

*Arts verstandelijk gehandicapten*



**Erasmus MC**



***Medische begeleiding van mensen met het Bardet-Biedl syndroom***

Informatie en advies voor de (huis-)arts en de tandarts

# Inleiding

In 1920 is door Bardet en Biedl een syndroom beschreven met de volgende kenmerken:

- Retinopathie
- Polydactylie
- Obesitas
- Verstandelijke beperking
- Hypogenitalisme

In 1866 werd door Laurence en Moon een syndroom beschreven met veel overeenkomsten<sup>1</sup>. Nadat lange tijd gedacht werd dat Laurence-Moon en Bardet-Biedl hetzelfde syndroom waren, beargumenteerden verschillende groepen, in de jaren 70-80 van de vorige eeuw, dat het twee verschillende syndromen zouden zijn. Het belangrijkste verschil was de afwezigheid van polydactylie en aanwezigheid van spastische paraplegie bij het Laurence-Moon syndroom. De laatste jaren is echter gebleken dat afwezigheid van polydactylie en aanwezigheid van neurologische problemen ook frequent voorkomen bij patiënten met Bardet-Biedl. Daarnaast blijken mutaties in Bardet-Biedl gerelateerde genen ook Laurence-Moon te kunnen veroorzaken waarbij families met zowel patiënten met Bardet-Biedl als Laurence-Moon syndroom worden gezien<sup>4,9</sup>

## Incidentie

De incidentie van het Bardet-Biedl syndroom in Noord Amerika en Europa ligt tussen 1 op 140.000 en 1 op 160.000. In sommige streken en bevolkingsgroepen ligt de incidentie echter beduidend hoger zoals:

- Newfoundland (Canada): 1 op 17.500
- Koeweit: 1 op 13.500

In Nederland worden per jaar 1 tot 2 kinderen geboren met het Bardet-Biedl syndroom<sup>3</sup>

Mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan.

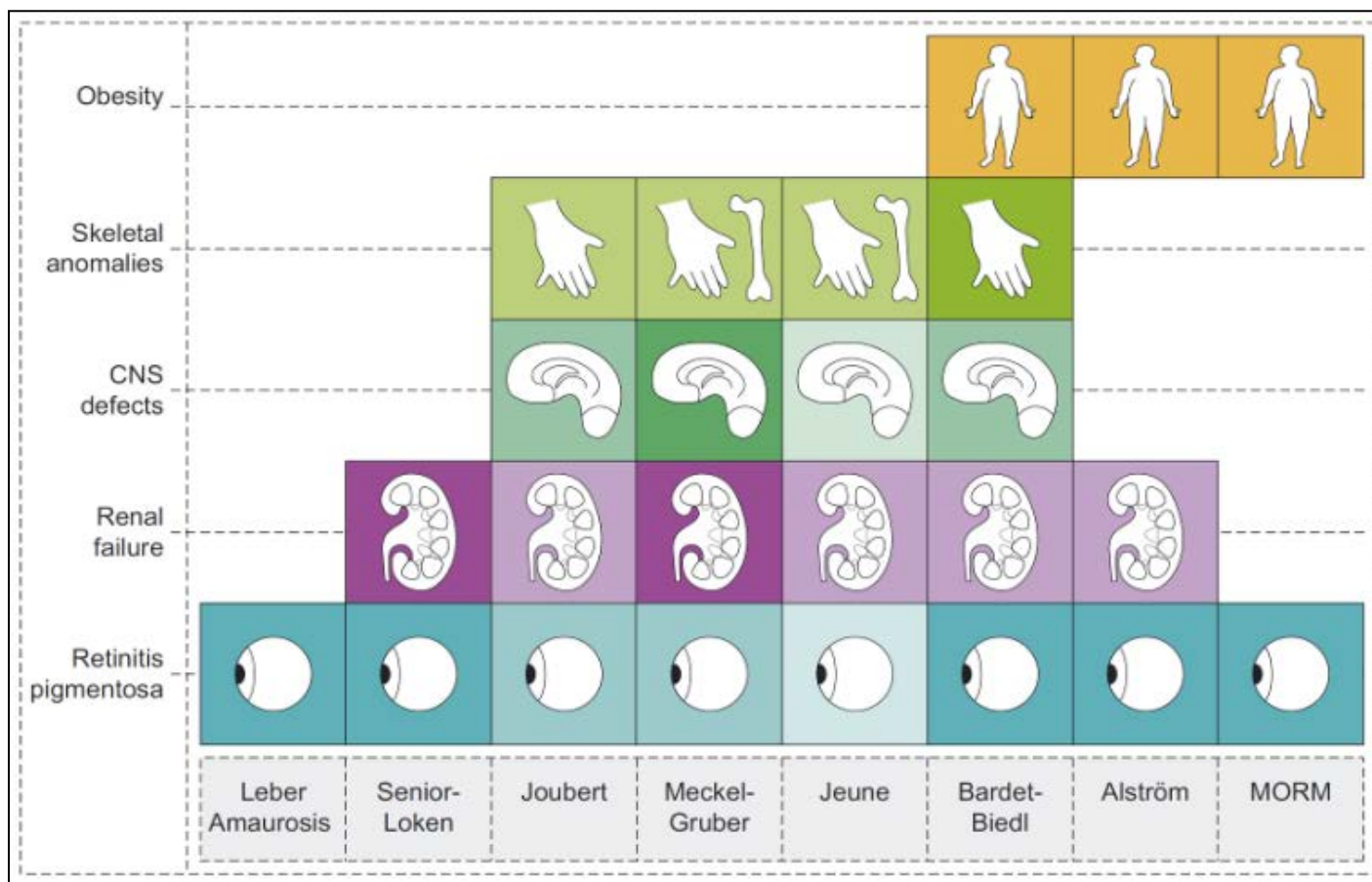
## Etiologie

Het Bardet-Biedl syndroom behoort tot de groep van de zogenaamde ciliopathiën en wordt veroorzaakt door defecten in de functie en de bouw van het primaire cilium. Cilia bevinden zich op veel verschillende celtypes. Daardoor zorgt dysfunctie van de cilia voor problemen in verschillende organen.

De belangrijkste aangedane organen zijn:

- Nieren
- Netvlies
- Hersenen

Er zijn verschillende ciliopathiën beschreven. Deze hebben dan ook een grote overlap in klinische verschijnselen (zie figuur 1)<sup>4</sup>.



## Diagnostiek – klinische kenmerken

De diagnose Bardet-Biedl wordt gesteld op basis van de klinische kenmerken. De kenmerken worden ingedeeld in primaire en secundaire kenmerken. De diagnose Bardet-Biedl syndroom wordt gesteld wanneer er 4 primaire kenmerken of 3 primaire én 2 secundaire kenmerken aanwezig zijn (zie tabel 1)<sup>9</sup>.

Primaire Kenmerken	Secundaire Kenmerken
Retinopathie	Spraakstoornissen
Obesitas	Strabismus, cataract, astigmatisme
Verstandelijke beperking	Brachydactylie, syndactylie
Polydactylie	Polydipsie, Polyurie
Hypogonadisme	Ataxie, slechte coördinatie, slechte balans
Nierafwijkingen	Milde spasticiteit
	DM
	Gebitsafwijkingen
	Leverfibrose
	Linkerventrikel hypertrofie, congenitale hartziekten

## Diagnostiek – uiterlijke kenmerken

De uiterlijke gezichtskenmerken zijn:

- Diepliggende ogen
- Hypertelorisme
- Downslanting van de oogleden
- Vlakke neusbrug
- Langiltrum
- Dunne bovenlip
- Anteversie nares
- Prominent voorhoofd
- Premature frontal balding
- Moon face/vollemaan gezicht<sup>1,2</sup>.

## Diagnostiek – genetica

Wanneer klinisch de diagnose Bardet-Biedl syndroom is gesteld, kan vervolgens naar de tot nu toe beschreven mutaties in de verschillende Bardet-Biedl genen worden gekeken om de diagnose te bevestigen.

Het Bardet-Biedl syndroom erft over het algemeen op een recessieve manier over. In een aantal gevallen blijkt er sprake van een triallelische overerving. Bij de triallelische overerving is er naast de aanwezigheid van de recessieve genen een derde gen nodig om het syndroom te ontwikkelen<sup>7,10</sup>.

Er zijn in totaal 16 genen op verschillende chromosomen beschreven die betrokken zijn bij het Bardet-Biedl syndroom. Afwijkingen in genen BBS1 en/of BBS10 veroorzaken in 43% van de gevallen het syndroom. In 20% van de gevallen wordt er echter geen mutatie gevonden in deze 16 genen.<sup>4</sup>

## Mogelijke gezondheidsproblemen

### **Te verwachten leerproblemen en psychische problemen:**

- Een ontwikkelingsachterstand komt veel voor bij patiënten met het Bardet-Biedl syndroom. Er zijn echter ook patiënten beschreven zonder ontwikkelingsachterstand.
- Spraakproblemen komen bij 60% van de patiënten voor. De spraak is hoog-nasaal van toon en bij veel patiënten begint de spraak pas rond de leeftijd van 4 jaar op gang te komen.
- Het gedrag is vaak wat labiel, waarbij er sprake kan zijn van uitbarstingen van frustratie.
- Psychische problematiek zoals autisme, angst en psychosen komen voor.

### **Retinopathie**

- Eén van de belangrijkste kenmerken van het Bardet-Biedl syndroom.
- Doorgaans in eerste instantie leidend tot nachtblindheid, visusstoornissen bij fel licht en lichtschuwheid (door dystrofie staafjes in het netvlies).
- Hierna ontstaat uitval van het perifere gezichtsveld (kokervisie).
- Klachten ontstaan rond het 4-9<sup>e</sup> levensjaar.
- Uiteindelijk zal een patient met het Bardet-Biedl syndroom rond zijn 30-40<sup>e</sup> levensjaar blind worden (nadat er ook dystrofie van de kegeltjes in het netvlies is opgetreden).
- Andere oogheelkundige complicaties die kunnen ontstaan zijn: cataract, strabismus, glaucoom, nystagmus tgv visusvermindering, abnormale oogbewegingen en microphthalmie.



### **Obesitas:**

- Morbide obesitas komt voor bij 72-96% van de patienten met het Bardet-Biedl syndroom.
- Er is een kenmerkende vetverdeling op de romp en op het proximale deel van de ledematen.
- Het overgewicht kan leiden tot:
  - DM type II
  - Verhoogde bloeddruk (afwijkingen in nieren spelen ook een rol hierin mee)
  - Verstoringen lipidspectrum
  - Uiteindelijk tot hart- en vaatziekten<sup>1,2</sup>

Een theorie achter de vetstapeling is een afwijkende werking van de Leptine-receptoren in de cilia, waarbij er problemen ontstaan in het verzadigingsgevoel<sup>12</sup>.

### **Nierafwijkingen:**

- Zowel structurele als functionele nierafwijkingen worden beschreven bij het Bardet-Biedl syndroom
- Polydipsie en polyurie kunnen ontstaan door de verminderde concentratiecapaciteit van de nieren t.g.v. een verminderde gevoeligheid voor vasopressine.
- Bij 75-95% van de patiënten ontstaan cysten in de nieren
- De nierafwijkingen kunnen leiden tot hypertensie
- In 15-55% ontstaat er chronisch nierfalen en is dialyse of niertransplantatie nodig<sup>1,2</sup>.
- De nierafwijkingen zijn de belangrijkste oorzaak van voortijdig overlijden.

## **Hypogonadisme**

Hypogonadisme kan zich bij vrouwen met het Bardet-Biedl syndroom uiten in een grote variatie aan genitale malformaties, leidend tot een verlaagde fertiliteit. Bij mannen is een verlate pubertijd of hypogonadisme regelmatig zichtbaar, waarbij mannen met het Bardet-Biedl syndroom doorgaans niet vruchtbaar zijn.

## **Leverafwijkingen**

Leverfibrose kan ontstaan tgv leververvetting bij de morbide obesitas. Ook worden congenitale leverafwijkingen beschreven. Deze ontstaan mogelijk door de onvoldoende werking van de cilien<sup>1,2,4</sup>.

## **Health watch bij patiënten met het Bardet-Biedl syndroom**

In verband met de vele gezondheidsproblemen bij mensen met het Bardet-Biedl syndroom is het verstandig om regelmatig lichamelijk onderzoek naar de meest voorkomende gezondheidsproblemen te verrichten, de zogenaamde health watch. Omdat deze problemen op verschillende leeftijden een meer uitgesproken rol kunnen spelen, is er een verdeling gemaakt naar verschillende leeftijdsgroepen.

**Health watch bij cliënten met het Bardet-Biedl syndroom 0-4 jaar (indien diagnose reeds vastgesteld) of op willekeurig welke leeftijd indien diagnose onlangs is vastgesteld**

Aandachtspunt	Door	Methode	Frequentie
Bewegingsapparaat: -poly/ brachy/syndactyly -motoriek	-Kinderarts -Fysiotherapie	-LO, röntgen -LO, functieonderzoek	-éénmalig -1x/jaar
Gewicht	Kinderarts/AVG/dietist	BMI, gewichtsbepaling	1x/jaar
Lengte	Kinderarts/AVG	Lengtebepaling	1x/jaar
Visus	Oogarts	Electroretinogram, fundoscopie, gezichtsveldonderzoek, spleetlamp, refractie	2x/jaar
Genitaal	Kinderarts/AVG	LO, zo nodig echo	Eénmalig
Nieren	Kinderarts/nefroloog	MRI, echo Nierfunctieonderzoek, RR, uitsluiten D.I.	- éénmalig - 1x/jaar
Lever	Kinderarts/AVG	MRI, echo, leverfunctieonderzoek	Éénmalig echo/MRI, LF's 1x/jaar
Cardiaal	Cardioloog	Echo	Éénmalig, zo nodig op indicatie
Endocrien	Kinderarts/AVG	Bloedonderzoek, functieonderzoek	Op indicatie
Oren/gehoor	Kinderarts/AVG	Otoscopie, gehooronderzoek	1x/jaar
Spraak	Logopedie	Logopedisch onderz	1x/jaar
Reuk	Kinderarts/KNO	Functieonderzoek	Eénmalig
Mentale ontwikkeling/gedrag	GDK/AVG	Psychodiagnostisch onderzoek, psychiatrisch onderzoek	1x/jaar
Genetica	Klinisch genetica	DNA onderzoek	Eénmalig
Gebit	Tandarts	Tandheelkundig ond.	2x/jaar

### Health watch bij cliënten met het Bardet Biedl syndroom 4-20 jaar

Aandachtspunt	Door	Methode	Frequentie
Bewegingsapparaat	Fysiotherapie	LO, functieonderzoek	1x/jaar
Gewicht	AVG/dietist/kinderarts	BMI, gewichtsbepaling	1x/jaar
Lengte	AVG/kinderarts	Lengtebepaling	1x/jaar
Visus	Oogarts	Electroretinogram, fundoscopie, gezichtsveldonderzoek, spleetlamp, refractie	2x/jaar
Genitaal	AVG/kinderarts	Cryptorchisme, ontwikkeling (puberteit)	1x/jaar
Nieren	Kinderarts/nefroloog	Nierfunctieonderzoek, RR, uitsluiten D.I.	1x/jaar
Lever	AVG/kinderarts	Leverfuncties	1x/jaar
Cardiaal	Cardioloog	Echo	Op indicatie
Endocrien	Kinderarts/AVG	Bloedonderzoek geslachtshormonen, DM, DI, hypothyreoidie, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie	Geslachtshormonen éénmalig, overige 1x/jaar
Oren/gehoor	Kinderarts/AVG	Otoscopie, gehooronderzoek	1x/jaar
Spraak	Logopedie	Logopedisch onderzoek	1x/jaar
Mentale ontwikkeling/gedrag	GDK/AVG	Psychodiagnostisch onderzoek/psychiatrisch onderzoek	1x/2 jaar
Gebit	Tandarts	Tandheelkundig onderzoek	2x/jaar

**Health watch bij cliënten met het Bardet Biedl syndroom > 20 jaar**

<b>Aandachtspunt</b>	<b>Door</b>	<b>Methode</b>	<b>Frequentie</b>
Gewicht	AVG/dietist	BMI, gewichtsbepaling	1x/jaar
Visus	Oogarts	Electroretinogram, fundoscopie, gezichtsveldonderzoek, spleetlamp, refractie	2x/jaar
Nieren	Nefroloog	Nierfunctieonderzoek, RR, uitsluiten D.I.	1x/jaar
Lever	AVG	Leverfuncties	1x/jaar
Endocrien	AVG	DM, hypothyreoidie, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie	1x/jaar
Gehoor	AVG	Gehooronderzoek	1x/jaar
Psychisch welbevinden	AVG	Eenvoudig psychiatrisch onderzoek	1x/jaar
Gebit	Tandarts	Tandheelkundig onderzoek	2x/jaar

## Bronnen

1. Boek :Management of Genetic syndromes, sec edition 2005, Cassidy and Allanson
2. Clinical genetics, Oxford desk references, Helen Firth , Jane Hurst
3. Website : [www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl) info voor (para) medici BBS
4. Beales et al: BBS beyond the cilium, , Pediatr Nephrol. 2007 22: 926-936
5. Slavotinek and Beales :Clinical utility card for BBS ; European Journal of Human Genetics 2011
6. Moore et al: Clinical and Genetic epidemiology of BBS in New Foundland: American Journal of Medical Genetics 2005: 352-360
7. Barnett et al, Behavioural Fenotype of BBS , Journal Med genetics 2002: 1-4
8. Lorda-Sanchez et al: Does BBS have a characteristic Face? Journal of Medical genetics 2001: 38: 1-2
9. Beales et al: New criteria for improved diagnosis of BBS : Journal of medical genetics 1999: 36: 437-446
- 10 Andreasson et al: Intrafamilial Variation of the fenotype in BBS : British Journal of Ophtalmology 1997: 378-385
11. Journal of Clinical Investigation 2009 march, vol 119, nr 3
12. Guo and Rhamouni :Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome
13. Forsythe et al.: Bardet-Biedl syndrome, European Journal of Human Genetics (2013) 21: 8-12