

# Síndrome de Bardet Biedl: a propósito de un caso

## *Bardet Biedl syndrome: a case report*

Nuria Grimberg<sup>a</sup> , María E. Andres<sup>a</sup> , Mabel Ferraro<sup>a</sup> 

### RESUMEN

El síndrome de Bardet Biedl es un síndrome genético de herencia autosómica recesiva con compromiso multisistémico y gran variabilidad en su presentación clínica; son características la obesidad, la polidactilia, el hipogonadismo y las alteraciones renales, visuales y cognitivas. Pertenece a las llamadas ciliopatías. El diagnóstico es clínico y puede ser confirmado por estudios genéticos. No existe un tratamiento específico de la patología; se requiere un abordaje multidisciplinario.

Se presenta el caso de una paciente de 13 años con obesidad e hiperfagia, diabetes tipo 2, hipotiroidismo, polidactilia, alteraciones del aprendizaje y alteraciones visuales. Se le realizó un panel genético para obesidad en el que se detectaron dos variantes heterocigotas patológicas en el gen *BBS2*.

**Palabras clave:** síndrome de Bardet Biedl, obesidad.

### ABSTRACT

Bardet Biedl syndrome is an autosomal recessive ciliopathy. It is a pleiotropic disorder characterised by retinal dystrophy, renal dysfunction, polydactyly, obesity, cognitive deficit and hypogonadism. Diagnosis is based on clinical features. Molecular genetic testing is available. There is no specific treatment, a multidisciplinary approach is required.

We report the case of a 13-year-old female patient with obesity and hyperphagia, type 2 diabetes, hypothyroidism, polydactyly, cognitive deficit and visual impairment. A multigenic panel allowed the identification of two heterozygous pathogenic variants in the *BBS2* gene.

**Key words:** Bardet Biedl syndrome, obesity.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e283>

**Cómo citar:** Grimberg N, Andres ME, Ferraro M. Síndrome de Bardet Biedl: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e283-e286.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Bardet Biedl (SBB) es un síndrome genético, de herencia autosómica recesiva con compromiso multisistémico y gran variabilidad en su presentación clínica.<sup>1-3</sup> La prevalencia es muy variable, desde 1:160 000 en poblaciones del norte de Europa hasta 1:13 500 en comunidades aisladas de Kuwait.<sup>3</sup> El SBB pertenece a las llamadas ciliopatías, un grupo de alteraciones clínica y genéticamente heterogéneas, causadas por alteraciones en la formación y función del cilio primario, organela muy bien conservada a lo largo de la evolución que participa de la comunicación intercelular.<sup>4</sup>

Entre las manifestaciones clínicas características del SBB, se encuentran la obesidad, la distrofia retiniana, la polidactilia, las alteraciones del aprendizaje y las renales, y el hipogonadismo.<sup>1-3</sup>

La obesidad es frecuente, con una incidencia del 72 % al 86 % de los pacientes. El inicio precoz de la obesidad y la hiperfagia son elementos característicos.<sup>2</sup>

El diagnóstico es clínico y puede ser confirmado por estudios genéticos. Existen más de veinte genes asociados al SBB que codifican proteínas que forman parte del cilio primario.<sup>3</sup>

El SBB requiere un abordaje multidisciplinario, dada la gran variedad en su presentación clínica con compromiso de múltiples órganos y sistemas.

### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 13 años que consultó en el Servicio de Nutrición y Diabetes por obesidad e hiperglucemia.

Antecedentes: nacida de término (39 semanas); peso 2500 g. Polidactilia en manos y pies. Obesidad desde el año de vida. Diagnóstico de hipotiroidismo a los 11 años, en tratamiento con levotiroxina. Alteraciones del aprendizaje. Presentó en la evaluación oftalmológica compromiso de la agudeza visual (podía contar dedos a 20 cm), nistagmo, estrabismo y mala actitud visual. Electrorretinograma con ausencia de respuesta evocada replicable. El fondo de ojo

a. Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia:**  
Nuria Grimberg: nugrimberg@yahoo.com.ar

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 6-3-2022

Aceptado: 5-5-2022

informó papilas normales, mácula que conservaba brillo, no espículas.

Menarca a los 12 años. Tanner completo.

Refirió hiperfagia al interrogatorio.

Antropometría: peso 78,500 kg (puntaje Z + 3,11), talla 150 cm (puntaje Z -1,35) e índice de masa corporal (IMC) 34,9 (puntaje Z +3,05). Obesidad central con perímetro de cintura de 102 cm.

Presentó una prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada con glucemia en ayunas de 116 mg/dl y a las dos horas de 109 mg/dl con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) del 8,3 %, por lo que se inició tratamiento con metformina más cambios de estilo de vida.

La paciente presentó criterios clínicos para diagnóstico de síndrome de Bardet Biedl. A partir de una muestra de saliva, se realizó un panel genético para obesidad que utilizó una combinación de *Next Generation Sequencing* y *Sanger Sequencing Technology* en el laboratorio Prevention Genetics en Estados Unidos. Los resultados informaron que la paciente es heterocigota en el gen *BBS2* para dos variantes interpretadas como patológicas: una variante designada c. 1990\_1991 ins TA que resulta en una mutación con cambio del marco de lectura (*frameshift mutation*) causa de terminación prematura de la proteína codificada (mutación aparentemente no informada antes que se interpreta como patológica) y una variante denominada c. 613-1 G>C mutación en el sitio aceptor de empalme (*splicing*) que genera un *splicing* aberrante (mutación previamente reportada en un paciente con SBB).

Al año de seguimiento, la paciente presenta un buen control de su diabetes (HbA1c del 5,8 %), continúa tratamiento con metformina, mientras que no se ha logrado un descenso de peso; su IMC es de 37,18 (puntaje Z + 3,27).

## DISCUSIÓN

El SBB es un síndrome genético de herencia autosómica recesiva con compromiso multisistémico y gran variabilidad en su presentación clínica. Perteneció a las llamadas ciliopatías.<sup>1-3</sup>

La polidactilia postaxial es frecuente y puede ser la única dismorfia detectable al nacimiento. La distrofia retiniana es característica y suele ser el origen de la sospecha diagnóstica del síndrome. Los síntomas iniciales se presentan durante la primera década de la vida y la mayor parte de los pacientes son no videntes para la segunda o tercera década. La electroretinografía es el estudio de elección. Otras alteraciones oftalmológicas, como cataratas y los vicios de refracción, también son frecuentes. La enfermedad renal (poliquistosis, malformaciones) es una causa importante de morbimortalidad.<sup>2</sup>

La obesidad infantil es un rasgo dominante. Característicamente, el crecimiento intrauterino es normal, con una mayoría de nacidos a término con peso adecuado a la edad gestacional. El incremento acelerado de peso comienza en etapas tempranas y es especialmente notorio en la edad preescolar. La talla en general se encuentra dentro de parámetros normales. La asociación con hiperfagia es un elemento característico tanto del SBB como de otras obesidades de causa

TABLA 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Bardet Biedl

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

monogénica o sindrómicas.<sup>5</sup> Es frecuente la asociación con diabetes tipo 2.<sup>2</sup>

Una de las hipótesis sobre la etiología de la obesidad en el SBB es que se asocia a una disfunción de la vía leptina-melanocortina a nivel hipotalámico. La leptina es una hormona secretada fundamentalmente en el tejido adiposo en una concentración proporcional a la grasa corporal, que actúa sobre neuronas POMC/CART del núcleo arcuato del hipotálamo como una señal indicadora de las reservas energéticas. Estas neuronas transmiten señales anorexígenas a través de los derivados de la proopiomelanocortina, principalmente por activación del receptor de melanocortina-4. Estudios en roedores muestran que las mutaciones causantes del SBB afectan el transporte de los receptores de leptina en las neuronas POMC/CART con la consecuente hiperfagia y obesidad grave.<sup>6</sup>

El diagnóstico del SBB es clínico a partir de los criterios publicados por Beales *et al.* (Tabla 1).<sup>1</sup> Se requieren cuatro criterios mayores o tres criterios mayores y dos menores. El diagnóstico puede ser confirmado por estudios genéticos en un 80 % de los casos.<sup>1-3</sup>

Las ciliopatías son un grupo de síndromes de etiología monogénica causados por defectos en la formación y función de los cilios, fundamentalmente de los cilios primarios, cuya principal función es la comunicación celular.<sup>4</sup> El cilio es una estructura altamente conservada a lo largo de la evolución. Se encuentra ampliamente distribuido en muchos tipos de células, por lo que sus alteraciones causan una gran variedad de manifestaciones clínicas.<sup>7</sup> A su vez, las ciliopatías incluyen rasgos fenotípicos comunes entre sí, como riñones poliquísticos, alteraciones del aprendizaje y obesidad.<sup>8</sup> El cilio es una prolongación filiforme compuesta por un núcleo de nueve pares de microtúbulos denominado axonema, rodeado por una membrana basal que es prolongación de la membrana plasmática. La base del cilio se denomina cuerpo basal; uno de los componentes de esta estructura es el complejo proteico BBS-some, relevante para el proceso de ciliogénesis y la regulación y funcionalidad del transporte intraflagelar.<sup>4</sup>

Existen a la fecha más de veinte genes asociados al SBB que codifican proteínas que forman parte estructural o funcional del cilio primario.<sup>3</sup> Las proteínas codificadas por los genes *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS7*, *BBS8*, *BBS9* y *BBS18*, denominadas proteínas BBS, forman complejos octaméricos estables que configuran

el BBS-some. Otras proteínas BBS actúan como modificadores y chaperonas necesarias en el ensamblaje del BBS-some y participan del transporte intraflagelar.<sup>1</sup>

El SBB requiere un abordaje multidisciplinario, dado su compromiso de múltiples órganos y sistemas. Es necesaria la evaluación periódica del peso, la tensión arterial, glucemia, función renal, hepatograma, lipidograma, perfil tiroideo, ecografía renal, evaluación por nefrología, oftalmología, endocrinología, nutrición y psicopedagogía entre otros. No existe actualmente un tratamiento específico. El abordaje nutricional intensivo es fundamental; se debe hacer un tratamiento agresivo de comorbilidades como la diabetes y la hipertensión, que pueden afectar órganos diana vulnerables en esta población, como el ojo y el riñón.<sup>2,3</sup> El manejo de la obesidad y la hiperfagia es un desafío y se basa en cambios en el estilo de vida. Haws *et al.* han demostrado en esta población la eficacia y la seguridad del setmelanotide, un agonista del receptor de melanocortina-4, que reduce el peso corporal y la hiperfagia en individuos con SBB.<sup>6</sup> Constituye un paso hacia un tratamiento más específico de la enfermedad.

Se debe realizar asesoramiento genético.<sup>2</sup>

La obesidad es una patología crónica de prevalencia creciente que constituye un problema de salud pública. En la mayoría de los casos, tiene una etiología multifactorial, resultado de la interacción de factores ambientales en individuos con predisposición genética, siendo esta de tipo poligénica. En un 5 % de los casos la obesidad es debida a la mutación de un gen específico o a síndromes de baja incidencia. La obesidad grave de inicio precoz y la hiperfagia son elementos característicos para sospechar este diagnóstico.<sup>9,10</sup> Si bien se trata de patologías poco frecuentes, su conocimiento aporta información de los mecanismos genéticos que son base de la regulación de la homeostasis energética. Se está avanzando en el desarrollo de tratamientos específicos. ■

## REFERENCIAS

1. Ladino Y, Galvis J, Jasnó D, Ramírez A, Beltrán O. Variante patogénica homocigota del gen *BBS10* en un paciente con Síndrome de Bardet Biedl. *Biomédica (Bogotá)*. 2018; 38(3):308-19.
2. Forsythe E, Beales P. Bardet- Biedl Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21(1):8-13.
3. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales P. Managing Bardet-Biedl Syndrome. Now and in the Future. *Front Pediatr*. 2018; 6:23.
4. Ramírez Z, Francis D, González L. La disfunción del cilio

- primario y su relación con las ciliopatías. Bases moleculares y celulares. *Cuba y Salud*. 2017; 12(1):45-52.
5. Pomeroy J, Krentz A, Richardson J, Berg R, et al. Bardet Biedl Syndrome: weight patterns and genetics in a rare obesity síndrome. *Pediatr Obes*. 2021; 16(2):e12703.
  6. Haws R, Brady S, Davis E, Fletty K, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet Biedl síndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(11):2133-40.
  7. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011; 364(16):1533-43.
  8. Mariman E, Visk R, Roumans N, Bouwman F, et al. The cilium: a cellular antenna with an influence on obesity risk. *Br J Nutr*. 2016; 116(4):576-92.
  9. Martos-Moreno G, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado L, Argente J. Aspectos genéticos de la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017; 8(Suppl):21-32.
  10. Ulloa M, Armeno M, Mazza C. Obesidad monogénica. *Med Infant*. 2017; 24(3):294-302.