

SINDROMUL BARDET-BIEDL – PREZENTARE DE CAZ

Sorin Ioan Iurian^{1,2}, Heleen Arts³, Han Brunner³, Dana Fîntîna²

¹Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu

²Spital Clinic de Pediatrie, Sibiu

³Departamentul de Genetică Medicală, Universitatea Radboud, Nijmegen, Olanda

REZUMAT

Sindromul Bardet-Biedl (transmitere autozomal-recesivă) este caracterizat prin obezitate, degenerescență retiniană, polidactilie și retard mental. Autorii prezintă demersul diagnostic la un sugar cu paratrofie, polidactilie și hipogenitalism.

Cuvinte cheie: sindrom Bardet-Biedl, paratrofie, polidactilie

INTRODUCERE

Sindromul Bardet-Biedl este o afecțiune ce include multiple anomalii: tulburări de vedere, polidactilie, retard psiho-motor și obezitate debutată în perioada de sugar.

Istoric

La sfârșitul secolului al XIX-lea, John Laurence și Robert Moon au descris 4 pacienți cu retinită pigmentară, retard mental, parapareză spastică, hipostatură și hipogonadism. Ulterior (1920), George Bardet, analizând cazuri cu obezitate hipotalamică, a descris un grup de pacienți ce prezenta obezitate, retinită pigmentară și hexadactilie. Apoi, în 1922, Artur Biedl a publicat un studiu analizând pacienți cu polidactilie, retard mental și retinită pigmentară. În 1925 s-a concluzionat că afecțiunile menționate de cei patru medici reprezintă una și aceeași boală, atribuindu-i-se numele de sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl (SLMBB). Recent însă acest sindrom a fost împărțit în sindromul Laurence-Moon, caracterizat prin parapareză spastic și retard mental, și sindromul Bardet-Biedl (SBB) ce include obezitate, polidactilie și dificultăți în procesul de învățare (entitatea mai frecventă).

Etiologie

SBB face parte din categoria ciliopatiilor alături de afecțiuni ca dischinezia ciliară primară/sindromul Kartagener, hidrocefalia, boala polichistică renală, sindromul Meckel-Gruber sau sindromul Joubert, (1). Background-ul genetic este heterogen, fiind descrise până în prezent 15 gene răspunzătoare de SBB. La unii pacienți s-a demonstrat transmiterea „tri-alelică” prin asocierea a două alele de pe același locus cu o alelă aparținând unui locus secundar (2). Cele mai frecvente gene implicate sunt: *BBS1*, *BBS2*, *BBS10* și *BBS12*, screening-ul acestor gene identificând aproximativ 62% dintre pacienții cu SBB, (3). Anomalia *BBS12* (genă specifică vertebrelor) răspunde de 6% din cazurile de SBB. Genele *BBS12*, *BBS6* și *BBS10* fac parte din categoria superfamiliei chaperoninelor tip II și sunt implicate în mod caracteristic în funcția ciliară (4).

În funcție de gena interesată, au fost descrise câteva variante fenotipice ale sindromului Bardet-Biedl (2):

- anomaliile genelor *BBS2* și *BBS4* se asociază cu retard statural;
- afectarea genei *BBS3* este responsabilă de polidactilie limitată strict la nivelul membrilor inferioare, obezitate și IQ redus;

Adresa de corespondență:

Iurian Sorin Ioan, Universitatea „Lucian Blaga”, B-dul. Victoriei nr. 10, Sibiu

E-mail: urian_sorsab@hotmail.com

- pacienții cu anomalia genei BBS5 prezintă degenerescență maculară gravă și brahidactilie/sindactilie (însă fără polidactilie);
- anomalia genei BBS6 poate determina sindromul McKusick-Kaufman, afecțiune cu fenotip asemănător sindromului Bardet-Biedl (5).

Fiziopatologic, boala este consecința interacțiunii dintre factorii genetici și disfuncția ciliară. Dacă disfuncția cililor tubilor renali este majoră, atunci afectarea renală este importantă, reprezentând principala cauză de mortalitate (6).

Epidemiologie

Prevalența bolii în America de Nord și Europa este 1:140.000 – 1: 160.000 nou-născuți. Se remarcă prevalența crescută a bolii (1:13.500) la populația arabă beduină din Kuwait. Raportul pe sexe este de 1,3:1 în favoarea sexului masculin.

Pacienții cu SBB prezintă următoarele anomalii, (7):

- obezitate (83% dintre pacienți);
- retard mental (IQ sub 79 la 77% dintre pacienți);
- anomalii oculare: distrofie retiniană (100%), miopie (75%), astigmatism (63%), nistagmus (52%), glaucom (22%), cataractă capsulară posterioară (44%) și retinită pigmentară (8%);
- anomalii cardiace: hipertrofie sept interventricular și ventricul stâng, cardiomiopatie dilatativă;
- anomalii membre: polidactilie postaxială (58%), sindactilie, brahidactilie (50%);
- anomalii aparat urinar: calice malformate (95%), chiste renale (62%), cicatrici renale (24%), ectopie uretră;
- anomalii organe genitale: hipogenitalism (micropenis, microorhidie), duplicație uterină, hipoplazie uterină, vagin septat, atrezie vaginală;
- alte anomalii: fibroză hepatică, diabet zaharat, diabet insipid, clinodactilie deget V, surditate, disgenезie hipocampică.

În evoluție, pacienții pot prezenta simptome ne-uropsihice (boala obsesiv-compulsivă, dificultăți de atenție), schizofrenie, ataxie, acidoză tubular renală, insuficiență renală, hipertensiune arterială, astm bronșic (25 dintre cazuri). Acuitatea vizuală se deteriorează odată cu vârsta.

Investigații

Diagnosticul probabil se stabilește pe criterii clinice, iar confirmarea necesită testare genetică pentru a diferenția SBB de alte boli genetice rare.

Evaluarea funcțiilor renală și cardiacă (serologic și imagistic) este recomandabilă pentru aprecierea prognosticului.

Tratament

Nu există terapie specifică.

Prognosticul este rezervat odată cu alterarea funcției renale.

Profilaxie

Sfatul genetic și testarea genetică a genitorilor (preconcepție) sunt utile.

PREZENTARE DE CAZ

Sugarul C.V.N., în vârstă de 5 luni, se internează în secția de pediatrie pentru evaluare clinico-paraclinică și tratament în contextul în care prezintă respirație dificilă, wheezing, tuse și obstrucție nazală.

Antecedente heredo-colaterale: părinți sănătoși, fără relații de consangvinitate; mama VI Gesta V Para (un avort spontan). Rangul copilăriei: al 5-lea copil; doi frați sănătoși și două surori sănătoase; o soră (15 ani) a prezentat în copilărie anomalii ale dentiției primare (schimbarea incisivilor centrali arcadă superioară de 4 ori în primii 8 ani de viață). Antecedente obstetricale: naștere spontană (prezentare craniană) la vârsta gestațională de 9 luni, fără suferință la naștere; greutate 3.800 g; APGAR = 10/1 minut.

Din istoricul pacientului reținem: 3 internări justificate de bronșiolită acută.

Examenul obiectiv la internare: stare generală medie, țesut adipos foarte bine reprezentat global, G = 10,8 kg (> percentila 95), perimetrul cranian = 41 cm, dismorfism facial (fante palpebrale cu poziție mongoloidă, păr jos inserat anterior), paloare tegumentară, mamelon rudimentar hemitorace bilateral (politelie), xerodermie, dermatită seboreică scalp, plică simiană; gât scurt, semne rahitism, anomalii degete (brahidactilie, polidactilie post-axială picior bilateral, sindactilie parțială degete 5 și 6 picior stâng); hipotonie axială; raport braț/antebraț subunitar (<1); raport vertex-pube/pube-plantă >1 (supraunitar); obstrucție nazală, rinoree seroasă, 46 respirații/minut, tuse spastică, wheezing, dispnee expiratorie, expir prelungit, raluri sibilante diseminate; zgomote cardiace ritmice, suflu sistolic grad I/6, AV = 120/minut; abdomen depresibil, faringe congestionat; rinichi nepalpabili, urini ce nu pătează scutecul, hipogenitalism (micropenis), testiculi descinși în scrot și de mici dimensiuni; fără semne de iritație meningeală;

retard psiho-motor (achiziții motorii corespunzătoare vârstei de 2 luni).

Investigații

Evaluări serologice: leucocite 12.190/mm³ (limfocite 67%, neutrofile 17%, monocite 13%), hemoglobină = 10,6 g%; trombocite = 395.000/mm³; proteina C reactivă = 1 mg/l (normal < 10), bilanț hepato-renal în limite normale; valori normale pentru fier, glucoză, colesterol și trigliceride; alfa 1-antitripsină – valori normale.

Examen de urină în limite normale.

Test iontoforeză: dozare Cl⁻ în sudoare = 32 mMol/l (normal < 40 mMol/l).

Explorări imagistice: ultrasonografia abdominală fără modificări patologice; ecografia cardiacă a relevat hipertrofie moderată a septului interventricular și ventriculului stâng.

Examen fund de ochi: fără modificări patologice retiniene.

Diagnosticul diferențial a inclus următoarele afecțiuni:

– sindromul Bardet-Biedl poate fi considerat ca posibil întrucât sugarul prezintă supraponderie, polidactilie și hipogenitalism;

– sindromul Laurence-Moon (SLM) ce evoluează cu parapareză spastică; comparativ cu SBB, polidactilia lipsește la pacienții cu SLM, în consecință se exclude la caz;

– sindromul Cohen se caracterizează prin retard mental, microcefalie, hipotonie, mobilitate articulară crescută, miopie, distrofie retiniană și obezitate tronculară cu debut la adolescență și dismorfism facial (nas bulbos, incisivi centrali superiori proeminenți). Absența microcefaliei și dismorfismului facial ca și debutul precoce al obezității exclude această boală;

– sindromul Alstrom este o boală genetică cu transmitere autozomal-recesivă, ce se manifestă din perioada de sugar, și care evoluează cu hipostatură, distrofie retiniană cu pierderea progresivă a vederii, obezitate, cardiomiopatie dilatativă, diabet tip 2 și surditate (8); această boală nu poate fi exclusă;

– sindromul McKusick-Kaufman (SMKK) se caracterizează prin triada polidactilie, malformație cardiacă congenitală și anomalii organe genitale (9,10); manifestările clinice sunt comune cu cele din SBB, exceptând tulburările de vedere, obezitatea și insuficiența renală, specifice doar SBB; obezitatea instalată precoce la caz face SMKK puțin probabil;

– sindromul Carpenter se caracterizează prin craniostenoză, anomalii degete (polidactilie, brahidactilie, sindactilie cutanată), dizabilitate intelc-

tuală, obezitate cu debut precoce și dismorfism facial (fante palpebrale cu dispoziție anti-mongoloidă, urechi jos inserate) (11); în lipsa craniostenozei se exclude această afecțiune;

– sindromul Simpson-Golabi-Behmel este compatibil cu macrosomie, facies grosolan (nas lat, hipertelorism, macrostomie), mameloane rudimentare (politelie), polidactilie post-axială, hepatosplenomegalie, malformație cardiacă și anomalii renale (12); faciesul nesugestiv și absența hepato-splenomegaliei face această boală puțin probabilă;

– sindromul Prader-Willi este o boală caracterizată prin hipotonie, obezitate cu debut în copilărie, diabet tip 2, retard mental, mâini și picioare scurte, organe genitale subdezvoltate (13); din cauza debutului obezității în perioada de sugar, boala se consideră puțin probabilă.

Diagnostic pozitiv

Caracteristicile fenotipice (paratrofia, polidactilia post-axială, sindactilia parțială, anomalia organelor genitale) corelate cu malformația cardiacă (hipertrofia septală și ventriculară stângă) au orientat diagnosticul spre SBB, justificându-se testarea genetică (Nijmegen, Olanda) constând în screening-ul tuturor genelor asociate cu SBB. S-a testat sugarul și ambii genitori, utilizând secvențierea de nouă generație („next generation DNA sequencing“). Testarea genetică a relevat mutația homozigotă „nonsense“ a genei BBS12 (c.1063C>T, p.Arg.355), mutație ce a fost raportată prima dată de Stoetzel și colaboratorii în 2007 (4). Ambii părinți au fost identificați ca purtători heterozigoți pentru aceeași mutație.

S-a stabilit diagnosticul de SBB la un sugar cu bronșiolită acută și wheezing recurent.

Tratament

Terapia bronșiolitei a inclus: beta₂-simpaticomimetice inhalatorii, corticoterapie iv și vitamina D po, evoluția fiind lent favorabilă. Pentru SBB nu există terapie specifică.

În evoluție, sugarul necesită:

- dietă hipocalorică și evaluare curbă ponderală în evoluție;
- monitorizare clinică;
- monitorizare terapeutică: inițierea terapiei cu blocați receptori leucotriene în caz de wheezing persistent, după vârsta de 6 luni;
- evaluare biologică periodic (semestrial): glicemie, bilanț funcțional renal, profil lipidic, bilanț endocrinologic cu testarea funcției tiroidiene și a testosteronului seric;

- evaluare imagistică anuală (ecografie abdominală și cardiacă);
- evaluare anuală oftalmologică;
- se are în vedere corecția chirurgicală a polidactiliei.

CONCLUZII

1. Autorii prezintă cazul unui sugar cu paratrofie, polidactilie postaxială și anomalii genitale, caz confirmat genetic ca și SBB.

2. Considerăm utilă testarea genetică și a fraților și surorilor probantului, având în vedere fenotipul variabil (de la forme moderate la forme severe de boală).

3. Se impune sfatul genetic pentru limitarea riscului de transmitere a bolii în familie.

4. În fața unui pacient cu obezitate, polidactilie postaxială și disabilitate mentală, trebuie avută în vedere posibilitatea sindromului Bardet-Biedl.