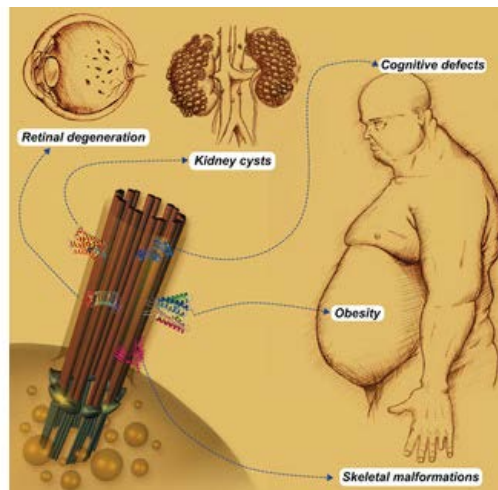


Bardet Biedl syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat
AVG opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Inleiding

In 1920 is door Bardet en Biedl een syndroom beschreven met de volgende kenmerken: retinopathie, polydactylie, obesitas, verstandelijke beperking en hypogenitalisme. In 1866 werd door Laurence en Moon een syndroom beschreven met veel overeenkomsten¹. Nadat lange tijd gedacht werd dat Laurence-Moon en Bardet-Biedl een en 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^{4,9}.



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 sommigen streken en bevolkingsgroepen ligt de incidentie echter beduidend hoger. In Newfoundland (Canada) wordt een incidentie gezien van 1 op 17.500. In Koeweit is de incidentie hoger, namelijk 1 op 13.500¹.

Mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan.

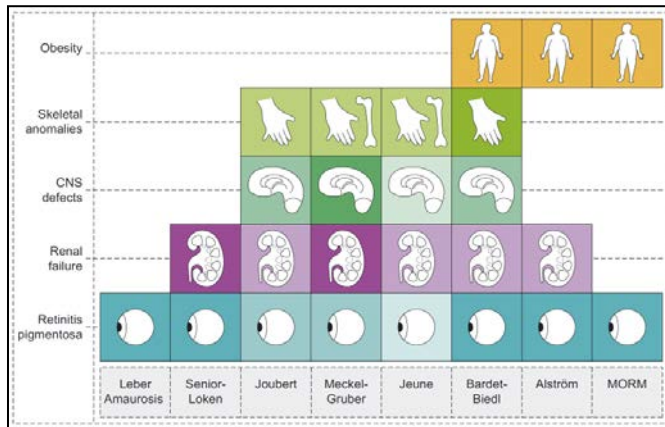
In Nederland worden per jaar 1 tot 2 kinderen geboren met het Bardet-Biedl syndroom³.

Etiologie

Het Bardet-Biedl syndroom behoort tot de groep van de ciliopathiën en wordt veroorzaakt door defecten in de functie en de bouw van het primaire cilium. Aangezien cilia zich op veel verschillende celtypes bevinden, kan dysfunctie van cilia voor verschillende problemen in verschillende organen zorgen. De belangrijkste aangedane organen zijn de nieren, het netvlies en de hersenen. Daarnaast kan door de belangrijke rol van het cilium in de zogenoemde "Shh" signalering polydactylie doen ontstaan⁴.

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

Er zijn op diverse chromosomen 16 genen beschreven betrokken bij het Bardet-Biedl syndroom, waarvan de genen BBS1 en BBS10 in 43% van de gevallen het syndroom veroorzaken. In 20% van de gevallen wordt er geen mutatie gevonden in deze 16 genen⁴.



Figuur 1: klinische kenmerken diverse ciliopathiën
Bron: Mockel et al. Prog Retin Eye Res, 2011

Diagnostiek

Klinische kenmerken

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

<i>Primaire Kenmerken</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Retinopathie • Obesitas • Verstandelijke beperking • Polydactylie • Hypogonadisme • Nierafwijkingen
<i>Secundaire Kenmerken</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Spraakstoornissen • Strabisme, cataract, astigmatisme • Brachydactylie, syndactylie • Polydispie, Polyurie • Ataxie, slechte coördinatie, slechte balans • Milde spasticiteit • DM • Gebitsafwijkingen • Leverfibrose • Linkerventrikel hypertrofie, congenitale hartziekten

Tabel 1: primaire en secundaire kenmerken van het Bardet-Biedl syndroom

De uiterlijke gezichtskenmerken zijn: diepliggende ogen, hypertelorisme, downslanting, oogleden, vlakke neusbrug, lang filtrum, dunne bovenlip, anteversie nares, prominent voorhoofd, premature frontal balding, moon face (zie foto's)^{1,2}.



Figuur 2: Jongeren met het Bardet-Biedl syndroom
J Med Genet 1999;36:437-446 doi:10.1136/jmg.36.6.437



Figuur 3: Volwassenen met het Bardet-Biedl syndroom
J Med Genet 1999;36:437-446 doi:10.1136/jmg.36.6.437

Genetica

Wanneer een klinische 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 bleek sprake van triallelische overerving. Bij de triallelische overerving is er naast de aanwezigheid van de recessieve genen een derde gen nodig om het syndroom te ontwikkelen^{7,10}.

Te verwachten leerproblemen en psychische problemen

Ontwikkelingsachterstand is veel voorkomend bij patiënten met Bardet-Biedl, maar hoeft niet aanwezig te zijn. In 60 % van gevallen zijn er problemen in de spraak, waarbij de spraak hoog-nasaal van toon is. In veel gevallen begint de spraak pas rond 4 jaar goed 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.

Te verwachten gezondheidsproblemen

Retinopathie

Een van de belangrijkste kenmerken van het Bardet-Biedl syndroom is de retinopathie. Dit zal doorgaans in eerste instantie leiden tot nachtblindheid, visusstoornissen bij fel licht en lichtschuwheid, door dystrofie van de staafjes in het netvlies. Hierna ontstaat uitval van het perifere gezichtsveld (kokervisie). Klachten ontstaan rond het 4-9^e levensjaar. Uiteindelijk zal een patient met het Bardet-Biedl syndroom rond zijn 30-40^e levensjaar blind worden, nadat er ook dystrofie van de kegeltjes in het netvlies is opgetreden. Andere oogheelkundige complicaties die kunnen ontstaan zijn: cataract, strabisme, glaucoom, nystagmus tgv visusvermindering, abnormale oogbewegingen en microphthalmia^c.

Obesitas

Morbide obesitas komt voor bij 72-96% van de patienten met het Bardet-Biedl syndroom. Er is sprake van een kenmerkende vetverdeling op romp en het proximale deel van de ledematen. Het overgewicht kan leiden tot DM type II, een verhoogde bloeddruk (daar spelen de afwijkingen van de nieren ook een rol bij), verstoringen in het lipidspectrum en uiteindelijk tot hart- en vaatziekten^{1,2}. Een theorie achter de vetstapeling is een afwijkende werking van de Leptine-receptoren in de cilia, waarbij er problemen zijn in het verzadigingsgevoel¹².

Nierafwijkingen

Er worden zowel structurele nierafwijkingen beschreven als functionele nierafwijkingen. Er kan polydipsia en polyurie ontstaan door verminderde concentratiecapaciteit van de nieren tgv een verminderde gevoeligheid voor vasopressine. Er ontstaan bij 75-95% van patiënten cysten in de nieren. De nierafwijkingen kunnen leiden tot hypertensie. In 15-55% ontstaat er chronisch nierfalen en is dialyse of niertransplantatie nodig^{1,2}. De nierafwijkingen zijn de belangrijkste oorzaak van voortijdig overlijden.

Hypogonadisme

Hypogonadisme kan zich bij vrouwen met Bardet-Biedl 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 Bardet-Biedl 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^{1,2,4}.

Samenvatting medische problematiek bij Bardet Biedl syndroom per deelgebied per leeftijdscategorie

Aandachtsgebied/ leeftijdscategorie	0-4 jaar	4-20 jaar	>20 jaar
Bewegingsapparaat	<ul style="list-style-type: none"> - Postaxiale polydactyly (63-81%)/brachydactyly (46-100%)/syndactyly (8-95%) - Stoornissen in fijne en grove motoriek, clumsiness. Bij 40-86% vorm van ataxie, matige coördinatie en dysdiadochokinese 	<ul style="list-style-type: none"> - Stoornissen in fijne en grove motoriek, clumsiness. Bij 40-86% vorm van ataxie, matige coördinatie en dysdiadochokinese 	<ul style="list-style-type: none"> - Stoornissen in fijne en grove motoriek, clumsiness. Bij 40-86% vorm van ataxie, matige coördinatie en dysdiadochokinese
Gewicht/lengte en voeding	<ul style="list-style-type: none"> - Geboortegewicht doorgaans boven 90^e percentiel. In 1^e levensjaar bij 30% reeds ontwikkeling obesitas door hogere voedingsbehoefte en aanleg om minder te bewegen. Obesitas verdeeld over gehele lichaam. - Geboortelengte gemiddeld. Nadien wisselend met neiging tot kleinere lengte. 	<ul style="list-style-type: none"> - Verhoogde kans ontwikkeling obesitas (72-86%) door hogere voedingsbehoefte en aanleg om minder te bewegen. Obesitas met name rond romp. - Wisselende lengtegroei. Meerderheid onder 50^e percentiel. 	<ul style="list-style-type: none"> - Verhoogde kans ontwikkeling obesitas (72-86%) door hogere voedingsbehoefte en aanleg om minder te bewegen. Obesitas met name rond romp. - Meerderheid kleine lengte (onder 50^e percentiel)
Visus	<ul style="list-style-type: none"> - Zelden objectief merkbare afwijkingen hoewel het proces van retinale dystrophie al wel begonnen is. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vanaf leeftijd van 5-10 jaar progressieve en merkbare visuele klachten door retinale dystrophie (staafjes/kegeltjesdystrophie) met vroege betrokkenheid van macula waardoor nachtblindheid, fotofobie en in latere instantie gezichtsveld- en visusdaling/uitval (bij 93%). - Meer kans op refractieafwijkingen en cataract. 	<ul style="list-style-type: none"> - Doorgaans (93%) rond 20-30 jaar functionele blindheid door progressieve staafjeskegeltjesdystrophie. - Meer kans op refractieafwijkingen en cataract. - Bij aanwezigheid DM type 2 verminderde kans op diabetische retinopathie vanwege de reeds bestaande retinale afwijkingen.
Genitaal	<ul style="list-style-type: none"> - Hypogonadisme bij 80% (zowel door primair gonadale disfunctie als/of door disfunctie hypothalamus-hypofysaire as) waardoor bij jongens mogelijk cryptorchisme (15%), klein testisvolume, micropenis en atrofische tubuli seminiferi. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypogonadisme bij 80% (zowel door primair gonadale disfunctie als/of door disfunctie hypothalamus-hypofysaire as) waardoor bij jongens mogelijk cryptorchisme (15%), klein testisvolume, micropenis en atrofische tubuli seminiferi, mogelijk vertraagde puberteitsontwikkeling. Doorgaans normale ontwikkeling secundaire geslachtskenmerken. Doorgaans infertiel. - meisjes mogelijk irregulaire menses, ovarieel falen en vertraagde puberteitsontwikkeling. Doorgaans normale ontwikkeling secundaire geslachtskenmerken. Fertiliteit minder vaak aangetast als bij jongens. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypogonadisme bij 80% (zowel door primair gonadale disfunctie als/of door disfunctie hypothalamus-hypofysaire as) waardoor bij jongens mogelijk cryptorchisme (15%), klein testisvolume, micropenis en atrofische tubuli seminiferi. Doorgaans infertiel. - meisjes mogelijk irregulaire menses, ovarieel falen. Fertiliteit minder vaak aangetast als bij mannen.
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> - Anatomische afwijkingen nieren (53%) zoals niercysten, cysteuze tubula-afwijkingen, hoefijzernier, nieragenisie, corticale atrofie, corticale verlittekening, malpositie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anatomische afwijkingen nieren (53%) zoals niercysten, cysteuze tubula-afwijkingen, hoefijzernier, nieragenisie, corticale atrofie, corticale verlittekening, malpositie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anatomische afwijkingen nieren (53%) zoals niercysten, cysteuze tubula-afwijkingen, hoefijzernier, nieragenisie, corticale atrofie, corticale verlittekening, malpositie.

	- Incontinentie voor urine. Primair of door vesico-ureterale reflux. Verhoogde kans op urineweginfecties. - Secundair aan afwijkingen urinewegen/nieren nierinsufficiëntie (15-55%) met eindstadium nierfalen waarvoor dialyse- en/of transplantatie-noodzaak.	- Incontinentie voor urine. Primair of door vesico-ureterale reflux. Verhoogde kans op urineweginfecties. - Secundair aan afwijkingen urinewegen/nieren nierinsufficiëntie (15-55%) met eindstadium nierfalen waarvoor dialyse- en/of transplantatie-noodzaak.	- Incontinentie voor urine. Primair of door vesico-ureterale reflux. Verhoogde kans op urineweginfecties. - Secundair aan afwijkingen urinewegen/nieren nierinsufficiëntie (15-55%) met eindstadium nierfalen waarvoor dialyse- en/of transplantatie-noodzaak.
Lever	Variabel beeld. Cysteuze verwijding galwegen (intra- en extra hepatisch) en fibrose beschreven.	Variabel beeld. Cysteuze verwijding galwegen (intra- en extra hepatisch) en fibrose beschreven.	Variabel beeld. Cysteuze verwijding galwegen (intra- en extra hepatisch) en fibrose beschreven.
Cardiovasculair	Aangeboren hartafwijkingen (ca. 7%) maar mn bij Bedouine afkomst (32%); klepstenoses, persisterende ductus arteriosus, cardiomyopathieën, hypoplasie aorta, hypertrofie.	Aangeboren hartafwijkingen (ca. 7%) maar mn bij Bedouine afkomst (32%); klepstenoses, persisterende ductus arteriosus, cardiomyopathieën, hypoplasie aorta, hypertrofie. Ontstaan hypertensie obv obesitas en nierafwijkingen (50-60%).	Aangeboren hartafwijkingen (ca. 7%) maar mn bij Bedouine afkomst (32%); klepstenoses, persisterende ductus arteriosus, cardiomyopathieën, hypoplasie aorta, hypertrofie. Ontstaan hypertensie obv obesitas en nierafwijkingen (50-60%).
Endocrien	Nog geen afwijkingen	Toename kans DM type 2 door obesitas hoewel doorgaans niet voor 20 ^e jaar.	- DM type 2 door obesitas bij 45%. Vaak geassocieerd met andere tekenen van metabool syndroom (verhoogde triglyceriden, verlaagd LDL) - Diabetes insipidus - Hypothyreoidie
Oren/gehoor	Recidiverende en/of 'chronische' otitis media acuta	Recidiverende en/of 'chronische' otitis media acuta	Ten gevolge van otitis media problematiek bij 24% uiteindelijk conductief gehoorsverlies.
Gebit	Dental crowding, hypodontie, hoog palatum, malocclusie, glazuurafwijkingen (51%).	Dental crowding, hypodontie, hoog palatum, malocclusie, glazuurafwijkingen (51%).	Dental crowding, hypodontie, hoog palatum, malocclusie, glazuurafwijkingen (51%).
Reuk	Anosmie/hyposmie (60%)	Anosmie/hyposmie (60%)	Anosmie/hyposmie (60%)
Spraak	Zelden (verstaanbare) spraak voor 4 ^e levensjaar.	Bij 60% vertraagde spraakontwikkeling, hoge nasale spraak, moeite met uitspreken klinkers.	Bij 60% vertraagde spraakontwikkeling, hoge nasale spraak, moeite met uitspreken klinkers.
Mentale ontwikkeling	Vertraagde ontwikkeling met uiteindelijk ontwikkelingsachterstand tot mild/ernstige verstandelijke beperking bij 61%.	Vertraagde ontwikkeling met uiteindelijk ontwikkelingsachterstand tot mild/ernstige verstandelijke beperking bij 61%.	Vertraagde ontwikkeling met uiteindelijk ontwikkelingsachterstand tot mild/ernstige verstandelijke beperking bij 61%.
Gedrag	Labiël, structuurbehoefstig, frustratie-uitbarstingen.	Labiël, structuurbehoefstig, frustratie-uitbarstingen, stoornissen binnen ASS.	Labiël, structuurbehoefstig, stoornissen binnen ASS, neiging tot OCD, verhoogde kans op depressie, verhoogde kans op angststoornissen, verhoogde kans op psychose.

Health watch per leeftijdscategorie

Kinderen 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

Clënten met 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

Clënten met Bardet Biedl syndroom > 20 jaar

Aandachtspunt	Door	Methode	Frequentie
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	Gehoooronderzoek	1x/jaar
Psychisch welbevinden	AVG	Eenvoudig psychiatrisch onderzoek	1x/jaar
Gebit	Tandarts	Tandheelkundig onderzoek	2x/jaar

Literatuur

1. Boek :Management of Genetic syndromes, sec edition 2005, Cassidy and Allanson
2. Boek :Clinical genetics, Oxford desk references, Helen Firth , Jane Hurst
3. Website : 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