

Síndrome de Bardet Biedl: rara causa de enfermedad renal terminal

Jorge Oswaldo Quinchuela Hidalgo¹, Mercedes Nájera¹, Franklin Calispa¹, Oswaldo Alcocer¹,
Jorge Chonata¹

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Eugenio Espejo, Quito-Ecuador

Rev Fac Cien Med (Quito), 2016; 41(2):64-68

Recibido: 26/02/2016; Aceptado: 27/03/2016

Autor correspondiente: Jorge Quinchuela ; geogito_02@hotmail.com

Resumen:

El síndrome de Bardet Biedl (SBB) es un trastorno genético raro; su prevalencia en Norteamérica y Europa se estima en 1:140.000 a 1:160.000 recién nacidos. Se incluye en el grupo de las “ciliopatías” al ser el resultado de al menos 16 mutaciones de genes diferentes que se sospechan pueden desempeñar un papel fundamental en los cilios involucrados en el movimiento celular y percepción de estímulos sensoriales. Se caracteriza por retinitis pigmentosa, polidactilia, obesidad central y daño renal siendo la insuficiencia renal la principal causa de muerte. Se presenta un caso de Síndrome de Bardet Biedl con enfermedad renal crónica que afecta a un paciente masculino de 21 años de edad atendido en el Servicio de Nefrología del Hospital Eugenio Espejo; requirió terapia renal sustitutiva (hemodiálisis). Se advierte que las malformaciones renales son comunes en este trastorno genético, sin embargo, la enfermedad renal crónica como característica del síndrome se comunica eventualmente.

Palabras claves: síndrome de Bardet Biedl, ciliopatías, enfermedad renal crónica, hemodiálisis.

Abstract:

Bardet Biedl syndrome (SBB) is a rare genetic disorder; its prevalence in North America and Europe is estimated at 1: 140,000 to 1: 160,000 newborns. It is included in the group of ciliopathies as it results from at least 16 different gene mutations suspected of playing a fundamental role in the cilium involved in cell movement and perception of sensory stimuli. It is characterized by retinitis pigmentosa, polydactyly, central obesity, and kidney damage, with kidney failure being the leading cause of death. It shows a Bardet Biedl Syndrome case with chronic kidney disease that affects a 21-year-old male patient treated at the Nephrology Department of the Eugenio Espejo Hospital. The patient required renal replacement therapy (hemodialysis). It notes that kidney malformations are common in this genetic disorder; however, it occasionally reports chronic kidney disease as a characteristic of the syndrome.

Keywords: Bardet Biedl syndrome, ciliopathies, chronic kidney disease, hemodialysis.



Introducción

El síndrome de Bardet Biedl es un trastorno genético raro, pertenece al grupo de ciliopatías que se caracterizan por mutaciones en varios genes de los cilios primarios, que son estructuras celulares digitiformes de dos tipos: móviles e inmóviles^{1,2}. Los cilios móviles generan movimiento de fluidos y su defecto puede ocasionar bronquiectasias e infertilidad³. Los cilios inmóviles cumplen funciones de percepción sensorial. El síndrome de Bardet Biedl es un desorden de los cilios inmóviles; clínicamente se manifiesta con retinitis pigmentosa, polidactilia, obesidad central, daño renal, retardo mental e hipogonadismo. Es menos frecuente observar trastornos del habla, alteraciones dentales, malformaciones cardíacas y diabetes mellitus⁴. La afectación renal puede ser estructural o funcional siendo la variable más frecuente la insuficiencia renal que ocurre en el 5% a 25% de casos y progresa a la enfermedad renal crónica terminal (4% a 10%) que, comúnmente causa a pacientes con el síndrome^{5,6}. El diagnóstico se basa en las características clínicas; el tratamiento incluye terapia renal sustitutiva y trasplante renal^{7,8}.

Caso clínico

Paciente masculino de 21 años de edad, nacido en Pujilí y residente en Quito, sin formación escolar y ocupación. Producto de la primera gesta de un embarazo no planificado. Destaca entre los antecedentes prenatales amenaza de aborto a las 16 semanas de gestación. La edad gestacional calculada fue 36 semanas; el parto cefalovaginal fue atendido en domicilio, llanto a los 2 minutos. Recibió lactancia materna hasta los 18 meses de edad y alimentación complementaria desde los nueve meses de edad. No tuvo controles periódicos postnatales por lo que su inmunización fue incompleta. Su infancia cursa con retraso en el desarrollo psicomotriz; se sentó solo a los 14 meses, camina a los tres años y no construyó torres con cubos. Al nacimiento se detectó polidactilia en mano izquierda y en pies derecho e izquierdo (figuras 1 y 2); su infancia cursó con obesidad mórbida e hiperprolactinemia por un periodo de tiempo que no especifica. A la edad de 9 años es diagnosticado de retinitis pigmentosa y a los 18 años de edad presenta ceguera bilateral.



Figura 1. Polidactilia en mano izquierda.



Figura 2. Polidactilia en pie izquierdo.

Hace 2 años es diagnosticado de insuficiencia renal crónica; sus padres no consintieron la hemodiálisis. Permanece sin control de la enfermedad, hasta hace un mes que presenta malestar general, hiporexia, decaimiento, náusea que no llega al vómito y oliguria. En un Centro de Salud evidencian criterios para diálisis emergente por lo que es referido al Hospital Eugenio Espejo para terapia renal sustitutiva. Es ingresado en Emergencia, donde se le coloca un catéter venoso yugular, iniciándose la hemodiálisis sin complicaciones. Al examen físico destaca la hipertensión arterial (153/104 mm Hg), baja estatura (1,48 m), palidez generalizada, obesidad central (figura 3) con un peso 68,8 Kg e índice de masa corporal 31,41 Kg/m², piezas dentales en mal estado y presencia de polidactilia en mano izquierda y en ambos pies.



Figura 3. Obesidad mórbida

El laboratorio reporta: hemoglobina 9,20 g/dl, glóbulos blancos $5,93 \times 10^3/\mu\text{l}$ (neutrófilos 53%, linfocitos 38%, monocitos 6% y eosinófilos 0,8%), conteo plaquetario $320 \times 10^3/\mu\text{l}$, proteínas totales en suero 7,91 g/dl, albúmina sérica 4,95 g/dl, urea 199,5 mg/dl, creatinina 17,69 mg/dl (MDRD modification of diet in renal disease: 3,64 mL/min/1,73m²), sodio 145 mEq/l, potasio 4,76 mEq/l, calcio 8,47 mg/dl, fósforo 4,87 mg/dl, y ácido úrico 5,30 mg/dl. Gasometría: pH 7,3, presión de dióxido de carbono 27,4, bicarbonato 13,2, exceso de base -11,4. El perfil lipídico expresa colesterol de 176 mg/dl y triglicéridos 268 mg/dl. El perfil hepático fue normal. Se dosificaron niveles de parathormona (703), LH (4,23 mlu/ml), FSH (3,08 mlu/ml), testosterona (414 ng/dl) y prolactina (120,8). El EMO muestra proteínas 100 mg/dl. Los estudios inmunológicos fueron negativos para el virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C. Se solicitaron estudios de imagen. La ecografía renal revela riñones de forma normal con aumento moderado de la ecogenicidad de la corteza renal y disminución de la relación corteza-médula; el riñón derecho presenta un quiste simple de 14 mm de diámetro ubicado en polo superior y un quiste de 5 mm interpolar. El riñón izquierdo posee un quiste simple de 10 mm de diámetro localizado en el polo superior (figuras 4 y 5).

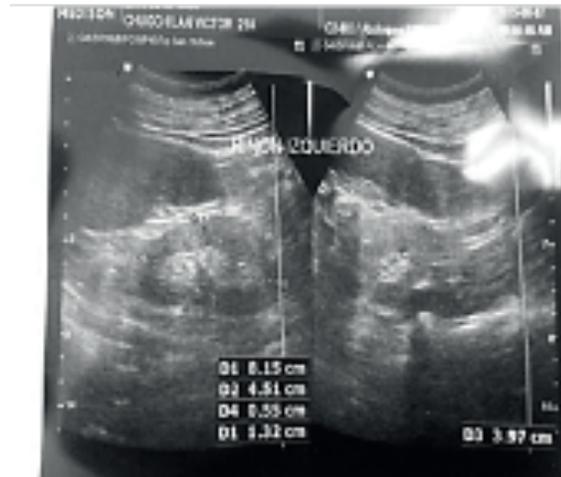


Figura 4. Ultrasonido abdominal. Riñón izquierdo



Figura 5. Ultrasonido abdominal. Riñón derecho.

Fue valorado por el Servicio de Oftalmología. El examen de fondo de ojo revela atrofia retiniana marcada y afinamiento vascular en ambos ojos, signos característicos de una retinosis pigmentaria. El Servicio de Psicología, informa que el paciente luego de aplicados los test para medir el coeficiente intelectual registra una puntuación de 53; el valor bajo equivale a débil mental o retraso mental leve. Endocrinología diagnostica un Tanner IV, con un volumen testicular de 25 cm³. Basado en la clínica y reportes de laboratorio se diagnostica una enfermedad renal crónica terminal, permaneció hospitalizado 9 días, se le realizaron hemodiálisis sin complicaciones y el cuadro evolucionó favorablemente. Acude con periodicidad a consul-

ta externa y hemodiálisis trisemanal; se iniciaron estudios de protocolo para trasplante renal.

Discusión

El síndrome fue descrito por Georges Bardet y Arthur Biedl en 1920. Es un trastorno extremadamente raro con amplia heterogeneidad genética, ocasionado por mutaciones en 16 genes (BBS1 a BBS12, MKS1, NPHP6 / CEP290, SDCCAG8 y SEPT7). El síndrome es incluido en una amplia gama de ciliopatías que se producen por disfunción ciliar primaria, en el transporte intraflagelar (IFT) de proteínas en sentido bidireccional a lo largo de los cilios primarios, apéndices celulares importantes para la transducción de señales y detección del medio ambiente, evidenciando alteración en las vías de señalización nerviosa y percepción de estímulos sensoriales¹⁰⁻¹².

Clínicamente se caracteriza por distrofia retiniana de aparición temprana, obesidad, defectos en extremidades y anomalías renales como criterios mayores. Son menos usuales el retraso mental, hipogonadismo, diabetes mellitus, anosmia, anomalías cardíacas, anomalías dentales y trastornos del habla. Por lo anterior, El diagnóstico se perfecciona al existir simultáneamente 4 criterios principales o mayores y 2 criterios menores⁹.

La literatura médica reporta que la manifestación más usual observada en pacientes con SBB es la distrofia retiniana en su forma de retinitis pigmentaria, relacionada con la mutación en el gen del transporte intraflagelar variante 172 (IFT172-Chlamydomonas); en la mayoría de casos coexiste con pérdida total de la visión que ocurre antes de la segunda década de vida^{2,10, 11}. La obesidad central es el segundo hallazgo clínico más frecuente con una prevalencia de 72% a 92% de casos; en estos pacientes, el peso al nacer generalmente es normal y la obesidad se desarrolla desde la infancia y se exagera con el tiempo. Las anomalías de extremidades (polidactilia y/o sindactilia) son observadas al nacimiento y permiten el diagnóstico temprano; es usual que la polidactilia postaxial sea patente en las dos manos y los pies.

Las anomalías renales como parte de este síndrome han sido reconocidas recientemente; se incluyen quistes del parénquima renal, lobulación fetal, cicatrices, riñones displásicos, agenesias unilaterales, reflujo vesicoureteral, obstrucción de la vejiga, riñón en herradura y riñón ectópico. Se resalta que en la mayoría de estudios sobre el SBB, la insuficiencia renal crónica posee una baja tasa de incidencia estimándose en un 5% de casos y es la causa más común de mortalidad en estos pacien-

tes. Las modalidades de terapia renal sustitutiva (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) son útiles en el manejo del síndrome^{3,7}.

Se cita al retraso mental como la cuarta característica importante del síndrome. Es marcado el retardo en el desarrollo psicosocial en pacientes con SBB; la valoración del coeficiente intelectual es baja. La disfunción cognitiva que acompaña a la mayoría de los casos se detecta en época escolar. Está demostrado que los cilios primarios son uno de los orgánulos más importantes en el cerebro humano y necesarios para las etapas de desarrollo del hipocampo^{5,9}.

En varones, el hipogonadismo manifestado por reducido tamaño del pene y disminución en el volumen testicular, es otro criterio importante. Las anomalías genitales usuales en mujeres incluyen hipoplasia de trompas de Falopio, atresia vaginal, hematocolpos y fístulas vesico-vaginales; existe marcado retraso en el inicio del ciclo menstrual^{1,2,9}. En ambos sexos se detecta retraso en la fecha de inicio de la pubertad.

Se presenta el caso de un paciente adulto joven, que cumple con todos los criterios clínicos del Síndrome de Bardet Biedl, admitido en el Servicio de Nefrología con criterios dialíticos emergentes (hiperazoemia importante, acidosis metabólica y signos de sobrecarga hídrica), diagnosticado de enfermedad renal crónica terminal (MDRD <15 ml/min/m²) que ameritó terapia renal sustitutiva. En la figura 5 se presenta el heredograma del paciente.

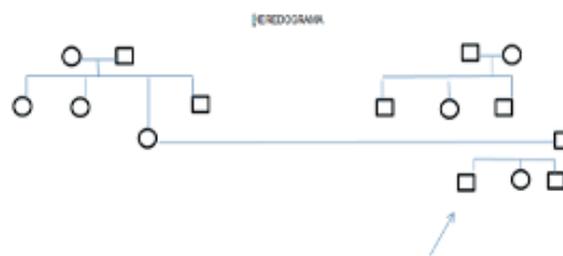


Figura 5. Heredograma del caso clínico.

Como se mencionó, las anomalías renales constitutivas del SBB fueron recientemente reportadas siendo su incidencia baja y principal causa de muerte. En relación al tratamiento, no se contraindican utilizar cualquiera de las tres modalidades; se determinó como mejor opción para el paciente la hemodiálisis trisemanal y a mediano plazo el trasplante renal. Algunos estudios informan que en pacientes con SBB sometidos a trasplante, tienen mayor riesgo de sufrir obesidad severa, tumores malignos y complicaciones cardiovasculares.

Conclusión

Para el correcto diagnóstico de un SBB, es mandatorio verificar la presencia de criterios clínicos mayores y menores; apoya al diagnóstico valiosos recursos de laboratorio. El síndrome

ocurre en un bajo porcentaje de casos con enfermedad renal crónica terminal. La elucidación completa de la genética y fisiopatología del síndrome puede servir a futuro en la investigación de opciones terapéuticas.

Referencias:

1. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013; 21:8-13.
2. Cardenas-Rodriguez M, Irigoín F, Osborn DP, Gascue C, Katsanis N, Beales PL, et al. The Bardet-Biedl syndrome-related protein CCDC28B modulates mTORC2 function and interacts with SIN1 to control cilia length independently of the mTOR complex. *Hum Mol Genet* 2013; 22:4031-42.
3. Ashkinadze E, Rosen T, Brooks SS, Katsanis N, Davis EE. Combining fetal sonography with genetic and allele pathogenicity studies to secure a neonatal diagnosis of Bardet-Biedl syndrome. *Clin Genet* 2013; 83:553-9.
4. Croft JB, Swift M. Obesity, hypertension and renal disease in relatives of Bardet-Biedl syndrome sibs. *Am J Med Genet* 1990; 36:37-42.
5. Rathi M, Ganguli A, Singh SK, Kohli HS, Gupta KL, Sakhuja V, et al. Bardet-Biedl syndrome with end-stage kidney disease. *Indian J Nephrol* 2007; 17:10-3.
6. Noorden G, Friman S, Frisenette-Fich C, Persson H, Karlberg I. Renal transplantation in the Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *Nephrol Dial Transplant*.
7. Langer RM, Földes K, Szalay L, Jaray J. Laurence-Moon-Bardet, Biedl syndrome for kidney transplantation at the age of 57 years. *Transplant Proc* 2005; 37:4223-4.
8. Hooda AK, Karan SC, Bishnoi JS, Nandwani A, Sinha T. Renal transplant in a child with Bardet-Biedl syndrome: a rare cause of end-stage renal disease. *Indian J Nephrol* 2009; 19:112-4.
9. Imhoff O, Marion V, Stoetzel C, et al. Bardet-Biedl syndrome: a study of the renal and cardiovascular phenotypes in a French cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011; 6(1):22-29.
10. Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F, Letsch J, Marion V, Dollfus H. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndrome ciliopathies. *Progress in Retinal and Eye Research* 2011; 30(4):258-274.
11. Bujakowska KM, Zhang Q, Siemiatkowska AM, Liu Q. Mutations in IFT172 cause isolated retinal degeneration and Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet* 2015; 24(1):230-42.
12. Hernandez-Hernandez V, Pravincumar P, Diaz-Font A, May-Simera H, Jenkins D, Knight M, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome proteins control the cilia length through regulation of actin polymerization. *Hum Mol Genet* 2013; 22(19):3858-68.
13. Ashkinadze E, Rosen T, Brooks SS, Katsanis N, Davis EE. Combining fetal sonography with genetic and allele pathogenicity studies to secure a neonatal diagnosis of Bardet-Biedl syndrome. *Clin Genet* 2013; 83(6):553-9.