

Síndrome de Bardet-Biedl: série de caso e revisão da literatura

Bardet- Biedl Syndrome: case series and literature revision

Nathalia Bufolin Toledo¹, Juliana Borges Risolia Maimone¹, Alléxya Affonso Antunes Marcos¹, Eduardo Henrique Morizot Leite^{1,2}, Abelardo de Souza Couto Junior^{1,3}

RESUMO

A Síndrome de Bardet-Biedl é uma desordem autossômica recessiva rara, com heterogeneidade clínica e genética. As principais características são retinopatia pigmentar, obesidade, polidactilia, dificuldades de aprendizado, diversos graus de deficiência intelectual, anomalias renais e hipogonadismo. O objetivo desse trabalho é relatar dois casos de síndrome de Bardet-Biedl em pacientes diagnosticados no Instituto Benjamin Constant e fazer uma revisão literária da síndrome. Revisão de prontuário e pesquisa bibliográfica nas bases de dados do PubMed, SciELO, MEDLINE e LILACS. Atualmente não há tratamento para a Síndrome de Bardet-Biedl, mas o diagnóstico precoce é importante para orientar a gestão da criança através de uma avaliação regular da pressão arterial, peso, estudos de imagiologia renais, exames oftalmológicos e apoio psicológico.

Descritores: Retinite pigmentosa; Aconselhamento genético; Baixa visão; Retina; Relatos de casos

ABSTRACT

The Bardet-Biedl Syndrome is a rare autosomal recessive disorder with clinical and genetic heterogeneity. Its main characteristics are pigmentary retinopathy, obesity, polydactyly, learning disabilities, various degrees of intellectual disability, renal anomalies and hypogonadism. The objective of this study is to report two cases of the Bardet-Biedl syndrome in patients diagnosed at the Benjamin Constant Institute and to perform a literary review of the syndrome. Review of medical records and bibliographic research were made from the PubMed, SciELO, MEDLINE and LILACS databases. Currently, treatment for the Bardet-Biedl Syndrome does not exist, but early diagnosis is important to guide the child through a regular assessment of blood pressure, weight, renal imaging studies, eye exams and psychological support.

Keywords: Pigmentary retinopathy; Genetic counseling; Low vision; Retina; Case reports

¹ Instituto Benjamin Constant, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Policlínica de Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Faculdade de Medicina de Valença, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 17/12/2017 - Aceito para publicação em 22/02/2018.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Bardet-Biedl (SBB) é uma rara doença autossômica recessiva. Essa síndrome foi descrita pela primeira vez por Laurence-Moon em 1866 e casos adicionais foram descritos por Bardet e Biedl entre 1920 e 1922. As principais características são: a retinose pigmentar, obesidade, polidactilia, dificuldades de aprendizagem, hipogonadismo e anomalias renais. É uma situação clínica muito pouco frequente, acometendo principalmente as populações árabes, nas quais os casamentos interfamiliares são comuns e afetam igualmente ambos os sexos.^(1,2) A etiologia é incerta e com apenas poucos casos descritos na literatura.⁽²⁾

O objetivo desse trabalho é relatar dois casos de SBB em pacientes diagnosticados no Instituto Benjamin Constant e realizar revisão literária da síndrome.

O relato foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Valença, Estado do Rio de Janeiro.

RELATO DE CASO

Caso 1

Paciente, T.R.G, 16 anos, sexo feminino, branca, natural e procedente do Rio de Janeiro, procurou o ambulatório do IBC para avaliação oftalmológica. Relata apresentar baixa acuidade visual em ambos os olhos, observada primeiramente pelo pediatra aos 3 anos de idade. Nesta época lhe foram prescritos óculos, entretanto a perda da visão foi progressiva. A maior dificuldade visual apresentada pela paciente era principalmente durante a noite, caracterizando nictalopia. Na história patológica pregressa e na história familiar não apresentavam doenças sistêmicas ou oculares. Na história obstétrica a gestação foi a termo com o parto normal sem intercorrências. Ao exame físico a paciente apresentava pressão arterial normal, obesidade (Figura 1) e cicatrizes de correção da hexadactilia de mãos e pés (Figura 2). Na realização do exame oftalmológico, a acuidade visual com correção era menor do que 20/200 em AO utilizando a tabela de Snellen. Biomicroscopia Tonometria de Goldman sem alterações. A fundoscopia de AO disco óptico pálido, estreitamento e diminuição do calibre arteriolar, diminuição do brilho macular e atrofia importante do EPR. (Figura 3). O CVM e o CVC eram menor do que 10 graus (tubular) em AO (Figura 4). O OCT da mácula revelou a presença de atrofia da camada de fotorreceptores retinianos sub-foveais em AO. O ERG demonstrava ausência de registro de atividade bilateral. O EEG mostrava sinais de atividade paroxística de projeção em áreas posteriores, bilaterais, sem especificidade. O teste de cores também se encontrava alterado. A angiografia de ambos os olhos demonstrava um padrão de hiperfluorescência em janela difusa e de forma focal na região perifoveal. A autofluorescência demonstrava área hipoautofluorescente em região macular.

Caso 2

Paciente L.O.S, 21 anos, sexo feminino, parda, natural do Rio de Janeiro. Procurou atendimento ambulatorial no serviço de oftalmologia do Instituto Benjamin Constant com queixa de baixa acuidade visual progressiva desde a infância. A acompanhante refere também piora da acuidade visual a noite e baixo desempenho escolar. A história pregressa não apresentou doenças sistêmicas oculares ou uso de medicação regular. História obstétrica com diagnóstico materno de rubéola com acompanhamento periódico. Gestação a termo e sem intercorrências. Na história familiar apresentava dois tios

diagnosticados com glaucoma de ângulo aberto e não havia histórico de consanguinidade. À inspeção a paciente apresentava obesidade central (Figura 1), hipertelorismo, exotropia bilateral, discreta dificuldade de deambulação e polidactilia nas mãos e nos pés (Figura 5). A melhor acuidade visual corrigida era de 20/100 no olho direito e 20/160 no olho esquerdo. À ectoscopia apresentava discreta exotropia bilateral não alternante, fenda palpebral estreita, motilidade extrínseca ocular preservada, e reflexos pupilares diretos e indiretos normais bilateralmente.

Biomicroscopia Tonometria de Goldman sem alterações. A fundoscopia apresentou disco óptico grande, pálido e com escavação de difícil avaliação, afilamento vascular, lesão macular arredondada de coloração amarelada e retina em aspecto de “sal e pimenta”, com áreas de hipo e hiperpigmentação. (Figura 6) O campo visual computadorizado mostrou-se menor que 10 graus bilateralmente, restando apenas ilha central visual (Figura 4). O eletrorretinograma não evidenciou resposta elétrica retiniana de cones ou bastonetes bilateralmente. Angiofluoresceinografia demonstrou afinamento vascular na fase arterial precoce, padrão de hiperfluorescência difusa em janela e pseudofluorescência em área central macular correspondente a área atrófica cicatricial observada na retinografia. As alterações foram similares em ambos os olhos. Na OCT pode-se observar perda importante na camada de fotorreceptores na fóvea, com desorganização das camadas retinianas e membrana pré-retiniana bilateralmente.



Figura 1: Paciente Caso 1 e Caso 2 demonstrando obesidade central

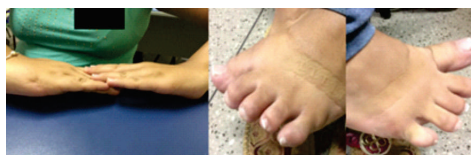


Figura 2: Paciente Caso 1: cicatrizes de correção da hexadactilia de mãos e pés

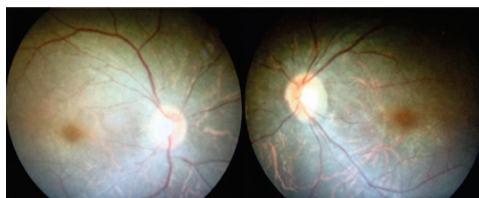


Figura 3: Paciente Caso 1: Retinografia colorida apresentando disco óptico pálido, estreitamento e diminuição do calibre arteriolar, diminuição do brilho macular e atrofia importante do EPR

RESULTADOS

A SBB é considerada uma rara desordem: a prevalência na Tunisia foi estimada de 1:156.000, e a prevalência atual nas

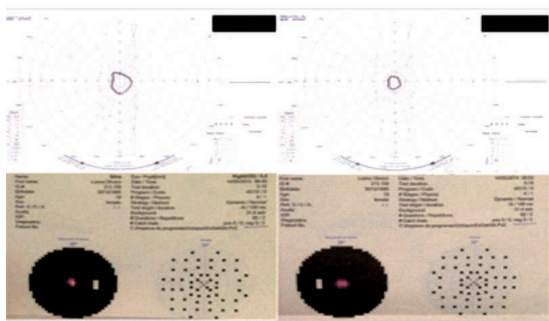


Figura 4: Paciente Caso 1 e 2: O CVM e o CVC eram menor do que 10 graus (tubular) em AO



Figura 5: Paciente Caso 2: hexadactilia de mãos e pés

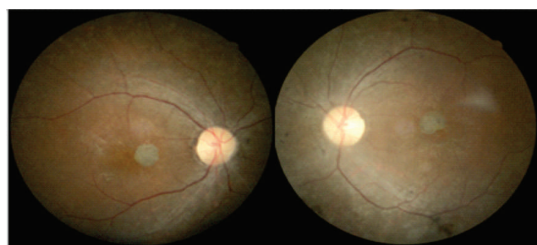


Figura 6: Paciente Caso 2: Retinografia colorida apresentando disco óptico grande, pálido e com escavação de difícil avaliação, afilamento vascular, lesão macular arredondada de coloração amarelada e retina em aspecto de “sal e pimenta”, com áreas de hipo e hiperpigmentação

populações Europeias e América do Norte são de 1:140.000-160.000 nascidos vivos. As populações com um alto nível de consanguinidade ou provenientes de regiões isoladas apresentam maior frequência da síndrome.⁽³⁾ De etiologia desconhecida, a doença apresenta transmissão autossômica recessiva existindo uma taxa de consanguinidade de cerca de 35%.⁽²⁾ Até o momento 18 genes foram descritos (BBS1-18), correspondendo a 70-80% dos casos de SBB.^(4,5) O espectro de mutação BBS é divergente entre as populações. Alguns pacientes necessitam de 3 mutações para manifestarem a doença.

M'hamdi et al. demonstrou que pessoas portadoras de SBB da mesma família, que o indivíduo que apresentava uma mutação heterozigótica adicional (BBS6), teve um início mais precoce da obesidade e retardo mental mais grave do que a irmã, que levava apenas a mutação p.M390R homozigoto (BBS1). Além disso, uma mutação heterozigótica adicional no gene BBS2 está associado a um maior índice de massa corporal e um fenótipo da retina mais grave.⁽³⁾

Para a maioria das mutações identificadas não foi possível estabelecer uma correlação clara entre o genótipo e expressão clínica da SBB. M'hamdi et al. avaliaram o fenótipo ocular de 37 pacientes com SBB e revelou que os pacientes com mutações BBS1 apresentavam um fenótipo mais leve do que os pacientes com mutações em outros genes BBS. A extensa heterogeneidade clínica e genética da SBB gera dificuldades para o diagnóstico molecular e aconselhamento genético. Na última

década, muitas estratégias moleculares têm sido propostas para aumentar a frequência de detecção de mutações. Recentemente, a implementação de sequenciamento de última geração tem acelerado a análise molecular de pacientes com SBB.⁽³⁾

Stigglebout W et al. desenvolveram os critérios para o diagnóstico da SBB: a presença de 4 características principais ou a combinação de 3 características principais mais 2 características secundárias. As características principais são: distrofia retiniana, polidactilia, obesidade, dificuldade de aprendizado, hipogonadismo e anomalias renais. Dentre as características secundárias destacam-se: distúrbio da fala, estrabismo, catarata, astigmatismo, sindactilia, braquidactilia, atraso no desenvolvimento, poliúria, polidipsia, raiz dos dentes pequena, hipodontia, palato alto, hipotrofia do ventrículo esquerdo, diabetes mellitus, doença cardíaca congênita, fibrose hepática, ataxia, má coordenação e desequilíbrio.^(1,2,4)

As pacientes nos casos apresentam quatro características principais (distrofia retiniana, polidactilia, obesidade, dificuldade de aprendizado) e algumas características secundárias (distúrbio da fala, estrabismo, astigmatismo, braquidactilia, atraso no desenvolvimento), confirmando o diagnóstico da síndrome.

O exame fundoscópico mais característico da SBB é uma distrofia retiniana pigmentar atípica, com envolvimento macular precoce. A função dos cones e dos bastonetes são afetadas na SBB.^(2,5) As pacientes apresentavam um exame de fundo de olho compatível uma retinose pigmentar, no entanto, as pacientes não apresentavam as espículas ósseas na periferia, e sim uma distrofia retiniana pigmentar atípica, típica da BBS. Ao contrário da RP típica, a retinopatia da SBB afeta a AV mais precocemente. A acuidade visual, a adaptação ao escuro e o CVC periférico são afetados.

Embora atualmente não há tratamento para a SBB, o diagnóstico precoce é importante para um possível aconselhamento genético e durante o pré-natal, para orientar o acompanhamento da criança através de uma avaliação regular do peso, da pressão arterial, exames oftalmológicos, estudos de imagem renais e apoio psicológico. Recomenda-se que todos os pacientes com diagnóstico de síndrome de SBB sejam acompanhados por uma equipe multidisciplinar. O oftalmologista desempenha um importante papel e o paciente deve realizar consultas periódicas. Até o presente momento, nenhum tratamento tem se mostrado efetivo para a RP, mas esses pacientes podem se beneficiar do uso de auxílios de visão subnormal, melhorando o desempenho dos pacientes em suas atividades da vida diária.

REFERÊNCIAS

1. Lo KT, Remulla J, Santiago AP. Manifestations of Bardet-Biedl syndrome. *Philipp J Ophthalmol.* 2004; 29(2): 94-8.
2. Siopa L, Grego M, Cossa J, Pinguinha A. [Bardet-Biedl syndrome]. *Acta Med Port.* 2002;15(1):51-4. Portuguese.
3. M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of bardet-biedl syndrome. *Mol Syndromol.* 2014;5(2):51-6. Review.
4. Stigglebout W. The Bardet-Biedl syndrome: including Hutchinson-Laurence-Moon syndrome. In: Vinkin PJ, Bruyn GW, editors. *Neuroretinal degenerations: Handbook of clinical neurology.* Amsterdam: North-Holland; 1972. p.380- 412
5. Andrade LJO, Andrade R, França CS, Bittencourt AV. Retinopatia Pigmentar devido à síndrome de Bardet-Biedl: relato de caso e revisão da literatura. *Arq Bras Oftalmol.* 2009; 72(5): 694-6.

Autor correspondente:

Alléxya Affonso Antunes Marcos
Avenida Pasteur, 350 - Urca - Rio de Janeiro.
E-mail: allexya.affonso@gmail.com