

Zriedkavá príčina ťažkej obezity u 4-ročného chlapca

MUDr. Eva Vitáriušová, PhD.¹, RNDr. Emil Polák, PhD.², doc. MUDr. Ľudmila Košťálová, CSc.¹, MUDr. Zuzana Pribilincová, CSc.¹, MUDr. Anna Hlavatá, PhD., MPH¹, MUDr. Mária Poprocká³, prof. MUDr. Ľudevít Kádaši, DrSc.^{2,4}, prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH¹

¹2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

²Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava

³Pediatrická ambulancia, Levoča

⁴Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky, SAV, Bratislava

Opisujeme prípad chlapca s mutáciou melanokortínového receptora číslo 4, najčastejšou príčinou monogénovej obezity. Postupne sa u neho vyvinula závažná obezita s nešpecifickými komplikáciami. Jeho matka a jej matka mali rovnakú mutáciu, predpokladáme, že na ich fenotyp nadhmotnosti sa podieľa nekompletná penetrancia génu.

Kľúčové slová: obezita, detský vek, melanokortínový receptor číslo 4.

A rare cause of severe obesity in 4 years old boy

We report a case of boy with mutation of melanocortin receptor 4, most common cause of monogenic obesity. He is severely obesity with mild, with nonspecific complications. His mother and mother's mother are carriers of the same mutation. We suspect that variable expression and penetrance of MC4R gene may be the reason of their phenotype.

Key words: obesity, childhood, melanocortin receptor.

Pediatr. prax, 2015, 16(2): 73–74

Úvod

Obezita je multifaktoriálne ochorenie. Jej vznik podmieňuje nerovnováha medzi príjmom a výdajom energie zapríčinená nesprávnymi stravovacími návykmi a nevhodným životným štýlom (1). Napriek tomu, že je to ochorenie s polygénnou dedičnosťou a genetický vplyv sa na predispozícii k vzniku obezity v interakcii s environmentálnymi faktormi podieľa v rôznej miere, poruchy niektorých génov energetickej homeostázy spôsobujú monogénovú obezitu, ktorá súvisí so vznikom ochorenia bez významného vplyvu vonkajšieho prostredia (2).

Kazuistika

4-ročný obézny chlapec bol odoslaný na vyšetrenie na naše pracovisko. U rajónneho endokrinológa bola vylúčená sekundárna príčina ťažkostí. Pacient bol závažne obézny (SDS BMI 4,4), predpubertálny, bez somatickej stigmatizácie. Laboratórne sme potvrdili eutyroidný stav, normoglykémiu (4,37 mmol/l), metabolizmus tukov bol v tom čase bez patológie. Vo veku 6,5 roka mal už závažný stupeň obezity (SDS BMI 5,9), s prevahou abdominálnej obezity s SDS obvodu pásu 5,83. Laboratórne sme zistili známky inzulínovej rezistencie bez poruchy glukózovej tolerancie, vzostup hladiny triacylglycerolov. V podrobnej analýze životosprávy dominoval údaj o nesprávnych stravovacích návykoch a ne-

dostatku fyzickej aktivity. Hyperfágiu rodičia u dieťaťa nepozorovali. Vzhľadom na skorý nástup ťažkej obezity bol pacient zaradený do prebiehajúceho projektu skríningu výskytu monogénovej obezity v populácii detí v Slovenskej republike pod záštitou nášho pracoviska v spolupráci s Katedrou molekulárnej biológie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského. Prekvapivý bol doteraz nepublikovaný nález mutácie W174X v jeho géne pre melanokortínový receptor číslo 4 (MC4R) v heterozygotnom stave, čím sa u neho potvrdila monogénová obezita. Tento variant je nonsense mutácia, ktorá vedie k vytvoreniu stop kodónu, a teda aj k predčasnemu ukončeniu tvorby finálneho produktu génu. U jeho matky a jej matky sme pri nosičstve rovnakého typu mutácie taktiež v heterozygotnom stave objektivizovali nadhmotnosť. Obe ženy boli v detskom veku obézne.

Na obrázku 1 je pacient – dieťa s mutáciou W174X v géne pre MC4R vo veku 4 rokov.

Diskusia

Energetická homeostáza je zaistená radom interakcií periférnych signálov s centrálnou nervovou sústavou. Najkomplexnejšie je preskúmaný hypotalamický regulačný systém, predovšetkým leptín – melanokortínová kaskáda. Jej aktiváciou sa znižuje príjem potravy a zvyšuje energetický výdaj (2). Poruchy génov

Obrázok 1. Pacient s mutáciou W174X



tejto kaskády spôsobujú **obezitu s monogénovou dedičnosťou**, ktorá súvisí so vznikom ochorenia bez významného vplyvu vonkajšieho prostredia (2).

V tejto práci opisujeme prípad pacienta s obezitou v dôsledku mutácie génu pre **melanokortínový receptor číslo 4** (MC4R), ktorá patrí medzi zriedkavé príčiny obezity (3). Na rozdiel od ostatných porúch melanokortínovej kaskády, mutácia génu pre MC4R sa dedí autozomálne dominantne s rôznym stupňom expresie a penetrancie, čo sa prejavuje heterogénnym klinickým obrazom u nosičov mutácie. Väčšina jedincov s touto mutáciou sú heterozygoti (4).

Niektoré štúdie opisujú 100 % penetranciu génu s fenotypom včasne nastupujúcej obezity u heterozygotných probandov, iné poukazujú na výskyt nosičov bez klinického prejavu obezity (2, 5). V tom druhom prípade môže v anamnéze pacientov dominovať excesívny príjem potravy a výskyt obezity v detstve (6). Homozygoti sú vždy obéznejší ako heterozygotní nosiči mutácie, niektorí heterozygoti dokonca obézni nie sú vôbec (2). Hyperfágia nie je vyznačená do takej miery ako pri iných zriedkavých príčinách monogénovej obezity (7), a ak je prítomná, s vekom pozvoľna mizne (2). Skorý nástup obezity v ranom veku taktiež nepatrí medzi charakteristické klinické príznaky nosičstva mutácie (7). Pri niektorých z nich bolo opísané akcelerované rastové tempo a zvýšená kostná denzita. Nástup puberty a fertilita sú u týchto jedincov v norme. Laboratórny nález je diskretný, nápadná môže byť len hyperinzulinémia (2). Doteraz bolo opísaných asi 90 rôznych mutácií v populácii obéznych ľudí (4). Frekvencia výskytu heterozygotov u symptomatických jedincov je uvádzaná od 0,5 % do skoro 5 %, v závislosti od etnika skúmanej populácie, štúdie a použitej metodiky (4, 6, 8). Podľa niektorých odborníkov sa mutácia tohto génu stáva jedným z najčastejších genetických ochorení a môže byť porovnateľná s prevalenciou ochorení ako napríklad cystická fibróza (9).

Prezentovaná mutácia W174X nebola doposiaľ identifikovaná v žiadnej populácii. U všetkých nosičov sme zistili mutáciu v heterozygotnom stave. Zaujímavý je klinický obraz u najmladšieho pacienta s touto mutáciou. Počas dvojročného intervalu sa u neho postupne vyvinula závažná obezita s dyslipoproteinémiou. V dôkladnej

odobratej anamnéze sme však zistili nevyhovujúce stravovacie návyky a nedostatočný výdaj energie vo forme prirodzenej, veku primeranej fyzickej aktivity. Myslíme si, že uvedené faktory sa môžu významne podieľať na vývoji závažného stupňa obezity u dieťaťa v uvedenom časovom intervale. Identickú zmenu v DNA sme identifikovali u matky a jej matky. Zaujal nás ich fenotyp, obe majú v súčasnosti nadhmotnosť pri anamnéze obezity v detskom veku. Tento jav bol opísaný už v niekoľkých populačných štúdiách, (4, 10) a dokonca, výskyt nosičov funkčne relevantných mutácií s normálnou hmotnosťou pozorovali pri analýzach príbuzných jedincov (11). Predpokladaná príčina tohto javu tkvie v nekompletnej penetrancii génu (4, 5). Prejav ochorenia u nosičov mutácie môže byť tiež modifikovaný vplyvmi vonkajšieho prostredia, mutácia génu pre MC4 receptor je však podľa odborníkov minimálne rizikový faktor pre vznik závažnej obezity (10). Experimentálne štúdie jednoznačne potvrdzujú význam pozície W174 v géne pre MC4R vo vzťahu k rozvoju obezity (12).

Terapeutický prístup u pacientov s MC4R mutáciou zahŕňa úpravu stravy, zvýšenú fyzickú aktivitu (4) a sledovanie v špecializovanej ambulancii, tak ako sme odporučili vyšetrenej rodine, v spolupráci s pediatrom prvého kontaktu.

Literatúra

1. Vitáriušová E, Košťálová L, Pribilincová Z, et al. Výskyt metabolického syndrómu a jeho komponentov u obéznych detí. *Čes-slov Ped.* 2010;65(2):55–61.
2. Hainerová I, Lebl J. Monogénne formy obezity. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa.* 2004;7(4):188–193.
3. Stanley S, Wynne K, McGowan B, et al. Hormonal Regulation of Food Intake. *Physiology Review.* 2005;85(4):1131–1158.
4. Hainerová I, Larsen LH, Holst B, et al. Melanocortin 4 Receptor Mutations in Obese Czech Children: Studies of Prevalen-

ce, Phenotype Development, Weight Reduction Response, and Functional Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2007;92(9):3689–3696.

5. Dubern B, Clément K, Pelloux V, et al. Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and α -melanocyte-stimulating hormone genes in severely obese children. *Journal of Pediatrics.* 2001;139(2):204–209.
6. Farooqi IS, Yeo SH, Keogh MJ, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *The Journal of Clinical Investigation.* 2000;106(2):271–279.
7. Lubrano-Berthelot C, Dubern B, Lacorte JM, et al. Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese Adults: Prevalence, Functional Classification, Genotype – Phenotype relationship, and lack of Association with Binge eating. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91(5):1811–1818.
8. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic human obesity syndromes. *Recent Progress in Hormone Research.* 2004;59:409–424.
9. Farooqi IS, O'Rahilly S. New advances in the genetics of early onset obesity. *International Journal of Obesity.* 2005;29:1149–1152.
10. Hinney A, Bettecken T, Tarnow P, et al. Prevalence, Spectrum, and Functional Characterization of Melanocortin-4 Receptor Gene Mutations in a Representative Population-Based Sample and Obese Adults from Germany. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91(5):1761–1769.
11. Sina M, Hinney A, Ziegler A. Phenotypes in Three Pedigrees with Autosomal Dominant Obesity Caused by Haploinsufficiency Mutations in the Melanocortin-4 Receptor Gene. *The American Journal of Human Genetics.* 1999;65(6):1501–1507.
12. Bromberg Y, Overton J, Vaisse Ch, et al. In silico mutagenesis: a case study of the melanocortin 4 receptor. *The FASEB Journal.* 2009;23(9):3059–3069.

MUDr. Eva Vitáriušová, PhD.

2. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
vitariusova@dfnsp.sk

