.

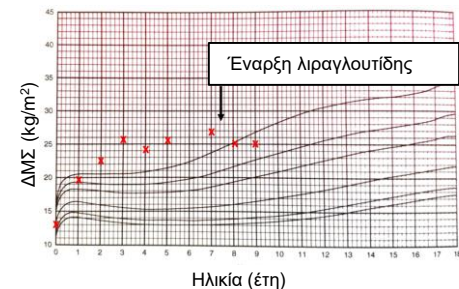
Ομοίως η μητέρα, η μητρική γιαγιά και προγιαγιά εμφάνιζαν παχυσαρκία πρώιμης έναρξης – κατά το παρελθόν είχαν υποβληθεί σε πλήθος διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων. Με το αποτέλεσμα του γονιδιακού ελέγχου, συνεστήθη έναρξη αγωγής με λιραγλουτίδη.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με ετερόζυγο παραλλαγή *MC4R*.

	Αρχική ασθενής	Μητέρα	Μητρική γιαγιά	Μητρική προγιαγιά
Ηλικία (έτη)	9	39	64	89
Πρώιμης έναρξης παχυσαρκία	ναι	ναι	ναι	ναι
Υπερφαγία	ναι	Κατά την παιδική ηλικία	όχι	όχι
Ψυχοκινητική ανάπτυξη	κφ	κφ	κφ	κφ
Αρτηριακή υπέρταση	όχι	όχι	ναι	ναι
Διαβήτης	όχι	όχι	Διαταραχή γλυκόζης νηστείας	όχι
Υπερλιπιδαιμία	όχι	ναι	ναι	-
NAFLD	όχι	όχι	όχι	-
Υπερχοληστερολαιμία	ναι	όχι	ναι	-



Εικόνα 2. Διάγραμμα ύψους και βάρους της αρχικής ασθενούς (κατά Prader).



Εικόνα 2. Διάγραμμα δείκτη μάζας σώματος της αρχικής ασθενούς (κατά Kromeyer-Hauschild).