

Obesidad extrema por variantes en la vía leptina-melanocortina: respuesta a un agonista de MC4R tras fracaso de cirugía bariátrica

Autores y filiación

Carmen María Fernández De Araoz¹, Lucía Ribas², Paloma Iglesias³

¹ Médico/a residente de cuarto año de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

² Médico/a residente de tercer año de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

³ Médico adjunto. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Correspondencia: Carmen.araoz@gmail.com

Resumen

Introducción: La obesidad monogénica por disfunción de la vía leptina-melanocortina es infrecuente y refractaria al tratamiento convencional. **Caso clínico:** Mujer de 57 años con obesidad mórbida desde 2000, sometida a derivación biliopancreática en 2001 con reganancia progresiva pese a intervenciones dietéticas y farmacológicas posteriores. El estudio genético, revisado en detalle en 2024, confirmó una deficiencia bialélica de POMC, junto con una variante missense en LEP en homocigosis y una variante común de riesgo poligénico próxima a MC4R en homocigosis. Con índice de masa corporal (IMC) 79 kg/m² y dependencia funcional, se inició un agonista del receptor de melanocortina 4 (MC4R). Tras 12 meses perdió 23 kg (12,1%), con mejoría funcional, respiratoria y del apetito; la reganancia tras meseta ponderal se manejó añadiendo un agonista de GLP-1, con efectos adversos leves. **Discusión/Conclusión:** El caso ilustra el valor de la caracterización genética completa y de un abordaje multidisciplinar escalonado en la obesidad genética compleja refractaria a cirugía bariátrica.

Palabras clave: Obesidad Mórbida; Receptor de Melanocortina Tipo 4; Leptina; Proopiomelanocortina; Cirugía Bariátrica.

Abstract

Introduction: Monogenic obesity due to leptin-melanocortin pathway dysfunction is rare and refractory to conventional treatment, including bariatric surgery. **Case report:** A 57-year-old woman with morbid obesity since 2000 underwent biliopancreatic diversion in 2001, with progressive weight regain despite subsequent dietary and pharmacological interventions. Genetic testing was interpreted as biallelic POMC deficiency, together with a homozygous missense LEP variant and a common polygenic-risk variant near MC4R in homozygosity. With a body mass index (BMI) of 79 kg/m² and functional dependence, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist was started. After 12 months of treatment she lost 23 kg (12.1%), with functional, respiratory and appetite improvement; weight regain after a plateau was managed by adding a GLP-1 receptor agonist, with mild adverse effects overall. **Discussion/Conclusion:** This case illustrates the value of thorough genetic characterization and a stepwise multidisciplinary approach in severe obesity refractory to bariatric surgery.

Keywords: Obesity, Morbid; Receptor, Melanocortin, Type 4; Leptin; Pro-Opiomelanocortin; Bariatric Surgery.

Caso clínico

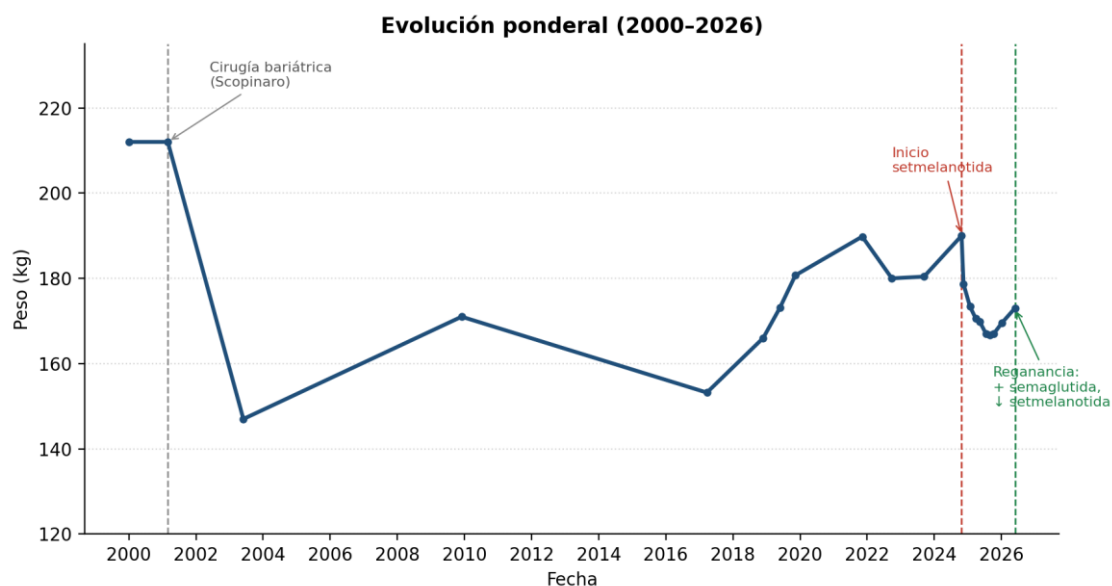
Mujer de 57 años remitida a Unidad de Obesidad en el año 2000 por obesidad mórbida refractaria a múltiples intentos de dieta y ejercicio, con un peso de 212 kg. En 2001 se realizó una derivación biliopancreática tipo Scopinaro, con pérdida de 65 kg (IMC nadir 36 kg/m²) y posterior reganancia progresiva. En 2009, combinando fluoxetina con dieta y ejercicio reglado, se logró una nueva pérdida de 24 kg, seguida igualmente de reganancia. Ante este patrón de fracaso terapéutico reiterado se solicitó en 2012 un estudio genético que mostró variantes en los genes LEP, MC4R y POMC; en aquel momento se descartó la reintervención quirúrgica por la ausencia de beneficio esperado. En 2024 se revisaron en detalle los resultados: dos variantes en el gen POMC (ins9pb y R236G), interpretadas por el informe de genética como una mutación bialélica de POMC; una variante missense R105W en el gen LEP en homocigosis, asociada a niveles reducidos de leptina; y la variante rs17782313, próxima al gen MC4R, en homocigosis, un polimorfismo común de riesgo poligénico presente de forma concomitante (incremento de riesgo de sobrepeso del 8% y de obesidad del 12%) (Tabla 1). En la exploración presentaba un peso de 190 kg, talla 155 cm e IMC 79 kg/m², con dependencia funcional para la deambulación (silla de ruedas), síndrome de apnea-hipopnea del sueño con necesidad de BiPAP y oxigenoterapia prolongada, hipertensión arterial, úlceras venosas crónicas en miembros inferiores y un síndrome malabsortivo secundario a la cirugía bariátrica con déficits de hierro, calcio, zinc y vitaminas A, D, E y K, que precisó suplementación intensiva.

Ante el fracaso de las medidas quirúrgicas y conductuales, la gravedad clínica y la confirmación genética de una deficiencia bialélica de POMC, se solicitó tratamiento con un agonista del receptor de melanocortina 4 (MC4R), aprobado por la EMA desde 2021 para la obesidad genética confirmada por deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR. Se inició en octubre de 2024 con escalada progresiva de dosis a lo largo de ocho semanas. A los 12 meses de tratamiento la paciente había perdido 23 kg (190→167 kg; IMC 79→69,4 kg/m²), con reducción del porcentaje de masa grasa, mejoría de la movilidad y disminución de la necesidad de oxigenoterapia diurna. Refirió además una marcada disminución de la ansiedad por la comida, especialmente por los dulces, mejoría de la gonalgia y aumento de la energía percibida. Los efectos adversos incluyeron náuseas transitorias los primeros meses, hiperpigmentación cutánea generalizada (biopsia compatible con poroqueratosis actínica), aumento de la libido, apetencia por la sal y prurito generalizado sin relación topográfica con el punto de inyección, que motivó una suspensión transitoria de una semana con reintroducción posterior sin incidencias. Se descartó insuficiencia suprarrenal mediante test de estimulación con ACTH. Tras alcanzar una meseta ponderal al año de tratamiento se objetivó reganancia (167→173 kg), por lo que se decidió asociar un agonista del receptor de GLP-1 y reducir la dosis del agonista de MC4R, con reevaluación programada.

Tabla 1. Resultados del estudio genético

Gen	Variante	Zigosidad	Interpretación / asociación descrita
POMC	ins9pb y R236G (2 variantes)	Bialélica	Informe de genética: mutación bialélica de POMC.
LEP	R105W (missense)	Homocigota	Asociada a niveles reducidos de leptina circulante y alteración de la señalización de saciedad
MC4R	rs17782313 (región próxima al gen)	Homocigota	Variante común de riesgo poligénico (~8% sobrepeso, ~12% obesidad), presente de forma concomitante

Estudio de vía leptina-melanocortina. Elaboración propia a partir del informe genético de la paciente.

Figura 1. Evolución ponderal (2000–2026), con hitos terapéuticos.

Discusión

La obesidad monogénica y las formas oligogénicas de obesidad grave de inicio precoz derivan de la disfunción de la vía hipotalámica leptina-melanocortina, que integra señales periféricas de adiposidad a través de la leptina para regular, mediante POMC, PCSK1 y el receptor MC4R, la ingesta y el gasto energético^{1,2}. La pérdida de función en cualquiera de estos nodos condiciona hiperfagia y resistencia a las intervenciones convencionales, incluida la cirugía bariátrica, como ilustra nuestro caso tras dos episodios de reganancia posquirúrgica pese a una técnica malabsortiva². El estudio genético de la paciente, solicitado en 2012, fue revisado en detalle en 2024, lo que permitió confirmar una deficiencia bialélica de POMC no precisada en la valoración inicial. En nuestro caso, esta coexistía con una variante missense en homocigosis en LEP y una variante común de riesgo poligénico próxima a MC4R en homocigosis, hallazgos frecuentes en la población general dada la elevada prevalencia de polimorfismos en los genes de esta vía, y que añaden complejidad a la interpretación del fenotipo y que podrían contribuir a la gravedad y precocidad del cuadro^{1,3}.

La respuesta obtenida con el agonista de MC4R es coherente con la eficacia descrita en la deficiencia de POMC: los ensayos pivotaes confirmaron una pérdida de peso media del 25,6% a las 52 semanas, con reducción marcada del hambre, mientras que un metaanálisis reciente que incluyó 376 pacientes con distintos genotipos de la vía corroboró una reducción ponderal media próxima al 7%, con un perfil de seguridad manejable, siendo la hiperpigmentación cutánea el efecto adverso más frecuente, seguido de náuseas y cefalea^{4,5}. La magnitud de la pérdida ponderal de nuestra paciente (12,1%) fue algo inferior a la media descrita en la deficiencia aislada de POMC; la coexistencia de variantes en LEP y MC4R, la duración de la enfermedad y las secuelas funcionales acumuladas podrían haber modulado esta respuesta, aunque con los datos disponibles no puede establecerse una relación casual³. El perfil de efectos adversos fue concordante con lo publicado, siendo la hiperpigmentación cutánea el más frecuente, seguido de náuseas y cefalea, y relacionado con la activación concomitante del receptor MC1R^{1,6}; el prurito generalizado sin relación con el punto de inyección, motivo de suspensión transitoria, no se describe de forma destacada en los ensayos pivotaes. Más allá del efecto sobre el peso, destacamos el beneficio funcional y respiratorio observado, dimensiones no siempre capturadas por las variables antropométricas de los ensayos clínicos^{4,5} y especialmente relevantes en una paciente con dependencia funcional grave.

La reganancia ponderal tras la meseta al año de tratamiento, pese a mantener la dosis máxima, es un fenómeno también descrito con otros fármacos de esta vía y subraya que la obesidad genética grave rara vez se resuelve con monoterapia sostenida en el tiempo. La decisión de asociar un agonista del receptor de GLP-1 se apoya en la evidencia de eficacia preservada de estos fármacos en pacientes con señalización de MC4R disminuida^{3,6}, ilustra el valor de un manejo escalonado y flexible, ajustado a la respuesta individual dentro de una unidad multidisciplinar. Como limitación, el informe genético no precisa si las dos variantes de POMC se localizan en alelos distintos (en trans, compuesta heterocigota) o en el mismo alelo (en cis), por lo que el equipo ha planteado repetir el estudio mediante secuenciación de nueva generación con estudio de fase alélica, lo que permitirá consolidar formalmente la indicación del tratamiento y, junto con la reevaluación funcional de las variantes de LEP y MC4R, orientar mejor el pronóstico y la continuidad terapéutica a largo plazo.

Conclusiones

Este caso ilustra el papel central de la vía leptina-melanocortina en la obesidad grave refractaria a cirugía bariátrica y el valor de la caracterización genética para fundamentar un tratamiento dirigido. La respuesta clínica y funcional obtenida con el agonista de MC4R es concordante con la deficiencia bialélica de POMC identificada, e ilustra además cómo la coexistencia de otras variantes de la vía (LEP, MC4R) puede modular el fenotipo y la magnitud de la respuesta terapéutica. La repetición del estudio genético, con estudio de fase alélica de las variantes de POMC, permitirá consolidar la indicación y orientar el seguimiento y la continuidad del tratamiento a largo plazo.

Declaraciones

Declaro que el presente caso clínico es original, no ha sido previamente publicado ni presentado en otro concurso, y que no existen conflictos de interés que puedan influir en su contenido.

Declaro que, en caso de haberse utilizado herramientas de inteligencia artificial para apoyo en la redacción, edición del texto o elaboración de iconografía, su uso ha sido supervisado por los autores y no ha sustituido el juicio clínico ni la responsabilidad científica sobre el contenido.

Se cuenta con el consentimiento informado de la paciente para la publicación de los datos clínicos, que han sido anonimizados. No se mencionan nombres comerciales de fármacos.

Anexo. Listado de abreviaturas

Abreviatura	Significado
IMC	Índice de Masa Corporal
MC4R	Receptor de Melanocortina tipo 4
LEP	Gen de la leptina
LEPR	Receptor de leptina
POMC	Proopiomelanocortina
PCSK1	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	Food and Drug Administration
BiPAP	Presión positiva binivel en la vía aérea
INR	Razón normalizada internacional
SNP	Polimorfismo de nucleótido único
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1

Bibliografía

1. Collet TH, Dubern B, Mokrosinski J, Connors H, Keogh JM, Mendes de Oliveira E, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Mol Metab.* 2017;6(10):1321-9. doi:10.1016/j.molmet.2017.06.015
2. Yeo GSH, Herrera Moro Chao D, Siegert AM, Koerperich ZM, Ericson MD, Simonds SE, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* 2021;48:101206. doi:10.1016/j.molmet.2021.101206
3. Han JC, Rasmussen MC, Forte AR, Schrage SB, Zafar SK, Haqq AM. Management of Monogenic and Syndromic Obesity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2023;52(4):733-50. doi:10.1016/j.gtc.2023.08.005
4. Ferraz Barbosa B, Aquino de Moraes FC, Bordignon Barbosa C, Palavicini Santos PTK, Pereira da Silva I, Araujo Alves da Silva B, et al. Efficacy and Safety of Setmelanotide, a Melanocortin-4 Receptor Agonist, for Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2023;13(10):1460. doi:10.3390/jpm13101460
5. Dubern B, Mosbah H, Pigeyre M, Clément K, Poitou C. Rare genetic causes of obesity: Diagnosis and management in clinical care. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022;83(1):63-72. doi:10.1016/j.ando.2021.12.003
6. Faccioli N, Poitou C, Clément K, Dubern B. Current Treatments for Patients with Genetic Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2023;15(2):108-19. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-3-2