

## Síndrome de Bardet - Biedl: Artigo de revisão

*Bardet - Biedl Syndrome: Review article*

Monique Almeida Vaz<sup>1</sup>, Osvaldo Sampaio Netto<sup>2</sup>, Maria Teresinha de Oliveira Cardoso<sup>2</sup>

### Resumo

A síndrome de Bardet-Biedl (SBB) é uma doença de herança autossômica recessiva e caracteriza-se por uma desordem genética heterogênea, que manifesta-se clinicamente por retinite pigmentosa, obesidade, disfunção renal, polidactilia pós-axial, alteração comportamental e hipogonadismo. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica e visa abordar os aspectos epidemiológicos, genéticos, clínicos e diagnósticos da SBB e seu tratamento, destacando a importância do conhecimento desta entidade para o diagnóstico e manejo precoce, com o intuito de garantir melhor prognóstico ao paciente e realizar o aconselhamento genético.

**Palavras chave:** Genética; Ciliopatia; Bardet-Biedl.

### Abstract

Bardet-Biedl syndrome (BBS) is an autosomal recessive disease and is characterized by a heterogeneous genetic disorder, which is clinically manifested by retinitis pigmentosa, obesity, renal dysfunction, post-axial polydactyly, behavioral change and hypogonadism. This study deals with a literature review and aims to address the epidemiological, genetic, clinical and diagnostic aspects of BBS and its treatment, highlighting the importance of knowing this entity for the early diagnosis and management, in order to ensure better prognosis to patient and genetic counseling.

**Key words:** Genetics; Ciliopathy; Bardet-Biedl.

### Introdução

A síndrome de Bardet-Biedl (SBB) caracteriza-se por uma doença de herança autossômica recessiva, geneticamente heterogênea, que implica mutações em 19 genes e subsequente desordem de proteínas que formam o complexo BBSome,

responsável pela sinalização dos receptores ciliares.<sup>1,2</sup>

A SBB clássica manifesta-se clinicamente por retinite pigmentosa, obesidade, disfunção renal, polidactilia, alteração comportamental e hipogonadismo.<sup>1,2</sup> Sua prevalência varia de 1:160.000 a 1:13.500,

1. Graduando do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Docente, médico, do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: moniquevazz@gmail.com

Recebido em 12/04/2016

Aceito, após revisão, em 02/05/2016

no norte da Europa e em comunidades do Kuwait, respectivamente<sup>3</sup>. A insuficiência renal é a causa mais frequente de morte nos pacientes com a síndrome.<sup>1,2,3</sup>

Sua nomenclatura sofreu modificações ao longo da história.<sup>3</sup> Em Londres, no ano de 1866, Laurance e Moon<sup>4</sup> relataram um caso de quatro irmãos que apresentavam baixa estatura, obesidade, hipogonadismo, ataxia, distrofia retiniana, nistagmo, paraparesia espástica e déficit cognitivo. Posteriormente, George Bardet<sup>5</sup> e Arthur Biedl<sup>6</sup> descreveram, separadamente, casos clínicos de pacientes similares com a tríade de obesidade, polidactilia e retinite pigmentosa. Reunindo estas características em uma única entidade, Solis Cohen e Weiss consagraram o termo como síndrome de Laurance-Moon-Bardet-Biedl em 1925.<sup>2,3</sup>

No entanto, Ammann (1970) e Schachat e Maumenee (1982) enfatizaram características de diferenciação entre as síndromes de Laurence-Moon e de Bardet-Biedl, que são, atualmente, consideradas entidades clínicas distintas.<sup>1</sup>

O presente estudo visa abordar os aspectos genéticos, clínicos, diagnósticos e de manejo da síndrome de Bardet-Biedl, destacando a importância do conhecimento desta doença para o seu diagnóstico e manejo precoce, com o intuito de garantir um melhor prognóstico ao paciente e realizar o aconselhamento genético familiar .

## **Materiais e métodos**

Realizou-se um estudo de revisão bibliográfica com base em artigos científicos que abordaram os aspectos epidemiológicos, genéticos, clínicos, diagnósticos e de manejo da síndrome de Bardet-Biedl indexados nas bases de dados PubMed, SciELO E LILACS.

Os critérios de busca utilizados foram artigos contendo no título ou resumo os descritores "Syndrome" e "Bardet-Biedl", e o período delimitado foi de 2010-2016, indexados nas bases de dados PubMed, SciELO e OMIM. Os tipos de artigos restringiram-se a estudos clínicos, relatos de casos e estudos de revisão sistemática e de revisão integrativa da literatura. Foram encontrados 252 artigos científicos, sendo incluídos apenas os estudos que abordaram o contexto de análise genética e clínica da síndrome de Bardet-Biedl, restringindo os resultados a 16 artigos, todos utilizados para embasar esta revisão bibliográfica.

## **Discussão**

### **Bases genéticas e biológicas da SBB**

A síndrome de Bardet-Biedl é uma doença de herança autossômica recessiva, geneticamente heterogênea, configurada como uma ciliopatia, em que há defeitos nos cílios ou no transporte intraflagelar.<sup>1,2</sup> Na última década, houve uma rápida expansão nas pesquisas sobre a SBB, e atualmente

reconhece-se a mutação em 19 genes nos casos diagnosticados.<sup>7</sup> A maioria das mutações ocorre no BBS1 e BBS10, representando 23,2% e 20% dos casos, respectivamente.<sup>2</sup> Apesar de ser uma condição autossômica recessiva, há diversos casos de herança trialélica, o que requer as mutações em três genes BBS para o aparecimento do fenótipo.<sup>8</sup> Sua penetrância foi, inicialmente, considerada como completa, porém há inúmeros relatos de indivíduos não afetados com duas variantes patogênicas no mesmo gene.<sup>7,8</sup>

Os cílios estão presentes na maioria das células dos organismos vertebrados e se estendem a partir de corpos basais para o meio intracelular.<sup>7</sup> Compreende-se que os cílios são classificados em dois tipos: móveis e primários, estes últimos que estão envolvidos na patogênese da SBB.<sup>9</sup>

Os cílios primários são formados por 9+0 microtúbulos axonemais, que são, geralmente, imóveis, não possuem braços de dineína e funcionam como organelas sensoriais.<sup>7</sup> Quando sua função é comprometida, ocorre a alteração sensorial das organelas e sua disfunção caracteriza-se por retinite pigmentosa, polidactilia, *situs inversus*, dificuldades de aprendizado e formação cística nos rins, fígado e pâncreas.<sup>1,2,7</sup> Já os cílios móveis são formados por 9+2 microtúbulos axonemais e geram movimento de fluidos no organismo, dessa

forma, defeitos nessa movimentação podem se manifestar através de bronquiectasia e infertilidade, por exemplo.<sup>1,2,7</sup>

A homeostase ciliar depende do transporte intraflagelar, o qual move partículas do corpo basal ao longo da estrutura microtubular do axonema para o ápice.<sup>7,9</sup> O corpo basal é um centríolo especializado que atua como um centro de organização do microtúbulo.<sup>2,7</sup> A ciliogênese e sua manutenção é realizada por esse corpo basal em conjunto com o BBSome, que é modulado por um complexo de chaperoninas e membros da família de proteínas *Rab*.<sup>7,9</sup> As proteínas BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS8 e BBS9 formam o complexo BBSome, enquanto as proteínas BBS6, BBS10 e BBS12 formam o complexo de chaperoninas.<sup>7</sup> De forma orquestrada, essas proteínas facilitam o transporte intraflagelar, um processo de movimento bidirecional de partículas que facilita a formação e manutenção dos cílios.<sup>7,9</sup>

A patogênese molecular dessa síndrome está intimamente relacionada a mutações nos genes BBS e alteração das proteínas dos complexos BBSome e de chaperoninas.<sup>1,2,7,9</sup> Contudo, os estudos relatam que não há diferenças fenotípicas comparando-se os pacientes que apresentam modificações no primeiro ou segundo complexo proteico citado anteriormente.<sup>7</sup>

Tal patogênese foi elucidada com a descoberta do BBS8 e posteriores estudos genômicos, o quais identificaram os genes BBS ortólogos, presentes unicamente em organismos ciliados.<sup>7</sup> Todos os *C. elegans bbs* ortólogos conhecidos são expressos, exclusivamente, no subconjunto de neurônios sensoriais ciliados e os BBS7/BBS8 mutantes acarretam em defeitos na função ciliar.<sup>7</sup> Adicionalmente, há diversas proteínas BBS localizadas no centrôssomo (onde estão organizados os microtúbulos centrais) e no corpo basal das células.<sup>2,7</sup> Especificamente, a proteína BBS4 pode atuar como um adaptador de proteínas, facilitando o transporte intracelular dependente de microtúbulo nos cílios ou no citosol.<sup>7</sup>

As correlações entre o genótipo-fenótipo são pouco significativas e estudos de larga escala demonstram que os preditores de correlação são compostos, principalmente, por uma variabilidade fenotípica intrafamiliar e interfamiliar.<sup>2</sup> Com isso, surge-se a hipótese de que as proteínas BBS interajam em um processo celular comum, fazendo os genótipos clinicamente indistinguíveis.<sup>1,2</sup>

Forsythe e Beales<sup>7</sup> destacam algumas correlações de genótipo e fenótipo que inclui um padrão de distribuição de extradígito no BBS4 e características oculares nos fenótipos de BBS2, BBS3 E BBS4. Os autores ainda reiteram que indivíduos com variantes patogênicas no BBS1 parecem apresentar

menor comprometimento severo oftalmológico do que aqueles com outros genótipos. Considerando a variante no BBS10, os indivíduos tendem a apresentar níveis de resistência a insulina mais elevados, juntamente com maior adiposidade visceral, em comparação com aqueles com variante em BBS1.<sup>7</sup>

### Manifestações clínicas

O fenótipo da SBB se desenvolve vagarosamente durante a primeira década de vida, com uma variabilidade considerável e, com isso, muitos pacientes são diagnosticados na adolescência ou início da fase adulta.<sup>1</sup> Suas principais manifestações clínicas são polidactilia pós-axial, distrofia retiniana, obesidade central, hipogenitalismo (homens) e malformações genitourinárias (mulheres), déficit intelectual e disfunção renal.<sup>1,2,3</sup>

A polidactilia pós-axial está presente em 93% dos casos, e pode ser apenas um achado dismórfico único ao nascimento, podendo acometer os quatro membros (21%), o lado ulnar das mãos (9%) ou o lado fibular dos pés (21%), isoladamente.<sup>2,7</sup> Tal achado pode ser verificado juntamente com braquidactilia e/ou sindactilia parcial (comumente entre segundo e terceiro dedos do pé).<sup>2,7</sup>

Tem-se sugerido que este achado dismorfológico está relacionado a sinalização aberrante da proteína *Sonic hedgehog* (Shh), que forma um dos três componentes

homólogos *hedgehog* e atua na padronização e morfogênese de diversos tecidos e órgãos.<sup>7,10</sup> Especificamente nos membros, o Shh é expresso em região posterior do mesênquima e determina o número de dedos e identidade digital.<sup>10</sup>

Entre outras anormalidades esqueléticas, um estudo analisou 27 indivíduos afetados e verificou que, desses, 17 apresentavam polidactilia, quatro pacientes manifestaram escoliose, dois pacientes possuíam genu valgum e outros dois genu varum, além de um indivíduo com a doença de *Legg-Calvé-Perthes*.<sup>7</sup>

O desenvolvimento de distrofia retiniana é a alteração mais comum que guia a investigação clínica e leva ao diagnóstico, estando presente em 90% dos indivíduos.<sup>2,7</sup> Há perda primária de fotorreceptores dos bastonetes, seguida pela degeneração dos receptores dos cones, culminando em uma apresentação atípica da retinite pigmentosa com envolvimento macular precoce.<sup>2,7,9</sup>

Sua clínica oftalmológica manifesta-se com diminuição da acuidade visual, principalmente à noite, seguido de fotofobia e perda da visão central e de cores.<sup>2</sup> São descritos uma variedade dessa apresentação clínica, com sequência inversa de envolvimento dos receptores na retina.<sup>2</sup> Para sua análise, a retinografia é o exame de escolha e pode mostrar alterações precoces aos dois anos de idade.<sup>2</sup> Entre a secundária e

terceira décadas de vida, os pacientes cursam com amaurose total.<sup>2,9</sup> Outras anormalidades oculares encontradas são catarata, estrabismo e astigmatismo.<sup>2,7,9</sup>

Forsythe e Beales<sup>7</sup> sugerem que a patogênese da retinite pigmentosa está relacionada a defeitos proteicos na fototransdução do segmento interno para externo dos fotorreceptores, o que conduz à morte celular. Além disso, os defeitos na transmissão sináptica dos fotorreceptores para neurônios secundários do sistema visual também têm sido relatados em estudos com camundongos que apresentam a deleção do gene *BBS4*, sugerindo, assim, múltiplas funções desse gene em fotorreceptores.<sup>7</sup>

A obesidade é um critério clínico maior da SBB, presente em cerca de 72-92% dos pacientes diagnosticados.<sup>2,7</sup> O peso ao nascer é adequado para a idade gestacional, em sua maioria.<sup>1,2,7</sup> Um terço desses pacientes com peso normal ao nascimento, evoluem com obesidade no primeiro ano de vida e, na idade adulta, a obesidade é central.<sup>1,2,7</sup> Este fator está relacionado ao desenvolvimento de síndrome metabólica e de diabetes tipo 2, que é prevalente entre esses indivíduos.<sup>2</sup> Hiperlipidemia e hipertensão arterial também são distúrbios comuns na SBB, apresentando-se com uma frequência de 60% e 30%, respectivamente.<sup>2,7</sup>

O desenvolvimento da obesidade, em modelos animais com mutações no *BBS*, está

relacionado ao aumento da ingesta calórica e decréscimo da atividade locomotora.<sup>7</sup> Tal manifestação está associada ao defeito na ação do hormônio leptina, responsável por suprimir o apetite e aumentar o gasto energético.<sup>7</sup> Verificou-se que o camundongo com mutação gênica em BBS apresentou altos níveis de leptina, sem resposta de diminuição ponderal ou da ingesta alimentar, após a administração de leptina exógena, o que indica resistência a leptina secundária ao desenvolvimento da obesidade.<sup>7</sup>

Adicionalmente, a perda ciliar em neurônios pró-opiomelanocortina (POMC) pode causar o aumento ponderal e de adiposidade, apontando que os cílios nos neurônios hipotalâmicos podem ser importantes para mediar do comportamento alimentar através da percepção de sinais de saciedade.<sup>7</sup> A leptina também estimula os neurônios POMC na presença de altos níveis glicêmicos, sinalizando a diminuição da ingesta alimentar, sendo que em murinos com deleção do BBS, a expressão gênica de POMC permanece reduzida, apesar de altos níveis desse hormônio, o que sugere que proteínas BBS medeiam a sinalização entre leptina e hipotálamo.<sup>7</sup> Sugere-se também o envolvimento dessas proteínas no mecanismo de adipogênese.<sup>2,7</sup>

Anormalidades genitais estão presentes em 59-98% dos casos.<sup>2,7</sup> No sexo masculino, configura-se com micropênis e/ou

hipogonadismo, podendo já estarem perceptíveis ao nascimento.<sup>11</sup> A criptorquidia pode ocorrer em 9% dos pacientes.<sup>7,11</sup> Já no sexo feminino, as manifestações surgem na puberdade, com o atraso do desenvolvimento das características secundárias, indicando o hipogonadismo.<sup>11,12</sup> As alterações estruturais incluem hipoplasia de tubas uterinas, útero e ovários; atresia vaginal parcial ou completa; útero bicorno; vagina septada; hidrocolpo; hidrometrocolpos, *sinus* urogenital persistente; fistula vesicovaginal; ausência de orifícios vaginal e uretral. No entanto, há relatos de mulheres férteis e que procriaram.<sup>7,11,12</sup>

Na SBB, podem ser encontradas malformações e anormalidades da função renal, incidindo em cerca de 53% dos casos.<sup>7</sup> Entre as anormalidades estruturais, verifica-se cistos caliciais, parenquimatosos, rim lobulado e cicatrização cortical difusa, agenesia renal unilateral e displasia renal.<sup>13</sup> Esta última é caracterizada pela malformação de parênquima renal e doença tubular cística, relacionada a clínica de anemia, poliúria e polidipsia frequentes na infância.<sup>11,13</sup>

Outras manifestações incluem diminuição capacidade de concentração de urina (mesmo na ausência de anormalidades estruturais), função renal próxima ao normal, acidose tubular renal e hipertensão.<sup>7,13</sup> Há relatos de alterações menos comuns como instabilidade do detrusor e doença glomerular

(glomerulosclerose segmentar focal).<sup>7,13</sup> As complicações cursam com litíase renal e refluxo vesicoureteral, apresentando-se através de infecções urinárias de repetição e cólicas em topografia de rins.<sup>7,13</sup>

A injúria renal persistente culmina em insuficiência renal, este que a é principal causa de morbidade dos indivíduos acometidos, havendo a necessidade de transplante do órgão em mais de 10% dos pacientes.<sup>7</sup>

Quanto ao desenvolvimento cognitivo, a maioria dos indivíduos apresenta dificuldades na aprendizagem (61%) e uma minoria manifesta severo comprometimento cognitivo nos testes de Quociente de Inteligência (QI).<sup>7</sup> São descritos diversos casos de déficits de atenção e lentificação do pensamento.<sup>7,14</sup> Associado a isso, há um atraso no desenvolvimento de formação de frases e inteligibilidade da fala até os quatro anos de idade, o qual tende a responder à terapia de estimulação precoce.<sup>7,13</sup> No entanto, após a aquisição da linguagem, persistem alterações como repetição prolongada de sílabas, substituição de consoantes ou eliminação de sufixos.<sup>7</sup>

Transtornos psiquiátricos apresentam-se de forma significativa nos indivíduos com SBB (33%), sendo os principais: ansiedade, depressão, desordem humoral, imaturidade emocional, falta de domínio social, transtorno bipolar, comportamento obsessivo -

compulsivo e manifestações psicossomáticas. Comumente, há relatos de crianças com transtorno do espectro autista.<sup>13,15</sup>

As implicações neurológicas da síndrome relacionam-se principalmente com ataxia e comprometimento da coordenação dos pacientes, esta que pode manifestar-se por escassez de movimentos faciais, assimetria facial e dificuldade de sorrir.<sup>2,7</sup> Hipertonia leve nos quatro membros também tem sido relatada.<sup>7</sup> Autores descrevem anormalidades estruturais no encéfalo, entre essas a ventriculomegalia (lateral e terceiro ventrículos), afilamento cortical, redução do corpo estriado e redução do volume e disgenesia hipocampal.<sup>1,2,7</sup>

Destaca-se que cerca de metade dos adultos com SBB desenvolvem uma perda auditiva neurossensorial, detectável apenas pela audiometria.<sup>7</sup> Em crianças, a perda auditiva precoce decorre de otites médias agudas e crônicas e parece ser comum.<sup>7</sup>

Os pacientes com SBB podem apresentar algumas características craniofaciais dismórficas como braquicefalia, macrocefalia, fronte estreita, calvície masculina frontal, orelhas de tamanho aumentado, hipertelorismo, hipoplasia malar e retrognatismo leve, porém podem ser sutis e estar ausentes ao nascimento, dificultando o diagnóstico precoce.<sup>2,7,16</sup> Outras alterações faciais típicas são olhos encovados, fissuras palpebrais baixas e oblíquas, ponte nasal

deprimida, nariz curto com bulbosidade reduzida na ponta nasal, boca pequena, filtro nasolabial longo e liso, apinhamento dentário e palato ogival.<sup>2,7,16</sup>

### Diagnóstico

Os critérios diagnósticos modificados de Beales et al.<sup>17</sup> norteiam a investigação clínica, sugerindo que o paciente deve apresentar quatro critérios maiores ou três critérios maiores e dois critérios menores para realizar o diagnóstico clínico.

Os critérios maiores incluem polidactilia (63–81%), distrofia retiniana (93%), obesidade central (72–92%), dificuldades na aprendizagem (61%), anormalidades renais (53%) e de genitálias (59–98%).<sup>2,7,17</sup>

Entre os critérios menores estão atraso no desenvolvimento (50-91%), atraso na fala (54-81%) , anomalias dentárias (51%), *diabetes mellitus* (6-48%), doenças cardíacas congênicas (7%), braquidactilia/sindactilia (46–100%/8–95%), ataxia/ alterações na coordenação (40-86%), anosmia/hiposmia (60%).<sup>2,7,17</sup>

Destaca-se que a presença de polidactilia pós-axial associada a anormalidades renais ou retinianas deve incluir a síndrome de Bardet-Biedl entre a listagem de hipóteses diagnósticas.<sup>13</sup>

A confirmação do diagnóstico de SBB é realizada por meio de testes moleculares e pode ser obtida em 80% dos casos através da

sequenciação direta dos genes BBS.<sup>1,2,7,13,14</sup> Enfatiza-se que cerca de 20% dos indivíduos com BBS não apresentam variantes patogênicas identificáveis entre os 19 genes BBS já relatados, dessa forma, é possível que novos genes BBS ainda sejam identificados em estudos posteriores.<sup>7</sup>

Ressalta-se que o diagnóstico de SBB pode ser tardio devido a manifestações clínicas variáveis e sua lenta expressão.<sup>2,7</sup> Logo, considerando-se um criança obesa, com déficit intelectual e atraso no desenvolvimento, porém, sem polidactilia, seu diagnóstico diferencial é amplo até o aparecimento do distúrbio visual.<sup>2,7,17</sup>

### Diagnóstico diferencial

A SBB é uma doença genética com múltiplas manifestações que implica uma gama de possibilidades diagnósticas.<sup>1</sup> Destacando as suas principais manifestações clínicas, busca-se realizar o diagnóstico diferencial com outras síndromes que apresentem um quadro de combinações entre duas ou mais das seguintes: alterações oftalmológicas (retinopatia), déficit intelectual, obesidade, anomalias digitais e renais, hipogonadismo/alterações de genitálias.<sup>2,7,11</sup>

Para tanto, devem ser incluídas no raciocínio clínico as síndromes de Laurence-Moon, Alström, Biemond II, Joubert, Senior-Loken e McKusick-Kaufman.<sup>4,7</sup>

A síndrome de Laurence-Moon (SLM), assim como a SBB, é uma doença genética de herança autossômica recessiva e apresenta achados em comum que incluem deficiência intelectual, hipogonadismo, obesidade e retinopatia.<sup>4</sup> No entanto, polidactilia e obesidade são achados raros na SLM, em contraposição com a SBB.<sup>2</sup> Diferencialmente, a SLM apresenta envolvimento neurológico progressivo caracterizado por ataxia e paraparesia espástica. O acometimento oftalmológico apresenta distinções significativas.<sup>2,4</sup> Na SBB, há retinite pigmentosa, com atrofia coriocapilar nos casos avançados, enquanto a SLM é marcada por atrofia coroidiana, similar a coroideremia.<sup>2,4</sup>

A síndrome de Alström (SA) ocorre por variantes patogênicas no gene ALMS1 e sua herança é autossômica recessiva.<sup>18</sup> Assemelha-se a SBB pelas características de distrofia retiniana, obesidade, síndrome de resistência a insulina, atraso no desenvolvimento, doença cardiovascular (cardiomiopatia dilatada) e comprometimento auditivo neurossensorial.<sup>7</sup> O envolvimento oftalmológico é progressivo, iniciando na infância com fotofobia e nistagmo entre o nascimento e 15 meses de vida, com ausência completa de percepção luminosa aos 20 anos.<sup>7</sup> Assim como a SBB, as crianças podem nascer com o peso normal e desenvolvem obesidade central no primeiro ano de vida.<sup>7</sup> A perda

auditiva neurossensorial está presente em 70% dos casos.<sup>18</sup> Atraso no desenvolvimento ocorre em cerca de 50% dos pacientes e perda auditiva apresenta-se até a segunda década de vida.<sup>18</sup> O comprometimento renal também leva à insuficiência do órgão, neste caso decorrente da fibrose intersticial.<sup>7,18</sup> Em homens, há hipogonadismo hipogonadotrófico e, em geral, a insuficiência cardíaca manifesta-se em algum momento da vida, secundária a cardiomiopatia dilatada.<sup>7,18</sup> O curso natural da doença é semelhante ao da SBB, diferenciando-se primordialmente pela ausência de polidactilia e relativa preservação da função cognitiva.<sup>7</sup>

A síndrome de Biemond tipo II (SB2) não está completamente elucidada quanto às suas bases genéticas.<sup>19</sup> Porém, suas características clínicas apontam para o diagnóstico diferencial de SBB, os quais alteração ocular (especificamente coloboma de íris) obesidade, deficiência intelectual, polidactilia pós-axial, disostose facial e hipogonadismo.<sup>19</sup> Diferencia-se por achados como hidrocefalia e coloboma de íris, menos comuns na SBB.<sup>7</sup>

A síndrome de Joubert (SJ) é uma doença geneticamente heterogênea, como a SBB, com o envolvimento de oito genes distintos e suas variantes patogênicas: NPHP1, AHI1, CEP290 (NPHP6), TMEM67 (MKS3), RPGRIP1L, CC2D2A, ARL13B, INPP5E, OFD1, TMEM216, KIF7,

TCTN1, TCTN2, TMEM237, CEP41, TMEM138, C5orf42 e TTC21B.<sup>7</sup> Suas características que se assemelham a SBB são atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, ataxia, distrofia retiniana, doença renal cística (displasia renal cística, nefronoftíase), fibrose hepática (pouco comum na SBB), polidactilia e anormalidades endócrinas.<sup>7,20,21</sup>

Em contrapartida, há significativos aspectos diferenciais que não são comumente relatados na SBB. A SJ inclui episódios de hiperpneia na infância e apraxia oculomotora entre os achados mais frequentes.<sup>20,21</sup> Outros aspectos de distinção reportados descrevem malformações cerebrais, como o característico sinal do dente molar na ressonância magnética de crânio, que indica pedúnculos cerebelares superiores alongados e hipoplasia de verme; encefalocele occipital, hamartomas orais; e colobomas oculares.<sup>7,21</sup>

A síndrome de Senior-Loken (SLS) é uma doença genética rara, com fenótipo que se sobrepõe às síndromes de Joubert e Bardet-Biedl.<sup>22</sup> Suas principais características são retinite pigmentosa e nefropatia.<sup>7</sup> De forma similar à SBB, apresenta deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e ataxia.<sup>22,23</sup> O comprometimento oftalmológico desenvolve-se com amaurose devido a hipoplasia de retina ou degeneração progressiva retiniana.<sup>22</sup> Já a nefropatia, inclui displasia renal cística,

nefronoftíase (cursando com insuficiência renal), cistos renais medulares e rins policísticos, que surgem na infância ou início da adolescência.<sup>7</sup> Manifestações pouco comuns na SBB e presentes na SLS são hipoplasia de verme cerebelar, encefalocele occipital e apraxia oculomotora.<sup>7,22</sup> Os genes com mutações incluem CEP290, NPHP1, NPHP3, NPHP4, IQCB1 e SDCCAG8.<sup>7,23</sup>

A síndrome de McKusick-Kaufman (SMK) é uma doença genética autossômica recessiva, causada por variantes patogênicas no gene MKKS, que também está envolvido na patogênese da SBB em casos de sobreposição fenotípica.<sup>7</sup> Caracteriza-se pela tríade de hidrometrocolpos, polidactilia pós-axial e doença cardíaca congênita, todas presentes da SBB.<sup>24</sup> Há diversos casos de SBB que foram diagnosticados erroneamente como SMK na infância antes do desenvolvimento de outros critérios da SBB, o que pode ser evitado através da análise gênica molecular.<sup>7,24</sup>

### **Abordagem terapêutica**

Até o momento, não há tratamento específico para a SBB, sendo que uma abordagem multi e interdisciplinar faz-se necessária para o manejo das múltiplas manifestações dessa doença genética.<sup>2</sup> Dessa forma, as complicações associadas a síndrome devem ser tratadas sintomaticamente, seguindo com a monitorização dos pacientes.<sup>1</sup>

A pressão arterial deve ser aferida a cada seis meses ou com maior frequência, se evidências de hipertensão.<sup>2</sup> Anti-hipertensivos, medicamentos para o controle do colesterol e anti-diabéticos devem ser prescritos de forma apropriada.<sup>2,7</sup> Recomenda-se que o paciente seja submetido a, no mínimo, uma avaliação ultrassonográfica renal para investigar malformações do órgão.<sup>13</sup>

Uma investigação oftalmológica apurada é essencial para os pacientes com SBB e deve incluir eletrorretinograma para determinar o grau de distrofia retiniana, bem como rastrear outros defeitos visuais como catarata, erros refrativos e retinopatia diabética.<sup>9,11</sup>

Quanto ao aprendizado, estes pacientes necessitam de terapia de estimulação precoce e apoio educacional especializado para potencializar o desenvolvimento das habilidades neuropsicomotoras, otimizando sua capacidade cognitiva.<sup>2</sup> Consultas periódicas com psicólogos e psiquiatras também são importantes para avaliar ansiedade, depressão e distúrbios do comportamento, os quais são comuns na SBB.<sup>2</sup>

Além disso, o controle do peso é imperativo para evitar associação de morbidades como síndrome metabólica, bem como o acompanhamento endocrinológico.<sup>11,12</sup> Deve-se avaliar sinais e sintomas de *diabetes mellitus*, função

tireoidiana, perfil lipídico e desenvolvimento de características sexuais secundárias.<sup>11,12</sup>

A depender de outras manifestações fenotípicas, como anomalias dentárias ou cardiológicas, deve-se fazer o encaminhamento especializado.<sup>2,12</sup>

### **Aconselhamento genético**

O aconselhamento genético é imprescindível para pacientes e seus familiares, devido a herança autossômica recessiva da doença.<sup>7</sup> Sabe-se que irmãos de uma criança afetada com a SBB apresentam o risco de 25% de serem afetadas, 50% de ser portador assintomático e 25% de não ser afetado ou portador da SBB.<sup>2</sup> Embora a maioria dos pacientes seja infértil, há relatos de pacientes do sexo feminino que procriaram, logo, as orientações de planejamento familiar são mandatórias.<sup>2,7</sup>

### **Conclusão**

Verifica-se que a síndrome de Bardet-Biedl apresenta um acometimento multissistêmico, com variabilidade de manifestações clínicas, sendo de difícil diagnóstico. Dessa forma, faz-se necessária a elucidação de seus aspectos genéticos e clínicos, visando ampliar o conhecimento acerca desta enfermidade, garantir o diagnóstico precoce e intervenção efetiva nos primeiros anos de vida.

Considerando-se que as complicações oftalmológicas e renais são as principais

relacionadas ao prognóstico da doença e determinantes da qualidade de vida do paciente, destaca-se a importância do acompanhamento pediátrico mensal no primeiro ano de vida, a fim de avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor e orientar a avaliação especializada do paciente.

### Referências

1. Bardel-Biedl syndrome 1; BBS1. OMIM ID: 209900 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 1966 [Acesso em 30/11/2015]. Disponível em: <http://omim.org/entry/209900>.
2. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur Jour Human Genet.* 2012; 21:8-13.
3. Ghosh TN, De S, Pati S, Kumar P, Chaki B. Bardet Biedl Syndrome. *J Nepal Paediatr Soc.* 2013;33(2):129-31.
4. Laurence JZ, Moon RC. Four cases of retinitis pigmentosa occurring in the same family and accompanied by general imperfection of development. *Ophthalmic Rev* 1866; 2:32-41.
5. Bardet G. Sur un syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et rétinite pigmentaire (contribution à l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire). [Thèse]. Paris, 1920. p.107.
6. Biedl A. Ein geschwisterpaar mit adiposo-genitaler dystrophie. *Dtsch Med Wschr* 1922; 48:1630.
7. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl Syndrome. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993 [acesso em 30/11/2015]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363>
8. Abu-Safieh L, Al-Anazi S, Al-Abdi L, Hashem M, Alkuraya H, Alamr M et al. In search of triallelism in Bardet Biedl syndrome. *Europ. J. Hum. Genet.* 2012;20: 420-27.
9. Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. *Prog Retin Eye Res.* 2011; 30(4): 258-74.
10. Christopher KJ, Wang B, Kong Y, Weatherbee SD. Forward genetics uncovers transmembrane protein 107 as a novel factor required for ciliogenesis and Sonic hedgehog signaling. *Dev Biol.* 2012;368(2): 382-92.
11. Novas R, Cardenas-Rodriguez M, Irigoín F, Badano JL. Bardet-Biedl syndrome: Is it only cilia dysfunction? *FEBS letters.* 2015; 589 (22): 3479-91.
12. Shoemark A, Dixon M, Beales P, Hogg CL. Bardet Biedl syndrome: motile ciliary phenotype. *Chest.* 2015; 147(3):764-70.
13. Putoux A, Bitach-Attie T, Martinovic J, Gubler MC. Phenotypic variability of Bardet Biedl syndrome: focusing on the kidney. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(1): 7-15.
14. Ferreira CO, Logar AG, Parisi AG, Takahashi K, Straioto FG. General and

stomatologic aspects of bardet-biedl syndrome. *J Craniofac Surg.* 2014; 25(6):575-8.

15. Chatterjee SS, Guha P, Talukdar A, Gargi Dasgupta. Autism: a rare presentation of Bardet-Biedl syndrome. *BMJ Case Rep.* Published online. doi:10.1136/bcr-2014-203882.

16. Santos PR, Monteiro DLS, Paula PHA, Neto VLM. Report of four cases of Bardet-Biedl syndrome. *J Bras Nefrol.* 2014; 36(2):250-53.

17. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999;36:437-446.

18. Bahmad F, Costac CS, Teixeira MS, Barros Filho JD, Viana LM, Marshall J. Familial Alström syndrome: a rare cause of bilateral progressive hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(2):99-104.

19. McKusick VA. Biemond syndrome II. OMIM ID: 210350 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 1966- [Acesso em 30/11/2015]. Disponível em: <http://omim.org/entry/210350#Biemond1934>

20. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol* 2013; 12: 894-905.

21. Juric-Sekhar G, Adkins J, Doherty D. Joubert syndrome: brain and spinal cord malformations in genotyped cases and implications for neurodevelopmental functions of primary cilia. *Act Neuropathol.* 2012; 123(5): 695-709.

22. Ronquillo CC, Bernstein PS, Baehr W. Senior-Løken syndrome: a syndromic form of retinal dystrophy associated with nephronophthisis, *Vision Res.* 2012; 75:88-97.

23. Ellingford JM, Sergouniotis PI, Lennon R, Bhaskar S, Williams SG, Hillman KA et al. Pinpointing clinical diagnosis through whole exome sequencing to direct patient care: a case of Senior-Loken syndrome. *Lancet.* 2015; 385 (9980): 1916.

24. Chetta M, Bukvic N, Bafunno V, Sarno M, Magaldi R, Grilli G. McKusick-Kaufman or Bardet-Biedl syndrome? A new borderline case in an Italian nonconsanguineous healthy family. *Indian J Hum Genet.* 2011;17(2):94-96.