

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL: A PROPÓSITO DE UN CASO.

RESUMEN

El síndrome de Bardet-Biedl (SBB) es una entidad poco frecuente, con gran heterogeneidad clínica y genética. Pertenece a las ciliopatías y tiene un modo de herencia autosómico recesivo. Hasta la fecha se han identificado más de 26 genes asociados. Afecta múltiples sistemas con compromiso oftalmológico, renal, cognitivo, esquelético, gonadal y ponderal. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos y se confirma mediante estudios genéticos específicos. Presentamos el caso de un paciente de 2 años y 7 meses de edad, con polidactilia, obesidad, retraso del neurodesarrollo y afección renal en quien se arribó al diagnóstico clínico de SBB con posterior confirmación mediante estudio molecular. Se detectó una variante patogénica en homocigosis en el gen *BBS2*. La sospecha y confirmación diagnóstica permitieron el manejo adecuado del paciente, planificar el seguimiento apropiado y completar el asesoramiento genético familiar.

PALABRAS CLAVES:

Síndrome de Bardet-Biedl, polidactilia, retinitis pigmentosa, displasia renal, ciliopatía

ABSTRACT

Bardet-Biedl syndrome (BBS) is a rare entity that holds a great clinical and genetic heterogeneity. It is a ciliopathy and has an autosomal recessive inheritance. To this day more than 26 associated genes have been identified. It affects multiple aspects predominantly ophthalmological, renal, cognitive, skeletal, gonadal and weight. The diagnosis is based on clinical criteria and confirmed by specific genetic studies.

We describe a case of a 2-year-and 7 month old patient with polydactyly, obe-

AUTORES:

SAN RAME VM¹, 
JUAREZ JM¹, 
THOMASI MV¹, 
CASTRO MONSONI S², 
DAMIA AL², 

¹ Residencia de Genética Médica. H.I.A.E.P. Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

² Sala de Genética Médica. H.I.A.E.P. Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: ANA LAURA DAMIA:
analaura.damia@gmail.com

sity, neurodevelopmental delay and kidney dysplasia in which clinical diagnosis was suspected by criteria and subsequently has confirmation by molecular study. An homozygous pathogenic variant was detected in the BBS2 gene. The diagnostic suspicion and later confirmation allowed the proper management of this patient as well as an appropriate follow-up and complete genetic family counseling.

KEYWORDS

Bardet-Biedl syndrome, polydactyly, retinitis pigmentosa, renal dysplasia, ciliopathy.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Bardet-Biedl (SBB) es una entidad poco frecuente, clínica y genéticamente heterogénea. Se trata de una ciliopatía debida a variantes patogénicas en genes que afectan las estructuras de algunas proteínas que forman parte de los cilios de las células. Tiene un modo de herencia autosómico recesivo y hasta el día de la fecha se han identificado al menos 26 genes asociados con SBB^{1,2}. Sus manifestaciones clínicas son variadas, multisistémicas y comienzan en la infancia³. Se caracteriza principalmente por presentar distrofia retiniana de conos y bastones, polidactilia, obesidad central de difícil manejo, anomalías genitales, hipogonadismo, defectos renales, dificultades de aprendizaje con retraso madurativo y trastorno del lenguaje⁴.

Existen criterios clínicos para el diagnóstico de SBB, publicados por Ladino et al. en el año 2018. Se requieren cuatro criterios mayores o tres mayores y dos menores para establecerlo (Tabla 1). Cabe destacar, que debido a la heterogeneidad fenotípica, no todos los pacientes con SBB cumplen con estos criterios. El diagnóstico se confirma mediante estudios genéticos moleculares específicos⁵.

El SBB es la segunda causa de degeneración retiniana sindrómica y está presente en más del 96% de los casos. Se manifiesta como una distrofia de conos y bastones que ocasiona una afectación macular temprana que inicia en una primera instancia con ceguera nocturna, seguida de pérdida progresiva de la visión periférica, disminución de la discriminación del color y pérdida general de la agudeza visual. También pueden asociar otras anomalías oculares como estrabismo, astigmatismo, cataratas, etc^{1,4}.

Por otra parte, la obesidad central se desarrolla en el primer año de vida y el peso al nacer suele ser normal. El hipogonadismo con retraso en el inicio de las características sexuales secundarias se evidencia en la pubertad. Alrededor del 20–53% de los pacientes cursan con nefropatía, siendo la enfermedad renal crónica la principal causa de morbimortalidad^{1,2,4,5}.

Con menor frecuencia presentan hipoacusia, anosmia o hiposmia, alteraciones dentales (apiñamiento, hipodoncia, alteraciones en el esmalte), enfermedad gastrointestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía), hepatopatía, lesiones dermatológicas (dermatitis seborreica, queratosis pilaris), defectos cardíacos (situs inversus), apnea o hipopnea del sueño, síndro-

me metabólico, hipotiroidismo, otras afectaciones a nivel de miembros (braquidactilia/sindactilia) y músculo-esqueléticas (escoliosis, hiperlaxitud, pie zambo). Se ha descrito a nivel neurológico que pueden tener hipertonia leve, ataxia, convulsiones y trastorno del comportamiento^{2,5}.

Si bien no hay una terapia para prevenir la afectación multisistémica del SBB, la atención multidisciplinaria coordinada permite formular estrategias para evitar complicaciones y fomentar el neurodesarrollo^{1,5}.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino evaluado por primera vez en el servicio de Genética Médica a los 6 meses de vida, derivado por su pediatra de cabecera por presentar polidactilia en los cuatro miembros. En la anamnesis se recabaron, a través del interrogatorio materno, los siguientes datos: embarazo controlado, sin interurrencias y sin antecedentes familiares ni perinatales de relevancia. Nació a las 39 semanas de edad gestacional y en el parto se constató la polidactilia. Cursó internación en el servicio de Neonatología a las 48 hs de vida por presentar hiperbilirrubinemia que requirió luminoterapia. Durante la misma se detectó displasia renal. En el examen físico de la primera consulta se constató un peso de 8300 gr (Z score +0.40), talla de 64,5 cm (Z score -1,45) y perímetro cefálico de 45 cm (Z score +1,37). Presentaba frente amplia, narinas antevertidas, paladar ojival, cuello corto, polidactilia en manos y pies, genitales masculinos acordes a la edad. Tenía ecografía cerebral, abdominal, ecocardiograma y fondo de ojo normales. En la ecografía renal se evidenció riñones aumentados de tamaño y pérdida de la diferenciación parénquima-seno. Dados los signos clínicos se solicitó interconsulta con los servicios de Nefrología, Ortopedia y Traumatología.

El paciente fue evaluado nuevamente a los 12 meses de vida y se detectó un incremento en el peso con un Z score de +3, con talla y perímetro cefálico normales para sexo y edad. No se evidenciaron cambios en el fenotipo, pero se constató retraso en la adquisición de pautas del neurodesarrollo. Se realizaron radiografías para valorar asociación con otros defectos esqueléticos:

- Cráneo, columna, cadera, huesos largos de miembros superiores e inferiores: sin alteraciones óseas visibles.

- Manos: derecha: polidactilia postaxial, impresiona sexto metacarpiano fusionado al quinto dedo; izquierda: quinto metacarpiano ancho, sexto dedo con tres falanges. Figura 1.

- Pies: derecho: polidactilia postaxial, se observa sexto metatarsiano con falange proximal; izquierdo: impresiona polidactilia intercalar entre cuarto y quinto orjejo, se observa un metatarsiano hipoplásico con falange proximal. Figura 2.

Por presentar polidactilia, obesidad, displasia renal y retraso de pautas del neurodesarrollo se arriba al diagnóstico clínico de Síndrome de Bardet-Biedl. Se indicó seguimiento multidisciplinario así como evaluación oftalmológica debido a la asociación de este síndrome con retinopatía. La misma informó

Figura 1: Mano izquierda: quinto metacarpiano ancho, sexto dedo con tres falanges.
Mano derecha: polidactilia postaxial, impresiona sexto metacarpiano fusionado al quinto dedo.

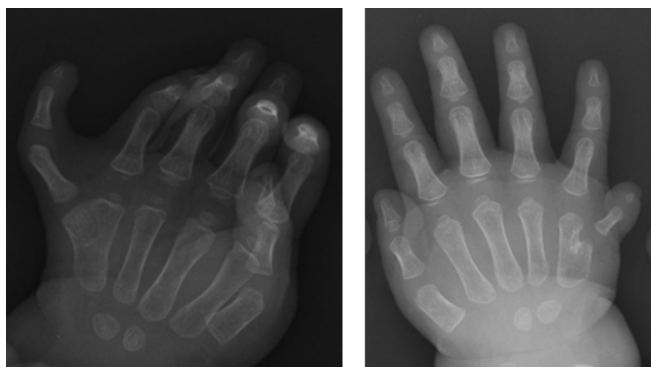
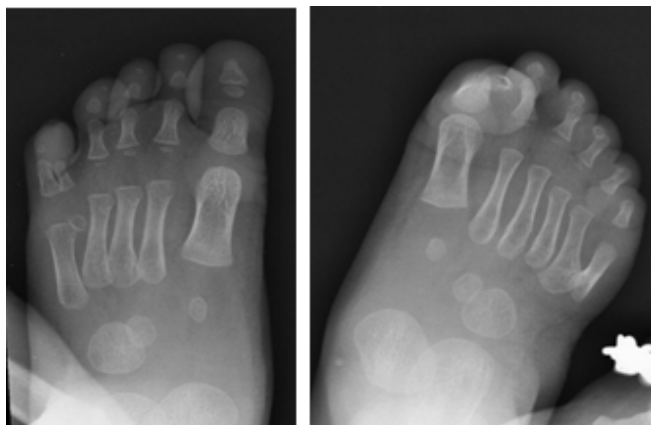


Figura 2: Pie izquierdo: impresiona polidactilia intercalar entre cuarto y quinto ortejo, se observa un metatarsiano hipoplásico con falange proximal. Pie derecho: polidactilia postaxial, se observa sexto metatarsiano con falange proximal.



fondo de ojo normal, ortotropía y miopía. La ecografía renal reportó marcada ecogenicidad en pirámide, pobre diferenciación corticomedular, sin dilatación ureteral distal. En las consultas sucesivas se observó un peso en un Z score de +3,17 a los 20 y 24 meses.

A los 2 años surgió la posibilidad de acceder a estudios moleculares mediante un panel de genes relacionados con retinopatías en el cual estaban incluidos los genes causantes del Síndrome de Bardet-Biedl. Se realizó toma de muestra por hisopado bucal para estudios de secuenciación de ADN. Los resultados del estudio molecular revelaron la presencia de la variante c.950A>G (p.Tyr317Cys) en homocigosis, en el gen BBS2. Esta variante se clasifica como patológica según las normas de la American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). El gen BBS2 está asociado con el Síndrome de Bardet-Biedl autosómico recesivo y con retinitis pigmentosa no sindrómica. Mediante este resultado se confirmó el diagnóstico molecular de SBB y se indicó seguimiento multidisciplinario de acuerdo con las manifestaciones clínicas, cumpliendo con las recomendaciones establecidas para este síndrome (Tabla 2).

Tabla 1: criterios diagnósticos del síndrome de Bardet Biedl.

Criterios mayores	Criterios menores
Distrofia retinaria Polidactilia Obesidad central Problemas de aprendizaje Malformaciones renales Hipogonadismo (varones) Anormalidades genitales /mujeres	Trastornos del lenguaje Estrabismo, cataratas, astigmatismo Braquidactilia, sindactilia Retraso en el desarrollo Alteraciones en el comportamiento Anomalias orodentales Dismorfismo craneofacial Poliuria, polidipsia (diabetes insípida nefrogénica) Anomalías cardiovasculares Diabetes mellitus Fibrosis hepática Enfermedad de Hirschprung Anosmia Ataxia, coordinación deficiente, desequilibrio Hipertonía leve

Fuente: Adaptado de Ladino LY, Galvis J, Yasnó D, Ramírez A, Beltrán Ol. Variante patogénica del gen BBS10 en un paciente con síndrome de Bardet-Biedl.

Tabla 2: evaluaciones iniciales recomendadas y vigilancia en individuos con síndrome de Bardet-Biedl

Evaluación	Frecuencia
Medida constitucional (talla, peso, perímetro cefálico, perímetro de cintura) Historia dietética detallada: ingesta calórica y componentes dietéticos nivel diario de actividad física	En cada consulta
Consulta oftalmológica	Anualmente o según las indicaciones del oftalmólogo
anomalías orales/dentales	Cada 6 meses a partir del 1º año de edad
Ecocardiograma	Según las indicaciones del cardiólogo
Ecografía abdominal	Anualmente
Respiratorio	Anualmente
Gastrointestinal	Anualmente
Hígado	Anualmente
Riñón	Anualmente
Síndrome metabólico	Anualmente
Hipotiroidismo	Anualmente
Hipogonadismo	Anualmente desde los 13 años de edad
Musculoesquelético	Según sea necesario
Neurodesarrollo	Evaluaciones rutinarias durante 1º infancia
Psiquiatría	Según sea necesario
Asesoramiento genético	Informar a las personas afectadas y sus familias sobre la naturaleza y las implicaciones de BBS para facilitar la toma de decisiones médicas y personales.
Apoyo y recursos generales	Uso de recursos comunitarios/participación del trabajo social para el apoyo de los padres.

Fuente: Adaptado de GeneReviews (internet). Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA) University of Washington, Seattle; 1993-2023.

DISCUSION

El SBB es un trastorno autosómico recesivo, de expresión variable. A pesar de que los estudios genéticos han revelado alrededor de 26 genes relacionados, su diagnóstico continúa siendo, principalmente, en base a los criterios clínicos. Las manifestaciones clásicas incluyen retinosis pigmentaria, obesidad, polidactilia, nefropatía, hipogonadismo y retraso madurativo de grado variable por lo que debe considerarse de manera temprana en pacientes con dichas manifestaciones^{1,5}.

El caso expuesto presenta polidactilia en cuatro miembros, obesidad, retraso global del neurodesarrollo, afección renal, sin presencia de retinosis pigmentaria. Esta última aparece durante la primera década de vida, se acentúa entre la segunda y tercera, y conduce a la ceguera. En los casos reportados en la bibliografía la edad promedio de aparición se ubica alrededor de los 8,5 años⁶. Las alteraciones oftalmológicas asociadas a otro signo clínico son las manifestaciones que llevan frecuentemente a la sospecha de la entidad lo cual implica una importante demora en el diagnóstico. Dada la afectación visual, la planificación educativa temprana de los pacientes con SBB debe basarse en instrucción en el uso de Braille, capacitación en movilidad, habilidades de vida adaptativa y habilidades informáticas, así como otras estrategias^{1,4}.

Por otra parte, la obesidad está presente en el 89% de los pacientes, por lo general el peso al nacer suele ser normal. El incremento acelerado de peso comienza en etapas tempranas y es especialmente notorio en la edad pre-escolar. La talla en general se encuentra dentro de parámetros normales. La obesidad aumenta significativamente la comorbilidad y el riesgo de padecer diabetes, hiperlipidemia y resistencia a la insulina por lo que es importante implementar medidas higiénico dietéticas y la detección de síndrome metabólico de manera temprana. En el SBB la polidactilia se da en el 79 % de los casos, siendo las postaxiales las más frecuente, estas puede ser la única dismorfia detectable al nacimiento. Por otra parte también pueden presentar en menor medida braquidactilia y sindactilia^{1,5}.

En el presente caso se arribó al diagnóstico mediante las características fenotípicas y su evolución. Esto permitió un diagnóstico clínico temprano con un rápido acceso al estudio molecular pertinente para confirmación diagnóstica de SBB a los 2 años y 7 meses, relacionado a una variante en homocigosis en el gen BBS2. Dentro de las etiologías del SBB, las variantes patogénicas en este gen son las terceras en frecuencia. Cabe destacar que existe una superposición clínica significativa entre el SBB y otras ciliopatías, por lo que los estudios moleculares son de relevancia para confirmar el diagnóstico. Aunque no se pudo realizar el estudio de segregación familiar de las variantes, y como se trata de una entidad de herencia autosómica recesiva, para el asesoramiento familiar se asume a los padres como portadores heterocigotas obligados. Esto conlleva un riesgo empírico de recurrencia del 25% para futuras gestas de la pareja.

La presunción y el diagnóstico oportuno proporcionaron la posibilidad en este paciente de acceder a los controles clínicos y tratamientos de forma temprana, mejorar su calidad de vida y realizar un correcto asesoramiento genético para planificación familiar.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1- Forsyth RL, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., Editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>
 - 2- Florea L, Caba L, Gorduza EV. Bardet–Biedl Syndrome–Multiple Kaleidoscope Images: Insight into Mechanisms of Genotype–Phenotype Correlations. *Genes*. 2021;12(9):1353.
 - 3- Ladino LY, Galvis J, Yasnó D, Ramírez A, Beltrán OI. Variante patológica homocigótica del gen BBS10 en un paciente con síndrome de Bardet-Biedl. *Biomédica*. 2018; 38 (3) : 308 - 20.
 - 4- M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of bardet-biedl syndrome. *Mol Syndromol*. 2014;5(2):51-6.
 - 5- Grimberg N, Andres ME, Ferraro M. Síndrome de Bardet Biedl: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(6):e283–6.
 - 6- Martínez Giralt O, Flores Despradel I. Síndrome de Bardet-Biedl. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(4):251–4.
-