

Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Edição V

Capítulo 1

SÍNDROME DE BARDET BIEDL: UM RELATO DE CASO

CAMILA BLANCO FERREIRA JAJAH¹
ANA CLARA RODRIGUES DA CUNHA DE SANT'ANA MORAES VIEIRA¹
GABRIEL CEZAR DE ARAUJO MIGUEL¹
NATÁLIA MARTINS SANTOS¹
FILIPE TEIXEIRA RINCON¹
MARCELA ROMANO DE MENDONÇA RIBEIRO¹
EDUARDO HENRIQUE MENDES REZENDE¹
ANA CARLA ANDRADA CARDOSO¹
PEDRO EDUARDO CIONE CRISTINO DA SILVA FREITAS¹
RODRIGO MACIOCA MORATO²

1. Discente - Residente de Oftalmologia do Instituto de Olhos de Goiânia (IOG).

2. Docente - Médico Oftalmologista Especialista em Retina no IOG e na Fundação Banco de Olhos de Goiás (FUBOG).

Palavras-chave

Síndrome de Bardet Biedl; Oftalmologia; Manifestações Oculares.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Bardet Biedl (SBB) foi descrita pela primeira vez por Bardet em 1920 e depois por Biedl em 1922 (FORSYTH & GUNAY-AYGUN, 1993). É uma condição autosômica recessiva com prevalência de aproximadamente 1 para cada 125 mil pessoas, caracterizada principalmente por distrofia de cones e bastonetes, polidactilia pós-axial, obesidade central, retardo mental, hipogonadismo e disfunção renal (SHRINKHAL *et al.*, 2020). A síndrome de Bardet-Biedl é uma ciliopatia, ou seja, uma doença causada por variantes em genes que codificam proteínas que estão associadas à estrutura e/ou função dos cílios primários, cujos sintomas associados à distrofia retiniana, geralmente, não se evidenciam até a primeira década de vida, por isso o diagnóstico costuma ser tardio (DEITCH *et al.*, 2024).

O envolvimento ocular pode ser a forma inicial e, até mesmo, a única, de manifestação desta síndrome, sendo um importante diagnóstico diferencial de ambliopia em crianças que não apresentam melhora na acuidade visual, apesar da adesão ao tratamento (ARIAS-GARCÍA *et al.*, 2024). A síndrome de Bardet-Biedl é diagnosticada com base em sinais e sintomas clínicos, que podem ser confirmados por testes genéticos (FORSYTH & GUNAY-AYGUN, 1993).

O estudo retrospectivo “*The Clinical and Mutational Spectrum of Bardet-Biedl Syndrome in Saudi Arabia*” investigou as características da retina e os genótipos da SBB em pacientes sauditas atendidos em um centro oftalmológico terciário. 46 pacientes foram classificados como tendo distrofia cone-bastonete, bastonete-cone ou de fotorreceptores generalizados com base no padrão de envolvimento macular. Os resultados mostraram que a nictalopia

e a visão subnormal foram os sintomas mais comuns, com 76% apresentando $AV \leq 20/200$ na última consulta. As características sistêmicas incluíram obesidade 91%, polidactilia 56,5% e comprometimento cognitivo grave 33%. O fenótipo retinal predominante foi a distrofia cone-bastonete 75%, 10% tinham distrofia bastonete-cone e 15% tinham distrofia generalizada de fotorreceptores. Os ERGs eram indetectáveis em 95% dos pacientes. A maioria dos pacientes com SBB apresentava retinopatia avançada e eram legalmente cegos no início da idade adulta, mostrando uma janela terapêutica estreita para estratégias de resgate (MILIBARI *et al.*, 2024).

O objetivo deste estudo foi apresentar o caso de um paciente com diagnóstico de síndrome de Bardet Biedl e revisar aspectos clínico-terapêuticos desta doença.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 29 anos, hipertenso, compareceu ao ambulatório do Instituto de Olhos de Goiânia com queixa de baixa acuidade visual progressiva desde os 5 anos de idade, relatando diagnóstico prévio de SBB. À avaliação inicial, apresentava acuidade visual sem correção de movimento de mãos em olho direito (OD) e conta dedos a 30 cm em olho esquerdo (OE).

À refração cicloplegiada, OD: -7,00 -4,50 x 180° (CD à 1 metro); OE: -6,75 -4,75 x 15° (CD à 1 metro). À biomicroscopia, eram evidentes estruturas anteriores preservadas e câmara anterior ampla. O fundo de olho revelou escavação fisiológica do disco óptico, atrofia macular, vasos retinianos afilados e presença de espículas ósseas em ambos os olhos.

Foram então solicitados exames de tomografia de coerência óptica (OCT), retinografia e angiografia fluoresceínica (AGF). O OCT

(17/06/2024) evidenciou atrofia macular bilateral e a AGF mostrou achados compatíveis com retinose pigmentar. O paciente foi encaminhado ao ambulatório de baixa visão e foram solicitados laudos complementares.

Em retorno, o paciente relatou histórico familiar de consanguinidade (avós paternos) e múltiplas comorbidades, incluindo alteração cardíaca e polineuropatia poliforme. Apresentou laudo genético confirmando mutação heterozigótica no gene *BBS1*. O exame de orbcan evidenciou astigmatismo regular assimétrico bilateral.

DISCUSSÃO

As doenças hereditárias da retina (DHRs) são um grupo clinicamente heterogêneo de distúrbios que causam perda visual devido a desenvolvimento inadequado, função inadequada ou morte prematura dos fotorreceptores da retina. A forma mais comum de DHR é a retinite pigmentosa (RP), também conhecida como distrofia bastonete-cone. Tais doenças podem se manifestar como um fenótipo isolado ou como uma característica clínica de uma síndrome. Na maioria dos casos, a doença está confinada ao olho, no entanto, foram descritas mais de 70 formas de DHRs sindrômicas, nas quais outros órgãos estão envolvidos (DEITCH *et al.*, 2024).

A retinite pigmentosa (RP) é a distrofia retiniana hereditária mais comum, com prevalência global de aproximadamente 1 para 4 mil pessoas. Possui caráter progressivo e é caracterizada pela degeneração de fotorreceptores, apresentando-se como uma distrofia de cone-bastonete. Pacientes com RP sofrem inicialmente de cegueira noturna, já que a RP é o resultado de uma degeneração primária dos bastonetes. À medida que a doença progride, os fotorreceptores tipo cone também degeneram,

acompanhados por sintomas de constrição concêntrica progressiva dos campos visuais, redução da visão das cores e da acuidade visual. A hiperpigmentação da espícula óssea na média periferia da retina é a principal característica da doença. A atenuação dos vasos da retina e palidez cerosa do disco óptico também são típicas. Aproximadamente 20-30% dos pacientes com RP também apresentam manifestações extra-oculares. Há um amplo espectro de síndromes associadas à RP, as quais podem ser categorizadas em ciliopatias, distúrbios não relacionados ao metabolismo mitocondrial, distúrbios mitocondriais e síndromes diversas. Entre as ciliopatias associadas à RP, a síndrome de Usher e a síndrome de Bardet-Biedl são as mais conhecidas (KARUNTU *et al.*, 2024).

Há um critério diagnóstico para SBB: a presença de quatro características primárias ou uma combinação de três características primárias e duas secundárias. As características primárias são distrofia de cone-bastonete, polidactilia, obesidade, dificuldades de aprendizagem, hipogenitalismo em homens e anomalias renais. As características secundárias são distúrbio da fala, catarata, astigmatismo, estrabismo, sindactilia, braquidactilia, atraso no desenvolvimento, poliúria e polidipsia, hipodontia/raízes dentárias pequenas, apinhamento dentário, palato arqueado alto, espasticidade leve, diabetes mellitus, hipertrofia ventricular esquerda/doença cardíaca congênita, fibrose hepática, ataxia, má coordenação e desequilíbrio. Pacientes com SBB podem ter dificuldades de aprendizagem e déficit de memória de curto prazo, mas são dotados de excelente memória de longo prazo (SHRINKHAL *et al.*, 2020).

Complicações metabólicas, incluindo dislipidemia e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), foram relatadas em indivíduos com SBB. A dislipidemia, caracterizada por alterações no perfil lipídico, é um achado comum

e pode contribuir para o aumento do risco de doenças cardiovasculares nos indivíduos afetados (PANDYA & DAIGAVANE, 2024).

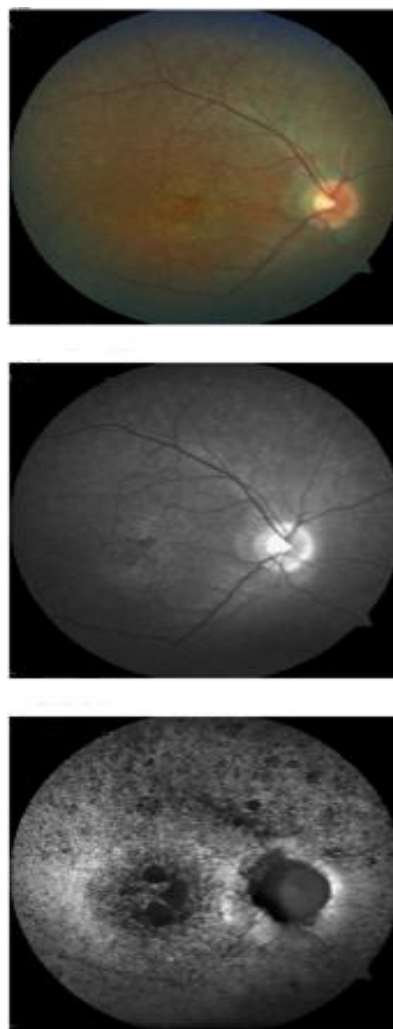
A distrofia retiniana é a característica clínica mais importante da doença. SBB é a RP seno pigmento mais comumente associada. A obesidade, principalmente a troncular, é a segunda principal característica clínica. Anormalidades nos membros são a terceira característica clínica principal, sendo a polidactilia a mais comum. Braquidactilia, e raramente sindactilia, também podem ser encontradas. A sindactilia é menos comumente observada, mas geralmente é parcial e confinada aos pés. Uma minoria de pacientes tem retardo mental. O hipogenitalismo masculino e as malformações genitúrinárias femininas complexas também estão associados. A disfunção renal é uma das principais causas de morbidade e mortalidade (SHRINKHAL *et al.*, 2020).

A síndrome de Laurence-Moon, um subtipo da síndrome de Bardet-Biedl, muito mais rara, consiste em degeneração pigmentar da retina, baixa estatura, hipogonadismo e comprometimento cognitivo, mas sem polidactilia (KARUNTU *et al.*, 2024).

A SBB está principalmente associada a mutações em múltiplos genes envolvidos na função ciliar. Trata-se de uma doença com padrão geneticamente heterogêneo com 6 *loci* mapeados até o momento, sendo o gene mais comum, o BBS1, localizado no cromossomo 11. As proteínas codificadas por esses genes desempenham papéis cruciais na estrutura e função dos cílios primários, nas estruturas celulares implicadas em vários processos de desenvolvimento e nas vias de transdução de sinal. Mutações nesses genes perturbam a função ciliar, levando a diversas manifestações clínicas. A heterogeneidade genética da SBB envolve vários genes conhecidos, incluindo BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7 e BBS9. Esses genes fazem parte

do complexo BBSome, que regula o tráfego e a sinalização ciliar. A expressão fenotípica variada em BBS é atribuída à ampla gama de mutações desses genes e às complexas interações envolvidas na função ciliar (PANDYA & DAIGAVANE, 2024) (**Figura 1.1**).

Figura 1.1 Retinografia de olho direito



Pelo menos 26 genes causadores de SBB foram relatados até o momento. A maioria desses genes pode ser dividida em dois grupos: genes que codificam subunidades de um complexo proteico, o BBSome, que é parte integrante do tráfego ciliar e intracelular. Na retina, o BBSome é necessário para a formação e a manutenção do segmento externo dos fotorreceptores, bem como para a sinaptogênese da retina

e dos genes que codificam proteínas semelhantes a chaperoninas. Até o momento, mais de 90 variantes patogênicas de BBS9 foram relatadas em todo o mundo e as mutações de BBS9 demonstraram ser responsáveis por 4-16% dos casos de SBB em várias populações (DEITCH *et al.*, 2024) (**Figura 1.2**).

Figura 1.2 Retinografia de olho esquerdo



Os casamentos consanguíneos foram identificados como fator de risco para a ocorrência de doenças autossômicas recessivas, incluindo a SBB. O aconselhamento genético é fundamental para educar as famílias sobre os riscos potenciais associados à consanguinidade, discutir

a probabilidade de doenças genéticas e orientá-las (PANDYA & DAIGAVANE, 2024).

Vale ressaltar que a SBB é uma doença crônica sem cura específica. Os pais necessitam de aconselhamento adequado em relação às complicações sistêmicas da síndrome com risco de vida. A vitamina A pode ser administrada para melhorar o sintoma de nictalopia. A fonoaudiologia e a reabilitação adequada podem ser necessárias para algumas crianças. O pediatra deve estar envolvido no cuidado geral do paciente e encaminhá-lo para subespecialidades apropriadas quando necessário (SHRINKHAL *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A raridade da SBB, bem como o seu curso lentamente progressivo, representa um desafio significativo para o diagnóstico precoce. A detecção tardia pode resultar em maior taxa de morbidade e mortalidade. A detecção precoce é fundamental para interromper a progressão da insuficiência renal, uma vez que é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com SBB. Esta condição apresenta manifestações oculares e sistêmicas, necessitando de abordagem multidisciplinar no tratamento. O início precoce e a gravidade da degeneração da retina contribuem significativamente para a morbidade associada à síndrome.

Este caso evidencia a importância do reconhecimento precoce das manifestações oculares, sobretudo em pacientes com histórico de consanguinidade. O diagnóstico precoce e a confirmação genética são essenciais para o encaminhamento adequado e a prevenção de complicações sistêmicas. O acompanhamento multidisciplinar e o suporte familiar são fundamentais para garantir qualidade de vida aos pacientes afetados.

O reconhecimento precoce das manifestações clínicas, a orientação acerca do diagnóstico e um acompanhamento adequado do paciente acometido por esta síndrome minimizam

complicações e melhoram a qualidade de vida (**Figuras 1.3 e 1.4**).

Figura 1.3 Exame de tomografia de coerência óptica do olho direito (OCT) (HD OD)

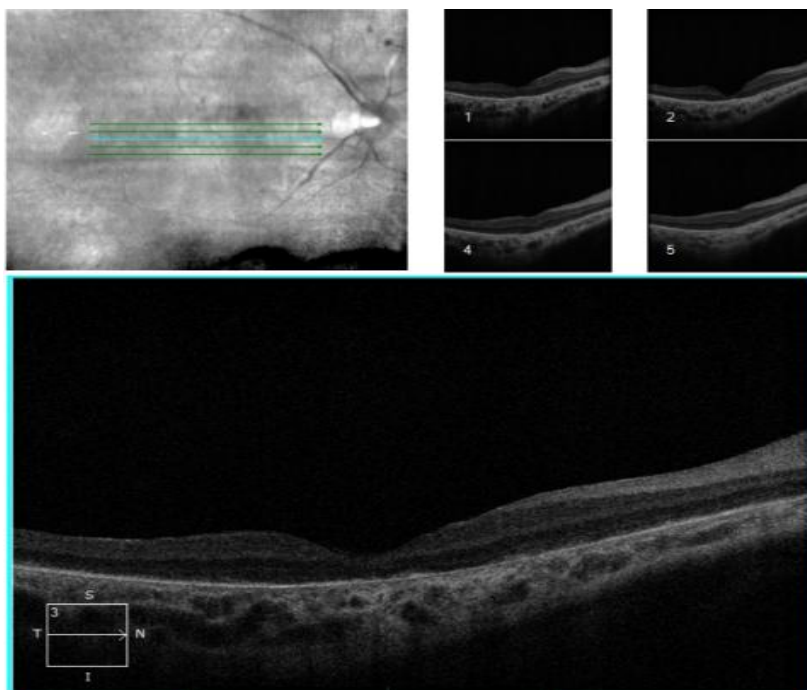
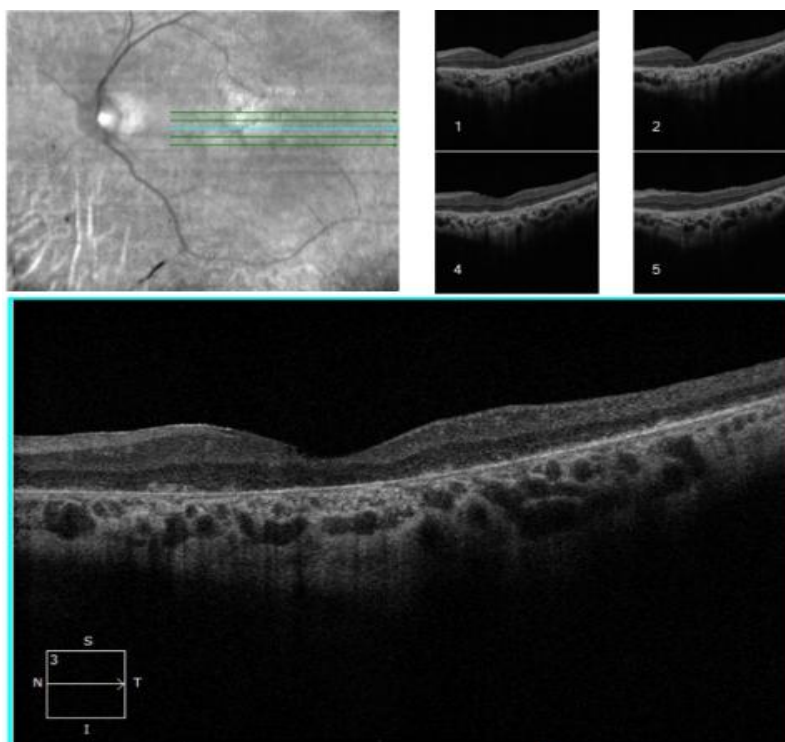


Figura 1.4 Exame de tomografia de coerência óptica do olho esquerdo (OCT) (HD OE)



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARIAS-GARCÍA, E. *et al.* Ocular impairment as the first and only manifestation of Bardet-Biedl syndrome: A case report. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, v. 99, p. 205, 2024. doi: 10.1016/j.of tale.2024.02.003.
- DEITCH, I. *et al.* Autosomal recessive rod-cone dystrophy with mild extra-ocular manifestations due to a splice-affecting variant in BBS9. *Current Issues in Molecular Biology*, v. 46, p. 2566, 2024. doi: 10.3390/cimb46030163.
- ELAWAD, O.A.M.A. *et al.* Bardet-Biedl syndrome: a case series. *Journal of Medical Case Reports*, v. 16, p. 169, 2022. doi: 10.1186/s13256-022-03396-6.
- FORSYTH, R.L. & GUNAY-AYGUN, M. Bardet-Biedl syndrome overview. In: ADAM, M.P. *et al.*, editors. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, Seattle, 1993.
- KARUNTU, J.S. *et al.* Syndromic retinitis pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 107, 2024. doi: 10.1016/j.preteyeres.2024.101324.
- MILIBARI, D. *et al.* The clinical and mutational spectrum of Bardet-Biedl syndrome in Saudi Arabia. *Genes*, v. 15, p. 762, 2024. doi: 10.3390/genes15060762.
- SHRINKHAL *et al.* A rare case of Bardet-Biedl syndrome. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, v. 10, p. 138, 2020. doi: 10.4103/tjo.tjo_62_19.
- PANDYA, M. & DAIGAVANE, S. A rare presentation of Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: atypical retinitis punctata albescens and non-alcoholic fatty liver disease. *Cureus*, v. 16, e54064, 2024. doi: 10.7759/cureus.54064.