

CERPO

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



Ciliopatias

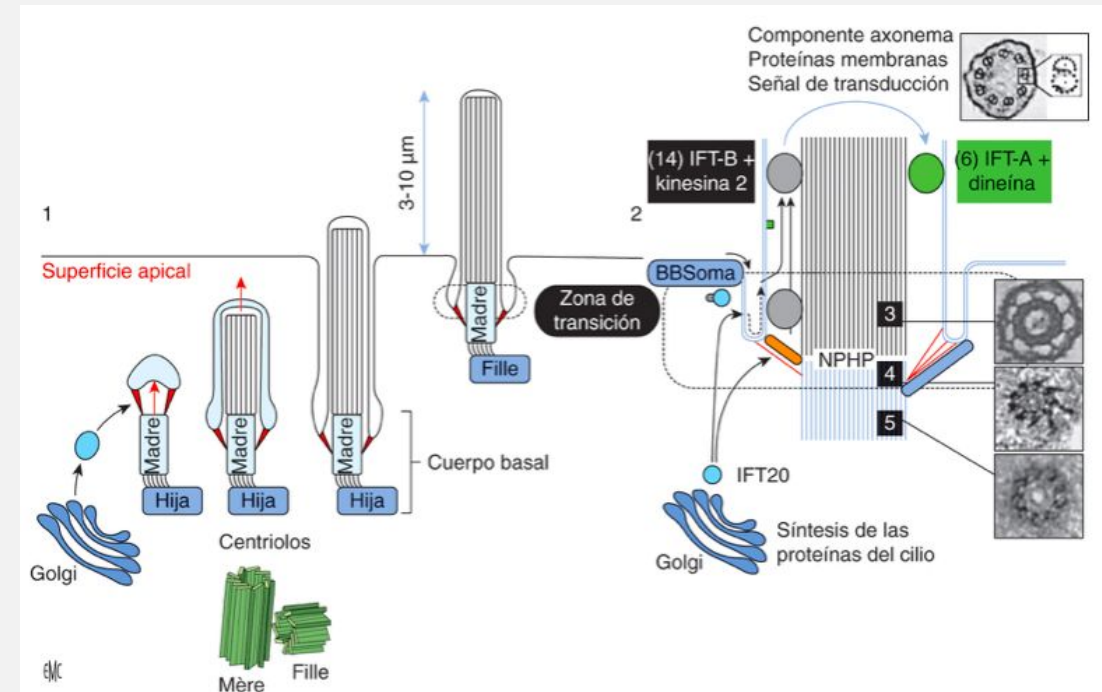
Dra. Raket Arias Robles, Dra. Catherine Diaz Sanhueza, Dr. Sergio De La Fuente, Dr. Juan Rodriguez

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 ¹, Anne Floeck ², Brigitte Strizek ², Andreas Mueller ³, Ulrich Gembruch ²,
Annegret Geipel ²

- 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"/>	RPGRIP1L	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



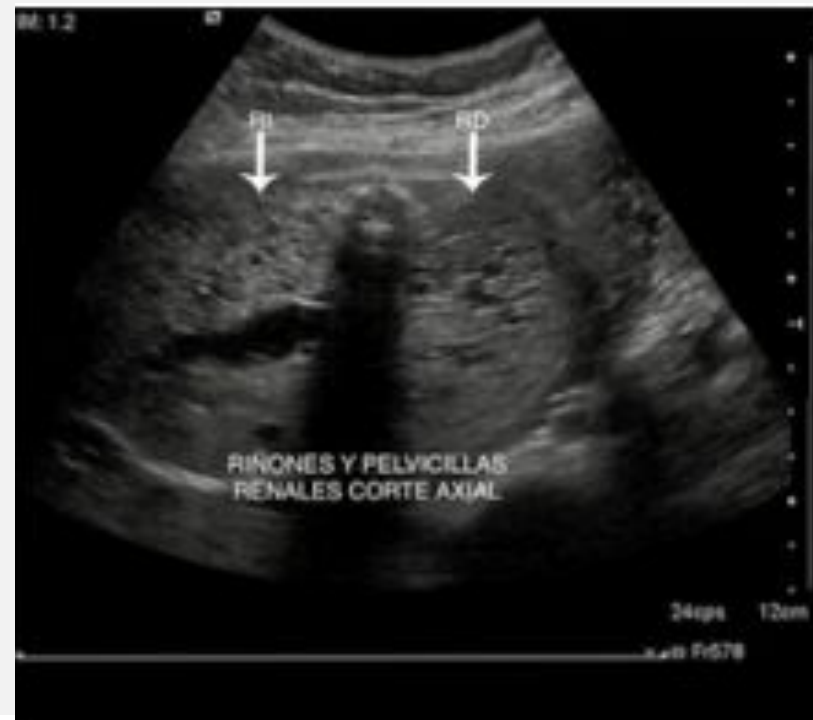
Polidactilia postaxial.



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).

Síndrome	Genética	Similitud	Diferencias
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



Nefronoptisis

- 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





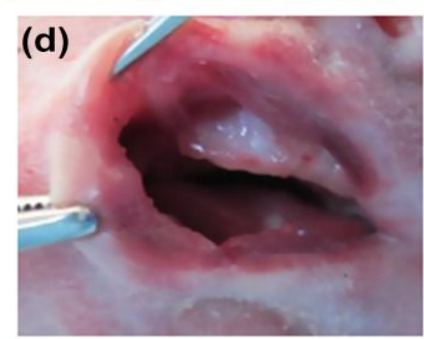
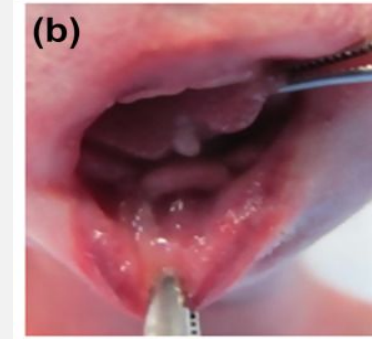
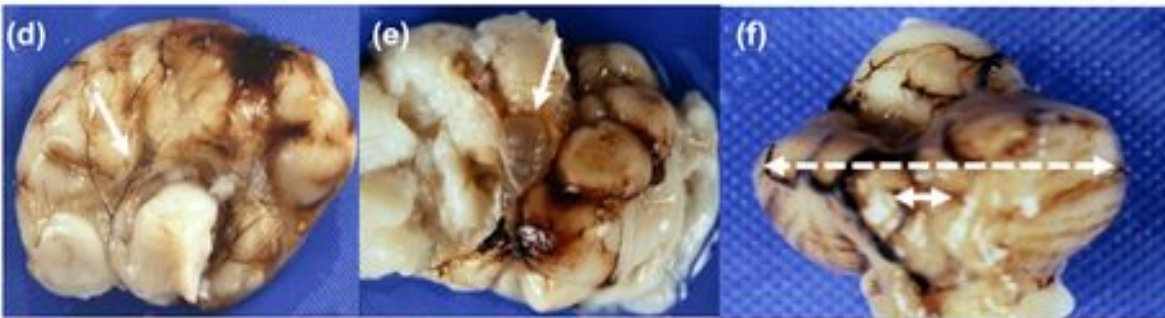
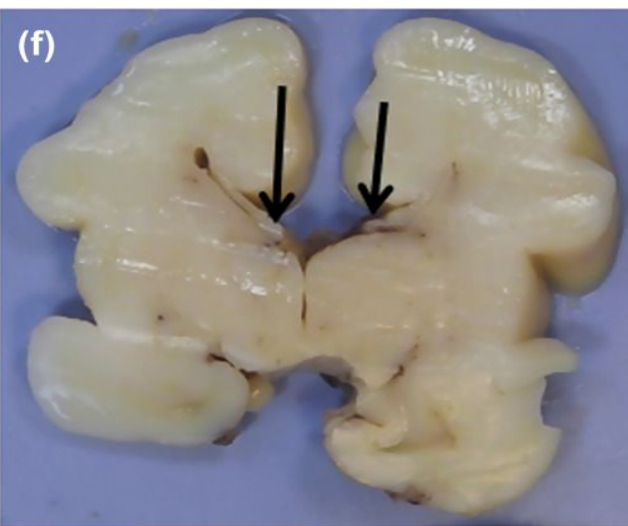
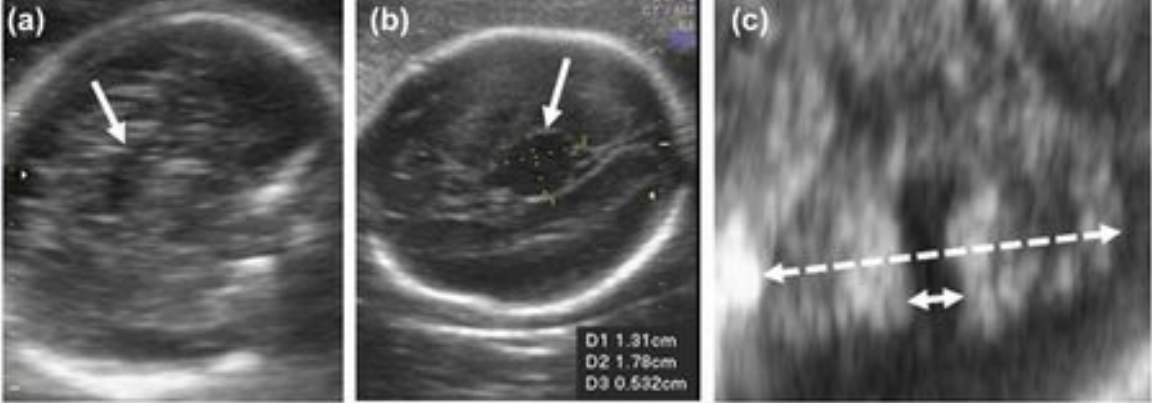
Síndrome orofaciodigital tipo I

- 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.

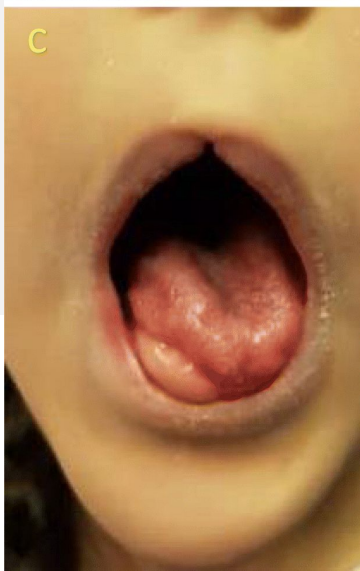
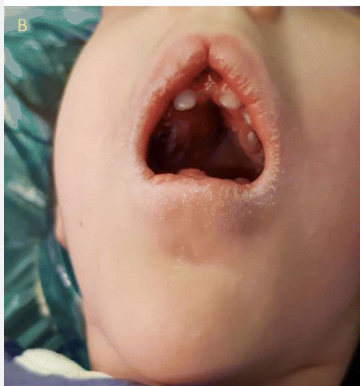
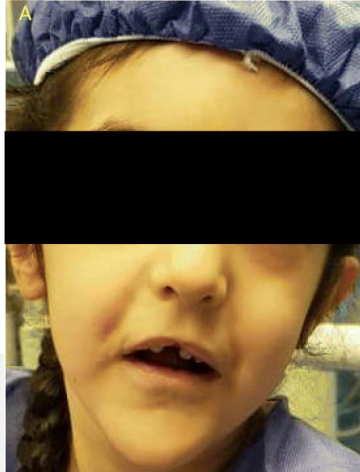


Alby C, Boutaud L, Bonnière M, Collardeau-Frachon S, Guibaud L, Lopez E, Bruel AL, Aral B, Sonigo P, Roth P, Vibert-Guigue C, Castaigne V, Carbonne B, Joyé N, Faivre L, Cordier MP, Bernabe Gelot A, Clementi M, Mammi I, Vekemans M, Razavi F, Gonzales M, Thauvin-Robinet C, Attié-Bitach T. In utero ultrasound diagnosis of corpus callosum agenesis leading to the identification of orofaciadigital 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 [▲]	Phenotype [⚡]	Inheritance [⚡]	Phenotype mapping key [⚡]	Phenotype MIM number [⚡] Compare	Gene/Locus [⚡]	Gene/Locus MIM number [⚡]
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

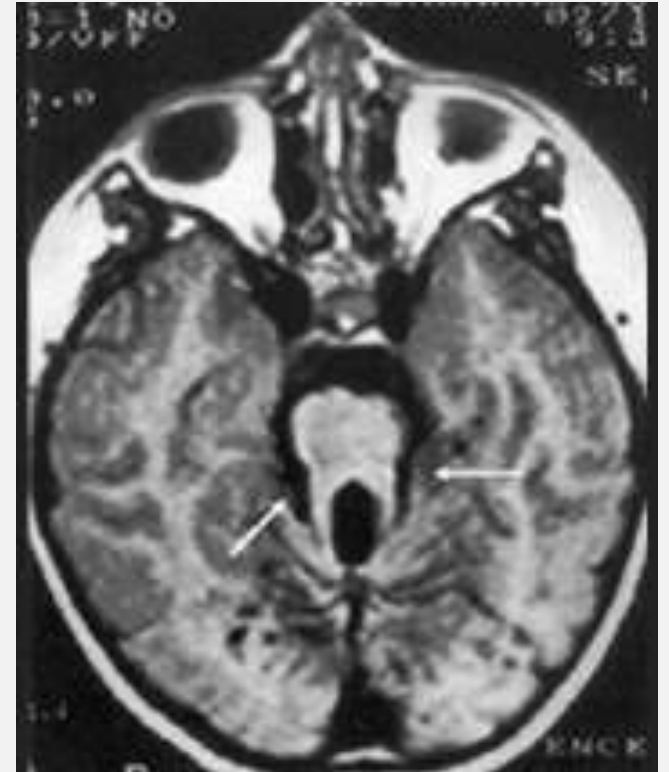


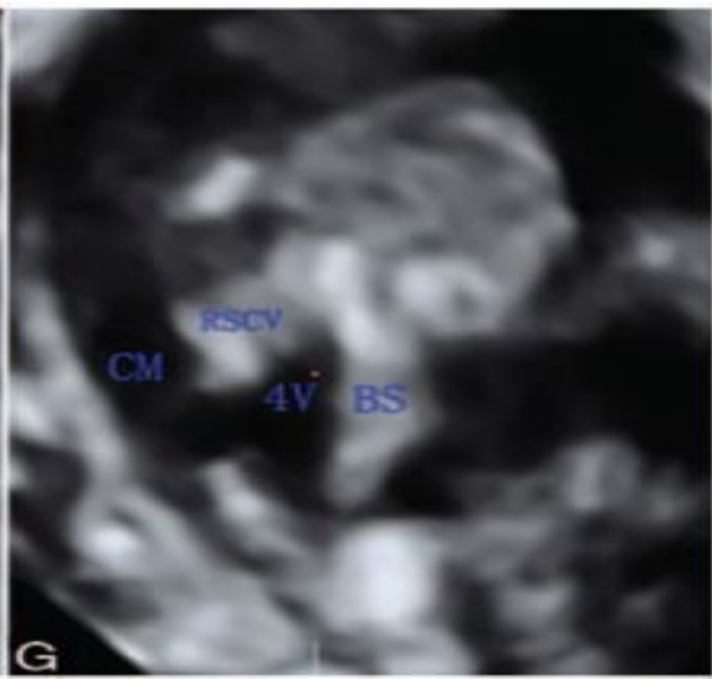
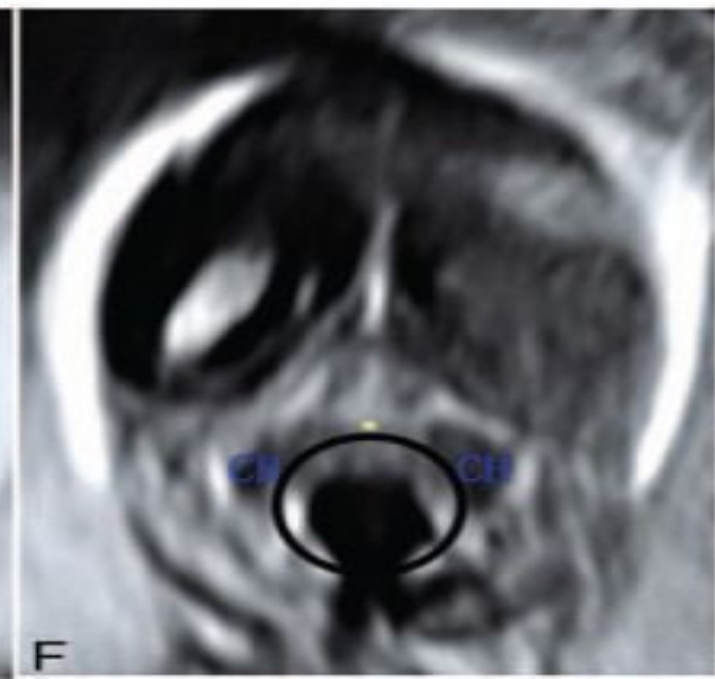
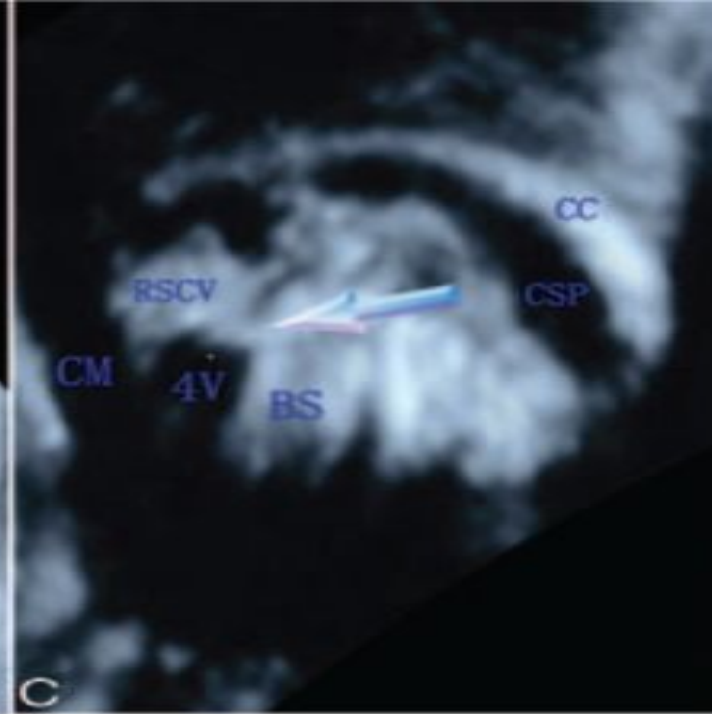
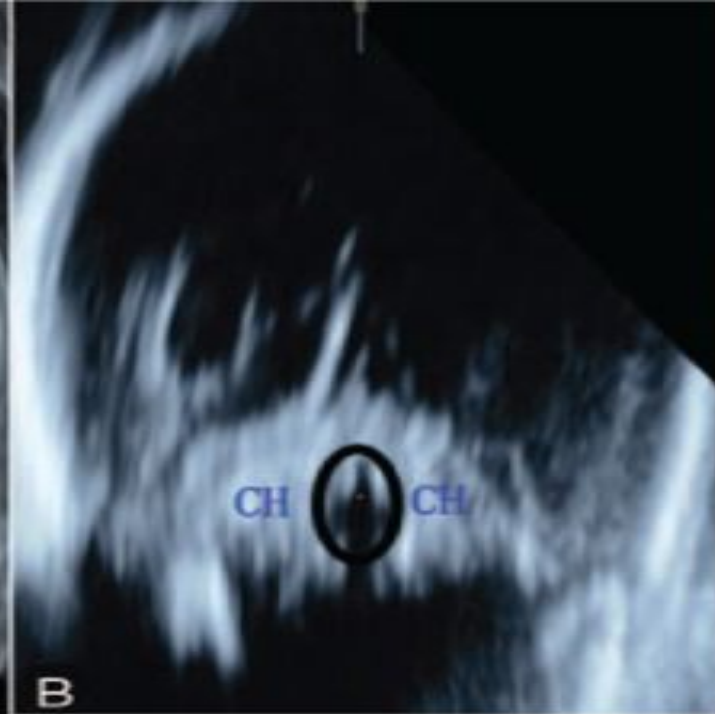
Location [▲]	Phenotype [⚡]	Inheritance [⚡]	Phenotype mapping key [⚡]	Phenotype MIM number [⚡] Compare	Gene/Locus [⚡]	Gene/Locus MIM number [⚡]
1p36.32	Joubert syndrome 25	AR	3	616781 <input type="checkbox"/>	CEP104	616690
2q13	Joubert syndrome 4	AR	3	609583 <input type="checkbox"/>	NPHP1	607100
2q33.1	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

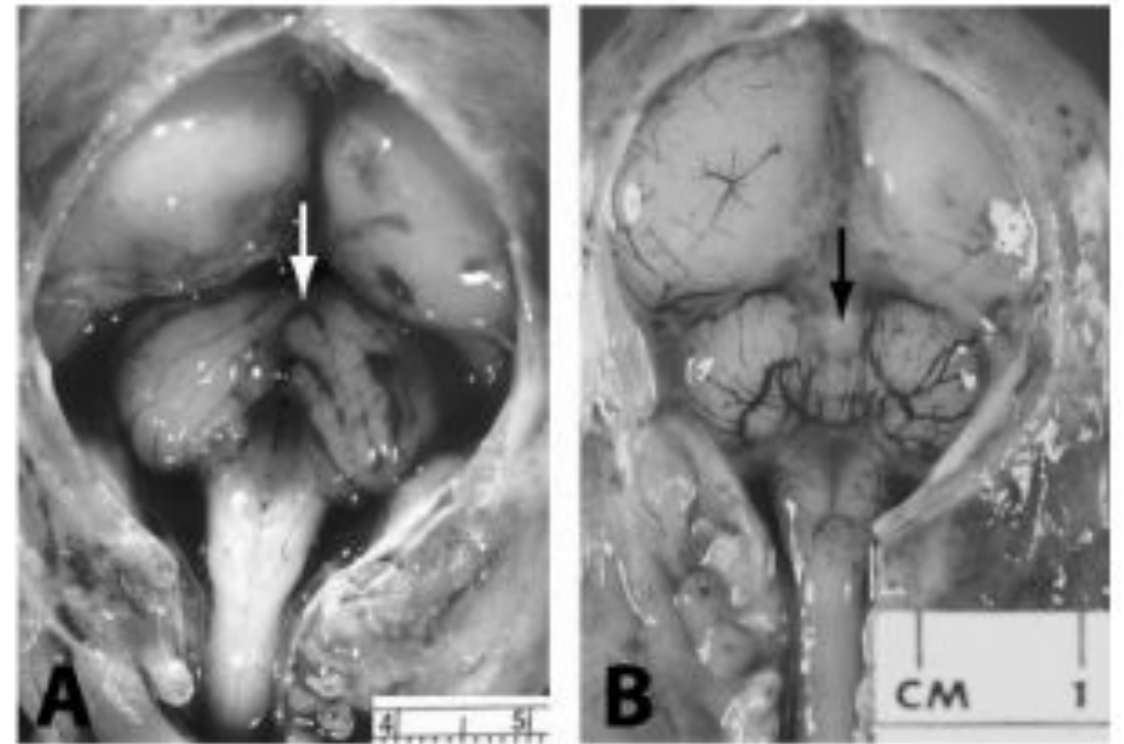
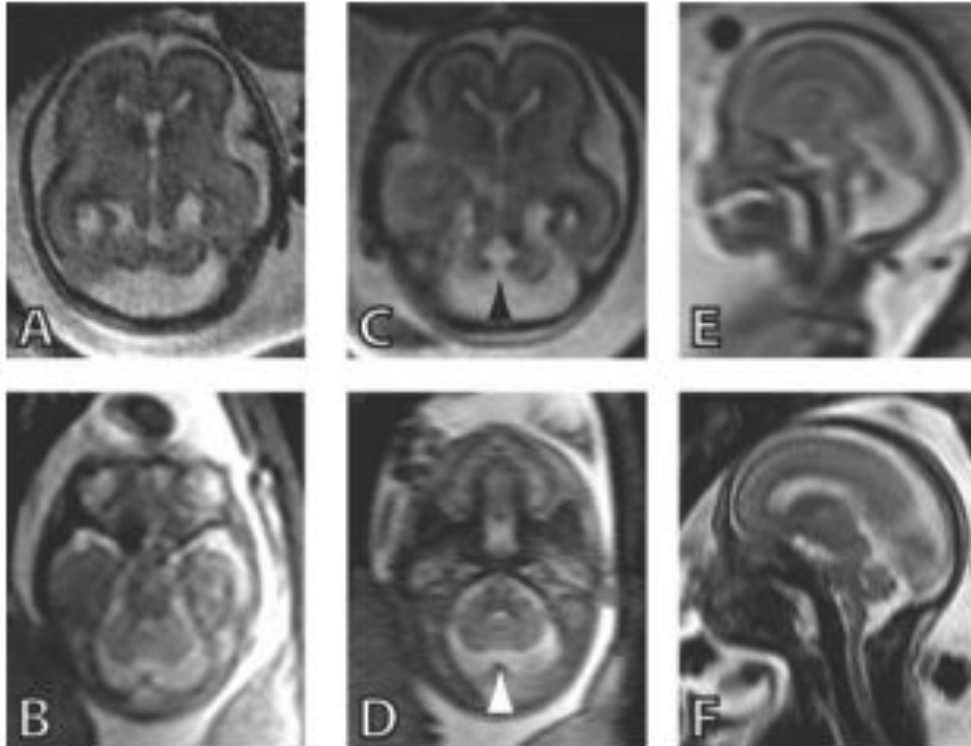


- Aplasia o hipoplasia del vermis cerebeloso con anomalías de los pedúnculos cerebelosos superiores («signo del diente molar»), retraso mental, hipotonía, patrón respiratorio irregular y anomalías de los movimientos oculares
- Defectos retinianos, defectos renales (NPHP o displasia renal quística)





Síndrome de Joubert



Síndrome de Jeune



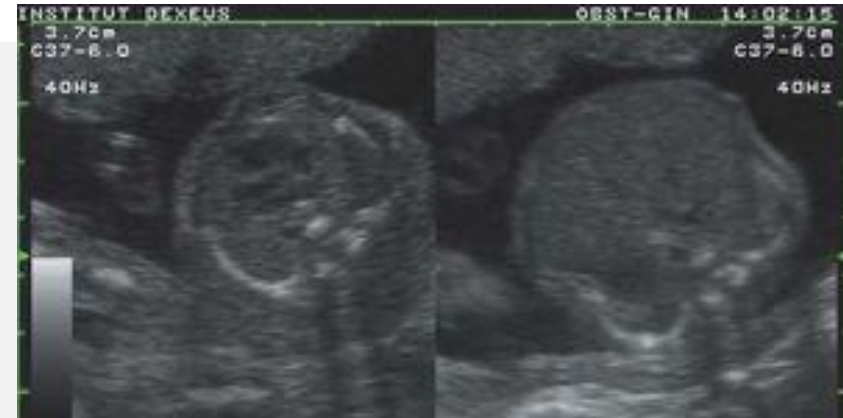
- El síndrome de Jeune, también denominado distrofia torácica asfixiante, displasias torácicas de las costillas cortas
- Es una ciliopatía esquelética **autosómica recesiva**
- Se asocia a mutaciones de un gran número de genes, entre ellos IFT80, DYNC2H1, WDR19 y TTC21B
- Afecta a 1 de cada 126.000 nacidos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

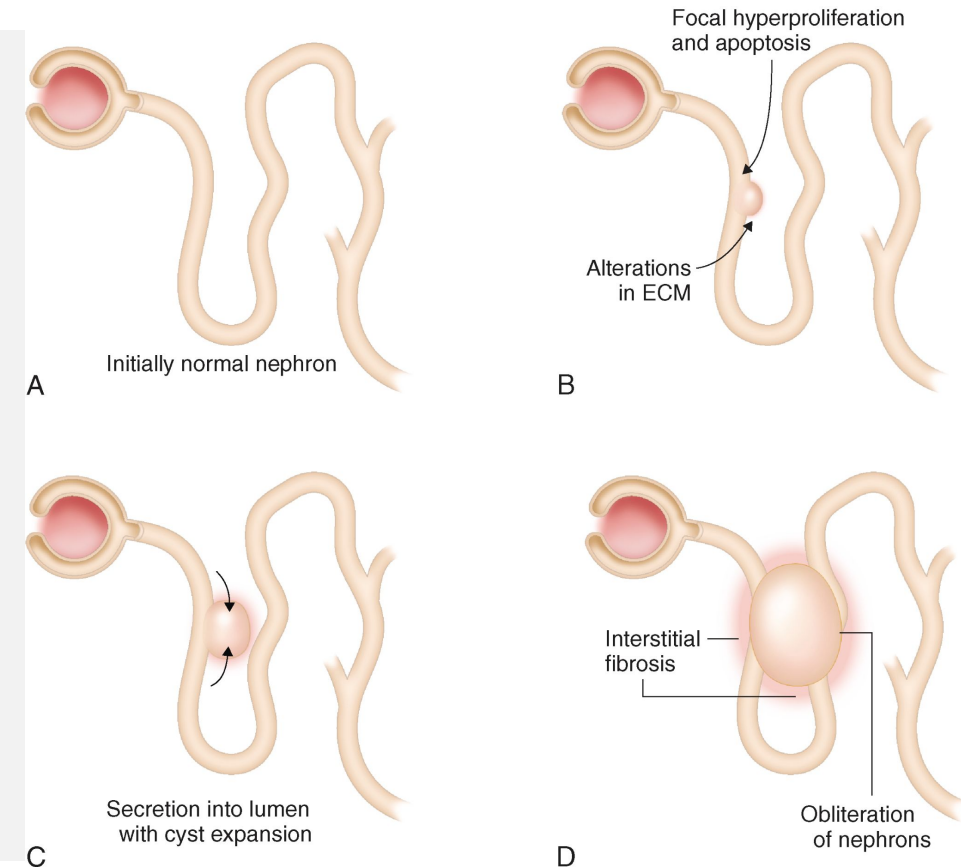
El síndrome de Senior-Loken



- 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.

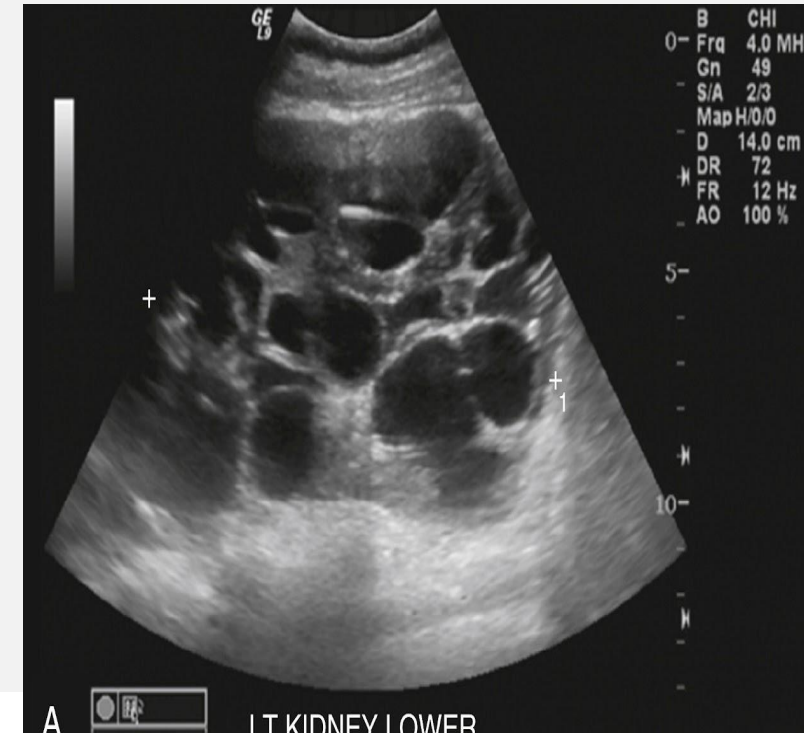
Riñones quísticos hereditarios dominantes

- 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

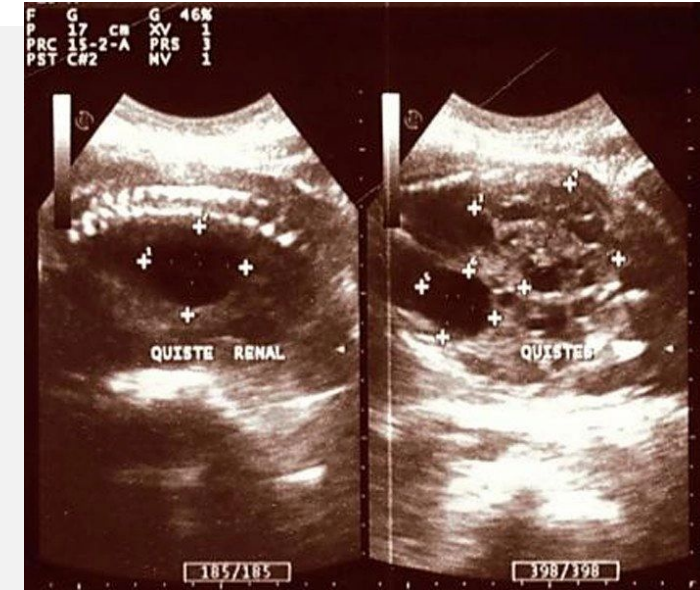
- Mutaciones heterogéneas PKD1 (en el cromosoma 16p13.3; 85% de los casos) y PKD2 (en el cromosoma 4q21-23; 15% de los casos).
- La enfermedad asociada a PKD1 . Sin embargo, la enfermedad PKD2 es más leve, con una edad promedio de aparición más avanzada (alrededor de 75 años versus 55 años para la enfermedad 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



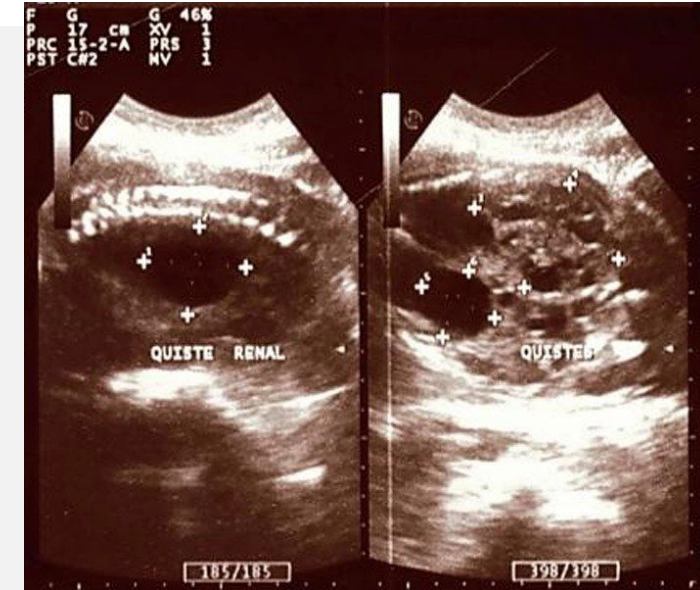
- Trastorno infantil multisistémico caracterizado por PKD grave y temprana dominada por dilatación de los conductos colectores renales, hipertensión sistémica, disgenesia de la placa de los conductos biliares en recién nacidos y fibrosis del tracto portal en niños mayores.
- Mutaciones heterogéneas en 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 hiperecogénicos 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