

Diagnostische und therapeutische Odyssee von zwei Patienten mit compound heterozygotem Leptinrezeptor-Defekt

Zorn S, von Schnurbein J, Kohlsdorf K, Denzer C, Wabitsch M

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund

Eine extreme Adipositas im frühen Kindesalter kann die Folge einer krankheitsverursachenden genetischen Veränderung im Leptin-Melanokortin-Signalweg sein, die zu einer Störung der Hunger- und Sättigungsregulation führt [1]. Da es zunehmend Erkenntnisse über die Auswirkungen seltener Genvarianten auf das Körpergewicht und neue pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit monogener Adipositas gibt, ist es wichtig, diese Kinder zu identifizieren, gezielt zu behandeln und zu unterstützen.

Fallbericht

Patient 1

- Normale Geburtsanamnese
- Hyperphagie und exzessive Gewichtszunahme seit dem 1. Lebensmonat

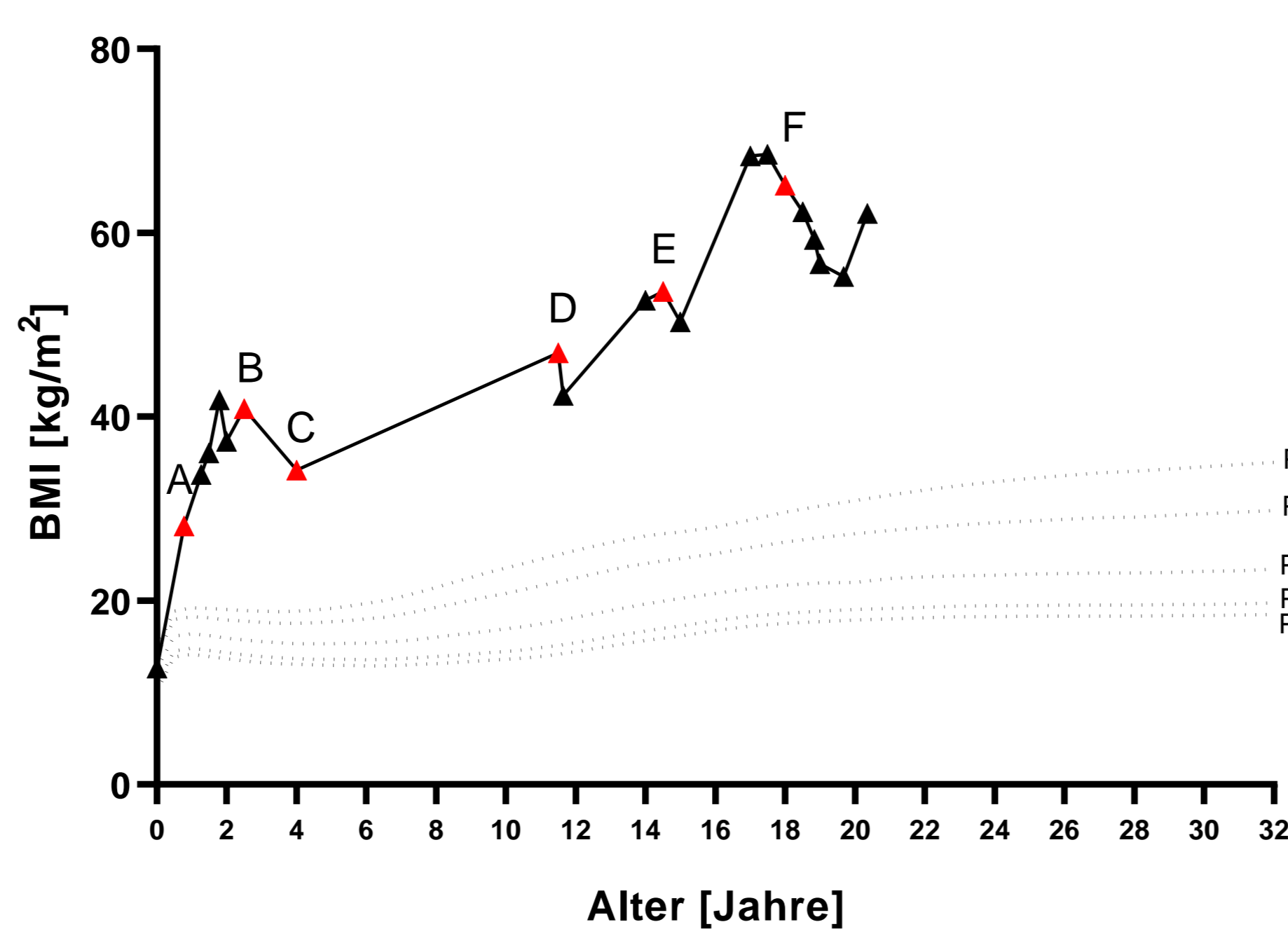


Abbildung 1: BMI-Verlauf von Patient 1

Tabelle 1: Maßnahmen zur Behandlung der Adipositas von Patient 1

Alter Jahr (J) Monat (M)	Maßnahmen zur Behandlung der Adipositas	Auswirkung auf das Gewicht
Dauerhaft	Restriktive Beschränkung der Nahrungszufuhr, Motivation zur körperlichen Bewegung	Keine
A 0 J 9 M	9-tägige Reduktionsdiät (ca. 600 kcal/Tag) in einer Kinderklinik	Keine
B ca. 3 J	21-tägiger Aufenthalt in einer Fachklinik für Stoffwechselerkrankungen und Prader-Willi-Syndrom	Keine
C 4 J 2 M	14-tägiger Aufenthalt in einer Fachklinik zur Verhaltenstherapie	Keine
10 J 4 M	2-jährige ambulante Psychotherapie für Mutter und Kind	Keine
D 11 J 5 M	6-wöchiger Aufenthalt in einer Rehaklinik mit Schwerpunkt Adipositas	- 10,7 kg
E 14 J 7 M	6-monatiger Aufenthalt in einem Rehaklinikum mit Adipositas-Langzeittherapie-Konzept	- 15,6 kg
18 J 1 M	Auszug aus dem Elternhaus und Einzug in eine betreute Wohngruppe	- 8 kg
18 J 3 M	2-jährige ambulante Psychotherapie	Keine
F 18 J 4 M	Adipositas-chirurgische Maßnahme: Schlauchmagen	- 38 kg

Patient 2

- Normale Geburtsanamnese
- Hyperphagie und exzessive Gewichtszunahme seit dem 1. Lebensjahr
- Wachstumshormonbehandlung im Alter von 9 bis 12 Jahren

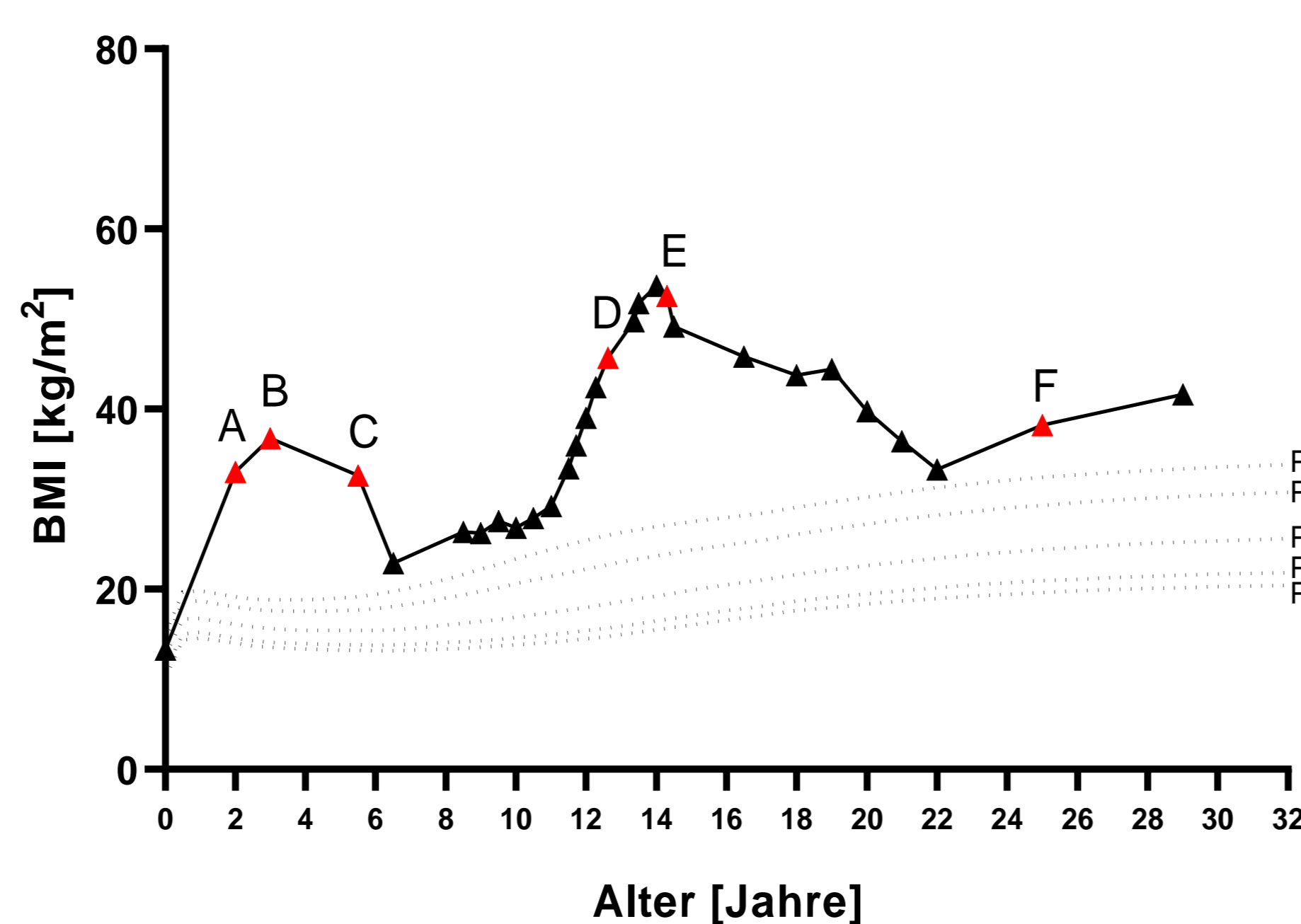


Abbildung 2: BMI-Verlauf von Patient 2

Tabelle 2: Maßnahmen zur Behandlung der Adipositas von Patient 2

Alter Jahr (J) Monat (M)	Maßnahmen zur Behandlung der Adipositas	Auswirkung auf das Gewicht
Dauerhaft	Restriktive Beschränkung der Nahrungszufuhr, Motivation zur körperlichen Bewegung	Keine
A 1 J 11 M	15-tägige Reduktionsdiät (ca. 800 kcal/Tag) in einer Kinderklinik	Keine
B 2 J 9 M	7-wöchiger Aufenthalt in einer Kinderklinik mit Kalorienreduktion (ca. 400 kcal/Tag)	- 4 kg
3 J 10 M	1,5-jährige ambulante Psychotherapie	Keine
C 5 J 6 M	1-jährige stationäre Psychotherapie	- 14 kg
Ca. 6 J 5 M	3-jährige ambulante Psychotherapie	Keine
D 12 J 7 M	4-monatiger Aufenthalt in einem Rehaklinikum mit Adipositas-Langzeittherapie-Konzept	+ 3 kg
12 J 11 M	Hilfekonzerte durch das Jugendamt, psychologische Betreuung und ärztliche Gewichtskontrolle	Keine
E 14 J 3 M	Adipositas-chirurgische Maßnahme: Magenband	- 49 kg
14 J 4 M	28-tägiger Aufenthalt in einer Kinder- und Jugendpsychiatrie nach Magenband	- 5 kg
F 25 J 0 M	Entfernung des Magenbandes bei Magenbandmigration	+ 15 kg

Tabelle 3: Durchgeführte Untersuchungen bei Patient 1 zum Ausschluss endokrinologischer & syndromaler Ursachen der Adipositas

Alter Jahr (J) Monat (M)	Verdachtsdiagnosen	Methode
0 J 9 M	Hypercortisolismus	Tagesprofil & Dexamethasonhemmtest
	Hypothyreose	Thyreotropin-Releasing-Hormon Test
	Wachstumshormonmangel	Insulin-Hypoglycämietest, Röntgen
	Hirntumor/-fehlbildung	Sonographie
1 J 10 M	Prader-Willi-Syndrom	MS-MLPA
	Chromosomenaberration	Chromosomenanalyse
	Angeborener Leptin-Mangel	Leptin ELISA
2 J 6 M	Hirntumor/-fehlbildung	MRT
	Tumor der Hypophyse	MRT
	Hypercortisolismus	Cortisol Tagesprofil (24h-Urin)
	Störung der Adipozytendifferenzierung	Funktionsuntersuchung in vitro
	Nebenniereninsuffizienz	Adrenocorticotropin-Test
	Nebennierenrindentumor	CT
	Angeborener Leptin-Mangel	Leptin ELISA
	Prohormon-Convertase-Defekt	Oraler Glukosetoleranztest, Proinsulin ELISA

Tabelle 4: Durchgeführte Untersuchungen bei Patient 2 zum Ausschluss endokrinologischer & syndromaler Ursachen der Adipositas

Alter Jahr (J) Monat (M)	Verdachtsdiagnosen	Methode
1 J 11 M	Hypercortisolismus	Cortisol Tagesprofil
	Hypothyreose	Laborchemisch
	Chromosomenaberration	Chromosomenanalyse
	Insulinom	Blutzucker-Tagesprofil
	Prader-Willi-Syndrom	MS-MLPA
	Pseudohypoparathyreoidismus	Laborchemisch & Röntgen
	Hirntumor/-fehlbildung	CT
2 J 9 M	Glykogenose-Typ I	Klinisch
	Hirntumor/-fehlbildung	MRT
5 J 6 M	Tumor im Hypothalamus	MRT
	Prader-Willi-Syndrom	MS-MLPA
9 J 3 M	Essstörung	Psychologisches Konsil
	Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz	Corticotropin-Releasing-Hormon Test, Thyreotropin-Releasing-Hormon Test
11 J 9 M	Hirntumor/-fehlbildung	MRT
	Tumor der Hypophyse	MRT
12 J 2 M	Störung der hypothalamo-hypophysär-adrenalen Achse	Hypophysen-Kombinationstest
	Nebenniereninsuffizienz	Adrenocorticotropin-Test

CT, Computertomographie; ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent Assay; MS-MLPA, Methylierungsspezifische Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; MRT, Magnetresonanztomographie

CT, Computertomographie; ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent Assay; MS-MLPA, Methylierungsspezifische Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; MRT, Magnetresonanztomographie

Diagnose

Bei beiden Patienten fanden sich krankheitsverursachende compound heterozygote Varianten im Leptinrezeptor(LEPR)-Gen, die zum Funktionsverlust des LEPR führen und die Hunger- und Sättigungsregulation stören.

Patient 1: Splicesite/Frameshift Deletion c.2598-3_2607delTAGAATGAAAAAG und Missense-Mutation c.2227T>C p.[Ser743Pro]

Patient 2: Missense-Mutation c.1874G>A p.[His684Pro] und c.2051A>C p.[Trp625*]

Referenzen

1. von Schnurbein J, et al (2018) Monogene Adipositas: Neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten. Monatsschr Kinderheilkd 166:388–394.
2. Clément K, et al (2018) MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. Nat Med 24:551–555.
3. Kohlsdorf K, et al (2018) Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. Int J Obes 42:1602–1609.
4. Kohlsdorf, K, et al (2017) Frühkindlicher BMI-Verlauf bei monogener Adipositas. medgen 29, 360–364.

Therapie

Für Patienten mit LEPR-Defekt existiert derzeit keine standardisierte, kausale Therapie. Da über eine kalorienreduzierte Ernährung bei gleichzeitiger Bewegungssteigerung keine Gewichtskontrolle erreicht werden konnte, folgte im Rahmen der klinischen Studie RM-493-015 ein erster kausaler Therapieversuch mit dem Melanokortin-4-Rezeptor (MC4R) Agonisten Setmelanotide. Setmelanotide greift in den Leptin-Melanokortin-Signalweg ein und aktiviert den MC4R. Dies führt zum Eintritt der Sättigung, zur Reduktion der Nahrungsaufnahme und des Gewichts [2]. Beide Patienten sprechen gut auf die Behandlung mit Setmelanotide an.

Schlussfolgerung

Die Fallberichte zeigen die Notwendigkeit einer frühen genetischen Untersuchung bei Kindern mit extremer, frühkindlicher Adipositas, um langwierige Diagnostik und frustrierende Therapieversuche zu vermeiden. Die Gendiagnostik sollte bei allen Kindern mit BMI >25 kg/m² im 2. Lebensjahr, BMI >30 kg/m² im 5. Lebensjahr durchgeführt werden, ggf. auch bei Kindern mit BMI >99,5. Perzentile und schlanken Eltern oder ausgeprägter Hyperphagie [3, 4]. Zudem ist vor Adipositas-chirurgischen Maßnahmen eine Gendiagnostik ratsam, um unzufriedenstellende Ergebnisse bei Patienten mit monogener Adipositas zu vermeiden. Regelmäßige Visiten sind bei Patienten mit monogener Adipositas zur Kontrolle des Gewichts, der Komorbiditäten und der Unterstützungsangebote empfohlen. Zukünftig werden pharmakologische Therapien für einige Formen der monogenen Adipositas verfügbar sein.

Kontakt

Stefanie Zorn
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Ulm
Eythstrasse 24, 89075 Ulm
Tel.: +49 731 500 57457
stefanie.zorn@uniklinik-ulm.de