

ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΣΟΒΑΡΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙ ΜΕ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ PCSK1.

Β. Μπέκιου,¹ Ε. Χαιρέτη,¹ Α. Δραμεσιώτη¹, Ε. Κωστοπούλου², Φ. Καραχάλιου¹

¹ Μονάδα Παιδοενδοκρινολογίας Μεταβολισμού και Διαβήτη Γ' Παιδιατρική Κλινική Π.Γ.Ν Αττικών

² Τμήμα Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μονογονιδιακή παχυσαρκία αποτελεί σπάνια αλλά σημαντική αιτία σοβαρής παχυσαρκίας με έναρξη στην παιδική ηλικία. Η παρουσία έντονης υπερφαγίας και ταχείας πρόσληψης βάρους από τα πρώτα έτη ζωής, θα πρέπει να εγείρει την υποψία διαταραχών του μονοπατιού της μελανοκορτίνης. Το γονίδιο PCSK1 κωδικοποιεί την προπρωτεϊνική κονβερτάση 1/3, ένζυμο απαραίτητο για την επεξεργασία νευροενδοκρινικών προορμονών που συμμετέχουν στη ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής ομοιόστασης. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό, έχουν συσχετιστεί με διαταραχή της ρύθμισης της όρεξης και σοβαρή πρώιμη παχυσαρκία, ενώ η αναγνώρισή τους έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία λόγω της δυνατότητας χορήγησης στοχευμένης θεραπείας.

ΣΚΟΠΟΣ

Παρουσιάζουμε περιστατικό παιδιού με πρώιμης έναρξης σοβαρή παχυσαρκία και έντονη υπερφαγία από νηπιακή ηλικία, στο οποίο τεκμηριώθηκε παθογόνος μετάλλαξη του γονιδίου PCSK1, καθώς και την πρώιμη κλινική του ανταπόκριση στη θεραπεία με σετμελανοτίδη.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για κορίτσι 6,5 ετών , με ιστορικό **ταχείας πρόσληψης βάρους** από τη νηπιακή ηλικία και **επίμονης υπερφαγίας** με συνεχή αναζήτηση τροφής. Από την ηλικία των 3 ετών παρουσιάζει $BΣ > 95^η$ ΕΘ με συνεχή επιδείνωση παρά τις διαιτητικές παρεμβάσεις. Η υπερφαγία περιγραφόταν ως μη ελεγχόμενη με έντονες εκρήξεις θυμού όταν οι γονείς προσπαθούσαν να την αποτρέψουν.

Από την κλινική εξέταση παρουσίαζε :

ΥΣ: 126cm($95^η$ ΕΘ) ΒΣ:41,5kg(> $95^η$ ΕΘ) ΔΜΣ: 26 kg/m²

Χωρίς συνδρομικά χαρακτηριστικά

Ατομικό Ιστορικό : ελεύθερο

ΒΓ:3530gr ΜΣ 53cm ΠΚ 34,5cm

Οικογενειακό Ιστορικό: υπερβαρότητα μητέρας, πατέρας

χολοκυστοπάθεια

Εργαστηριακός έλεγχος: TSH:3,06μIU/ml, FT4:12,3pmol/l

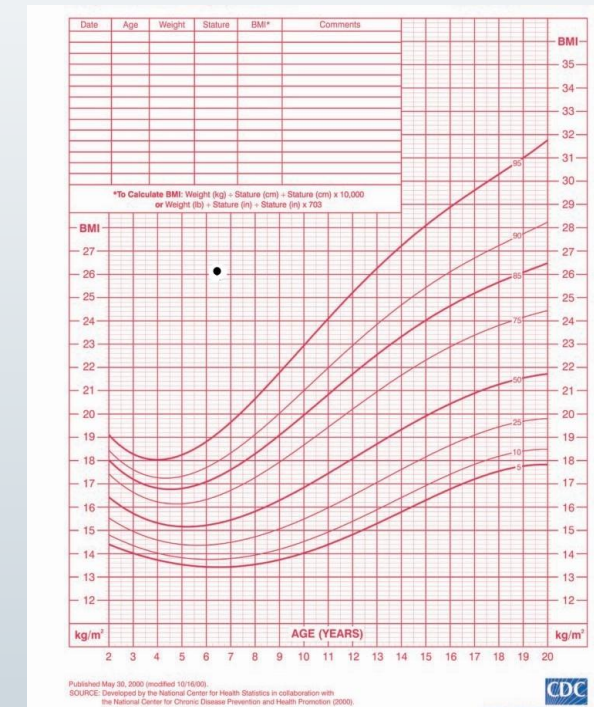
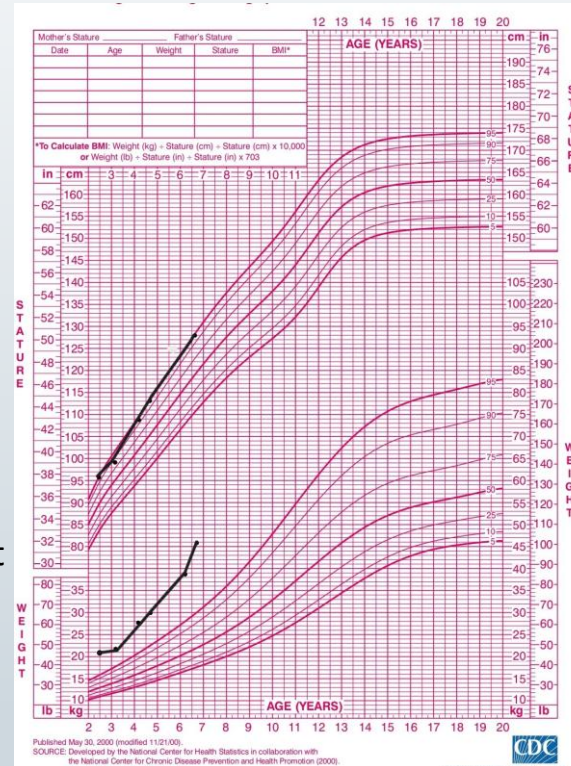
Cort:12,4μg/ml

Tchol:185mg/dl TG:121mg/dl HDL:51mg/dl LDL:110mg/dl

INS:8,3μIU/mL HbA1c:5,49%

AST:28U/L ALT:24U/L GGT:11U/L

U/S AKK: ΚΦ

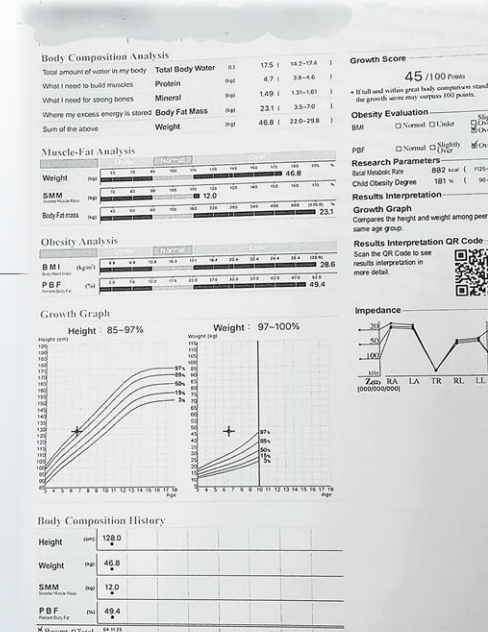
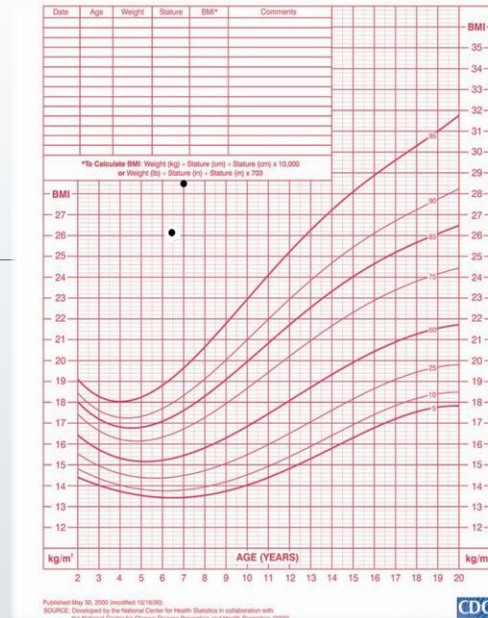


6 μήνες μετά:

Διατροφή και άσκηση

ΒΣ: 46,8 kg (+5,3kg)

ΔΜΣ: 28,7 kg/m² (+2,7)



- **Child obesity degree: 181%** - Σοβαρή παχυσαρκία
- **PCF: 49,4%(23,1kg)**
- **SMM: 12kg**
- **Weight percentile: 97-100%**

Έλεγχος μονογονιδιακής παχυσαρκίας: *PCSK1* (n=NM_000439.5):c.661A>G;p.(Asn221Asp)

Whole Exome Sequencing : Custom Monogenic Obesity Sequencing Panel*

Clinical information: 6-years-old girl with BMI of 26, severe hyperphagia. Family history of obesity

Results:

Homozygous for the *PCSK1* N221D risk factor variant

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

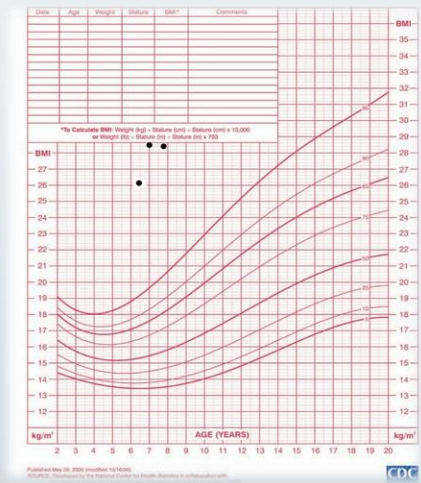
Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με σετμελανοτίδη, αγωνιστή του υποδοχέα MC4R, η οποία αποτελεί στοχευμένη θεραπευτική επιλογή για μορφές μονογονιδιακής παχυσαρκίας που σχετίζονται με διαταραχές του μονοπατιού της μελανοκορτίνης, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων PCSK1.

Πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του επιπέδου πείνας πριν την έναρξη θεραπείας, με σκοπό τη βέλτιστη παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης . **Hunger score:** 7,5/10

Επιπλέον πραγματοποιήθηκε πλήρης δερματολογική εξέταση με καταγραφή μελανοκυτταρικών σπύλων και έλεγχος διαταραχών μελάγχρωσης(baseline)

Η διάρκεια χορήγησης της αγωγής μέχρι σήμερα είναι περιορισμένη. Ωστόσο ήδη από τα πρώτα στάδια θεραπείας παρατηρείται

- **κλινικά σημαντική βελτίωση της υπερφαγίας**
 - **μείωση της έντασης πείνας και**
 - **περιορισμός της συνεχούς αναζήτησης τροφής.**
-
- Παράλληλα καταγράφηκε **σταθεροποίηση του ΔΜΣ=28,6kg/m2 .**



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρουσία έντονης υπερφαγίας, σε συνδυασμό με πρώιμης έναρξης σοβαρή παχυσαρκία, θα πρέπει να θεωρείται ισχυρή ένδειξη διερεύνησης για μονογονιδιακή αιτιολογία.

Η επιβεβαίωση μετάλλαξης του PCSK1 έχει ουσιαστικές θεραπευτικές προεκτάσεις , καθώς επιτρέπει την εφαρμογή στοχευμένων παρεμβάσεων, όπως η σετμελανοτίδη, η οποία ήδη από τα πρώτα στάδια χορήγησης φαίνεται να συμβάλλει σε κλινικά σημαντική βελτίωση της υπερφαγίας και της συνολικής κλινικής εικόνας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1.Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to POMC, PCSK1 or LEPR deficiency. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(12):960-970. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C.
2.Rare genetic forms of obesity in children: clinical approach and current treatments. Obes Facts. 2016;9(3):158-173. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al.
3.Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):709-757