

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL

REVISIÓN DE LA LITERATURA. PRESENTACIÓN DEL PRIMER CASO DESCRITO EN ECUADOR.

Tama Viteri Francisco A.^{1a} Sánchez Carvajal Marcia D.^{2b}

Recibido 05 de Agosto y Aceptado el 15 de Agosto del 2013

- 1 Docente de la Universidad de Guayaquil - Facultad de Ciencias Médicas
- 2 Centro de Salud "Francisco de Orellana" MSPE.
 - a Especialista en Medicina Interna
 - b Diplomada en Atención Primaria de Salud

RESUMEN

Se aporta un caso del síndrome de Bardet-Biedl (SBB). El SBB es una ciliopatía con afectación multisistémica. Su prevalencia en Europa está estimada entre 1/125.000 y 1/175.000. Existen no más de 200 casos descritos documentadamente, sin encontramos en la literatura médica nacional la existencia de algún caso reportado en revistas indexadas. El SBB es un trastorno que está caracterizado por una combinación de síntomas clínicos: obesidad, retinopatía pigmentaria, polidactilia post-axial, riñones poliquísticos, hipogenitalismo hipogonadotrópico (pacientes masculinos) y trastornos de aprendizaje, muchos de los cuales aparecen muchos años después de la aparición de la enfermedad. La expresión clínica es variable pero muchos de los pacientes manifiestan la mayoría de los síntomas clínicos durante el curso de enfermedad. La retinopatía pigmentaria es el único síntoma clínico constante después de la infancia. El SBB puede también estar asociado con otras manifestaciones graves incluida diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía congénita y enfermedad de Hirschsprung. El amplio espectro clínico observado en el SBB está asociado a una significativa heterogeneidad genética. Las manifestaciones muy sugestivas de presentar fenotípicamente un SBB, es la presencia de polidactilia (24 dedos), obesidad troncal, en una pequeña paciente de apenas 11 meses de edad, producto de padres consanguíneos (el padre de la paciente, es el padre de la progenitora), producto de incesto. No se objetivo retraso mental y su crecimiento pondoestatural está de acuerdo a la edad de la paciente.

Palabras clave: Bardet Biedl, polidactilia, obesidad, retinitis, retardo mental, hipogenitalismo.

INTRODUCCIÓN

Se aporta un caso del síndrome de Bardet-Biedl (SBB). El SBB es una ciliopatía con afectación multisistémica. Su prevalencia en Europa está estimada entre 1/125.000 y 1/175.000. Existen no más de 200 casos descritos. Este trastorno está caracterizado por una combinación de síntomas clínicos: obesidad, retinopatía pigmentaria, polidactilia post-axial, riñones poliquísticos, hipogenitalismo hipogonadotrópico (pacientes masculinos) y trastornos de aprendizaje, muchos de

SUMMARY

We report a case of Bardet-Biedl syndrome (SBB). The BBS is a ciliopathy with multisystem involvement. Its prevalence in Europe is estimated between 1/125.000 and 1/175.000. There are no more than 200 cases reported documentadamente, without meeting the national literature the existence of any case reported in indexed journals. The SBB is a disorder that is characterized by a combination of clinical symptoms: obesity, pigmentary retinopathy, post-axial polydactyly, polycystic kidneys, hypogenitalism hypogonadism (male patients) and learning disorders, many of which appear several years after the onset of disease. Clinical expression is variable but many patients report most clinical symptoms during the course of disease. Pigmentary retinopathy is the only constant clinical symptom after childhood. The BBS can also be associated with other severe manifestations including diabetes, hypertension, congenital heart disease and Hirschsprung disease. The wide spectrum observed in the BBS is associated with a significant genetic heterogeneity. The presenting manifestations phenotypically very suggestive one BBS, is the presence of polydactyly (24 fingers), truncal obesity, in a small patient as 6 months of age, due to consanguineous parents (the father of the patient, is the father of the parent), the product of incest. No objective mental retardation and physical growth is based on the age of the patient.

Keywords: Bardet Biedl, polydactyly, obesity, retinitis, mental retardation, hypogenitalism.

los cuales aparecen muchos años después de la aparición de la enfermedad. La expresión clínica es variable pero muchos de los pacientes manifiestan la mayoría de los síntomas clínicos durante el curso de enfermedad^{1,6}.

La retinopatía pigmentaria es el único síntoma clínico constante después la infancia. El SBB puede también estar asociado con otras manifestaciones graves incluida diabetes, hipertensión, cardiopatía congénita y enfermedad de Hirschsprung (consulte este término).

El amplio espectro clínico observado en el SBB está asociado a una significativa heterogeneidad genética.

El SBB es genéticamente muy heterogéneo, ya que puede estar generado por alteraciones genéticas en hasta 14 genes, aunque la frecuencia con la que sucede en cada uno de ellos varía ostensiblemente. Además, las proteínas codificadas por los miembros de la familia de genes BBS son estructuralmente diversas, mientras que los fenotipos causados por mutaciones en diversos genes de la familia son similares, debido a la función compartida por los genes de la familia BBS en la función y formación de cilios. Muchas de las proteínas codificadas por los genes de la familia BBS se encuentran implicadas en la localización de cuerpos basales y axonemas ciliares. Además, también pueden verse involucradas en el tráfico intracelular a través del transporte de microtúbulos².

El trastorno se trasmite principalmente de manera autosómica recesiva pero se ha detectado herencia oligogénica en algunos casos. Hasta ahora se han identificado mutaciones en 14 genes diferentes. El gen BBS1, situado en la sección 13 del brazo largo del cromosoma 11 (11q13), es el gen en el que con mayor frecuencia se localizan mutaciones en su secuencia (25-39%), siendo por tanto el principal responsable del síndrome de Bardet-Biedl. En segundo lugar en cuanto a frecuencia mutacional se encuentra el gen BBS10, responsable de alrededor del 20% de los casos y ubicado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q21.2). Le sigue el gen BBS2, que es responsable del 8-18% de los afectados y se encuentran situado en el brazo largo del cromosoma 16 (16q21). El resto de genes implicados, por orden de frecuencia, son los siguientes: BBS9/B1 – SEPT7 7p12 septin7 (6%); BBS12 – 4q27 (5%); BBS6/MKKS – 20p12 (4-5,8%); BBS13/MKS1 – 17q23 (4,5%); BBS4 – 15q23 (3%); BBS5 – 2q31 (3%); BBS7BBS3/ARL6 – 3p12-p13 (2%); BBS8/TTC8 – 14q32.1 (1,2%); BBS14/CEP290 – 12q21.3 (0,6%); BBS11/TRIM32 – 9q31-q34.1 (0,4%) – 4q27 (2%); Estos genes codifican para proteínas SBB implicadas en el desarrollo y función de los cilios primarios. Los defectos en estos genes llevan a los cilios defectuosos. Estos cilios están implicados en el movimiento de la célula, en transmisión de señales químicas de los caminos de la entrada de información sensorial (tal como mirar, audición, y olor), etc.; véase la Tabla 1^{5,14}.

La ausencia o disfunción de las proteínas SBB dan como resultado anomalías ciliares en órganos como el riñón y el ojo. Sin embargo, la relación entre los síntomas y la disfunción ciliar es desconocida para algunas de las manifestaciones clínicas del SBB. El reconocimiento del cuadro clínico es importante, ya que el diagnóstico

puede confirmarse con análisis molecular, permitiendo el consejo genético apropiado para los miembros de la familia y el posible diagnóstico prenatal. El diagnóstico diferencial debe incluir los síndromes de Alström, McKusick-Kaufmann y Meckel-Gruber. Los pacientes con SBB necesitan una atención médica multidisciplinaria. Las anomalías renales son la principal manifestación con riesgo para la vida porque pueden llevar a un fallo renal terminal que requiera trasplante renal. La pérdida progresiva de visión debido a la distrofia retiniana, junto con el déficit intelectual moderado (cuando está presente), anomalías en el comportamiento, hipomimia y obesidad afectan la vida social de estos pacientes^{14,16}.

A pesar de que los estudios genéticos han revelado 14 formas distintas del SBB relacionados con diferentes locus en distintos cromosomas el diagnóstico de SBB se sigue haciendo sobretodo en base a datos clínicos. Las manifestaciones clásicas incluyen: retinosis pigmentaria (RP), obesidad, polidactilia, hipogonadismo en los niños y retraso mental moderado. En general, los exámenes oftalmoscópicos y electrofisiológicos son esenciales para confirmar el diagnóstico de SBB. Las pruebas electrofisiológicas practicadas pueden demostrar potenciales evocados visuales (PEV) conservados, electroretinograma (ERG) y amplitud disminuida, electroretinograma (ERG) escotópico y fotópico abolidos. En un estudio realizado sobre 13 pacientes pediátricos Spaggiari E et al, encontraron una disminución progresiva de la agudeza visual de manera precoz, en la primera década de la vida, signos de retinosis pigmentaria sólo en el 46% de los niños, grandes anomalías en el electroretinograma de todos los pacientes, incluso en los que no presentaban RP, estos resultados electroretinográficos, cuando se detectaron sugirieron mayor afectación del sistema fotópico^{15,17}. Como anomalías ortopédicas puede encontrarse polidactilia postaxial, escoliosis, tibia valga, tibia vara y otros trastornos, en nuestro caso sólo se apreció la polidactilia en manos y pies.

La expresión del SBB varía dentro de la misma familia y entre familias por lo que a menudo el diagnóstico es difícil. La edad media del diagnóstico estaba en 9 años, lo cual es tarde para esta afección debilitante, pero el lento desarrollo de los aspectos clínicos probablemente contribuye a ello. La polidactilia postaxial ya está presente en el 69% de los pacientes en el momento de nacer, pero la obesidad empieza a desarrollarse alrededor de 2-3 años y la degeneración retiniana no empieza a ser aparente hasta una edad media de 8,5 años.

Como nuevos criterios clínicos se incluyen aspectos neurológicos, problemas del habla y lenguaje, alteraciones

de conducta, dismorfismo facial y anomalías dentales. Incluyendo estos factores dentro de los criterios diagnósticos se podría facilitar un diagnóstico precoz de este trastorno. La evidencia de un fenotipo muy superpuesto al síndrome de Laurence-Moon ha llevado a una propuesta de unificación, con una descripción de síndrome polidactilia-obesidad y alteraciones renales^{11,12}.

Fisiopatogenia: Diversas enfermedades monogénicas degenerativas como la enfermedad poliquística renal, la nefronoptosis, retinitis pigmentaria, el síndrome Bardet Biedl, el síndrome Joubert y el Meckel, pueden catalogarse como ciliopatías, un concepto reciente que describe las enfermedades que causan una disfunción de un organelo celular parecido al cabello llamado cilio.

Hay diferentes tipos de cilios, altamente conservados durante la evolución. Ellos participan en la transducción de una variedad de señales extracelulares que influyen en la polaridad, crecimiento neuronal, diferenciación o mantenimiento de los tejidos. Una amplia gama de señales puede recibirse por los receptores ciliares que incluyen la fotosensación, mecanosensación, osmosensación, termosensación, sensación hormonal y olfatoria. Otros tipos de cilios móviles son estructuralmente similares a los cilios primarios, cuyas discinesias causan enfermedades genéticas como el síndrome Kartagener^{3,2,7}.

Aspectos genéticos del SBB: herencia y genes implicados

El SBB ha sido tradicionalmente modelado como un carácter autosómico recesivo. Sin embargo, hace unos años, en el 2001, tras el estudio genético molecular en algunas familias, surgieron las primeras evidencias del patrón de herencia complejo del síndrome, la herencia trialélica.

Esta, implica la presencia de tres alelos mutantes en dos genes para la manifestación del síndrome.

En los últimos cinco años, a partir de la identificación del primer gen involucrado, ha ocurrido un gran progreso en la comprensión de las bases genéticas y moleculares del SBB.

En la actualidad se han descrito catorce genes que han sido asociados con SBB: SBB1, SBB2, ARL6/SBB3, SBB4, SBB5, MKKS/SBB6, SBB7, TTC8/SBB8, B1/SBB9, SBB10, TRIM32/SBB11, SBB12, MKS1/BBS13 y CEP290/SBB14. Aproximadamente el 20% de los pacientes con SBB no tienen una mutación identificada en ninguno de los 14 genes, sin embargo, es posible que existan más genes relacionados con SBB que todavía no han sido identi-

ficados. El gen SBB1 es el mayor responsable, con un 25%, de las mutaciones atribuidas a SBB (Tabla 1). Sin embargo, estos loci sólo explican el 50% de las familias afectas, el resto no presentan mutaciones en los genes conocidos, lo que indica que debe existir al menos, un locus más por identificar^{5,8}.

Hasta el momento, se ha documentado la implicación en la herencia trialélica, aunque con distintas frecuencias de todos los genes del SBB, a excepción de los genes SBB8 y SBB3 en los que no se ha confirmado su implicación en esta herencia compleja, debido a las pocas familias que segregan con estos alelos.

Por lo tanto, actualmente las familias afectas se engloban en 4 grupos:

- Familias con herencia mendeliana autosómica recesiva
- Familias con herencia compleja
- Familias donde sólo se ha identificado una mutación
- Familias que no pueden ser explicadas por los actuales ocho loci, por lo que deben existir otros loci todavía desconocidos.

Consecuentemente, la porción de familias que presentan herencia trialélica puede ir incrementándose, según se vayan analizando los nuevos loci en las familias del SBB "clásicas", así como se vayan secuenciando todos los genes recientemente conocidos en todas las familias y se vayan encontrando nuevas mutaciones.

Historia de los descubrimientos de genes candidatos: En agosto del año 2000, investigadores identificaron una mutación génica que causa el SBB, un extraño trastorno genético que puede llevar al retraso mental.

El SBB es un trastorno relativamente raro, pero tiene una interesante gama de características, que incluyen la obesidad, el retraso mental, polidactilia, anomalías genitales y retinitis pigmentosa, que puede llevar a la ceguera, según Val C. Sheffield del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Iowa. Un motivo por el que estudiamos al SBB es que puede llevarnos a una mayor comprensión de la obesidad y otros trastornos comunes¹⁸.

Será interesante ver si este gen está implicado en algunos trastornos más comunes, tales como diabetes.

El descubrimiento realizado por Anne M. Slavotinek y Leslie G. Biesecker, que se encuentran en los Institutos Nacionales de Investigación del Genoma Humano, Sheffield y sus colegas en la Universidad de Iowa y en varias otras instituciones¹⁸.

Lo particularmente interesante sobre el SBB, según estos investigadores, es que surge a partir de defectos en por lo menos seis loci genéticos diferentes. Cuando empezamos a estudiar al SBB, nuestra hipótesis era que se trataba de un trastorno autosómico recesivo, en un sólo locus, según Sheffield. Habíamos encontrado una población endogámica de beduinos en Israel con SBB y mapeamos el gen en un locus del cromosoma humano dieciséis. Luego, identificamos a una segunda población de beduinos con la enfermedad, y encontramos que el gen afectado no mapeaba en la misma región. Esto dio la primera pista de que había heterogeneidad genética en las personas con SBB¹⁸.

Sheffield y sus colegas primero centraron la puntería en el gen de SBB recientemente descubierto, llamado MKKS, debido a que Biesecker y sus colegas habían establecido que causaba el síndrome de McKusick Kaufman (MKS) en una extensa población Amish. La única característica fenotípica compartida por las personas con SBB y MKS es la de los dígitos adicionales. También existían evidencias de que pudiera haber un locus SBB en el cromosoma veinte, donde reside el gen MKKS. Así que examinamos el gen MKKS para encontrar mutaciones en las familias con SBB, cuya enfermedad no presentara ninguna evidencia de estar relacionada con cualquiera de los otros loci conocidos¹⁸.

El examen reveló que cuatro de las 34 personas con SBB tenían mutaciones en el gen MKKS. Importantly, las mutaciones en MKKS eran del tipo que anula totalmente la función del gen, lo que llevó a los científicos a suponer que MKS podría deberse a una forma dañada del gen MKKS, mientras que SBB es causada por una anulación completa del gen.

El descubrimiento del gen MKKS no funcional, en un grupo de personas relativamente pequeño con SBB, hace pensar que el gen es, en efecto, una causa del trastorno. Podría esperarse que la mayoría de las enfermedades en esas familias sean causadas por defectos en uno de los otros cinco loci. Los descubridores esperaban que sólo cerca del diez por ciento de los defectos de las familias estuvieran relacionados con el gen MKKS.

Por lo tanto, el descubrimiento de la función del MKKS en el SBB probablemente ayude a descubrir otros secretos de la enfermedad. Estos hallazgos abren una pista con la esperanza de encontrar a los otros genes del SBB. Es probable que la proteína producida por el gen MKKS sea un componente común de una vía metabólica que se altera para producir la gran gama de anomalías que se observan en pacientes con SBB.

A pesar de que el producto de la proteína del gen MKKS sigue siendo desconocido, el gen tiene una secuencia similar a otros genes que producen chaperonas, proteínas que ayudan en el plegamiento apropiado de las proteínas recién sintetizadas.

El descubrimiento de la función MKKS en el SBB también podría llevar a la comprensión de otras enfermedades más comunes. Familias estudiadas con el SBB tienen una alta incidencia de diabetes. Así que será interesante ver si este gen está implicado en algunos de estos trastornos más comunes. A pesar de que es improbable, se piensa que el estudio de la proteína MKKS, y de la proteína con la que interactúa, puede conducir a vías o a estructuras complejas que pueden desempeñar una función en enfermedades más comunes, tales como diabetes.

Bases moleculares de la patología del SBB: En los últimos dos años se ha producido un gran avance en el esclarecimiento de las bases moleculares del SBB. Son numerosos los autores que proponen la participación de las proteínas del SBB en el transporte relacionado con los microtúbulos y los procesos de organización celular, en particular los relacionados con las actividades de cilios, flagelos y centrosomas. Los puntos críticos de integridad ciliar, que se suponen alterados en el SBB, residen en su cuerpo basal y en el correcto funcionamiento del transporte intraflagelar.

Forma	Símbolo	Gen	Locus	Otras afecciones del locus
Síndrome de Bardet-Biedl1	BBS1	BBS1	11q13	
Síndrome de Bardet-Biedl2	BBS2	BBS2	16q21	
Síndrome de Bardet-Biedl3	BBS3	ARL6	3p12-q13	
Síndrome de Bardet-Biedl4	BBS4	BBS4	15q22.3-q23	
Síndrome de Bardet-Biedl5	BBS5		2q31	
Síndrome de Bardet-Biedl6	BBS6	MKK6	20p12	Síndrome de McKusick-Kaufman
Síndrome de Bardet-Biedl7	BBS7	BBS7	4q27	
Síndrome de Bardet-Biedl8	BBS8	TTC8	14q32.11	
Síndrome de Bardet-Biedl9	BBS9		7p14	
Síndrome de Bardet-Biedl10	BBS10		12q	
Síndrome de Bardet-Biedl11	BBS11		9q31.1	
Síndrome de Bardet-Biedl12	BBS12		4q27	
Síndrome de Bardet-Biedl13	BBS13	MKS1	17q23	Síndrome de Meckel-Gruber
Síndrome de Bardet-Biedl14	BBS14	CEP290	12q21.3	Síndrome de Meckel-Gruber

Los cuerpos basales están íntimamente relacionados con la formación y funcionamiento de los cilios y flagelos, así como, están implicados en nuclear y organizar los microtúbulos que forman el axonema ciliar.

El axonema es el esqueleto del cilio que permite tanto su movimiento de batido como el transporte intraflagelar.

Este transporte intraflagelar, permite el traslado de los productos sintetizados por la célula a lo largo del cilio, mediando por lo tanto, la comunicación del cilio con el interior celular. En este proceso, fundamental para mantener la integridad del cilio, se han involucrado recientemente varias proteínas codificadas por genes implicados en el SBB².

Los cilios y cuerpos basales han sido relacionados con varios procesos del desarrollo, incluyendo la asimetría izquierda-derecha, el desarrollo cardíaco, el mantenimiento del epitelio retinal, el balance electrolítico del fluido cerebrospinal, la fecundidad reproductiva y la función respiratoria y renal.

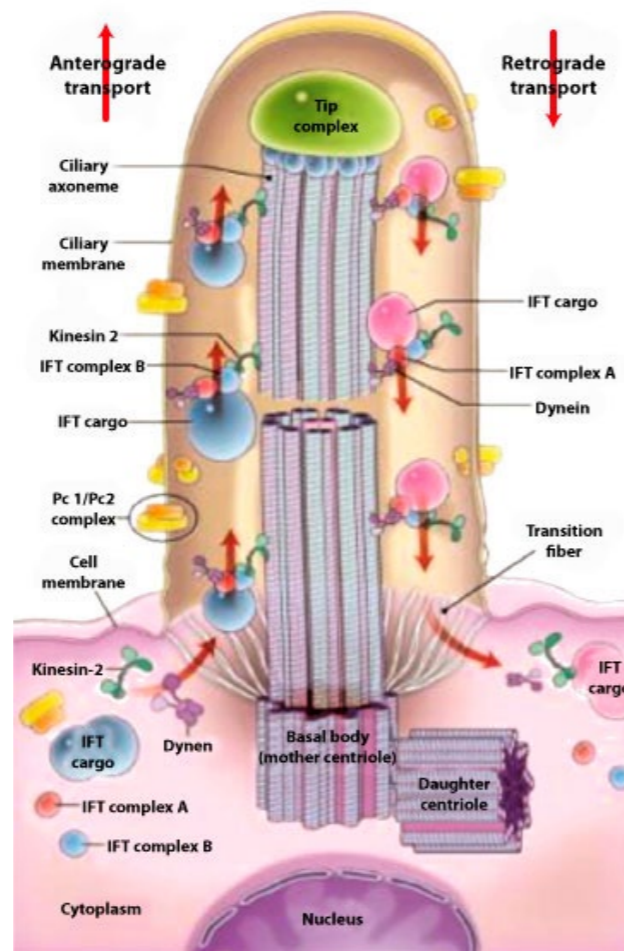
Por lo tanto, la alteración de su estructura o función conlleva profundas consecuencias fenotípicas, algunas de ellas exhibidas también por pacientes del SBB, lo que evidencia la implicación de estas estructuras en este síndrome.

Algunos afectados de SBB al igual que otros individuos con enfermedades relacionadas con problemas ciliares, sufren defectos en la determinación del eje izquierda-derecha, es decir, situs inversus²⁰.

La correlación entre situs inversus y los problemas ciliares reside en la función de los cilios del nodo embrionario, de iniciar la cascada de señales que lleve a la determinación del patrón izquierda-derecha en los embriones. La superficie ventral del nodo embrionario en mamíferos, o de estructuras equivalentes en otros vertebrados, está cubierta con monocilios que rotan generando un flujo hacia la izquierda o "flujo nodal" que es detectado por los cilios sensores situados en la periferia del nódulo encargados de iniciar la cascada de señal. Cuando los cilios nodales están ausentes o inmóviles, no ocurre este "flujo nodal", lo que conlleva a una determinación al azar del situs corporal.

En la retina, la translocación efectiva de varias moléculas desde el cuerpo celular al segmento externo del fotorreceptor, depende del transporte a través de un cilio modificado. El transporte defectivo de varias proteínas resulta en degeneración retiniana asociada a la retinitis pigmentosa.

Entre los problemas renales originados por defectos ciliares destaca la enfermedad autosómica dominante poliquística renal, donde están alterados los cilios primarios sensores de los túbulos renales. También se ha relacionado la mutación del gen que codifica la inversina, una proteína localizada en los cilios primarios de las células tubulares renales, con la aparición de la nefronoptosis infantil, con o sin aparición de situs inversus.



A pesar de tratarse el SBB de una enfermedad rara, aunque en algunas poblaciones su incidencia se incrementa hasta diez veces, el estudio de los genes implicados levanta gran interés debido a la naturaleza pleiotrópica del síndrome, así como debido a que sus componentes fenotípicos son comunes a otros desórdenes (por ejemplo, obesidad, diabetes).

Pero pasemos a revisar en detalles lo que es un cilio, la estructura y función del complejo de cilium - centrosoma. Los cilios (Et: del latín ciliūm, ceja, o tal vez del griego κωλίς, kilis, párpado o pestaña), son unos orgánulos exclusivos de las células eucariotas, que caracterizan por presentarse como apéndices con aspecto de pelo que contienen una estructura central altamente ordenada, constituida generalmente por más de 600 tipos de proteínas, envuelta por el citosol y la membrana plasmática.

Algunos autores se refieren a las proteínas relacionadas con la función ciliar como "cilioma". Principalmente se trata de microtúbulos, que forman la parte central, llamada axonema. Aunque ya era ampliamente empleado en la literatura científica rusa de principios de siglo, Lynn Margulis propuso en 1985 el término

undulipodio para referirse conjuntamente a los orgánulos que poseen estas características, los cilios y flagelos.

La distinción entre éstos últimos se basa principalmente en su tamaño (unos 10-15 μm), número por célula (suelen ser muchos, con excepción de los cilios primarios y nodales, mientras que los flagelos uno o dos) y en su caso, por el patrón de movimiento (los cilios batien como un remo, son inmóviles o crean un vórtice, mientras que los flagelos ondulan).

Correspondiendo con estas diferencias estructurales, también existen diferencias funcionales: los flagelos pueden propulsar células móviles en un líquido, mientras que los cilios se sitúan normalmente en células estacionarias, y gracias a su impulso mueven líquidos o elementos contenidos en él. Lo efectúan sincronizando su batido, y generando de ese modo una onda propulsora eficaz al sumarse las fuerzas individuales de cada cilio. Además, los flagelos en ocasiones cuentan, debido a su forma de batido y a su mayor longitud con estructuras específicas para regular los movimientos del axonema y la correcta difusión del ATP, como el bastón flagelar y en insectos un segundo anillo de 9 dobletes de microtúbulos. Los cilios se podrían dividir en cuatro grupos: móviles con configuración axonémica 9+2, móviles 9+0 (cilios nodales), cilios sensoriales 9+2 (cilios vestibulares y algunos nodales) y cilios sensoriales 9+0 (primarios). De estos últimos se pueden derivar muchos cilios modificados en estructuras especializadas, como el de los órganos fotorreceptores o los sensilia de insectos. Son posibles otras configuraciones de microtúbulos, como 9+1, 9+3 y 9+4.

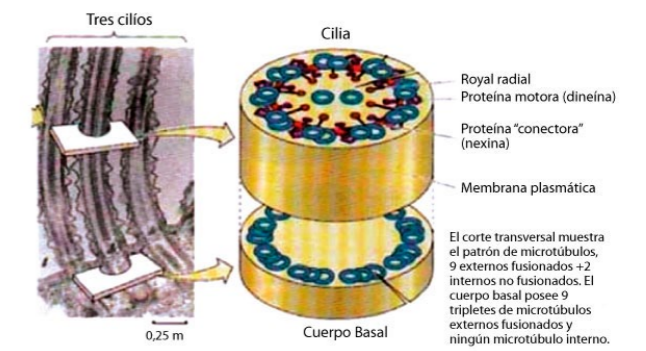
Casi todos los eucariotas poseen células ciliadas, salvo los que tienen pared celular; que carecen habitualmente de ellos. Esto es especialmente cierto para los hongos y rodofceas. En plantas existen las notables excepciones de algunos espermatozoides, como los de Ginkgo biloba o Cycas revoluta y los de criptógamas.

Los organismos aciliados tampoco poseen centriolos, por lo que algunos científicos creen que la función específica de éstos es la formación de cilios o flagelos. Significativamente, estos organismos tampoco poseen las tubulinas "especiales" (δ , ϵ , ζ y η) que permiten organizar el centriolo. En vertebrados, prácticamente todos los tipos celulares tienen cilios o proceden de células que los tuvieron.

Los cilios móviles forman parte del epitelio del aparato respiratorio, del epéndimo o del aparato reproductor, mientras que los primarios se hallan virtualmente en cualquier tipo celular, como osteocitos, túbulo renal, fibroblastos y neuronas.

Dado su ubicuidad, están implicados en las funciones más diversas. Los cilios móviles intervienen a la propulsión de organismos unicelulares, la limpieza de las vías respiratorias y el desplazamiento de los gametos, pero también contribuyen a regular el balance hídrico en los órganos excretores, la circulación de fluidos en la cavidad celómica, el sistema nervioso, el filtrado de partículas en las branquias. Los sensoriales contribuyen al reconocimiento de individuos compatibles en el apareamiento de protistas, mecanorrecepción en artrópodos, geotaxis en moluscos, reconocimiento y anclaje al hospedador en protistas parásitos y quimiorrecepción en vertebrados.

CORTE TRANSVERSAL DE UN CILIO



Así mismo existen muchas patologías derivadas de su mal funcionamiento, las denominadas "ciliopatías", como el síndrome de Kartagener, ciertos tipos de obesidad, el Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, el síndrome de von Hippel-Lindau o la enfermedad poliquística renal, entre otras, y también en algunos procesos de carcinogénesis²⁰.

Algunos elementos celulares, como los estereocilios pueden confundirse con los cilios al microscopio óptico, pero en realidad están estructuralmente relacionados con las microvellosidades.

La enfermedad poliquística renal autosómica dominante y también la recesiva son ciliopatías primarias, generadas por cambios en la poliquistina y policisteína que son importantes en la diferenciación de las células tubulares renales.

La nefronoptosis como causa de quistes renales corticomedulares, afecta primariamente los cilios por defectos de la nefroquistina e inversina.

La enfermedad de Von Hippel Lindau que causa hemangioblastomas múltiples es también una ciliopatía.

El síndrome Meckel con displasia renal, mielomeningocele, hipoplasia pulmonar, microftalmía y polidactilia; así

como el síndrome Joubert con anomalías cerebelosas, discapacidad intelectual y colobomas retinianos, son también ciliopatías.

Cuatro mecanismos genéticos determinan el fenotipo en las ciliopatías:

- Deleciones homocigóticas
- Alelos múltiples
- Genes modificadores
- Oligogenicidad verdadera dos o más genes recesivos no son suficientes para expresar el fenotipo como es el caso de SBB, donde se describen tres o más alelos mutados para causar el fenotipo¹⁰.

Manifestaciones clínicas: Anomalías más características: Manifestaciones visuales: retinopatía pigmentaria con participación de la macula (en "ojo de buey") por una distrofia de conos-bastones (90%), que ocasiona ceguera nocturna, acompañándose además de otras alteraciones visuales como nistagmus, miopia, estrabismo, cataratas, glaucoma y distrofia macular. Obesidad troncal en el 81-85%. Por lo general el peso al nacer es normal, pero durante el primer año comienza un aumento de peso que llega a convertirse en obesidad en la mayoría de los individuos³.

Retraso mental (de moderado a severo), trastornos del lenguaje, espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo) y coordinación motora pobre. Retraso del crecimiento. Nefropatías en el 90% de los pacientes (incluida glomerulonefritis y riñones poliquísticos). Las anomalías estructurales y funcionales renales (por lo general causa de la muerte) incluyen el doble sistema pielocalicial, divertículo de vejiga, hipoplasia renal, reflujo vesicouretral y fallo renal crónico. Anomalías de las extremidades: Polidactilia (75-80%), clinodactilia del dedo meñique, sindactilia, braquidactilia (acortamiento anormal de los dedos), pies y manos cortas y anchas, siendo estas alteraciones más comunes en los pies. Anomalías endocrinas, hipoplasia genital, hipogonadismo hipogonadotrófico (desarrollo puberal incompleto y tardío suele ser frecuente).

Según el hipogonadismo masculino o anomalías genitales en mujeres se precisan cuando alcanzan la pubertad. La obesidad suele comenzar en la infancia y la gravedad aumenta con la edad, la mayoría de los casos presentan síntomas en el primer año de vida. Los varones con SBB, tienen genitales pequeños (pene y testículos). Las mujeres pueden presentar hipoplasia de trompas de Falopio, útero y ovarios, atresia total o parcial de vejiga, fístula vesicovaginal, himen imperforado, ausencia de orificio uretral, pueden experimentar ciclos menstruales irregulares; hirsutismo.

Puede asociarse a diabetes insípida, fibrosis hepática, y cardiopatías. Enfermedad de Hirschsprung. Las funciones tiroidea, y suprarrenal suelen ser normales.

Otras anomalías clínicas: En algunos casos se han encontrado anomalías groseras, como atrofia del giro y lóbulos frontales, hidrocefalia, giro cerebral grande y distorsión de la simetría de los hemisferios cerebrales, ausencia de cuerpo caloso y adelgazamiento del mismo. Se hallaron algunas alteraciones microscópicas, como reducción del número de células, anomalías vasculares y gliosis.

Se ha postulado que el SBB estaría asociado con hipopituitarismo o con alguna disfunción del diencefalo o hipotalámica, aunque esto no ha podido ser confirmado.

Puede existir: asociación con sordera, malformaciones renales, cardiopatías congénitas, malformaciones del cráneo y esqueleto (macrocefalia, braquicefalia, hidrocefalia, alteraciones en el tamaño de la silla turca, anomalías de vertebras y costillas, labio leporino y fisura palatina, atresia anal, hipertrichosis, aspecto acromegálico y mongoloides.

Alteraciones neurológicas y psiquiátricas: En un 70-85% existe retardo mental de distintos grados. Puede hacerse evidente precozmente o más tardíamente con el transcurso de los años. En otros casos se ha descrito repentina pérdida de la función intelectual después de los 7 a 8 años de edad. En raros casos se ha descrito asociación con esquizofrenia, psicosis paranoide, megalomanía, y dislexia. Con mayor frecuencia pueden presentarse hipotonía e hiporreflexia, signos extrapiramidales, degeneración espinocerebelar, espasticidad e hiperreflexia y parálisis de nervios craneanos. Se han observado frecuentemente anomalías electroencefalográficas tales como: actividad de fondo pobremente organizada y disritmias difusas. Las convulsiones son poco frecuentes.

Termosensibilidad y mecanosensibilidad. Un estudio realizado en 2007 determina que las alteraciones genéticas en las proteínas del complejo multiproteico llamado BBSoma producen defectos en la función de los sensores periféricos en la especie humana^{9,10}.

Epidemiología: Esta condición es rara y se produce en todo el mundo con el cambio de frecuencias. Su tasa de prevalencia en Europa y América del Norte oscila entre 1:140.000 y 1:160.000, recién nacidos. Por otro lado, es muy frecuente en población árabe Kuwait, así como en los Beduinos, y la isla de Terranova (Canadá), la tasa es muy alta, con un rango estimado de 1:17.000

nacidos vivos. También en población Árabe es generalmente alta, con una incidencia de 1 estimada en 17.000 nacidos vivos.

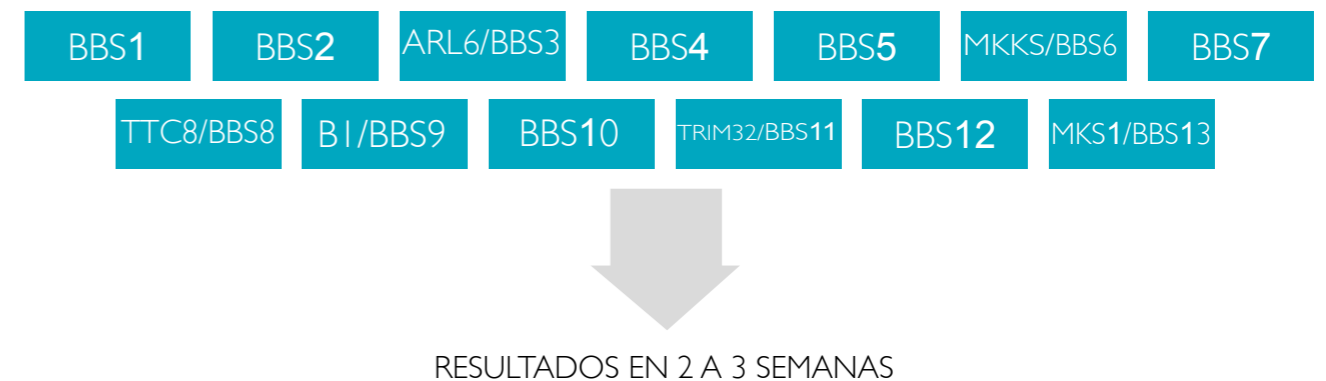
Diagnóstico: El diagnóstico de esta condición no es muy fácil, como el procedimiento de diagnóstico se basa en la presencia de 4 criterios primarios o tres primarios más dos secundarios.

Rangos Primarios	Rangos Secundarios
Distrofia de bastones y conos	Trastornos del lenguaje
Anomalías renales	Espasticidad
Polidactilia	Coordinación pobreza/torpeza
Obesidad	Poliuria
Dificultades de aprendizaje	Polidipsia
Hipogonadismo en los varones	Hipertrofia ventricular izquierda
	Fibrosis hepática
	Pérdida auditiva
	Diabetes mellitus
	Retraso de desarrollo
	Branquidactilia
	Ataxia

La edad promedio para la detección del síndrome es de 9 años, cuando los problemas visuales comienzan a aparecer. Según el informe médico, sin embargo, hay casos en los que el diagnóstico se ha hecho después de 50 años de edad. También se dice que los médicos SBB pueden ser esencialmente sub-diagnosticada.

Las pruebas genéticas para SBB pueden confirmar el diagnóstico de este síndrome basa en la presencia de las características clínicas. Las pruebas genéticas con el fin de mutación en los genes SBB puede permitir el diagnóstico de la afección en los bebés que tienen polidactilia postaxial. Polidactilia se produce a una frecuencia de 1:1.500 en toda la población. En los bebés afroamericanos, las pruebas genéticas para SBB sólo pueden tener éxito si se padece polidactilia por otro síntoma de la BBS.

Diagnóstico molecular del síndrome de Bardet-Biedl mediante ARRAY BIOCORE: Este Array, contiene un panel de 129 mutaciones identificadas en los 13 genes más frecuentemente implicados en el diagnóstico de SBB:



Aproximadamente el 80% de los pacientes con el SBB tienen una mutación en alguno de estos genes. El ARRAY BioCore implica un gran avance ya que permite la identificación de 13 genes en un breve periodo de tiempo. La aplicación de este panel contribuye a la identificación de las bases moleculares de las alteraciones clínicas del SBB.

Nota importante: Este Array se ha desarrollado con el fin de mejorar la capacidad de diagnóstico del SBB. Sin embargo, un resultado negativo no excluye la posibilidad de que exista una mutación no incluida en este Array.

El estudio molecular no sustituye la evaluación clínica del paciente, considerándose un complemento valioso de la misma. El resultado debe evaluarse por un profesional con experiencia en consejo genético, por lo que se recomienda que el paciente analizado y su familia acudan a una consulta de genética clínica para la evaluación e interpretación precisa de los resultados.

El dolor y la distensión abdominal constituyen uno de los motivos más frecuentes de consultas al médico (10% de las urgencias médicas). En general, se trata de procesos agudos autolimitados, pero cuando los síntomas se mantienen de forma crónica (prevalencia 25% de la población), pueden indicar la presencia de un número extenso de patologías, motivo por el cual el diagnóstico etiológico y diferencial es laborioso y costoso. BioCore ofrece un panel con las variantes genéticas más frecuentemente asociadas a trastornos gastrointestinales, que tiene como finalidad guiar al especialista en el diagnóstico diferencial de dichos trastornos.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Laurence-Moon, síndrome de Biemond tipo II, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Cohen, síndrome de McKusick-Kaufmann (MKKS): se caracteriza por la tríada de hidrometrocolpus, polidactilia postaxial y cardiopatía congénita, su causa es por mutación del gen MKKS. El otro diferencial lo constituye el síndrome de Alström: retinosis pigmentaria, obesidad, sordera sensorial progresiva, cardiomiopatía dilatada, diabetes mellitus tipo dos y desarrollo motor tardío, a diferencia del SBB no hay deterioro cognitivo, ni polidactilia,

tratándose de una mutación en el gen ALMS y se trasmite con carácter autosómico recesivo^{10,13}.

Etiología y riesgo de repetición: Se han descrito hasta 5 loci implicados en la etiología de este síndrome. Se ha sugerido que los individuos heterocigotos portadores del gen mutado son propensos a la obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y enfermedades renales. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es posible detectar la polidactilia y las alteraciones renales por ecografía prenatal. Sin embargo, el diagnóstico es prácticamente imposible sin la existencia de un caso previo. Si existe una sospecha fundada, puede intentarse hacer el diagnóstico mediante análisis de ligamiento con procedimientos moleculares.

La continua investigación científica se dirige a localizar e identificar los genes que causan el SBB. Ya se han trazado los genes (localizando una región específica) en los cromosomas humanos (cromosoma 16). Esta investigación es el primer paso para el desarrollo de un medio de prevenir o tratar las características asociadas al SBB. El Síndrome de Laurence-Moon-Biedl-Bardet, no puede ser considerado como tal ya que en el SBB no existe paraplejía y en el Síndrome de Laurence-Moon no prevalece la polidactilia ni la obesidad y si existe parálisis. Por lo tanto son dos entidades diferentes.

Tratamiento: No hay ningún tratamiento para todas las características asociadas con el SBB. Definitivamente se tiene que controlar la obesidad con un plan de alimentación y educación en los hábitos alimentarios al entorno familiar desde edad temprana. La polidactilia se trata de manera quirúrgica. Cuando la visión empeora, los individuos se beneficiarán con el uso de ayudas de baja visión y entrenamiento en orientación y movilidad. Para manejar las complicaciones de la enfermedad renal asociada debe ser examinado por un nefrólogo. Tiene que considerarse la terapia física, de rehabilitación y según el retardo mental será el apoyo requerido.

Complicaciones: Algunas complicaciones se observan en pacientes que sufren de esta condición. Los individuos que sufren de SBB se sabe que tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes. Esto sucede debido a la obesidad o el defecto genético particular responsable del crecimiento de SBB. Todo ello conduce a un aumento de la glucosa en sangre que puede causar daño al corazón, los riñones, los ojos y los nervios. Las personas que sufren de SBB pueden tener problemas del corazón debido a la diabetes y el colesterol alto. Los problemas renales, que van de leves a graves, también pueden ocurrir. Si no se tratan adecuadamente, pueden ser potencialmente mortales en algunos casos.

Pronóstico: Los niños con SBB tienen un mal pronóstico. A la edad de siete a ocho años se manifiesta una ceguera nocturna; lo que significa ceguera a la edad de 15,5 años. La muerte es por enfermedad renal.

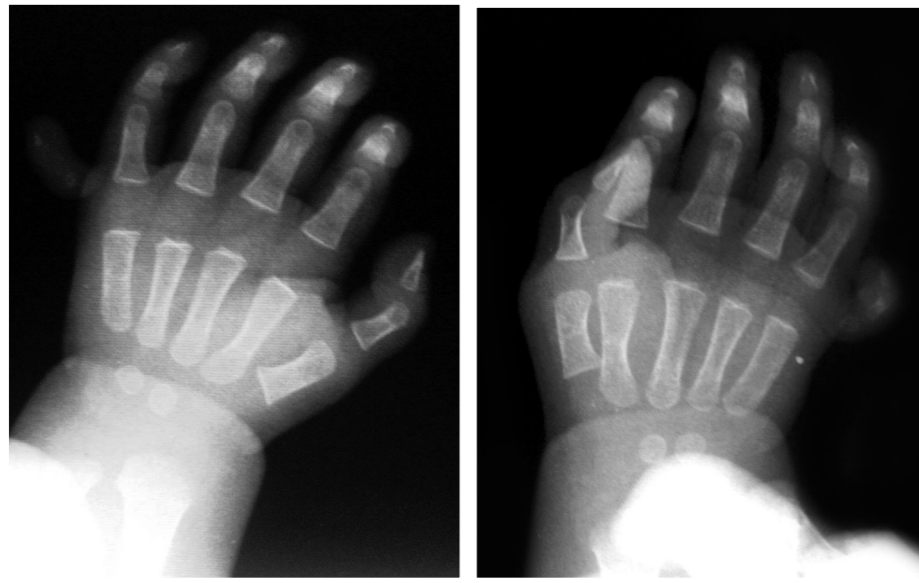
Prevención: No hay prevención para SBB como tales. Sin embargo, el asesoramiento genético preconcepcional y genotipificación de los miembros de la familia pueden ser eficaces en la prevención de esta enfermedad. El tratamiento adecuado es obligatorio tan pronto como los síntomas sean evidentes. Las personas afectadas con SBB pueden vivir hasta 50 años.

Comentarios de los Autores: Los casos con este síndrome han sido incorrectamente incluidos en una entidad denominada síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl o síndrome de Laurence-Moon-Biedl, que no existe como tal. El síndrome de Laurence-Moon es una entidad distinta que no presenta obesidad ni polidactilia. La gran variabilidad, incluso entre hermanos, presente en este síndrome hace imposible su diagnóstico si los defectos presentes incluyen únicamente retraso mental e hipoplasia genital. La identificación de los genes involucrados en las diferentes formas genéticas de este síndrome podría ayudar a entender la etiopatogenia de algunos trastornos comunes de la edad adulta, como la obesidad, la hipertensión o la diabetes.

El desarrollo sicomotor es considerado normal. Al examen semiológico se observa una pequeña con cierto grado de obesidad, muy atenta y grácil, hexadactilia en ambas manos y pies, siendo el 5º dedo el supernumerario y mostrando acortamiento de su metacarpiano. Es postaxial tipo I en ambas manos y en ambos pies. El resto de la exploración está dentro de la normalidad. El estudio ocular, realizado con la sospecha de estar ante un Síndrome de Bardet Biedl, no se encontró anomalía. El ecocsonograma de abdomen descarto alguna anomalía, con presencia de útero y anexos. Las radiografía simples de las manos y de los pies informo: Radiografía frontal simple de las manos: No se observan líneas de fracturas, ni lesiones líticas ni blásticas. Polidactilia en mano derecha e izquierda. Radiografía frontal simple de los pies: No se observan líneas de fracturas, no lesiones líticas ni blásticas, presencia de sexto hueso metatarsiano a la izquierda. Fusión del tercio proximal del quinto y sexto metatarsiano del pie izquierdo. La maduración ósea (Greulich y Pyle), fue siempre concordante con la edad cronológica.



Imágenes secuenciales.- Síndrome de Bardet-Biedl.- Lactante de 11 meses de edad, hija única de mujer joven (23 años) y sana con incesto por parte del padre. La gestación, parto y periodo neonatal fueron normales, desconociéndose los parámetros perinatales (Apgar, p. ej.). Nacida a término por parto vía vaginal, sin mayor interés de mencionar. Estado posnatal sin nada que llame la atención, excepto polidactilias. El resto de la exploración física anodina.

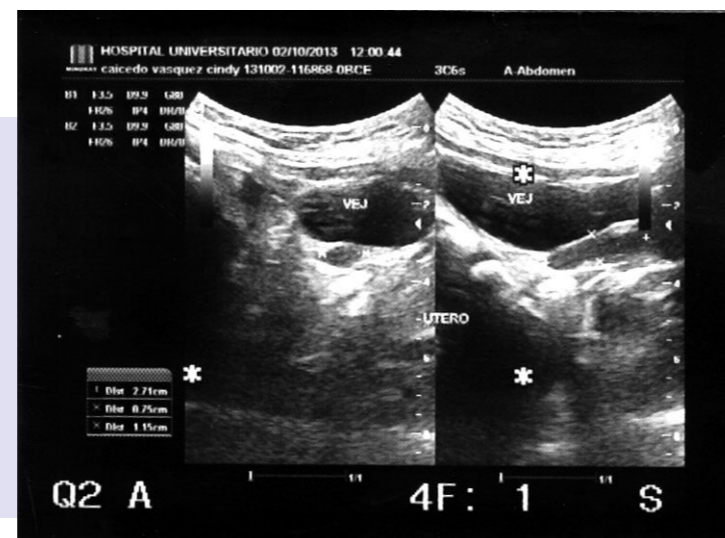


Imágenes 1, 2 y 3.- Síndrome de Bardiet-Biedl.-
Radiología frontal simple de las manos y de los pies. Poli-dactilia, cada extremidad con hexadactilia postaxial.



Imagen 4.- Síndrome de Bardiet-Biedl.- Ecosonograma pélvico.- Vejiga distendida de paredes finas y regulares, sin contenido anómalo, volumen premicción: 21ml. No residuo postmiccional, útero de aspecto y tamaño normal para la edad, mide 2,7x0,7x1,1cm no masas pélvicas, no líquido en cavidad.

Diagnóstico: Dentro de parámetros normales.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ansley, S.J.; Badano, J.L.; Blacque, O.E.; Hill, J.; Hoskins, B.E.; Leitch, C.C.; Kim, J.C.; Ross, A.J.; Eichers, E.R.; Teslovich, T.M.; Mah, A.K.; Johnsen, R.C.; Cavender, J.C.; Lewis, R.A.; Leroux, M.R.; Beales, P.L. y Katsanis, N. (2003). Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature*, 425 (6958): 628-633.
2. Badano, J.L.; Ansley, S.J.; Carmen, C.; Lewis, R.A.; Lupski, J.R. y Katsanis, N. (2003) Identification of a novel Bardet-Biedl syndrome protein, BBS7, that shares structural features with BBS1 and BBS2. *Am. J. Hum. Genet.*, 72 (3): 650-658
3. Beales, P.L.; Elcioglu, N.; Woolf, A.S.; Parker, D. y Flinter, F.A. (1999). New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J. Med. Genet.*, 36: 437-446.
4. Chiang, A.P.; Nishimura, D.; Searby, C.; Elbedour, K.; Carmi, R.; Ferguson, A.L.; Secrist, J.; Braun, T.; Casavant, T.; Stone, E.M. y Sheffield, V.C. (2004). Comparative genomic analysis identifies an ADP-ribosylation factor-like gene as the cause of Bardet-Biedl syndrome (BBS3). *Am. J. Hum. Genet.*, 75 (3): 475-484.
5. Green, J.S.; Parfrey, P.S.; Harnett, J.D.; Farid, N.R.; Cramer, B.C.; Johnson, G.; Heath, O.; McManamon, P.J.; O'Leary, E. y Pryse-Phillips, W. (1989). The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N. Eng. J. Med.*, 321: 1002-1009.
6. Katsanis, N.; Beales, P. L.; Woods, M. O.; Lewis, R. A.; Green, J. S.; Parfrey, P. S.; Ansley, S. J.; Davidson, W. S. y Lupski, J. R. (2000). Mutations in MKKS cause obesity, retinal dystrophy and renal malformations associated with Bardet-Biedl syndrome. *Nat. Genet.*, 26: 67-70.
7. Li, J.B.; Gerdes, J.M.; Haycraft, C.J.; Fan, Y.; Teslovich, T.M.; May-Simera, H.; Li, H.; Blacque, O.E.; Li, L.; Leitch, C.C.; Lewis, R.A.; Green, J.S.; Parfrey, P.S.; Leroux, M.R.; Davidson, W.S.; Beales, P.L.; Guay-Woodford, L.M.; Yoder, B.K.; Stormo, G.D.; Katsanis, N. y Dutcher, S.K. Comparative genomics identifies a flagellar and basal body proteome that includes the BBS5 human disease gene. (2004). *Cell*, 117 (4): 541-552.
8. Lorda-Sanchez, I.; Ayuso, C.; Sanz, R. y Ibañez, A. (2001). Does Bardet-Biedl syndrome have a characteristic face? *J. Med. Genet.*; 38: E14.
9. Moore, S.J.; Green, J.S.; Fan, Y.; Bhogal, A.K.; Dicks, E.; Fernandez, B.A.; Stefanelli, M.; Murphy, C.; Cramer, B.C.; Dean, J.C.S.; Beales, P.L.; Katsanis, N.; Bissett, A.S.; Davidson, W.S. y Parfrey, P. (2005). Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. *Am. J. Med. Genet.*, 132A: 352-360.
10. Mykytyn, K.; Braun, T.; Carmi, R.; Haider, N.B.; Searby, C.C.; Shastri, M.; Beck, G.; Wright, A.F.; Iannaccone, A.; Elbedour, K.; Riise, R.; Baldi, A.; Raas-Rothschild, A.; Gorman, S.W.; Duhl, D.M.; Jacobson, S.G.; Casavant, T.; Stone, E.M. y Sheffield, V.C. (2001). Identification of the gene that, when mutated, causes the human obesity syndrome BBS4. *Nat. Genet.*, 28 (2): 188-191.
11. Mykytyn, K.; Nishimura, D.Y.; Searby, C.C.; Shastri, M.; Yen, H.J.; Beck, J.S.; Braun, T.; Streb, L.M.; Cornier, A.S.; Cox, G.F.; Fulton, A.B.; Carmi, R.; Luleci, G.; Chandrasekharappa, S.C.; Collins, F.S.; Jacobson, S.G.; Heckenlively, J.R.; Weleber, R.G.; Stone, E.M. y Sheffield, V.C. (2002). Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome. *Nat. Genet.*, 31 (4): 435-438.
12. Nishimura, D.Y.; Searby, C.C.; Carmi, R.; Elbedour, K.; Van Maldergem, L.; Fulton, A.B.; Lam, B.L.; Powell, B.R.; Swiderski, R.E.; Bugge, K.E.; Haider, N.B.; Kwitek-Black, A.E.; Ying, L.; Duhl, D.M.; Gorman, S.W.; Heon, E.; Iannaccone, A.; Bonneau, D.; Biesecker, L.G.; Jacobson, S.G.; Stone, E.M. y Sheffield, V.C. (2001). Positional cloning of a novel gene on chromosome 16q causing Bardet-Biedl syndrome (BBS2). *Hum. Mol. Genet.*, 10 (8): 865-874.
13. Pereiro Rodríguez I. (2005). Análisis mutacional de los genes BBS6 y BBS1 en pacientes afectados del Síndrome de Bardet-Biedl. Directora: Diana Valverde Pérez. Tesis de Licenciatura. Universidad de Vigo, Departamento de Bioquímica, Genética e Inmunología.
14. Riise, R.; Andreasson, S.; Borgström, M.K.; Wright, A.F.; Tommerup, N.; Rosenberg, T. y Tornquist, K. (1997). Intrafamilial variation of the phenotype in Bardet-Biedl syndrome. *Br. J. Ophthalmol.*, 81: 378-385.
15. Slavotinek, A.; Stone, E.M.; Mykytyn, K.; Heckenlively, J.R.; Green, J.S.; Heon, E.; Musarella, M.A.; Parfrey, P.S.; Sheffield, V.C. y Biesecker, L.G. (2000). Mutations in MKKS cause Bardet-Biedl syndrome. *Nat. Genet.*, 26: 15-16.

Correspondencia

Dr. Francisco Tama Viteri
Correo: ftamav@hotmail.com
Teléfono: 0980199267

Dra. Marcia D. Sánchez Carvajal
Diplomada en Atención Primaria de Salud
Médico Tratante. Centro de Salud "Francisco de Orellana" MSPE.
Email: dramsanchezcmsp@hotmail.com
Telefonía celular: 0987448338
Guayaquil - Ecuador