

Síndrome de Bardet-Biedl

Bardet-Biedl Syndrome

Adonis Márquez Falcón^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3488-0061>

Lidaisy Cabanes Goy¹ <https://orcid.org/0000-0001-7675-152X>

¹Hospital Arnaldo Milián Castro, Departamento de Retina. Santa Clara, Villa Clara.

*Autor para la correspondencia: adonismf@infomed.sld.cu

RESUMEN

El *síndrome de Bardet-Biedl* es una rara enfermedad multisistémica con un patrón de herencia autosómico recesivo, causada por mutaciones en los genes que codifican a las proteínas de las células del cilio. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se necesitan de cuatro rasgos mayores o de tres mayores y dos menores para realizarlo. Al síndrome de Bardet-Biedl lo distingue la presencia de distrofia retinal, polidactilia, obesidad, malformaciones renales, retardo o dificultad en el aprendizaje y alteraciones genitourinarias. La distrofia retinal es su rasgo mayor más consistente, presentándose como una distrofia bastón-cono del tipo retinosis pigmentaria atípica con rápida progresión y cambios pigmentarios mínimos en los estadios iniciales. El manejo debe tener un enfoque multidisciplinario y los pacientes deben ser incluidos en programas educativos para personas con discapacidad visual. Para la actualización del conocimiento sobre el síndrome de Bardet-Biedl se realizó una revisión de las publicaciones más relevantes relacionadas con el tema durante los últimos años, con el objetivo de profundizar y mejorar el entendimiento sobre síndrome de Bardet-Biedl.

Palabras clave: síndrome de Bardet-Biedl; distrofia retinal; genética.

ABSTRACT

Bardet-Biedl syndrome is a rare multisystem disease with an autosomal recessive pattern of inheritance caused by mutations in the genes encoding cell cilia proteins. The diagnosis is primarily clinical, requiring four major features or three major and two minor features to make the diagnosis. Bardet-Biedl syndrome is distinguished by the presence of retinal dystrophy, polydactyly, obesity, renal malformations, learning delay or impairment and genitourinary disorders. Retinal dystrophy is its most consistent major feature, presenting itself as a cone dystrophy of the atypical retinitis pigmentosa type with rapid progression and minimal pigmentary changes in the early stages. The management should have a multidisciplinary approach and patients should be included in educational programs for the visually impaired. In order to update the knowledge about Bardet-Biedl syndrome, a review was carried out of the most relevant publications related to the subject during the last years, with the aim of deepening and improving the understanding of Bardet-Biedl syndrome.

Keywords: Bardet-Biedl syndrome; retinal dystrophy; genetics.

Recibido: 08/02/2023

Aprobado: 01/08/2023

Introducción

El *síndrome de Bardet-Biedl* (SBB) es una rara enfermedad multisistémica con un patrón de herencia autosómico recesivo, causada por mutaciones en los genes que codifican a las proteínas de las células del cilio/complejo del cuerpo basal. Se caracteriza por una heterogeneidad genética importante con hasta 24 genes involucrados.^(1,2)

Las manifestaciones fenotípicas del síndrome también son variadas y comienzan a expresarse progresivamente en la primera y segunda década de la vida. El diagnóstico suele realizarse en la niñez, aunque algunos casos se diagnostican en la adolescencia o en etapas más tardías de la vida de forma retrospectiva.⁽¹⁾

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se necesitan de cuatro rasgos mayores o de tres mayores y dos menores para realizarlo.⁽²⁾

La prevalencia del síndrome es especialmente alta en las poblaciones consanguíneas. En la población general se estima una prevalencia de 0,7/100 000 personas aunque su incidencia es variada según poblaciones estudiadas: 1/160 000 en Norteamérica y Europa, 1/17 000 en Kuwait y en poblaciones Beduinas, 1/62 000 en Puerto Rico y 1/3700 en las Islas Faroe.^(2,3)

La principal manifestación oftalmológica del síndrome es la presencia de una retinopatía pigmentaria o distrofia retinal con variables hallazgos clínicos, cuyos síntomas principales son la disminución de la visión y la ceguera nocturna.⁽⁴⁾

En no pocas ocasiones, los pacientes o su familia refieren como primera preocupación estos síntomas visuales y buscan ayuda especializada. Ante la presencia de una distrofia retinal, asociada a otras manifestaciones multisistémicas, debemos tener en mente que el diagnóstico oftalmológico puede no constituir un hecho aislado y poner en perspectiva la necesidad de realizar otras investigaciones, las cuales permitan llegar a un diagnóstico integral y oportuno. Por lo cual, se decidió realizar una revisión detallada y actualizada de la literatura, así como de presentaciones de casos publicados recientemente, con el objetivo de profundizar y mejorar el entendimiento sobre el síndrome de Bardet-Biedl.

Métodos

Para la actualización del conocimiento sobre el síndrome de Bardet-Biedl se realizó una revisión de las publicaciones más actuales relacionadas con el tema durante los últimos años. La búsqueda y la localización de la información se apoyó en la elección de palabras clave/descriptores que configuraron el perfil de búsqueda y se utilizó el MeSH Database de PubMed. Se realizó una revisión en Google Académico y otros megabuscadore de revisión sistemática mediante TripDatabase y Cochrane. Se utilizaron los siguientes descriptores: síndrome de Bardet-Biedl, distrofia retinal, genética, manifestaciones clínicas, ciliopatías.

Se identificaron 27 artículos (presentaciones de casos) entre los años 2018 y 2022, en los que se documentaron 31 pacientes con diagnóstico de síndrome de Bardet-

Biedl. Se agregó a la revisión un caso diagnosticado por los autores de este artículo en consulta de retina del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, para un total de 32 pacientes.

Síndrome de Bardet-Biedl: una actualización desde la perspectiva oftalmológica

El síndrome de Bardet–Biedl cae en el espectro de los desórdenes generados por las ciliopatías, donde la función de varios órganos estrechamente vinculados a las células del cilio se encuentra afectada, lo cual genera una amplia gama de manifestaciones clínicas. En este amplio espectro suele existir un traslapeo clínico importante lo cual dificulta el diagnóstico en ciertas ocasiones.^(1,5)

Al síndrome de Bardet-Biedl lo distingue la presencia de distrofia retinal, polidactilia, obesidad, malformaciones renales, retardo o dificultad en el aprendizaje y alteraciones genitourinarias. Un aspecto importante a tener en cuenta es que la manifestación incompleta de estos rasgos cardinales no es para nada excepcional. Otros rasgos considerados menores suelen ser importantes en la comprensión de la enfermedad. El diagnóstico se fundamenta en bases clínicas (tabla 1) y puede ser confirmado por estudio genético.^(1,4,5)

Tabla 1 - Criterios diagnósticos del síndrome de Bardet-Biedl

| Criterios para el diagnóstico | Rasgos mayores | Rasgos menores |
|--------------------------------------|--|--|
| –4 mayores –3 mayores y 2 menores | Obesidad central Distrofia retinal Polidactilia Alteraciones genitourinarias/hipogonadismo Malformaciones renales Retardo en el aprendizaje | Retardo/ desórdenes del lenguaje Retardo en el desarrollo Estrabismo/catarata Braquidactilia/sindactilia Desórdenes de conducta Diabetes mellitus Anomalías cardiovasculares congénitas Dismorfia craneofacial Anosmia/hiposmia Ataxia/pobre coordinación Anomalías dentales |

Según el análisis de los casos publicados en los últimos 5 años, la distrofia retinal, la polidactilia y la obesidad central son los criterios más consistentes y se presentan en el 90,6 %, el 87,5 % y en el 84,4 %, respectivamente (tabla 2).

Tabla 2 - Estudios con reportes de criterios mayores en pacientes con síndrome de Bardet-Biedl

| Referencia | Autor | Título | Año |
|------------|-----------------------------------|--|------|
| (6) | Focşa IO, <i>et al.</i> | A case of Bardet-Biedl syndrome caused by a recurrent variant in BBS12: A case report. | 2021 |
| (7) | Alhamoud M, <i>et al.</i> | Bardet-Biedl Syndrome: A Rare Case From Ophthalmology Perspective. | 2022 |
| (8) | Khan BA, <i>et al.</i> | Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Case Report. | 2019 |
| (9) | Kumar A, <i>et al.</i> | Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Rare Case With a Literature Review. | 2020 |
| (10) | Tsegaw A, <i>et al.</i> | Bardet-Biedl Syndrome in an Ethiopian. | 2021 |
| (11) | Shrinkhal, <i>et al.</i> | A rare case of Bardet-Biedl syndrome. | 2019 |
| (12) | Guardiola GA, <i>et al.</i> | A Genotype-Phenotype Analysis of the Bardet-Biedl Syndrome in Puerto Rico. | 2021 |
| (13) | Tattoli F, <i>et al.</i> | Bardet-Biedl syndrome and Kidney failure: a case report. | 2018 |
| (14) | Kleinendorst L, <i>et al.</i> | Second case of Bardet-Biedl syndrome caused by biallelic variants in IFT74. | 2020 |
| (15) | Yalcin ED, <i>et al.</i> | Oral and dental findings in Bardet-Biedl syndrome: A case report. | 2019 |
| (16) | Mizumoto K, <i>et al.</i> | A Japanese boy with Bardet-Biedl syndrome caused by a novel homozygous variant in the ARL6 gene who was initially diagnosed with retinitis punctataalbescens: A case report. | 2022 |
| (17) | Detty SQ, <i>et al.</i> | Brachyonychia in a patient with Bardet-Biedl syndrome: Case report and review of this rare syndrome. | 2019 |
| (18) | Sloboda N, <i>et al.</i> | Atypical phenotype of a patient with Bardet-Biedl syndrome type 4. | 2022 |
| (19) | Ganawa S, <i>et al.</i> | Weight loss with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Bardet-Biedl syndrome. | 2022 |
| (20) | Mishima K, <i>et al.</i> | Legg-Calvé-Perthes disease in a patient with Bardet-Biedl syndrome: A case report of a novel MKKS/BBS6 mutation. | 2020 |
| (21) | Thadchanamoorthy V, <i>et al.</i> | Primary Hypertension as the Presenting Feature of Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Report of Two Children. | 2021 |
| (22) | Shao Y, <i>et al.</i> | Two novel variants in a Bardet-Biedl syndrome type 5 patient with severe renal phenotype. | 2022 |
| (23) | Suárez-González J, <i>et al.</i> | Novel biallelic variant in BBS9 causative of Bardet-Biedl syndrome: expanding the spectrum of disease-causing genetic alterations. | 2021 |
| (24) | Katagiri S, <i>et al.</i> | Novel biallelic splice-site BBS1 variants in Bardet-Biedl syndrome: a case report of the first Japanese patient. | 2020 |
| (25) | Muns SM, <i>et al.</i> | Clinical characteristics and ultra-widefield fundus image analysis of two siblings with Bardet-Biedl syndrome type 1 p.Met390Arg variant. | 2020 |
| (26) | Reiner J, <i>et al.</i> | Cytogenomic identification and long-read single molecule real-time (SMRT) sequencing of a Bardet-Biedl Syndrome 9 (BBS9) deletion. | 2018 |

| | | | |
|------|---------------------------------|---|------|
| (27) | Michelen-Gómez E, <i>et al.</i> | Compound Heterozygous Mutations in the BBS-1 Gene and its Clinical Presentation: A Case Report. | 2021 |
| (28) | Guardiola G, <i>et al.</i> | Retinitis Pigmentosa and Polydactyly in a Patient with a Heterozygous Mutation on the BBS1 Gene. | 2021 |
| (29) | Tang VD, <i>et al.</i> | Retinal dystrophies: A look beyond the eyes. | 2022 |
| (30) | Cruz Abascal RE, <i>et al.</i> | Síndrome de Bardet-Biedl, controversias diagnósticas desde la perspectiva nefrológica. Presentación de un paciente. | 2021 |
| (31) | Grimberg N, <i>et al.</i> | Síndrome de Bardet Biedl: a propósito de un caso. | 2022 |

Los primeros síntomas y signos de la enfermedad comienzan a desarrollarse desde la infancia temprana y van surgiendo progresivamente, lo cual complejiza el diagnóstico precoz.^(1,6) La edad media al diagnóstico es de 17,6 años \pm 13,9 (desviación estándar) un poco mayor con respecto a lo expresado en la literatura; con un rango entre los 1 a 50 años.⁽⁵⁻³¹⁾ Esto puede explicarse porque en no pocos casos^(5,19,22,25,27-30) el diagnóstico definitivo se realiza de forma retrospectiva una vez que se van relacionando las evidencias clínicas.

Entendemos que es sumamente importante para el clínico oftalmólogo comprender la importancia de valorar a un paciente de forma integral. Alteraciones retinianas, por nombrarlas de alguna manera, no tan frecuentes, en pacientes con otras manifestaciones multisistémicas, no deben ser consideradas como un hecho aislado, se debe tener la suspicacia para relacionar cada evidencia clínica y entonces establecer diagnósticos certeros y precoces, lo cual resultaría en un beneficio incuestionable.

Se ha reportado además el diagnóstico prenatal sustentado en hallazgos ultrasonográficos del abdomen fetal y en análisis genético mediante el estudio de la sangre fetal a través del cordón umbilical.⁽³²⁾ Aunque no es regla, pues se necesita de una tecnología avanzada que no está siempre disponible, cobra importancia porque permitiría ofrecer un diagnóstico certero para un feto con alteraciones multisistémicas, así como un consejo genético acertado para los padres y su familia.

El síndrome Bardet-Biedl tiene un patrón de herencia autosómico recesivo caracterizado por una heterogeneidad genética con entre 24 y 26 genes identificados. Esto trae como consecuencia una expresividad inconstante con una amplia gama de variabilidad clínica. Todas las proteínas BBS puestas en código están involucradas en la biogénesis y en la función ciliar.^(1,6,10) Además del

compuesto homocigótico, puede mostrar un compuesto heterocigótico en el que existen alelos mutantes diferentes dentro de un mismo gen.⁽²⁸⁾ Se ha sugerido que los pacientes afectados pueden tener un modelo de herencia trialélica.⁽²⁵⁾ Se reporta antecedentes de consanguinidad hasta en el 34,4% de los casos.^(5,7-9,13,15,18,21,23,24) En este punto, el consejo genético a la familia cobra un valor especial, permite ofrecer información acerca del riesgo de desarrollar la enfermedad y concientiza que evitando la consanguinidad se puede reducir su predominio.

Sin embargo, el estudio genético es complejo y costoso, se necesita de tecnología avanzada la cual no está siempre disponible principalmente en los países en vía de desarrollo. En los últimos cinco años se realizó la confirmación genética en el 53,1% de los casos, donde se identificaron mutaciones hasta en 11 proteínas genéticas distintas (IFT74, BBS1, BBS2, ARL6/BBS3, BBS4, BBS5, MMKS/BBS6, BBS7, BBS9, BBS10, BBS12); BBS1 y BBS9 las más frecuentes con un 29,4 % y 17,6 %, respectivamente.^(6,7,14,16,18-20,22-29)

Recientemente, el síndrome de Bardet-Biedl se ha reportado hasta en 17 países, el 43,6 % de los casos en países asiáticos, donde los matrimonios consanguíneos son frecuentes. En el área del Caribe se ha reportado en Puerto Rico, Guyana y en Cuba.⁽¹⁻³¹⁾

El síndrome de Bardet-Biedl se caracteriza por la presencia de una retinopatía pigmentaria, una distrofia bastón-cono del tipo retinosis pigmentaria (RP), aunque difiere de la forma típica, pues progresa rápidamente y los cambios pigmentarios no se hacen evidentes hasta que avanza la enfermedad. Ocurre un daño primario con pérdida de bastones seguido de daño/pérdida de conos. Los primeros síntomas aparecen en la primera década de la vida, el primero generalmente es la nictalopía, seguido de la fotofobia. La visión central comienza a decrecer desde estadios iniciales/intermedios de la enfermedad. Usualmente el fondo de ojo muestra una degeneración tapeto retinal con aspecto de "sal y pimienta" y cambios pigmentarios mínimos en estadios iniciales, con 2 patrones distintos: pigmentación perivascular con formación de espículas óseas, y un modelo de acumulo de pigmento formando grupos.^(1,4,5,7,10,16)

Estas alteraciones pigmentarias se hacen más evidentes con la progresión de la enfermedad. Las alteraciones maculares no son infrecuentes y suelen aparecer en

estadios tempranos con atrofia del epitelio pigmentario de la retina, de la coriocapilar y formación de membrana epirretinal. Puede observarse además un disco con “palidez cerosa” y estrechamiento arterial generalizado. Progresivamente van surgiendo la pérdida del campo visual periférico y el daño en la visión de colores. Otros fenotipos de retinopatía pigmentaria pueden acompañar al síndrome: distrofia cono-bastón y distrofia coroidea. También se ha descrito la presencia de otras manifestaciones oftalmológicas: catarata subscapular posterior, nistagmos, estrabismo y defectos refractivos.^(1,4,5,7,10,16)

Entendemos que, para lograr una correcta evaluación inicial, es necesario crear un plan el cual nos permita conocer cada detalle y establecer las pautas para un posterior seguimiento. Es recomendable un examen físico que incluya: agudeza visual mejor corregida, visión de colores, test de sensibilidad al contraste y adaptación a la oscuridad, biomicroscopía del segmento anterior y oftalmoscopia binocular indirecta con depresión escleral. Los estudios electrofisiológicos, principalmente el electroretinograma (ERG), perimetría, retinografía a color y tomografía de coherencia óptica (OCT) deben ser incluidos en la evaluación base. El ERG es especialmente útil pues permite resaltar cambios tempranos incluso antes del desarrollo de las alteraciones en el fondo de ojo. La perimetría para documentar las alteraciones campimétricas. La retinografía a color es importante para conservar imágenes que puedan ser comparadas en el tiempo y la OCT para evaluar el estado de la mácula, principalmente de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario de la retina.^(1,4)

Pero ¿qué dice la evidencia científica con respecto al componente oftalmológico del síndrome de Bardet-Biedl según los casos publicados en los últimos cinco años? La distrofia retinal es el rasgo mayor más consistente, presente en el 90,6 % de los casos.⁽⁵⁻³¹⁾ En el 50 % de los pacientes, la primera preocupación de estos y sus familiares son los síntomas visuales y por ende, la primera causa de consulta médica, erigiéndose como una ventana al diagnóstico clínico de la enfermedad.⁽⁵⁻³¹⁾ El 70,3 % de los pacientes desarrolla una distrofia bastón-cono con algunas variantes (RP 48,1 %; RP *sine* pigmento 3,7 %; RP poco pigmentada 14,8 % y retinitis punctata albescens 3,7 %). Mientras el resto de los pacientes (29,6 %) desarrolla una distrofia del tipo cono bastón.^(5-14,16,17,20,22-25,27-30)

Existe un dato importante que se debe tener en mente. No pocos pacientes con el síndrome de Bardet-Biedl presentan retardo en el aprendizaje e incluso en el desarrollo de habilidades como hablar o andar; y estas son alguna de las primeras alteraciones. Un niño o adolescente que tropiece con objetos a su alrededor tanto en lugares iluminados como en otros poco iluminados, no debe ser considerado una “persona torpe”, se debe tener la suspicacia para entender que puede estar experimentando problemas visuales específicamente en el campo visual. Este puede ser el primer paso hacia el diagnóstico de una distrofia retinal no sospechada asociada a un complejo síndrome clínico.

El manejo de pacientes con síndrome de Bardet-Biedl debe ser realizado de forma integral con un enfoque multidisciplinario, en el que se involucren diferentes especialidades; con el propósito de establecer estilos de vida y mejorar a su vez la calidad de vida. Especial atención se le debe prestar a las anomalías renales, porque son la primera causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. El diagnóstico precoz de enfermedad renal y su correcto diagnóstico diferencial es fundamental para prolongar la supervivencia.^(1,5,13,30)

Desde el punto de vista oftalmológico se recomienda corregir los defectos refractivos, indicar gafas oscuras para la fotofobia, incluir a los pacientes en programas educativos para personas con discapacidad visual y ofrecer seguimiento individualizado en consulta especializada de retina y baja visión.^(1,4)

Conclusiones

El síndrome de Bardet-Biedl es una rara enfermedad multisistémica con un patrón de herencia autosómico recesivo, caracterizado por una heterogeneidad genética importante, con expresividad inconstante y una amplia gama de variabilidad clínica. El diagnóstico es eminentemente clínico, el cual puede corroborarse por estudio genético; se realiza de forma retrospectiva en un número no despreciable de los casos. Alcanza su mayor prevalencia en las poblaciones consanguíneas. La mutación en el gen que codifica para la proteína BBS 1 es la más frecuente. Se caracteriza por la presencia de una retinopatía pigmentaria la cual es su rasgo mayor más consistente. Los síntomas visuales son la primera causa de consulta

médica en la mitad de los casos y constituyen una ventana hacia el diagnóstico de la enfermedad. Cerca de 2/3 de los casos presentan una distrofia retiniana bastón-cono del tipo retinosis pigmentaria con variantes y rasgos clínicos atípicos. El manejo debe tener un enfoque multidisciplinario y los pacientes deben ser incluidos en programas educativos especiales para personas con discapacidad visual.

Referencias bibliográficas

1. Caba L, Florea L, Braha EE, Lupu VV, Gorduza EV. Monitoring and Management of Bardet-Biedl Syndrome: What the Multi-Disciplinary Team Can Do. *J Multidiscip Healthc.* 2022 [acceso 23/01/2023];27(15):2153-67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9526427/>
2. Guardiola GA, Ramos F, Izquierdo NJ, Oliver AL. A Genotype-Phenotype Analysis of the Bardet-Biedl Syndrome in Puerto Rico. *Clin Ophthalmol.* 2021 [acceso 23/01/2023];7(15):3757-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8435472/>
3. Florea L, Caba L, Gorduza EV. Bardet-Biedl Syndrome-Multiple Kaleidoscope Images: Insight into Mechanisms of Genotype-Phenotype Correlations. *Genes (Basel).* 2021 [acceso 23/01/2023];12(9):1353. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8465569/>
4. Pennesi ME, Yang P, Evans KG. Retinitis Pigmentosa and Allied Disorders. In *Ryan's Retina.* 7th ed. Elsevier Editions; 2022. p: 926-1004.
5. Elawad OAMA, Dafallah MA, Ahmed MMM, Albashir AAD, Abdalla SMA, Yousif HHM, et al. Bardet-Biedl syndrome: a case series. *J Med Case Rep.* 2022;16(1):169. DOI: [10.1186/s13256-022-03396-6](https://doi.org/10.1186/s13256-022-03396-6)
6. Focşa IO, Budişteanu M, Burloiu C, Khan S, Sadeghpour A, Bohîlţea LC, et al. A case of Bardet-Biedl syndrome caused by a recurrent variant in BBS12: A case report. *Biomed Rep.* 2021 [acceso 23/01/2023];15(6):103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8567465/>
7. Alhamoud M, Alnosair G, Alhashim H. Bardet-Biedl Syndrome: A Rare Case From Ophthalmology Perspective. *Cureus.* 2022 [acceso 23/01/2023];14(10):e29912. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9632917/>

8. Khan BA, Shahid A, Bin Nazir M, Khan KS, Punshi A. Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2019 [acceso 23/01/2023];11(9):e5618. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6820889/>
9. Kumar A, Husain ASr, Saleem A, Khawaja UA, Virani S. Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Rare Case with a Literature Review. *Cureus*. 2020 [acceso 23/01/2023];12(11):e11355. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7720918/>
10. Tsegaw A, Teshome T. Bardet-Biedl Syndrome in an Ethiopian. *Int Med Case Rep J*. 2021 [acceso 23/1/2023];14:177-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989368/>
11. Shrinkhal, Singh A, Agrawal A, Mittal SK, Udenia H, Bandu GH. A rare case of Bardet-Biedl syndrome. *Taiwan J Ophthalmol*. 2019 [acceso 23/01/2023];10(2):138-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442099/>
12. Guardiola GA, Ramos F, Izquierdo NJ, Oliver AL. A Genotype-Phenotype Analysis of the Bardet-Biedl Syndrome in Puerto Rico. *Clin Ophthalmol*. 2021 [acceso 23/01/2023];15:3757-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8435472/>
13. Tattoli F, Falconi D, Bottaro C, Gherzi M, Marazzi F, Marengo M, et al. Bardet-Biedl syndrome and Kidney failure: a case report. *G Ital Nefrol*. 2018 [acceso 23/01/2023];35(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29390243/>
14. Kleinendorst L, Alsters SIM, Abawi O, Waisfisz Q, Boon EMJ, van den Akker ELT, et al. Second case of Bardet-Biedl syndrome caused by biallelic variants in IFT74. *Eur J Hum Genet*. 2020 [acceso 23/01/2023];28(7):943-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316806/>
15. Yalcin ED, Ararat E. Oral and dental findings in Bardet-Biedl syndrome: A case report. *Niger J Clin Pract*. 2019;22(7):1026-28. DOI: [10.4103/njcp.njcp_615_18](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_615_18) PMID: 31293272.
16. Mizumoto K, Kato K, Fujinami K, Sugita T, Sugita I, Hattori A, et al. A Japanese boy with Bardet-Biedl syndrome caused by a novel homozygous variant in the ARL6 gene who was initially diagnosed with retinitis punctata albescens: A case report.

- Medicine (Baltimore). 2022 [acceso 23/01/2023];101(50):e32161. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9771268/>
17. Detty SQ, Hinshaw MA, Tuite MJ, Means AD. Brachyonychia in a patient with Bardet-Biedl syndrome: Case report and review of this rare syndrome. *JAAD Case Rep.* 2019 [acceso 23/01/2023];5(8):672-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6677778/>
18. Sloboda N, Lambert L, Ciorna V, Bruel AL, Tran Mau-Them F, Gomola V, *et al.* Atypical phenotype of a patient with Bardet-Biedl syndrome type 4. *Mol Genet Genomic Med.* 2022 [acceso 23/01/2023];10(5):e1869. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9034675/>
19. Ganawa S, Santhosh SH, Parry L, Syed AA. Weight loss with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Bardet-Biedl syndrome. *Clin Obes.* 2022 [acceso 23/01/2023];12(5):e12546. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9539684/>
20. Mishima K, Fujita A, Mizuno S, Matsushita M, Nagata T, Kamiya Y, *et al.* Legg-Calvé-Perthes disease in a patient with Bardet-Biedl syndrome: A case report of a novel MKKS/BBS6 mutation. *Clin Case Rep.* 2020 [acceso 23/01/2023];8(12):3110-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7752338/>
21. Thadchanamoorthy V, Jayasekara N, Dayasiri K. Primary Hypertension as the Presenting Feature of Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: A Report of Two Children. *Cureus.* 2021 [acceso 23/01/2023];13(1):e12617. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7873780/>
22. Shao Y, An M, Shi X, Shao L. Two novel variants in a Bardet-Biedl syndrome type 5 patient with severe renal phenotype. *Nephrology (Carlton).* 2022;27(11):897-900. DOI: [10.1111/nep.14087](https://doi.org/10.1111/nep.14087)
23. Suárez-González J, Seidel V, Andrés-Zayas C, Izquierdo E, Buño I. Novel biallelic variant in BBS9 causative of Bardet-Biedl syndrome: expanding the spectrum of disease-causing genetic alterations. *BMC Med Genomics.* 2021 [acceso 23/01/2023];14(1):91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7995718/>
24. Katagiri S, Hosono K, Hayashi T, Murai N, Wake E, Miyata I, *et al.* Novel biallelic splice-site BBS1 variants in Bardet-Biedle syndrome: a case report of the first

Japanese patient. *Doc Ophthalmol.* 2020;141(1):77-88. DOI: [10.1007/s10633-020-09752-5](https://doi.org/10.1007/s10633-020-09752-5)

25. Muns SM, Montalvo LA, Vargas Del Valle JG, Martinez M, Oliver AL, Izquierdo NJ. Clinical characteristics and ultra-widefield fundus image analysis of two siblings with Bardet-Biedl syndrome type 1 p.Met390Arg variant. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 [acceso 23/01/2023];20:100914. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522087/>

26. Reiner J, Pisani L, Qiao W, Singh R, Yang Y, Shi L, et al. Cytogenomic identification and long-read single molecule real-time (SMRT) sequencing of a Bardet-Biedl Syndrome 9 (BBS9) deletion. *NPJ Genom Med.* 2018 [acceso 23/01/2023];3:3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778042/>

27. Michelen-Gómez E, Guardiola-Dávila G, Izquierdo NJ. Compound Heterozygous Mutations in the BBS-1 Gene and its Clinical Presentation: A Case Report. *P R Health Sci J.* 2021 [acceso 23/01/2023];40(3):151-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34792930/>

28. Guardiola G, Ramos F, Izquierdo N. Retinitis Pigmentosa and Polydactyly in a Patient with a Heterozygous Mutation on the BBS1 Gene. *Int Med Case Rep J.* 2021 [acceso 23/01/2023];14:459-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8273909/>

29. Tang VD, Egense A, Yiu G, Meyers E, Moshiri A, Shankar SP. Retinal dystrophies: A look beyond the eyes. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022 [acceso 23/01/2023];27:101613. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9228281/>

30. Cruz Abascal RE, González Cárdenas Y, Castillo Bermúdez G. Síndrome de Bardet-Biedl, controversias diagnósticas desde la perspectiva nefrológica. Presentación de un paciente. *Acta Médica del Centro.* 2021 [acceso 23/01/2023];15(4):618-23. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1382/0>

31. Grimberg N, Andres ME, Ferraro M. Síndrome de Bardet Biedl: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(6):283-6. DOI: [10.5546/aap.2022.e283](https://doi.org/10.5546/aap.2022.e283)

32. Dong X, Li Z, Wang D, Xiong Y, Li H, Yang P, et al. Prenatal diagnosis of Bardet-Biedl syndrome due to novel variants in the BBS10 gene in a fetus with

multiple anomalies: A case report. Exp Ther Med. 2022 [acceso 23/01/2023];24(6):721. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9627110/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.