

**CERPO**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente**  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Ciliopatias

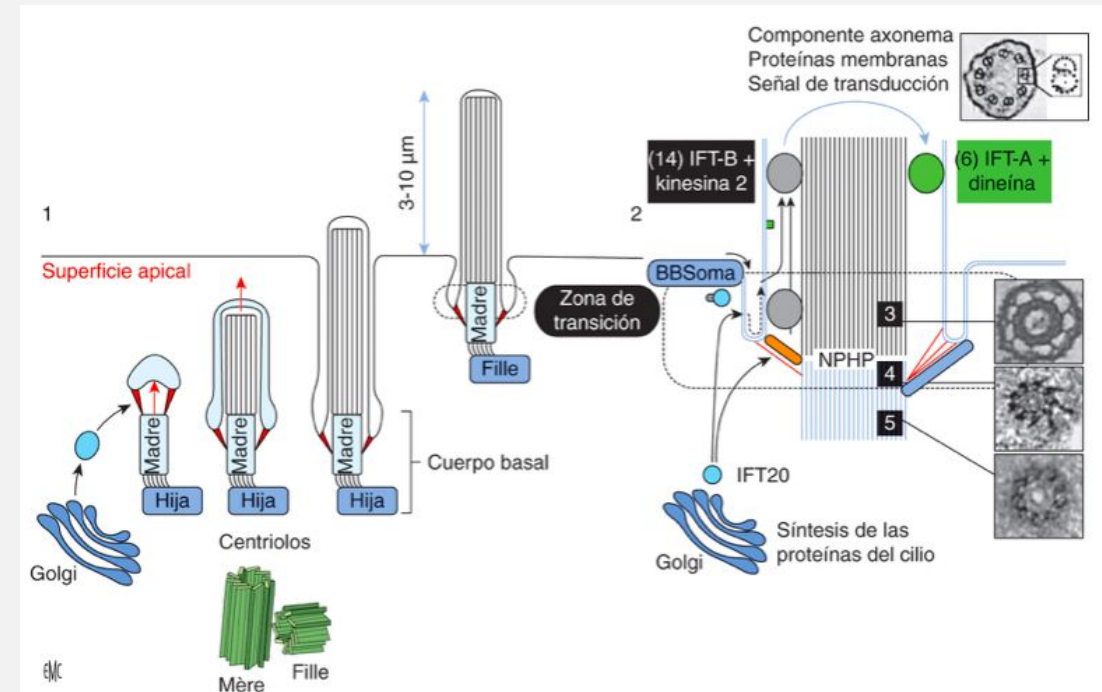
**Dra Rakel Arias Robles, Dra Catherine Diaz Sanhueza**

**Programa Especialización Ginecología y Obstetricia**  
**Universidad de Chile**

**Agosto 2023**

# INTRODUCCIÓN

- El cilio primario es una orgánulo celular especializado, que está presente y se conserva en la superficie de muchas células del organismo.





# Cilio primario

La detección de las señales se transmite a la célula y provoca la activación de diversas cascadas de señalización, como:

- Estimulación o la inhibición de la proliferación celular durante la embriogénesis o en los órganos maduros.
- Modulación de las vías de señalización reguladas por los factores de crecimiento.
- Control de la polaridad celular en los tejidos epiteliales
- Control de la migración de las células.
- Transducción de los estímulos sensoriales.
- Regulación de la proliferación y del mantenimiento de las células madre.

# Ciliopatias



- Amplio espectro de trastornos con una superposición fenotípica y genotípica considerable entre diferentes enfermedades y son causadas por la disfunción de los cilios primarios (o inmóviles).
- Existen más de 100 ciliopatías con una frecuencia de 1:100.000
- 190 genes causales y 35 enfermedades establecidas.

# Fetal ciliopathies: a retrospective observational single-center study



Corinna Simonini <sup>1</sup>, Anne Floeck <sup>2</sup>, Brigitte Strizek <sup>2</sup>, Andreas Mueller <sup>3</sup>, Ulrich Gembruch <sup>2</sup>,  
Annegret Geipel <sup>2</sup>

- Estudio observacional retrospectivo, 64000 embarazos
- Pacientes derivadas para evaluación de anomalías fetales sospechosas: reducción del líquido amniótico, anomalías urogenitales o ambas.
- 36 fetos con ciliopatías, incidencia de 6 en 10.000 embarazos en nuestra cohorte. Proporción igual de mujeres a hombres (44,5% mujeres, 47,2% hombres, sexo desconocido en 8,3%).

**Table 1** Characteristics of fetuses with prenatally diagnosed/presumed multisystem ciliopathies ( $n = 36$ )

Diagnosis	Mean GA at diagnosis (range)	Hyperechogenic kidneys	Other kidney abnormalities	Polydactyly	Abnormal CNS	(Other) sonographic findings	Amniotic fluid	Sex	Outcome
MKS ( $n = 19$ )	18+6 (11+0—30+5)	Yes ( $n = 18$ ) No ( $n = 1$ )	Cystic kidney ( $n = 17$ , Fig. 1) Enlarged kidneys ( $n = 18$ , Fig. 1) Renal calcifications ( $n = 3$ ) no CMD ( $n = 3$ )	Yes ( $n = 10$ ) No ( $n = 9$ )	Yes ( $n = 18$ ) No ( $n = 1$ )	Cardiac defects ( $n = 5$ ) Others● ( $n = 3$ )	Normal ( $n = 7$ )* Oligo-/Anhydramnios ( $n = 12$ )	Female ( $n = 4$ ) Male ( $n = 12$ ) Unknown ( $n = 3$ )	TOP ( $n = 18$ ) Perinatal death ( $n = 1$ )
Jeune/SRTD ( $n = 10$ )	22+5 (15+4—30+3)	Yes ( $n = 5$ ) No ( $n = 5$ )	Cystic kidney ( $n = 4$ ) No CMD ( $n = 4$ ) Enlarged kidneys ( $n = 3$ ) Reverse CMD ( $n = 1$ ) Hydronephrosis ( $n = 1$ )	Yes ( $n = 4$ ) No ( $n = 6$ )	Yes ( $n = 4$ ) No ( $n = 6$ )	Thoracic hypoplasia ( $n = 9$ ) Micromelia ( $n = 9$ , Fig. 2) Curved tubular bones ( $n = 5$ , Fig. 2) Cardiac defects ( $n = 2$ ) Others●● ( $n = 3$ )	Normal ( $n = 6$ ) Polyhydramnios ( $n = 3$ ) Oligo-/Anhydramnios ( $n = 1$ )	Female ( $n = 6$ ) Male ( $n = 4$ )	TOP ( $n = 8$ ) Live-born ( $n = 2$ )
BBS / MKKS ( $n = 6$ )	30+1 (25+4—37+2)	Yes ( $n = 3$ ) No ( $n = 3$ )	Hydronephrosis ( $n = 6$ , Fig. 3) Cystic kidney ( $n = 2$ , Fig. 3) Enlarged kidneys ( $n = 1$ )	Yes ( $n = 4$ ) No ( $n = 2$ )	Yes ( $n = 2$ ●●●) No ( $n = 1$ )	Hydrometrocolpos ( $n = 5$ , Fig. 3) LGA ( $n = 3$ ) Anal atresia ( $n = 2$ ) Cardiac defects ( $n = 3$ ) Ascites ( $n = 1$ , Fig. 3) Others●●● ( $n = 4$ , Fig. 3)	Normal ( $n = 4$ ) Polyhydramnios ( $n = 1$ ) Oligo-/Anhydramnios ( $n = 1$ )	Female ( $n = 6$ )	TOP ( $n = 1$ ) NND ( $n = 1$ )** Live-born ( $n = 4$ )
Joubert ( $n = 1$ )	22+6	No ( $n = 1$ )	Solitary kidney cyst ( $n = 1$ , Fig. 4)	No ( $n = 1$ )	Yes ( $n = 1$ )	Molar tooth sign (Fig. 4), bilateral microphthalmia with ocular coloboma (Fig. 4)	Normal ( $n = 1$ )	Male ( $n = 1$ )	TOP ( $n = 1$ )

# Síndrome de Meckel-Gruber



- Trastorno autosómico recesivo. Gran heterogeneidad genética.
- La incidencia mundial de MKS varía de 1 en 13 250 a 1 en 140 000 nacidos vivos.
- Poblaciones belga (1/3000) y finlandesa (1/9000).
- Afecta a hombres y mujeres por igual.

# Estudio genético



Location ▲	Phenotype ⇅	Inheritance ⇅	Phenotype mapping key ⇅	Phenotype MIM number Compare		Gene/Locus ⇅	Gene/Locus MIM number ⇅
1q32.1	?Meckel syndrome 12	AR	3	616258	<input type="checkbox"/>	KIF14	611279
3q22.1	Meckel syndrome 7	AR	3	267010	<input type="checkbox"/>	NPHP3	608002
4p15.32	Meckel syndrome 6	AR	3	612284	<input type="checkbox"/>	CC2D2A	612013
5q31.1	Meckel syndrome 14	AR	3	619879	<input type="checkbox"/>	TXNDC15	617778
8q22.1	Meckel syndrome 3	AR	3	607361	<input type="checkbox"/>	TMEM67	609884
11q12.2	Meckel syndrome 2	AR	3	603194	<input type="checkbox"/>	TMEM216	613277
12q21.32	Meckel syndrome 4	AR	3	611134	<input type="checkbox"/>	CEP290	610142
12q24.31	?Meckel syndrome 8	AR	3	613885	<input type="checkbox"/>	TCTN2	613846
16q12.2	Meckel syndrome 5	AR	3	611561	<input type="checkbox"/>	RPGRI1L	610937
16q23.1	Meckel syndrome 11	AR	3	615397	<input type="checkbox"/>	TMEM231	614949
17p13.1	?Joubert syndrome 29	AR	3	617562	<input type="checkbox"/>	TMEM107	616183
17p13.1	Meckel syndrome 13	AR	3	617562	<input type="checkbox"/>	TMEM107	616183
17p11.2	?Meckel syndrome 9	AR	3	614209	<input type="checkbox"/>	B9D1	614144
17q22	Meckel syndrome 1	AR	3	249000	<input type="checkbox"/>	MKS1	609883
19q13.2	Joubert syndrome 34	AR	3	614175	<input type="checkbox"/>	B9D2	611951
19q13.2	?Meckel syndrome 10	AR	3	614175	<input type="checkbox"/>	B9D2	611951





# Manifestaciones

## SNC

encefalocoele, Dandy Walker, Microcefalia, Holoprocencefalia, hipoplasia cerebral y/o cerebelosa, anencefalia

## Genitourinario

Genitourinario: Displasia renal quística, ambigüedad genital en hombres, hipoplasia renal, riñón en herradura

## Esquelético

Muculoesquelético: Polidactilia post axial, pie Bot

# MKS, diagnóstico pre natal



•  
**Encefalocele occipital**



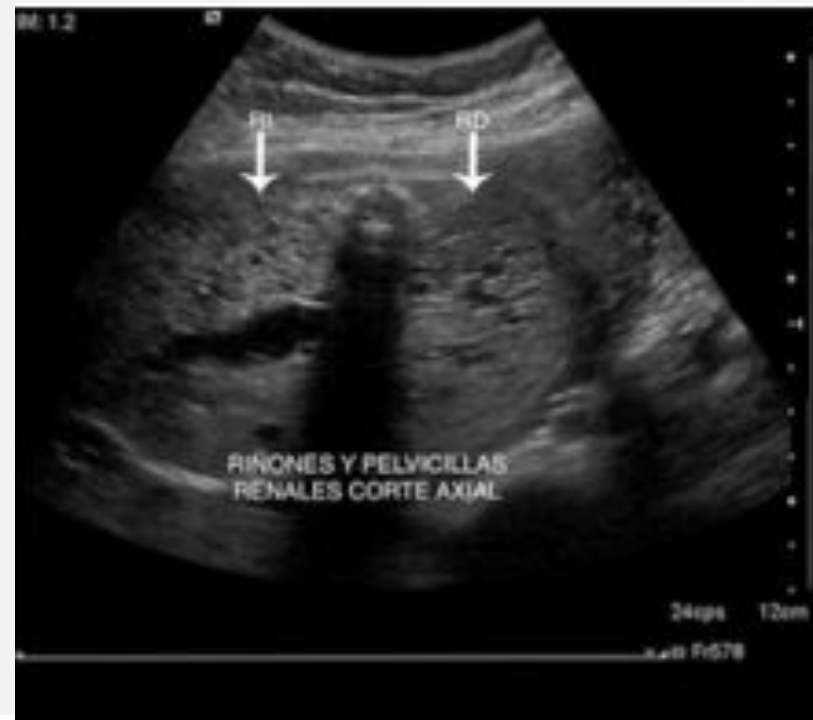
**Polidactilia postaxial.**



**Riñones quísticos.**

- Diagnóstico principalmente en primer trimestre. A mayor EG, el oligohidramnios grave hace que sea más difícil establecer el diagnóstico sólo mediante ecografía. En estos casos es necesaria una autopsia minuciosa para establecer el diagnóstico de MKS.

# MKS, diagnóstico pre natal



# síndrome de Meckel-Gruber



# MKS, Pronóstico y manejo



- El síndrome de Meckel-Gruber es un trastorno letal. La mortalidad es del 100%. La mayoría nacen muertos o mueren horas o días después del nacimiento.
- Cuando se sospecha MKS, se debe obtener un estudio de cariotipo para excluir un trastorno cromosómico (trisomía 13).

<b>Síndrome</b>	<b>Genética</b>	<b>Similitud</b>	<b>Diferencias</b>
Trisomía 13	T13	malformaciones del SNC, displasia renal quística y polidactilia postaxial.	Sin fibrosis hepática. Presenta características patognomónicas de displasia pancreática.
Smith-Lemli-Opitz	autosómica recesiva	múltiples malformaciones del SNC y del sistema genitourinario, polidactilia postaxial y remodelación anormal de la placa ductal del hígado	Frente ancha y alta, ptosis bilateral, pliegues epicánticos y pliegues palmares transversos.
El síndrome de hidroletalidad	autosómica recesiva	polidactilia (en particular, 1er dedo del pie), micrognatia, hidrocefalia con ausencia de estructuras de la línea media del cerebro y varias otras anomalías.	No muestra riñones quísticos ni malformaciones de la placa ductal del hígado.
Síndrome de Bardet-Biedl	autosómica recesiva	polidactilia postaxial, distrofia renal progresiva, obesidad, hipogonadismo y anomalías hepáticas	el encefalocele está ausente



# Nefronoptosis

- Nefropatía tubulointersticial crónica descrita por Fanconi en 1951.
- Su incidencia se ha estimado en 1/50.000
- Representa 5% de los casos de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en edad pediátrica.
- Esta enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva.
- Enfermedad genéticamente muy heterogénea, se han identificado más de 20 genes causantes de la enfermedad destaca gen (NPH1) en el cromosoma 2q13.

# Nefronoptisis



## Nephronophthisis - PS256100 - 17 Entries

[View corresponding clinical synopses as a table](#)

Location ▲	Phenotype ◇	Inheritance ◇	Phenotype mapping key ◇	Phenotype MIM number Compare	Gene/Locus ◇	Gene/Locus MIM number ◇
1p36.31	Nephronophthisis 4	<u>AR</u>	3	606966 <input type="checkbox"/>	NPHP4	607215
2q13	Nephronophthisis 1, juvenile	<u>AR</u>	3	256100 <input type="checkbox"/>	NPHP1	607100
2q24.3	Nephronophthisis 12	<u>AD, AR</u>	3	613820 <input type="checkbox"/>	TTC21B	612014
3q22.1	Nephronophthisis 3	<u>AR</u>	3	604387 <input type="checkbox"/>	NPHP3	608002
4p14	Nephronophthisis 13	<u>AR</u>	3	614377 <input type="checkbox"/>	WDR19	608151
6p22.3	Nephronophthisis 19	<u>AR</u>	3	616217 <input type="checkbox"/>	DCDC2	605755
8q22.1	Nephronophthisis 11	<u>AR</u>	3	613550 <input type="checkbox"/>	TMEM67	609884
9q22.33	Nephronophthisis 16	<u>AR</u>	3	615382 <input type="checkbox"/>	ANKS6	615370
9q31.1	Nephronophthisis 2, infantile	<u>AR</u>	3	602088 <input type="checkbox"/>	INVS	243305
11q23.3	Nephronophthisis 15	<u>AR</u>	3	614845 <input type="checkbox"/>	CEP164	614848
12q22	Nephronophthisis 18	<u>AR</u>	3	615862 <input type="checkbox"/>	CEP83	615847
15q15.1	Nephronophthisis 20	<u>AR</u>	3	617271 <input type="checkbox"/>	MAPKBP1	616786
16p13.3	Nephronophthisis 7		3	611498	GLIS2	608539
16q12.1	Joubert syndrome 19	<u>AD, AR</u>	3	614844 <input type="checkbox"/>	ZNF423	604557
16q12.1	Nephronophthisis 14	<u>AD, AR</u>	3	614844 <input type="checkbox"/>	ZNF423	604557
17q11.2	?Nephronophthisis 9		3	613824	NEK8	609799
22q13.2	Nephronophthisis-like nephropathy 1	<u>AR</u>	3	613159 <input type="checkbox"/>	XPNPEP3	613553



# Nefronoptosis

- La ecografía muestra riñones tienen un tamaño normal o ligeramente disminuido, la ecogenicidad del parénquima está aumentada y la diferenciación está reducida. Los quistes son poco frecuentes en la ecografía,
- Manifestaciones extrarenales:  
Amaurosis congénita





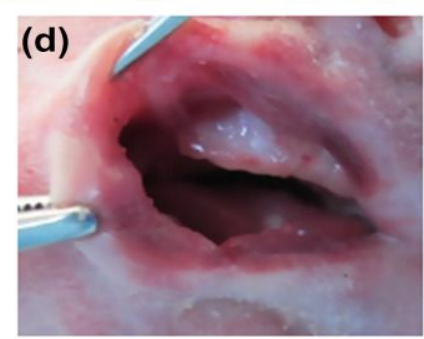
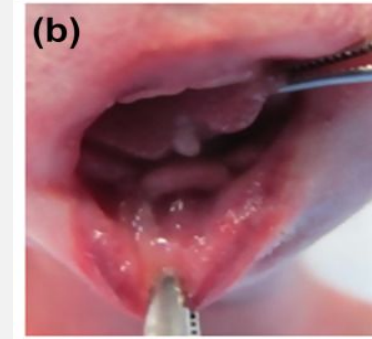
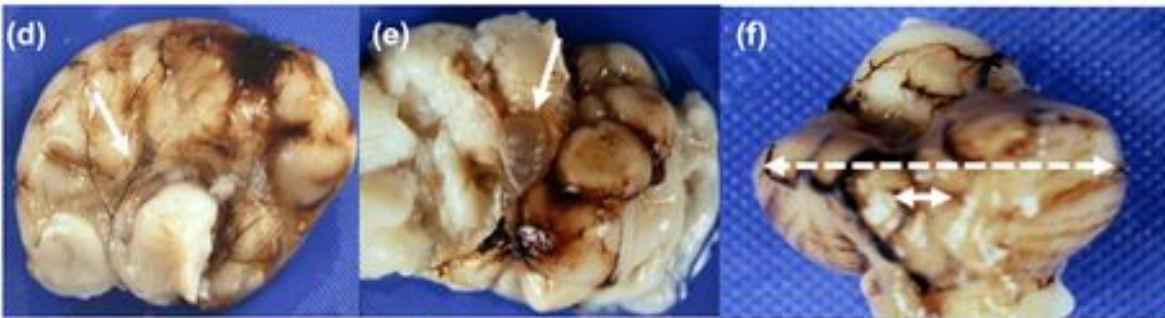
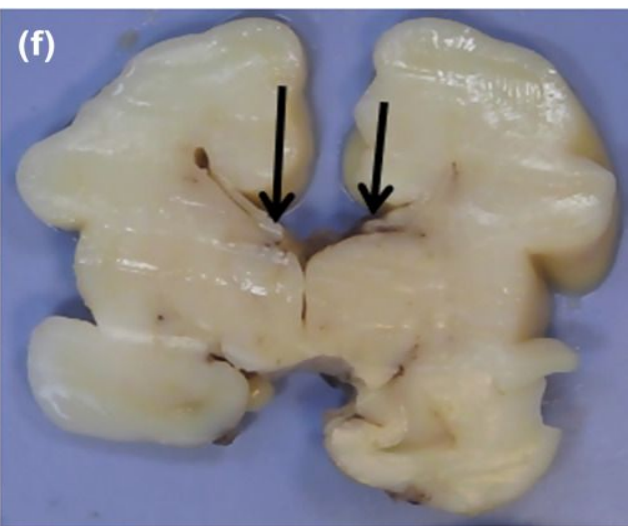
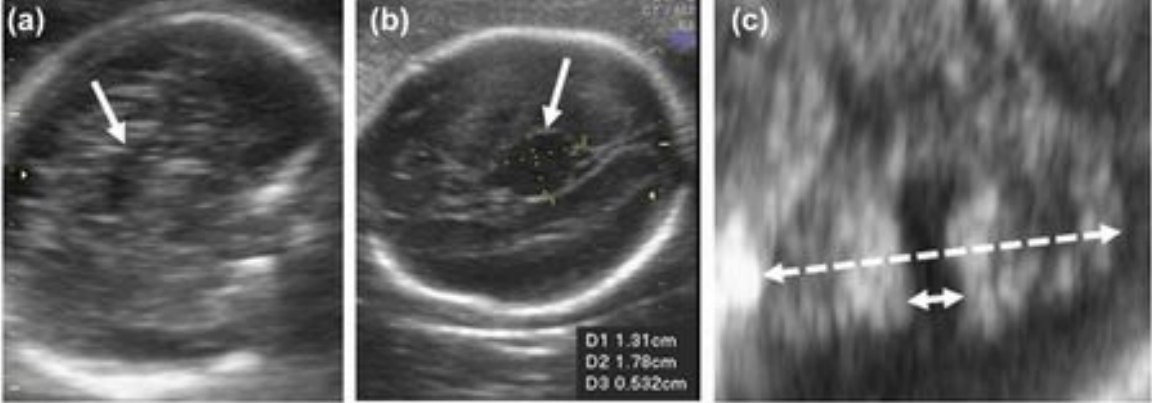
# Síndrome orofaciodigital tipo I

- El síndrome orofaciodigital tipo 1 (OMIM 311200 ) es un trastorno dominante ligado al cromosoma X que suele ser letal en los hombres.
- Se debe a una mutación en el gen CXORF5 u OFD1 en Xp22.3–p22.2.
- Incidencia 1/50 000 a 1/250 000 nacidos vivos.



# Síndrome orofaciodigital tipo I

- Reducción de las glándulas sebáceas en el cuero cabelludo o la cara
- Frénula oral aberrante (63,7%)
- Anormalidades linguales (84,1%)
- hendidura de la arcada palatina (49,6%)
- alteraciones dentarias (43,3%).
- Braquidactilia (63,7%)
- Clinodactilia (47,4%)
- Sindactilia (49,6%)
- Polidactilia preaxial (19,3%) o postaxial (3,7%)
- quistes de milia
- (SNC) (50%) con agenesia del cuerpo calloso, microcefalia, malformaciones cerebrales, etc
- El retraso mental puede estar presente.

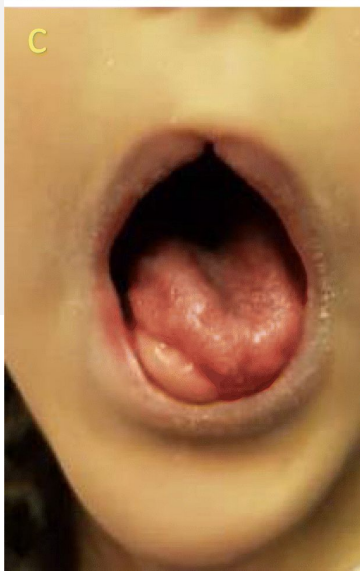
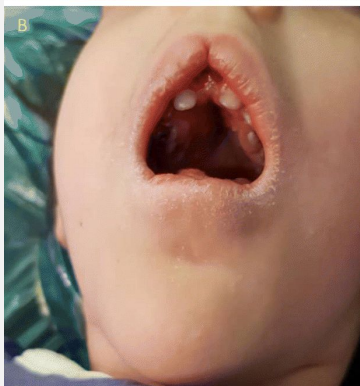
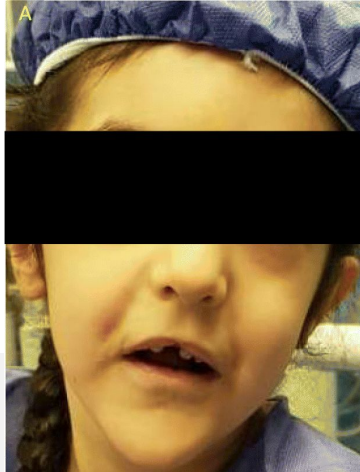


Alby C, Boutaud L, Bonnière M, Collardeau-Frachon S, Guibaud L, Lopez E, Bruel AL, Aral B, Sonigo P, Roth P, Vibert-Guigue C, Castaigne V, Carbonne B, Joyé N, Faivre L, Cordier MP, Bernabe Gelot A, Clementi M, Mammi I, Vekemans M, Razavi F, Gonzales M, Thauvin-Robinet C, Attié-Bitach T. In utero ultrasound diagnosis of corpus callosum agenesis leading to the identification of orofaciodigital type 1 syndrome in female fetuses. *Birth Defects Res.* 2018 Mar 1;110(4):382-389. doi: 10.1002/bdr2.1154. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29102806

# OFDS tipo II o "síndrome de Mohr"



- Incidencia de 1/1.000.000 en todo el mundo.
- Herencia autosómico recesivo y el gen responsable no se ha especificado completamente.
- Características: Hipoacusia conductiva, hipertelorismo o telecanto, puente nasal bajo, fisura palatina, lengua lobulada y ausencia del incisivo central.



# Síndrome de Bardet-Biedl



- Prevalencia (1/120.000 nacidos vivos)
- Genéticamente heterogéneo. 21 genes conocidos del BBS suponen alrededor del 80% de los pacientes con el diagnóstico clínico del síndrome. La mayoría de las mutaciones patogénicas se encuentran en los genes BBS1 y BBS10.
- Herencia autosómica recesiva, pero con una evidencia de una forma oligogénica más compleja de herencia (trialelismo y digénica)

# Síndrome de Bardet-Biedl

- **Riñones hiperecoicos aumentados de tamaño sin diferenciación corticomedular**
- Distrofia de conos y bastones 94%
- Obesidad central 89%
- Polidactilia post axial 79%
- Deterioro cognitivo 66%
- Hipogonadismo y anomalías genitourinarias 59%







# Características secundarias

- Anomalías neurológicas 81%
- Epilepsia 9,6%
- Trastornos psiquiátricos 35%
- Disfunción olfativa 47-100%
- Anomalías orales/dentales 50%
- Anomalías cardiovasculares 1,6-29%
- Enfermedad de Hirschsprung 2,8%
- Enfermedad hepática 30%

# Estudio genético



Location <sup>▲</sup>	Phenotype <sup>⚡</sup>	Inheritance <sup>⚡</sup>	Phenotype mapping key <sup>⚡</sup>	Phenotype MIM number <sup>⚡</sup> <a href="#">Compare</a>	Gene/Locus <sup>⚡</sup>	Gene/Locus MIM number <sup>⚡</sup>
1p35.2	{Bardet-Biedl syndrome 1, modifier of}	<u>AR</u> , <u>DR</u>	3	209900 <input type="checkbox"/>	CCDC28B	610162
1q43-q44	Bardet-Biedl syndrome 16	<u>AR</u>	3	615993 <input type="checkbox"/>	SDCCAG8	613524
2p23.3	Bardet-Biedl syndrome 20	<u>AR</u>	3	619471 <input type="checkbox"/>	IFT172	607386
2p15	?Bardet-Biedl syndrome 15	<u>AR</u>	3	615992 <input type="checkbox"/>	WDPCP	613580
2q31.1	Bardet-Biedl syndrome 5	<u>AR</u>	3	615983 <input type="checkbox"/>	BBS5	603650
3p21.31	Bardet-Biedl syndrome 17	<u>AR</u>	3	615994 <input type="checkbox"/>	LZTFL1	606568
3q11.2	Bardet-Biedl syndrome 3	<u>AR</u>	3	600151 <input type="checkbox"/>	ARL6	608845
3q11.2	{Bardet-Biedl syndrome 1, modifier of}	<u>AR</u> , <u>DR</u>	3	209900 <input type="checkbox"/>	ARL6	608845
4q27	Bardet-Biedl syndrome 7	<u>AR</u>	3	615984 <input type="checkbox"/>	BBS7	607590
4q27	Bardet-Biedl syndrome 12	<u>AR</u>	3	615989 <input type="checkbox"/>	BBS12	610683
7p14.3	Bardet-Biedl syndrome 9	<u>AR</u>	3	615986 <input type="checkbox"/>	PTHB1	607968
8q22.1	{Bardet-Biedl syndrome 14, modifier of}	<u>AR</u>	3	615991 <input type="checkbox"/>	TMEM67	609884
8q22.1	Bardet-Biedl syndrome 21	<u>AR</u>	3	617406 <input type="checkbox"/>	CFAP418	614477
9p21.2	Bardet-Biedl syndrome 22	<u>AR</u>	3	617119 <input type="checkbox"/>	IFT74	608040
9q33.1	?Bardet-Biedl syndrome 11	<u>AR</u>	3	615988 <input type="checkbox"/>	TRIM32	602290
10q25.2	?Bardet-Biedl syndrome 18	<u>AR</u>	3	615995 <input type="checkbox"/>	BBIP1	613605
11q13.2	Bardet-Biedl syndrome 1	<u>AR</u> , <u>DR</u>	3	209900 <input type="checkbox"/>	BBS1	209901
12q21.2	Bardet-Biedl syndrome 10	<u>AR</u>	3	615987 <input type="checkbox"/>	BBS10	610148
12q21.32	?Bardet-Biedl syndrome 14	<u>AR</u>	3	615991 <input type="checkbox"/>	CEP290	610142
14q31.3	Bardet-Biedl syndrome 8	<u>AR</u>	3	615985 <input type="checkbox"/>	TTC8	608132
15q24.1	Bardet-Biedl syndrome 4	<u>AR</u>	3	615982 <input type="checkbox"/>	BBS4	600374
16q13	Bardet-Biedl syndrome 2	<u>AR</u>	3	615981 <input type="checkbox"/>	BBS2	606151
17q22	Bardet-Biedl syndrome 13	<u>AR</u>	3	615990 <input type="checkbox"/>	MKS1	609883
20p12.2	Bardet-Biedl syndrome 6	<u>AR</u>	3	605231 <input type="checkbox"/>	MKKS	604896
22q12.3	Bardet-Biedl syndrome 19	<u>AR</u>	3	615996 <input type="checkbox"/>	IFT27	615870

# Síndrome de Joubert



- Bases genéticas complejas y sólo se comprenden parcialmente.
- Heterogeneidad genética marcada.
- 34 genes causales con herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X.

# Síndrome de Joubert

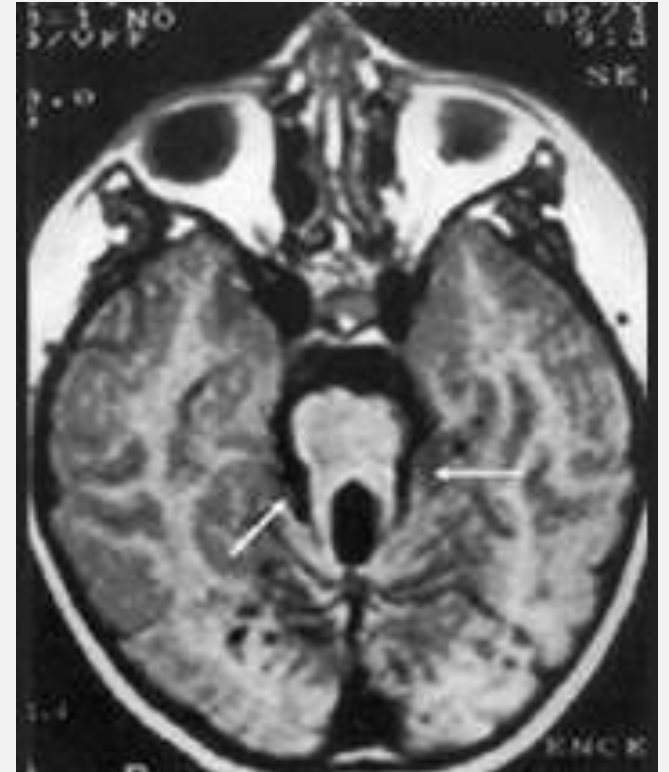


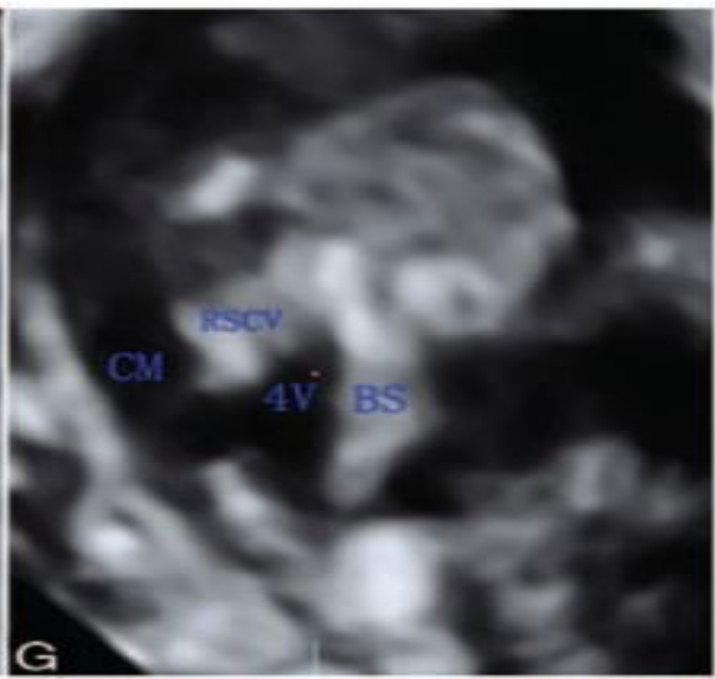
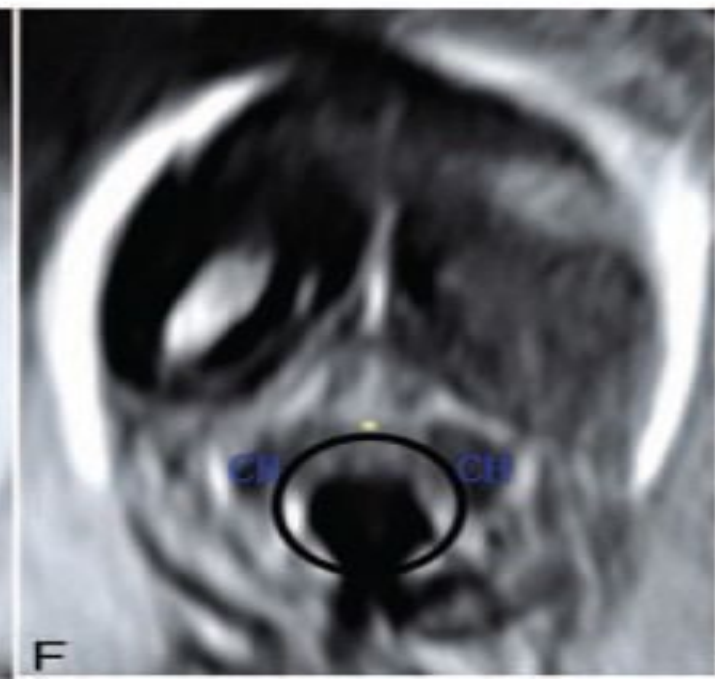
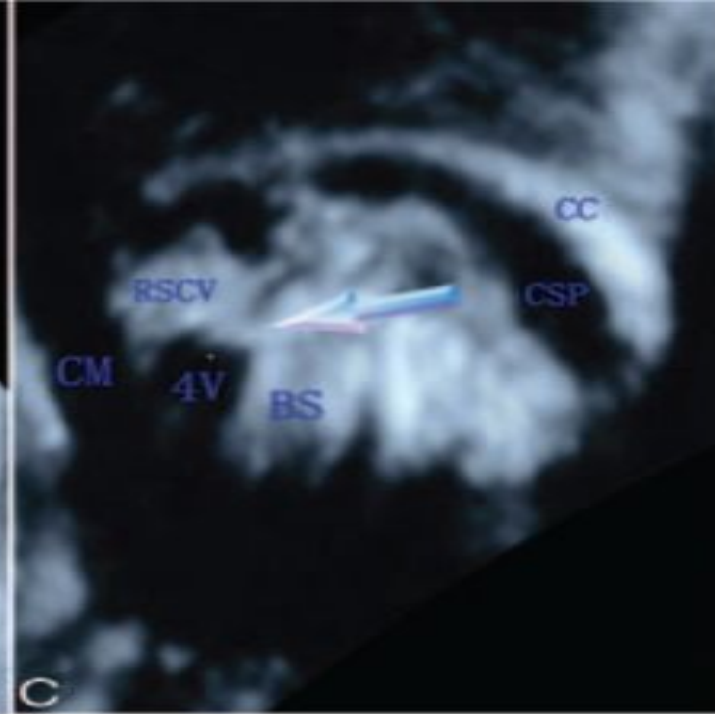
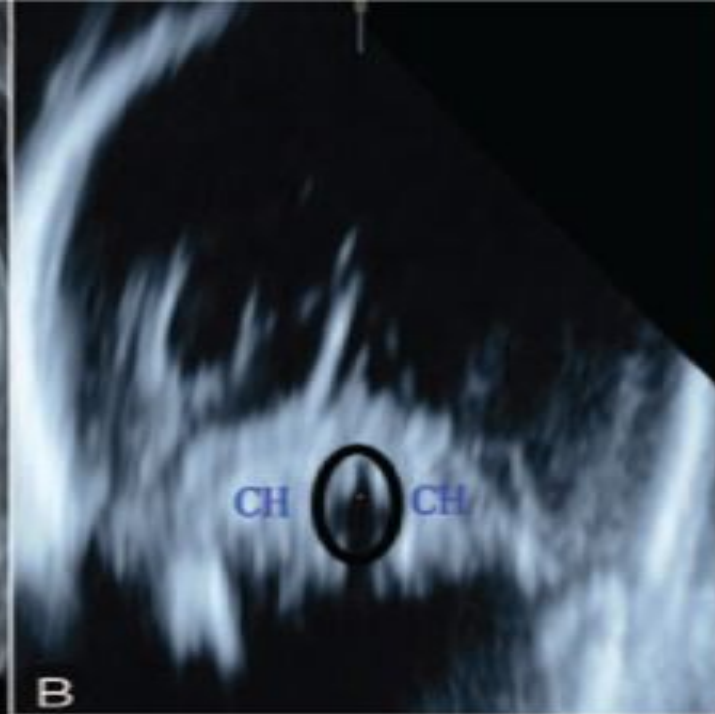
Location <sup>▲</sup>	Phenotype <sup>⚡</sup>	Inheritance <sup>⚡</sup>	Phenotype mapping key <sup>⚡</sup>	Phenotype MIM number <sup>⚡</sup> <a href="#">Compare</a>	Gene/Locus <sup>⚡</sup>	Gene/Locus MIM number <sup>⚡</sup>
1p36.32	Joubert syndrome 25	AR	3	616781 <input type="checkbox"/>	CEP104	616690
2q13	Joubert syndrome 4	AR	3	609583 <input type="checkbox"/>	NPHP1	607100
2q33.1	Joubert syndrome 14	AR	3	614424 <input type="checkbox"/>	TMEM237	614423
2q37.1	Joubert syndrome 30	AR	3	617622 <input type="checkbox"/>	ARMC9	617612
2q37.1	Joubert syndrome 22	AR	3	615665 <input type="checkbox"/>	PDE6D	602676
3q11.1-q11.2	Joubert syndrome 8	AR	3	612291 <input type="checkbox"/>	ARL13B	608922
4p15.32	Joubert syndrome 9	AR	3	612285 <input type="checkbox"/>	CC2D2A	612013
5p13.2	Joubert syndrome 17	AR	3	614615 <input type="checkbox"/>	CPLANE1	614571
5q23.2	Joubert syndrome 31	AR	3	617761 <input type="checkbox"/>	CEP120	613446
6q23.3	Joubert syndrome 3	AR	3	608629 <input type="checkbox"/>	AHI1	608894
7q32.2	Joubert syndrome 15	AR	3	614464 <input type="checkbox"/>	CEP41	610523
8q13.1-q13.2	Joubert syndrome 21	AR	3	615636 <input type="checkbox"/>	CSPP1	611654
8q22.1	Joubert syndrome 6	AR	3	610688 <input type="checkbox"/>	TMEM67	609884
9p21.2	Joubert syndrome 40	AR	3	619582 <input type="checkbox"/>	IFT74	608040
9q34.3	Joubert syndrome 1	AR	3	213300 <input type="checkbox"/>	INPP5E	613037
10q22.2	Joubert syndrome 36	AR	3	618763 <input type="checkbox"/>	FAM149B1	618413
10q24.1	Joubert syndrome 18	AR	3	614815 <input type="checkbox"/>	TCTN3	613847
10q24.32	Joubert syndrome 32	AR	3	617757 <input type="checkbox"/>	SUFU	607035
10q24.32	Joubert syndrome 35	AR	3	618161 <input type="checkbox"/>	ARL3	604695
11q12.2	Joubert syndrome 16	AR	3	614465 <input type="checkbox"/>	TMEM138	614459
11q12.2	Joubert syndrome 2	AR	3	608091 <input type="checkbox"/>	TMEM216	613277
11q24.2	Joubert syndrome 39	AR	3	619562 <input type="checkbox"/>	TMEM218	619285
12q21.32	Joubert syndrome 5	AR	3	610188 <input type="checkbox"/>	CEP290	610142
12q24.11	Joubert syndrome 13	AR	3	614173 <input type="checkbox"/>	TECT1	609863
12q24.31	Joubert syndrome 24	AR	3	616654 <input type="checkbox"/>	TCTN2	613846
13q21.33-q22.1	Joubert syndrome 33	AR	3	617767 <input type="checkbox"/>	PIBF1	607532

# Síndrome de Joubert

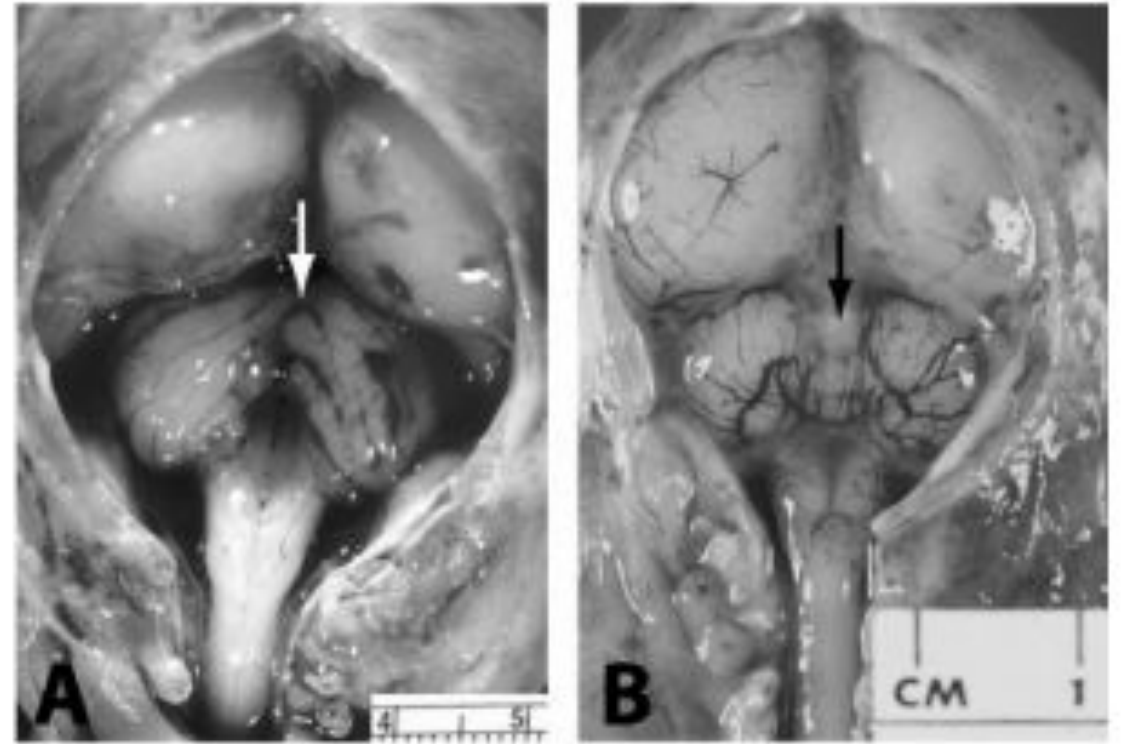
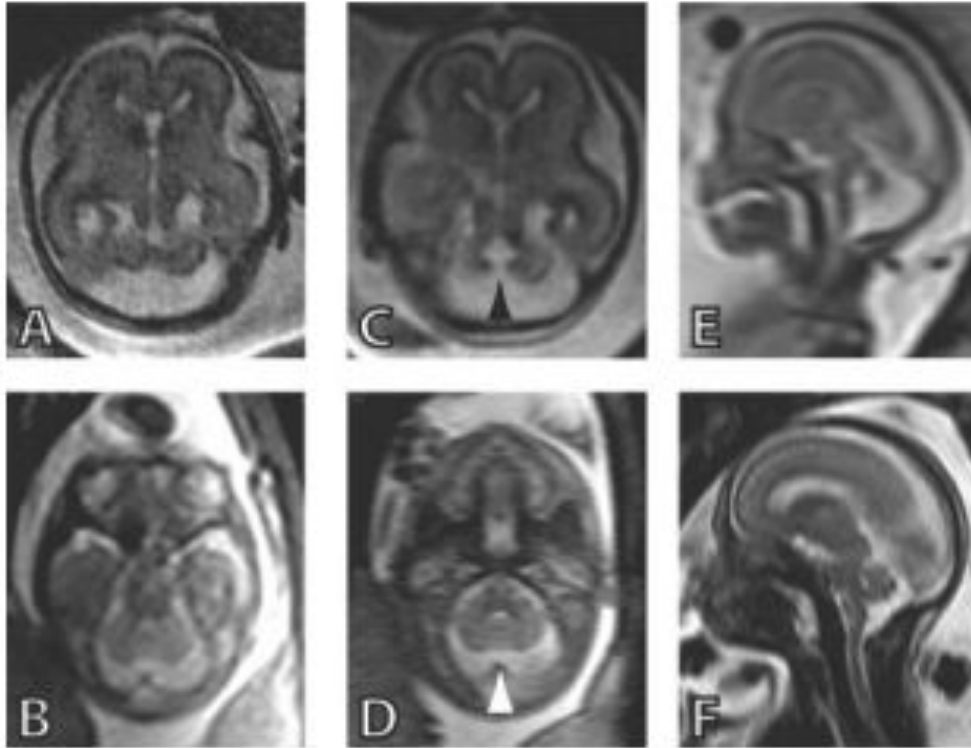


- Aplasia o hipoplasia del vermis cerebeloso con anomalías de los pedúnculos cerebelosos superiores («signo del diente molar»), retraso mental, hipotonía, patrón respiratorio irregular y anomalías de los movimientos oculares
- Defectos retinianos, defectos renales (NPHP o displasia renal quística)





# Síndrome de Joubert



# Síndrome de Jeune



- El síndrome de Jeune, también denominado distrofia torácica asfixiante, displasias torácicas de las costillas cortas
- Es una ciliopatía esquelética **autosómica recesiva**
- Se asocia a mutaciones de un gran número de genes, entre ellos IFT80, DYNC2H1, WDR19 y TTC21B
- Afecta a 1 de cada 126.000 nacidos vivos



# Síndrome de Jeune

- Tórax estrecho y pequeño con costillas cortas, palas ilíacas cortas y cuadradas, y dedos y extremidades cortos.
- Falla respiratoria 50% fallece antes de los 6M.
- Puede presentar anomalías hepáticas y oculares
- Alrededor del 40% anomalías renales, como displasia quística, hipoplasia renal o hidronefrosis, con nefropatía tubulointersticial y disfunción tubular secundarias.



# Síndrome de Jeune



# El síndrome de Senior-Loken



- Es una citopatía autosómica recesiva
- Se asocia con la degeneración tapetoretiniana y la enfermedad renal quística medular llamada nefronoptisis que conduce a insuficiencia renal en los primeros años de la adolescencia.

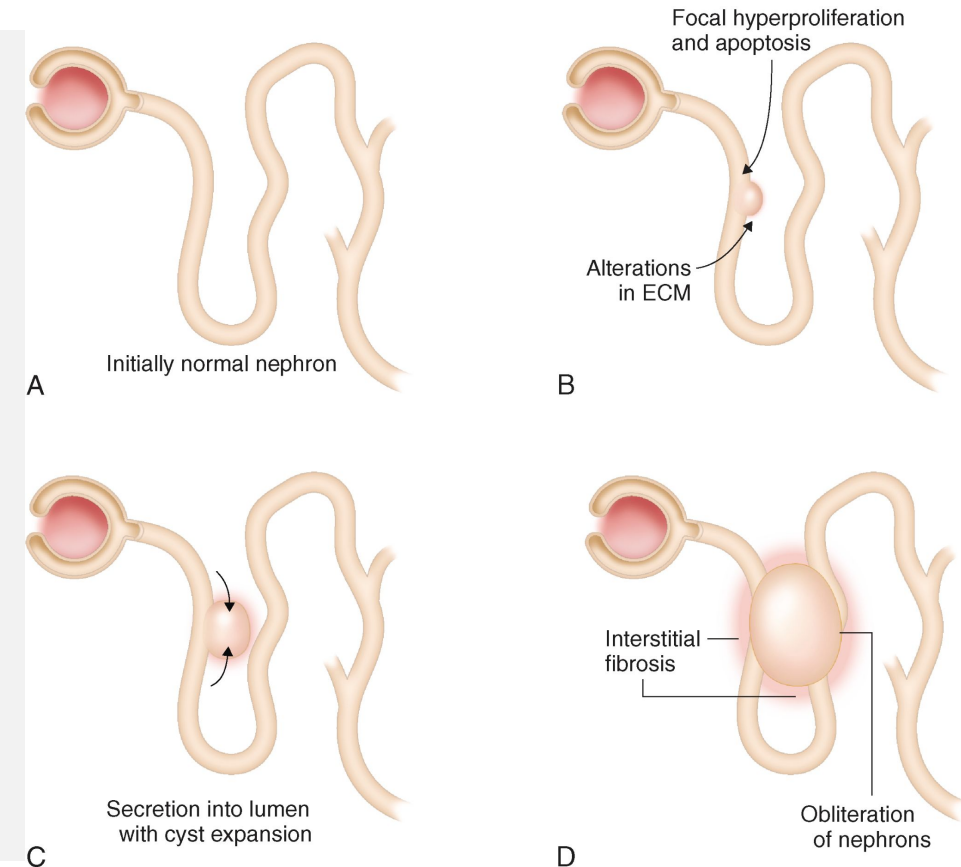
# El síndrome de Senior-Loken



- Se ha demostrado que las mutaciones en cinco genes, NPHP1, NPHP3, NPHP4, IQCB1 y CEP290, causan el síndrome de Senior-Loken.
- La combinación de disfunción renal y retinopatía pigmentaria progresiva es la clave para establecer el diagnóstico.
- Otros hallazgos clínicos que pueden observarse incluyen fibrosis hepática, nistagmo, ambliopía, displasia ósea, sordera neurosensorial, aplasia del vermis cerebeloso (síndrome de Joubert) y retraso mental.

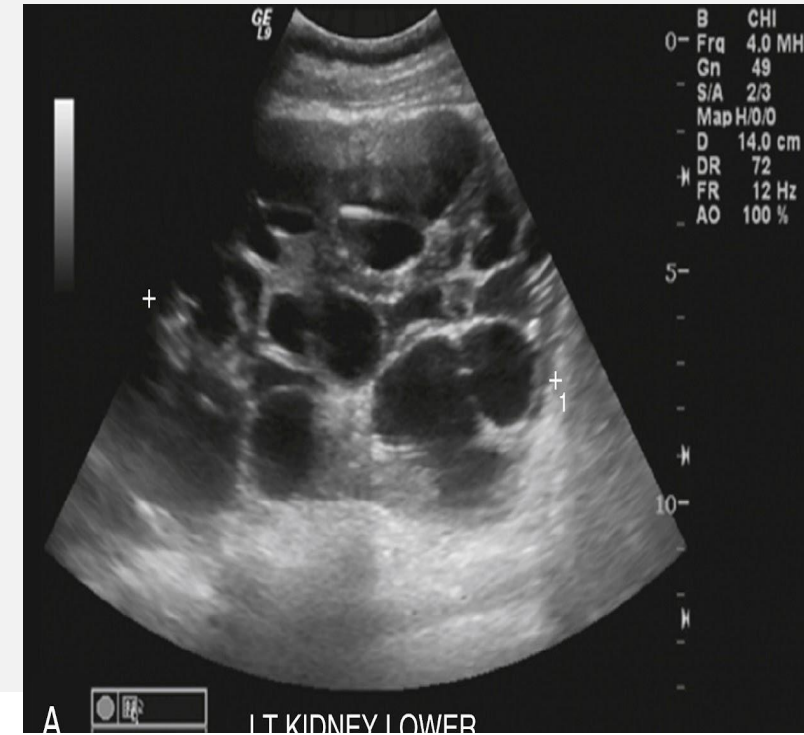
# Riñones quísticos hereditarios dominantes

- Trastorno sistémico caracterizado por la formación de quistes en múltiples órganos, incluidos los riñones, otros órganos ductales y el sistema cardiovascular.
- Los quistes renales se originan como bolsas de túbulos y pueden surgir de cualquier porción de la nefrona, estando afectados hasta el 1% de las nefronas.
- El desarrollo de los quistes renales en la PQRAD comienza desde la etapa embrionaria; estos quistes continúan aumentando de tamaño durante la vida del individuo
- Su prevalencia se estima entre uno de cada 400-1.000 nacidos vivos.



# Riñones quísticos hereditarios dominantes

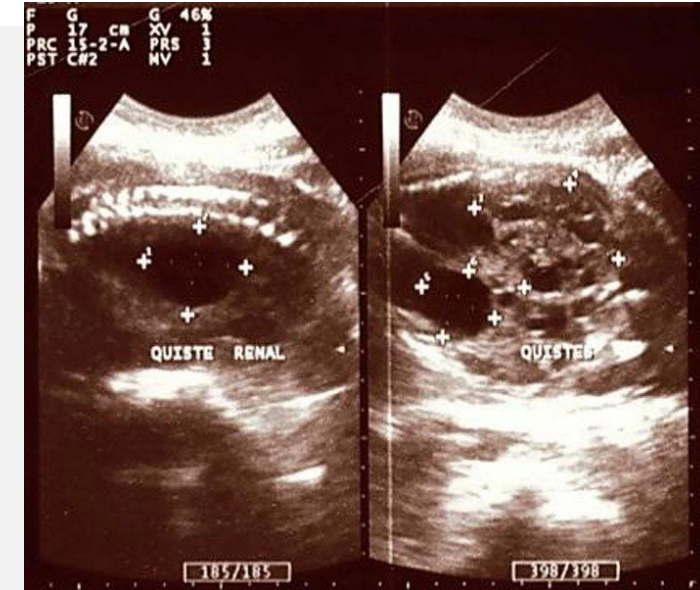
- Mutaciones heterogéneas PKD1 (en el cromosoma 16p13.3; 85% de los casos) y PKD2 (en el cromosoma 4q21-23; 15% de los casos).
- La enfermedad asociada a PKD1 . Sin embargo, la enfermedad PKD2 es más leve, con una edad promedio de aparición más avanzada (alrededor de 75 años versus 55 años para la enfermedad asociada a PKD1)
- En la edad pediátrica, en el plano renal, los niños presentan principalmente hipertensión arterial, proteinuria y dolor abdominal. Sin embargo, los fenotipos son muy variables tanto intrafamiliar como interfamiliarmente.
- En el período prenatal, a veces se objetivan riñones hiperecogénicos transitorios con un aumento de la diferenciación corticomedular.
- Los antecedentes familiares y las pruebas de imagen son a menudo suficientes para establecer el diagnóstico, aunque entre el 5-15% de los pacientes presentan una mutación de novo.



# Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva



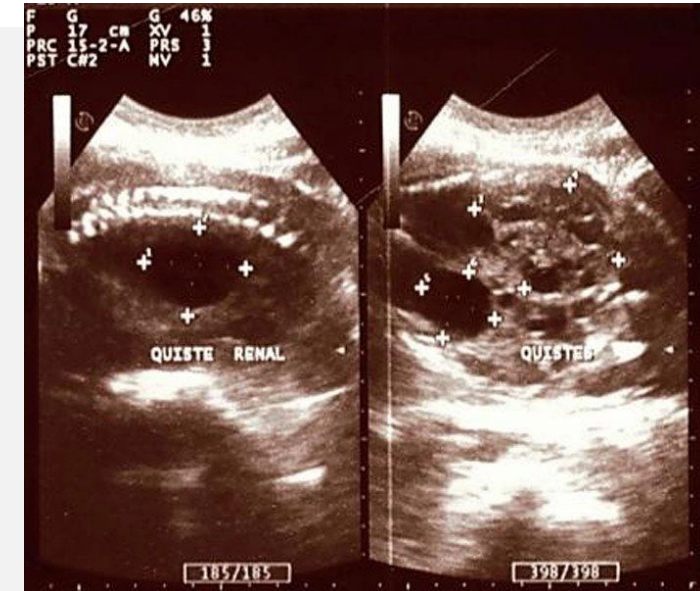
- Trastorno infantil multisistémico caracterizado por PKD grave y temprana dominada por dilatación de los conductos colectores renales, hipertensión sistémica, disgenesia de la placa de los conductos biliares en recién nacidos y fibrosis del tracto portal en niños mayores.
- Mutaciones heterogéneas en PKHD1 (enfermedad hepática y renal poliquística 1) y rara vez por mutaciones en DZIP1L . Ubicada en el cromosoma 6q21.



# Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva



- A diferencia de los quistes de PKD autosómicos dominantes, los quistes de PKD autosómicos recesivos tienden a conservar sus conexiones con la nefrona de origen.
- Las tasas de mortalidad más altas ocurren durante el primer año de vida. Hombres y mujeres se ven igualmente afectados.
- Aproximadamente del 50 al 80% de los pacientes que sobreviven a este período viven más de 15 años





# Caso CERPO

E.L.N.

32 años

Multípara de 1

Derivada por riñones hiperecogenicos obs  
poliquistosis renal infantil

EXOMA: RESULTADO FETAL HETEROCIGOTO  
PARA GEN PKHD1 (POLIQUISTOSIS RENAL  
4) (ENFERMEDAD AUTOSÓMICA RECESIVA)



# qGenEx PC. Panel Ciliopatías



- Alström syndrome
- Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)
- Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)
- Bardet-Biedl syndrome
- Cystic fibrosis
- DREAM-PL syndrome (dysmorphic facies, renal agenesis, ambiguous genitalia, microcephaly, polydactyly, and lissencephaly)
- Ellis-van Creveld syndrome
- Endocrine-cerebro-osteodysplasia syndrome
- Joubert syndrome and related disorders, including Meckel-Gruber syndrome and hydrolethalus syndrome
- Nephronophthisis
- Oral-facial-digital syndrome (OFD)
- Polycystic liver disease (PCLD)
- Primary ciliary dyskinesia
- Senior-Loken syndrome
- Short-rib dysplasias
- Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS)
- STAR syndrome
- Stromme syndrome

# Importancia de estudio pre natal



Estudio de los órganos comprometidos de forma dirigida

- Consejería
- Predecir pronóstico post natal
- Preparación para el momento del parto
- Ley "IVE"

Síndrome	Herencia	Genética	Clínica
Meckel-Gruber	Autosómico recesivo	heterogéneo	Encefalocele occipital, polidactilia post axial, riñones quísticos
Nefronoptisis	Autosómico recesivo	gen (NPH1) en el cromosoma 2q13.	Riñones hiperecogénicos, amaurosis
Síndrome orofaciodigital tipo I	Dominante ligado al cromosoma X	gen CXORF5 u OFD1 en Xp22.3–p22.2.	Frénula oral aberrante Anormalidades linguales hendidura palatina Braquidactilia, SNC(50%)
OFDS tipo II o "síndrome de Mohr	Autosómico recesivo	Desconocido	Hipertelorismo o telecanto, puente nasal bajo, fisura palatina, lengua lobulada y ausencia del incisivo central
Síndrome de Bardet-Biedl	Autosómica recesiva	genes BBS1 y BBS10 Heterogénea	Riñones hiperecogénicos aumentados de tamaño sin diferenciación corticomedular, polidactilia
Síndrome de Joubert	Herencia autosómica o recesiva ligada al cromosoma X	heterogénea 34 genes	Hipoplasia del vermis cerebeloso, anomalía pedúnculos cerebelosos superiores («signo del diente molar»), displasia renal quística)
Síndrome de Jeune	Autosómica recesiva	IFT80, DYNC2H1, WDR19 y TTC21B	Tórax estrecho y pequeño con costillas cortas, displasia renal

# Conclusiones



- Amplio espectro de trastornos con una superposición fenotípica y genotípica considerable entre diferentes enfermedades y son causadas por la disfunción de los cilios primarios (o inmóviles).
- Existen más de 100 ciliopatías con una frecuencia de 1:100.000
- 190 genes causales y 35 enfermedades establecidas.
- Generalmente es necesario complementar los paneles de ciliopatías con exomas por la heterogeneidad genética de los síndromes

**CERPO**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente**  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Ciliopatias

**Dra Rakel Arias Robles, Dra Catherine Diaz Sanhueza**

**Programa Especialización Ginecología y Obstetricia**  
**Universidad de Chile**

**Agosto 2023**