

## CASO CLÍNICO

# MUTACIÓN HOMOCIGOTA EN GEN BBS4, COMO CAUSA DE SÍNDROME DE BARDET-BIEDL

## HOMOGOTO MUTATION IN GENE BBS4, AS A CAUSE OF BARDET-BIEDL SYNDROME

Echeverri Chica, Daniela<sup>1</sup> y Mejía de Beldjenna, Liliana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019, Cali, Colombia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5032-1000>. Correo: [daniela.echeverri.chica@gmail.com](mailto:daniela.echeverri.chica@gmail.com)

<sup>2</sup>Fundación Clínica Infantil Club Noel .Departamento de pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019, Cali, Colombia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9514-3474>. Correo: [lmameza2@yahoo.com](mailto:lmameza2@yahoo.com)

**RESUMEN:** El síndrome de Bardet-Biedl (OMIM 209900) es un síndrome raro con un patrón de herencia autosómico recesivo caracterizado por presentar compromiso multisistémico y es considerado una ciliopatía. Es clínicamente heterogéneo, con múltiples manifestaciones, dado al compromiso multisistémico. El objetivo de este artículo fue describir el caso clínico de un paciente de 16 años, con diagnóstico de Síndrome de Bardet Biedl que inicialmente se sospecha debido a los hallazgos del examen físico: obesidad, compromiso renal, polidactilia y criptorquidea corregidas, asociada a retraso en el neurodesarrollo. El paciente posee un antecedente familiar; un hermano con síntomas similares. Finalmente, se confirma la sospecha diagnóstica mediante exoma clínico. Este artículo concluye que, a pesar de que este síndrome sea inusual, la asociación de obesidad con retraso del neurodesarrollo debe orientar a obesidades sindrómicas de origen genético y debe ser conocido por el cuerpo médico, dado que una detección precoz puede permitir la instauración de terapias de manera temprana que permitan aminorar la morbilidad que acarrea la enfermedad debido al compromiso sistémico que presenta.

**Palabras clave:** Obesidad, Ciliopatías, Exoma, Mutación. **Fuente:** DeCS.

Recibido: 2 Febrero 2022. Aceptado: 7 Marzo 2022. Publicado: 20 Abril 2022.

DOI: <https://doi.org/10.15517/RMUCRV1611.50919>

**ABSTRACT:** Bardet-Biedl syndrome (OMIM 209900) is a rare syndrome with an autosomal recessive

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos al email: [revista.medica@ucr.ac.cr](mailto:revista.medica@ucr.ac.cr) Tel: (506) 25-11 4492.

inheritance pattern that is characterized by multisystem involvement and is considered a ciliopathy. It is clinically heterogeneous with multiple manifestations due to multisystem involvement. The objective of this article was to describe the clinical case of a 16-year-old patient with a diagnosis of Bardet Biedl Syndrome, which is initially suspected due to physical examination findings due to obesity, renal compromise, corrected polydactyly and cryptorchidism, in addition to neurodevelopmental delay. The patient has a family history of a sibling with similar symptoms. The diagnostic suspicion is finally confirmed by clinical exome. This article concludes despite the fact that this syndrome is unusual, the association of obesity with neurodevelopmental delay should guide to syndromic obesity of genetic origin and should be known by the medical bod, given that early detection can allow the establishment of therapies early in order to reduce the morbidity caused by the disease due to the systemic commitment that it causes.

**Key words:** Cytomegalovirus, Multiple organ failure, Infant, Sepsis. **Source:** DeCS.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Bardet-Biedl (OMIM 209900) es un síndrome raro, con patrón de herencia autosómico recesivo. Posee una incidencia estimada de 1 por cada 160 000 nacidos vivos. En Norte América y Europa la prevalencia oscila entre 1:140 000 a 1:160 000 nacimientos (1-4). En cuanto a la epidemiología en Colombia no se tienen datos.

Se conocen hasta 15 subtipos de este síndrome. En este sentido, en los últimos años se han descrito 22 genes implicados en esta patología. Todos ellos codifican para proteínas que conforman las funciones y las estructuras de las cilias primarias. Dentro de las proteínas que se han visto implicadas son aquellas que forman parte del complejo de chaperonas (BBS6, BBS10 y BBS12), o de los cuerpos basales (BBS13, BBS14, BBS15, y BBS16), con un rol esencial en la función biológica (BBS3, BBS11, BBS19, BBS20, y NPHP1). Dado lo anterior se incluye este síndrome en el grupo de ciliopatías y de allí su compromiso multisistémico (3,5).

Las mutaciones encontradas en los genes asociados a esta patología frecuentemente son bi o trialélicas y pueden variar entre: *missense*, *nonsense*, *frameshift* o *splicing* alternativo. De manera reciente se describió una nueva mutación en el gen 1 que hace referencia a una nueva inserción de retrotransposón exónico. Se ha considerado que juega un papel importante en cuanto a la heredabilidad de este síndrome (4,6).

Clínicamente está bien definida y caracterizada por la asociación de polidactilia, retinitis pigmentaria, retraso

psicomotor y obesidad. Genéticamente posee una causa heterogénea (3).

## CASO CLÍNICO

El paciente es una persona de 16 años de edad con antecedentes de polidactilia y criptorquidia corregidas, hipertensión arterial, obesidad con índice de masa corporal de 37,4 kg/m<sup>2</sup>, talla por encima del percentil 90 para la edad, con retinitis pigmentaria en estadio inicial y retraso del desarrollo neurológico.

A la hora de realizar el examen físico se detectó lo siguiente: retraso del neurodesarrollo, endoftalmos, hipertelorismo con fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, apiñamiento dental, polidactilia post axial en miembros inferiores, acantosis nigricans importante en dorso de cuello y axilas, extremidades con braquidactilia y obesidad troncular.

Los resultados de los exámenes de laboratorio muestran alteración del perfil lipídico con triglicéridos de 505 mg/dL (valor normal (VN) laboratorio de referencia <150 mg/dL), insulina basal de 65 U/ml (VN de laboratorio de referencia 5-25 U/ml), glicemia 102 mg/dL (VN de laboratorio de referencia 60-100mg/dL), índice de resistencia a la insulina HOMA (*homeostasis model assessment*) 16,37 puntos indicando una resistencia a la insulina, hemoglobina glicosilada (HbA1c) 5,9% (VN de laboratorio de referencia hasta 5,7%), función renal alterada con creatinina de 0,82



mg/dL (VN laboratorio de referencia 0,34–0,53 mg/dL) sin embargo, dentro del rango normal para la edad, micro albuminuria, ecografía de abdomen con nefrolitiasis izquierda, quiste simple renal bilateral, esteatosis hepática con ligera elevación de la alanina-aminotransferasa. Catalogándose como obesidad mórbida síndrome metabólico e instaurando el manejo con metformina cambio estilo de vida, con buena respuesta en su perfil lipídico y su resistencia a la insulina.

El hermano menor del paciente representa el antecedente familiar directo de un cuadro clínico semejante. En búsqueda de etiología se realizó exoma clínico que reporta variante patogénica asociada al Síndrome de Bardet-Biedl gen BBS4 (NM\_033028.4: c.883c>t; p.arg295ter), homocigoto, de herencia autosómica recesiva.

## MÉTODOS

La búsqueda de la literatura se realizó mediante bases de datos digitales PubMed y NCBI usando las siguientes palabras clave: síndrome Bardet-Biedl, ciliopatía y obesidad. De allí, se obtuvieron 15 de los 19 artículos.

También, se realizó una búsqueda en *bola de nieve*; se tomaron artículos disponibles en Internet de revistas referentes a pediatría. Se incluyeron artículos de los últimos veinte años que abordaran los diferentes aspectos de la patología, desde la genética hasta revisiones de la literatura. Predominaron las referencias bibliográficas de los últimos cinco años, con el fin de proporcionar información actualizada acerca del tema. Se recolectaron 19 artículos, de los cuales 6 son investigaciones originales, 4 artículos de investigación, 5 artículos de revisión, 2 reportes de caso y 2 cartas al editor.

Finalmente, se seleccionaron 15 artículos, de los cuales se excluyeron aquellos que únicamente hacían referencia a la parte genética. La búsqueda de la literatura se realizó entre enero y febrero del 2021 y, a partir de marzo del mismo año hasta mayo, se realizó la revisión de cada uno de los artículos obtenidos, distribuidos equitativamente

entre ambos autores. Cada uno extrajo los datos de la bibliografía asignada y, posteriormente, se consolidó para proceder con el desarrollo del manuscrito, previo a la firma del consentimiento informado por parte del representante legal del paciente.

## DISCUSIÓN

Como se mencionó anteriormente, este síndrome se caracteriza por presentar compromiso multisistémico y es considerado como una ciliopatía primaria (7). La disfunción ciliar durante la *organogénesis*, en el periodo embrionario y fetal, es la culpable de la gran mayoría de las manifestaciones de la enfermedad (8). Las características clínicas principales de los pacientes con síndrome de Bardet-Biedl son las siguientes:

1. Degeneración severa de los fotorreceptores: esta es la característica con mayor penetrancia del síndrome. Es la segunda causa de degeneración retiniana sindrómica más común, después del síndrome de Usher. Los pacientes desarrollan síntomas de retinitis pigmentosa, en la primera década de la vida, y alcanzan la ceguera entre la segunda y la tercera década. El síntoma inicial más común es ceguera nocturna y, por lo general, aparece alrededor de los 8 años y medio de edad, en contraste con el paciente de este estudio que, aunque tenía hallazgos de retinitis pigmentosa, aún no presentaba pérdida completa de la visión (9).
2. Obesidad en un 72-92 %, la cual inicia en la infancia temprana, alrededor de los tres años y empeora con la edad. Esto concuerda con lo encontrado a la hora de realizar el examen físico en el paciente en cuestión, el cual mostró un índice de masa corporal de 37,4 kg/m<sup>2</sup> (7,9).
3. Polidactilia en un 95 %. La principal presentación es postaxial, en un 69 %, lo cual coincide con lo encontrado en el paciente que participó en este estudio (9).
4. Alteraciones neurológicas: dado a que las ciliias son necesarias para el desarrollo de las dendritas. Un estudio en modelos murinos realizado en el



2019 por Haq N et al., **(10)** identificó que las proteínas del grupo BBS cumplen un rol en la función neuronal. Las alteraciones en esta familia de proteínas pueden asociarse con las alteraciones cognitivas en este síndrome. Los pacientes con síndrome de Bardet-Biedl presentaron comportamiento similar a pacientes con autismo. Siguiendo con lo anterior, se pueden mencionar las alteraciones cognitivas: 29 % de los pacientes presentan discapacidad cognitiva severa, 38 % moderada (en la cual se clasifica al paciente mencionado anteriormente) y 29 % tienen inteligencia normal **(9)**.

5. Otras anomalías generalizadas que incluyen alteraciones de genitales, faciales y óseas entre otras. En este caso clínico se encontraron anomalías de genitales tipo: criptorquidia, lo cual es un hallazgo frecuente en pacientes con este diagnóstico, como se corrobora en la literatura como un estudio realizado recientemente, donde analizaron 11 pacientes de sexo masculino con síndrome de Bardet-Biedl **(2,11)**, donde encontraron dentro de las características principales: criptorquidia, escroto corto y falo pequeño, con volumen testicular normal en todos los pacientes y pubertad espontánea. En cuanto a la correlación hormonal, se encontraron niveles de testosterona normales en todos los pacientes, gonadotropinas basales normales y una respuesta hipofisaria a la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) normal **(11)**.

Los pacientes que padecen este síndrome presentan compromiso renal que, por lo general, se manifiesta en la infancia tardía. Sin embargo, a pesar de que es una manifestación tardía es la principal causa de morbimortalidad **(2,9)**. En el paciente de este estudio se halló desde la edad de 12 años un compromiso de la función renal con creatinina elevada para su edad y microalbuminuria, lo cual indicó un compromiso del parénquima renal.

Además de las características mencionadas anteriormente, existen múltiples características secundarias que también pueden orientar hacia

esta entidad, como son el hecho de que los pacientes presentan las siguientes manifestaciones a nivel facial: ojos hundidos, hipertelorismo con fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, las cuales se encuentran presentes en el paciente de este estudio, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, pliegues naso labiales prominentes, surco naso labial largo y labio superior delgado, retraso en el desarrollo, dificultad para hablar, pueden tener braquidactilia o sindactilia, alteraciones dentales, ataxia, alteraciones olfatorias, diabetes mellitus y enfermedades cardíacas congénitas **(12, 13)**.

El diagnóstico clínico de esta enfermedad se realiza con 4 características o criterios clínicos principales, o 3 principales más 2 secundarias (ver Tabla No. 1).

Luego de tener la sospecha clínica, se recomienda que, en estos pacientes, dada la naturaleza poligénica de la enfermedad, dentro de las opciones más acertadas para realizar el diagnóstico molecular se haga la secuenciación del exoma. La caracterización molecular también sirve para determinar la severidad y, no menos importante, como parte de consejería genética a la familia, con el fin de determinar quién puede ser el portador **(14)**. Se resalta la importancia del diagnóstico genético en estos pacientes, con el fin de dar una asesoría genética adecuada, además de que en un futuro podrá contribuir a terapias específicas para esta enfermedad. Dentro de los diagnósticos diferenciales, se encuentran todos aquellos síndromes asociados a obesidad, entre ellos:

#### **Síndrome de Prader-Willi (OMIM 176270)**

Se genera por la falta de expresión de genes paternos en el cromosoma 15. En la etapa neonatal se caracteriza por hipotonía y problemas en la succión asociada a falla para crecer. Alrededor del año al año y medio se presenta una hiperfagia incontrolable asociada a caída de la velocidad de crecimiento, discapacidad intelectual e hipogonadismo **(5)**.

**Tabla No. 1.** Criterios clínicos diagnósticos del Síndrome de Bardet-Biedl

CRITERIOS MAYORES PRINCIPALES	CRITERIOS MENORES O SECUNDARIOS
<p>Distrofia retiniana                      Polidactilia                      Obesidad del tronco                      Problemas de aprendizaje                      Malformaciones renales                      Hipogonadismo (varones)                      Anormalidades de genitales en mujeres</p>	<p>Trastorno del Lenguaje                      Estrabismo/ cataratas /astigmatismo                      Braquidactilia /Sindactilia                      Retraso del desarrollo                      Alteraciones del comportamiento                      Apiñamiento dental / hipodontia/ raíces pequeñas /Paladar ojival                      Dimorfismo del cráneo o facial                      Poliuria/ Polidipsia (diabetes insípida)                      Anormalidades cardiacas congénitas                      Diabetes mellitus.                      Fibrosis hepática                      Enfermedad de Hirschprung                      Anosmia</p>

Nota. Esta tabla fue adaptada por los autores (9).

**Síndrome de Alström**

Se genera por variantes en el gen ALMS1. Hasta el momento se desconoce su función molecular, se cree que tiene funciones en el aparato ciliar, control del ciclo celular, y transporte intracelular (15). Es de herencia autosómica recesiva. Clínicamente se caracteriza por la presencia de obesidad temprana, degeneración de la retina, diabetes mellitus tipo 2 y pérdida de la audición. Sin embargo, este no presenta compromiso de la capacidad intelectual (5).

**Síndrome de Carpenter**

Es de herencia autosómica recesiva, con variantes en el gen RAB23, este gen se encarga de codificar las proteínas que forman parte del tráfico de vesículas que movilizan proteínas y otras moléculas dentro de las células (16). Clínicamente se presenta con craneosinostosis, polidactilia, sindactilia de tejidos blandos y obesidad (5).

Finalmente, el tratamiento de este síndrome tan heterogéneo se dirige al manejo de cada manifestación clínica y debe ser multidisciplinario. No obstante, no existe hasta el momento un tratamiento curativo.

El manejo de esta población de pacientes debe ser integral, el acompañamiento por parte de psicología es fundamental, no solo por el retraso del neurodesarrollo que tienen los pacientes sino también por la pérdida inminente de la visión donde también juega un rol principal oftalmología. Otra de las especialidades que hacen parte de los pilares fundamentales en el manejo y seguimiento de estos es endocrinología pediátrica para control de la obesidad que básicamente se hace mediante hábitos de vida saludables (nutrición adecuada, ejercicio), el tratamiento de dislipidemia e hipertensión es igual que en la población general; el componente renal debe estar a cargo de un experto, en este caso por parte de nefrología pediátrica, y finalmente dado que es un síndrome hereditario, la asesoría genética es parte de la piedra angular del tratamiento (17).

**CONCLUSIÓN**

El síndrome de Bardet-Biedl, a pesar de ser raro, se resalta la importancia y el reto diagnóstico de que aunque la mayoría de las obesidades infantiles son debidas a causas exógenas nutricionales y su manejo es con apoyo nutricional y deportivo se debe pensar en obesidades patológicas sindrómicas muy probables de origen monogénico cuando el clínico evidencia la presencia de



obesidad con retraso del desarrollo en asocio a anomalías como la polidactilia. Dado que de no detectarse la asociación sindrómica estos pacientes tendrán rápidamente comorbilidades a nivel ocular y renal que deteriorarán su calidad de vida. La motivación es resaltar el manejo integral enfocándose no solo en lo nutricional sino en la búsqueda de posibles patologías asociadas para evitar daño temprano ocular, renal y la presencia de síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, como en nuestro caso que llevará a manejos farmacológicos propios (metformina, insulinización temprana en caso de diabetes asociada, hipolipemiantes orales si llegasen a necesitarse acompañamientos psicopedagógicos y el manejo de nefropatía y oftalmopatía asociadas.

Es importante que sea conocido por el cuerpo médico, dado que una detección precoz permitiría la instauración de terapias de manera temprana que permitirían aminorar la morbimortalidad que acarrea la enfermedad por el compromiso sistémico que presenta como sucedió en este caso diagnosticado a los 16 años ya con complicaciones asociadas muy probablemente por desconocimiento del síndrome.

#### FINANCIAMIENTO

Los recursos utilizados para la elaboración de la presente investigación provienen de los autores.

#### CONFLICTOS DE INTERÉS

Las personas autoras declaran no existió ningún conflicto de interés en la ejecución del artículo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1-Marchese E, Ruoppolo M, Perna A, Capasso G, Zacchia M. Exploring Key Challenges of Understanding the Pathogenesis of Kidney Disease in Bardet-Biedl Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2020 Jun 29; 5(9):1403-1415.

2-Tavares E, Tang CY, Vig A, Li S, Billingsley G, Sung W et al. Retrotransposon insertion as a novel mutational event in Bardet-Biedl syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Feb; 7(2):1-6.

3-Koscinski I, Mark M, Messaddeq N, Braun J-J, Celebi C, Muller J et al. Reproduction Function in Male Patients with

Bardet Biedl Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dic 1;105(12): 4417-4429.

4-Brinckman D, Keppler-Noreuil K, Blumhorst C, Biesecker L, Sapp J, Johnston J et al. Cognitive, sensory, and psychosocial characteristics in patients with Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Dic;(12):2964-2971.

5-Martos G, Rodríguez B, González L, Pérez L, Argente J. Síndrome de Bardet-Biedl: Aplicación diagnóstica de la secuenciación del exoma. *Anales de Pediatría.* 2014 Mar 1; 80(3):100-101.

6-Síndrome de Bardet Biedl. Consultado: el 10 de enero 2021. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=1328&MISSING%20CONTENT=S-ndrome-de](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1328&MISSING%20CONTENT=S-ndrome-de)

7-Focsa I, Budisteanu M, Burloiu C, Khan S, Sadeghpour A, Bohiltea L et al. A case of Bardet - Biedl syndrome caused by a recurrent variant in BBS12: A case report. *Biomed Rep* 2021 Dec; 15(6): 103-114.

8-Vijay A, George T, Devarajan G, Zachariah A. Acute myocardial infarction and haemodynamic stroke in a young patient with Bardet-Biedl syndrome. *BMJ case Rep.* 2019 Abr 30 12(4): e229788.

9-Weihbrecht K, Goar W, Pak T, Garrison J, Adam P, Stone E et al. Keeping an Eye on Bardet-Biedl Syndrome: A Comprehensive Review of the Role of Bardet-Biedl Syndrome Genes in the Eye. *Med Res Arch.* 2017 Set;5(9):14-16.

10-Haq N, Schmidt C, Sialana F, Ciani L, Heller J, Stewart M et al. Loss of Bardet - Biedl syndrome proteins causes synaptic aberrations in principal neurons. *PLoS Biol.* 2019 Set 3, 17(9):e3000414.

11-Beales PL. Lifting the lid on Pandora's Box: the Bardet-Biedl syndrome. *Curr Opin Genet Dev.* 2005 Jun;15(3):315-323.

12-Ullah A, Umair M, Yousaf M, Khan SA, Nazim-ud-din M, Shah K et al. Sequence variants in four genes underlying Bardet-Biedl syndrome in consanguineous families. *Mol Vis.* 2017 Jul 21;23:482-494.

13-Suspitsin E, Imyanitov E. Bardet-Biedl Syndrome. *Molecular Syndromology.* *Mol Syndromol.* 2016 May; 7(2):62-71.

14-Manara E et al. Mutation profile of BBS genes in patients with Bardet-Biedl syndrome: an Italian study. *Ital J Pediatr* 2019, 45:72.



15-Síndrome de Almström. Consultado: el 15 de enero de 2021. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=1328&MISSING%20CONTENT=S-ndrome-de](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1328&MISSING%20CONTENT=S-ndrome-de)

16-MedlinePlus. RAB23 gene. Consultado: el 15 de enero del 2021. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/rab23/>

17-Acosta MI, Ampuero K, Tavares R, Plagaro ME, Molina A. Síndrome de Bardet-Biedl, modelo de ciliopatía e importancia

del compromiso renal. Consultado: el 22 febrero del 2021. Disponible en: <https://revistanefrologia.com/es-pdf-X021169951305305X.2013>

**CORRESPONDENCIA**

Echeverri Chica, Daniela  
[daniela.echeverri.chica@gmail.com](mailto:daniela.echeverri.chica@gmail.com)

**DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DE AUTORES Y COLABORADORES**

Autor	Labor
Echeverri Chica, Daniela	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formó parte del proceso de coordinación del trabajo</li> <li>• Redacción del manuscrito</li> <li>• Revisión de la literatura</li> </ul>
Mejía de Beldjenna, Liliana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formó parte del proceso de coordinación del trabajo</li> <li>• Revisión de la literatura</li> <li>• Redacción y revisión del manuscrito</li> </ul>

