

Kvartalets syndrom: Bardet-Biedl syndrom

D. Aarskog¹ og R. Bjerknes

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland Sykehus,
5021 Bergen

Innledning

Bardet – Biedl syndrom (MIM 209900) er en sjelden autosomalt recessiv arvelig sykdom med et vidt spektrum av kliniske manifestasjoner. De karakteristiske kardinaltegn omfatter: Retinal dystrofi (tidligere retinitis pigmentosa), postaksial polydaktyli, adipositas, renale strukturelle anomalier, hypogonadisme hos menn og mental retardasjon. Syndromet ble først beskrevet av Bardet i 1920 og Biedl i 1922. Før dette, i 1866, hadde Laurence og Moon beskrevet en lignende tilstand som ble oppfattet å tilhøre samme formkrets, og syndromet var inntil nylig benevnt som Laurence – Moon – Bardet – Biedl syndrom eller oftere Laurence – Moon – Biedl syndrom. Det er imidlertid nå klarlagt at Laurence – Moon syndrom (MIM 245800) er en egen og sjeldnere autosomalt recessiv arvelig tilstand som adskiller seg fra Bardet – Biedl syndrom ved opptreden av progressiv spastisk paraplegi, mens polydaktyli og adipositas mangler.

Frem til 1980 var det rapportert mer enn 400 tilfeller av Bardet – Biedl syndrom. Høyeste prevalens med anslagsvis 1 pr. 13.500 innbyggere er funnet i Midt – Østen og da i familier med høy konsanguinitet. I Europa er tilstanden langt sjeldnere med en prevalens på 1 pr. 160.000 i Sveits (1) og 1 pr. 125.000 i Storbritannia (2).

I alle større undersøkelser er den store variabilitet i de kliniske manifestasjoner mellom de forskjellige familier, men også innen den

enkelte familie blitt understreket. Nylig er det også ved genetiske koblingsundersøkelser påvist stor genetisk heterogenitet. Til nå er det påvist kobling til 4 forskjellige genloci (BBS 1 – 4) lokalisert til 4 forskjellige kromosomer. I de fleste familier (40 – 60 %) er det funnet kobling til BBS 1 lokalisert til kromosomregionen 11q 13. Resten er hovedsakelig lokalisert til 16q 21 (BBS 2) og 15q 22 (BBS 4), mens BBS 3 lokalisert til 3p 13 er svært sjelden. Hos ca 10 % av familiene er det ikke funnet kobling til noen av disse 4 kromosomavsnitt slik at der finnes flere ennå ikke identifiserte genloci som er involvert i tilstanden (2, 3). Kliniske undersøkelser sammenholdt med resultatene av genetiske koblingsanalyser har til nå ikke vist noen distinkte kliniske forskjeller mellom de kliniske manifestasjoner og involverte genloci, bortsett fra at pasienter i BBS 1 gruppen tenderte til å være høyere enn foreldrene (2, 3).

I den kliniske beskrivelse av syndromet vil vi i det vesentligste ta utgangspunkt i en del større og/eller nyere arbeider. Av spesiell interesse er en nyere prospektiv kohortstudie der 38 pasienter fra 21 familier med Bardet – Biedl syndrom og 58 uaffiserte søsken ble undersøkt i 1987 (4) og så igjen i 1993 (5) Slike studier er velegnet for å belyse penetrans og ekspressivitet av de forskjellige fenotypiske manifestasjoner og det naturlige forløp av tilstanden.

Kliniske manifestasjoner

Retinal dystrofi

Tegn på retinal dystrofi manifesterer seg tidlig og er nærmest konstant tilstede (1, 2, 4, 6). Den høye frekvens kan i noen grad være påvirket av at pasientene oftest er identifisert gjennom blinderegistere eller som pasienter ved øyenvædelinger. I et Skandinavisk materiale på 44 pasienter var nattblindhet tilstede ved en gjennomsnittsalder på 4 år, og ved 6 – 7 års

¹: Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklubben, Haukeland Sykehus
5021 Bergen
Tlf: 55975200
Fax: 55975159



Figur 1. Bardet – Biedl syndrom hos en 14 mnd gammel pike med lengde ved 75-percentilen for alder og vekt 3 kg over 97,5-percentilen for lengden. Bemerk ekstra finger på ulnarsiden av høyre hånd.

alder var det synsproblemer på dagtid (6). I den prospektive kohortstudien ble det funnet at 26 % av pasientene var legalt blinde ved 13 års alder og 50 % ved 18 år (5). De oftalmoskopiske funn gir seg også tidlig tilkjenne. Avbleket papille og makulær pigmentering er vanligvis tilstede fra 6 –7 års alder, mens pigmentforandringer i midtperiferien manifesterer seg tidligst ved 13 års alder (6).

Polydaktyli

Ved fødselen kan polydaktyli, og da vanligvis som hexadaktyli, være eneste tegn og er tilstede hos 60 – 80% av pasientene (1, 2, 4, 7). Ekstra fingre eller tær kan finnes på en eller flere ekstremiteter og er oftest lokalisert til ulnarsiden av hendene (Figur 1) og fibularsiden av føttene, dvs. postaksial polydaktyli. En ekstra tå er hyppigere enn en ekstra finger (1, 4).

Syndaktyli, braktydaktyli og korte brede føtter er også hyppige funn (4).

Adiipositas

Overvekt og fedme er karakteristiske trekk. Fødselsvekten tenderer til å være noe høy for gestasjonsalder, og i en større litteraturoversikt ble de angitt at omkring 40 % av de nyfødte hadde vekt over 90 percentilen (8). Overvekt eller klinisk adiipositas manifesterer seg vanligvis i første leveår uten noen spesiell fettfordeling (Figur 1). Senere i barneårene og i voksen alder er 90 – 95 % betydelig overvektige (1,4,5).

I tidligere litteratur blir moderat vekstretardasjon nevnt som et funn ved syndromet. De aller fleste voksne har imidlertid høyder innenfor det normale variasjonsområde (2 – 4). Når pasientene blir fordelt etter hvilke BBS genloci de viser kobling til, synes pasienter i BBS 1 kategorien å tendere til å være noe høyere enn foreldrene, mens de i kategori BBS 2 og BBS 4 tenderer til å være kortere enn foreldrene (2). Forskjellene var imidlertid små, og selv om disse funn er av teoretisk interesse, er ikke vekstretardasjon av klinisk betydning ved Bardet – Biedl syndrom.

Renale manifestasjoner

Selv om forskjellige former for nyreaffeksjon ofte var nevnt i tidligere rapporter, hørte renale manifestasjoner ikke med til de kardinal tegn før det mot slutten av 80-årene ble avdekket at mellom 90 og 100% av pasientene hadde en eller annen nyreanomali eller forstyrrelse i nyrefunksjonen (2,4,5). De strukturelle anomalier omfatter føtal lobulering, abnorme calyces, kommuniserende cyster og divertikler og diffus og/eller fokal cortical atrofi av nyreparenchymet (4,5). Ved ultralydundersøkelse kan en rekke av disse morfologiske forandringer påvises alt fra første leveår (9).

I den prospektive kohortstudien utviklet 2/3 av pasientene hypertensjon som kunne påvises hos 25% ved 25-års alder og hos 50% ved 34 år. Til sammenligning ble hypertensjon påvist hos 25% av de uaffiserte søsken ved 49-års alder. Nyresvikt ble påvist hos 25% av pasientene, og er en vesentlig årsaksfaktor for både morbiditet og mortalitet ved Bardet – Biedl syndrom (5).

Endokrine manifestasjoner

Hypogonadisme og/eller hypogenitalisme hos menn er vanlig og hører med til kardinaltegnene ved Bardet – Biedl syndrom (1,4,5,10). Tidligere var det antatt at hypogonadismen skyldtes en hypothalamisk – hypofysær dysfunksjon, men nyere undersøkelser trekker i retning av at det foreligger en primær hypogonadisme. Høye basalverdier av FSH har vært påvist i noen tilfeller (4), og alle som har vært undersøkt med GnRH testen har vist normal respons (4,10). Majoriteten av voksne menn har hatt normale serumkonsentrasjoner av testosteron (4). Hos barn er det i en undersøkelse funnet lave basalverdier for testosteron som ikke har vist normal stigning etter HCG stimulasjon (10).

Puberteten er vanligvis ikke forsinket, og voksne menn utvikler normal pubesbehåring (2). Til nå er det ikke rapportert noe tilfelle der en mann med Bardet – Biedl syndrom er blitt far, men enkelte kvinner har født barn (4).

Hyperfagi tidlig i barneårene er vanlig (2), og det er mulig at forstyrrelser i appetittreguleringen kan være en medvirkende årsak til utviklingen av adipositas. Hos 3 undersøkte pasienter er det funnet serum konsentrasjoner av leptin svarende til graden av adipositas (Werner Blum, personlig meddelelse).

I de senere år er det blitt klarlagt at mange pasienter utvikler type II diabetes i relativt ung alder. I den prospektive kohortstudien ble det funnet at 32% av pasientene hadde utviklet diabetes. Hos 25% manifesterte sykdommen seg før 35-års alder. Bare 2 av pasientene var insulin-trengende (5).

Referanser

1. Klein D, Ammann F. The syndrome of Laurence – Moon – Bardet – Biedl and allied diseases in Switzerland. *J Neurol Sci* 1969; 9: 479 – 513.
2. Beales PL, Warner AM, Hitmann GA, Thakker R, Flintner FA. Bardet – Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genet* 1997; 34: 92 – 8.
3. Bruford EA, Riise R, Teague PW, Porter K, Thomson KL, Moore AT, et al. Linkage mapping in Bardet – Biedl syndrome families confirms loci in chromosomal regions 11q 13, 15q 22.3 – q 23 and 16q 21. *Genomics* 1997; 41: 93 – 9.

Mental retardasjon

På grunn av synshemmingen hefter det usikkerhet ved vurderingen av de intellektuelle funksjoner. Nyere undersøkelser tyder på at bare 30 – 40% av pasientene er moderat til lett mentalt retardert, mens lette til moderate lærevansker og taleforstyrrelser er vanlig (2,4).

Differensialdiagnose

Den varierende penetrans og ekspresjon av kardinaltegnene fører til at det opptrer mange kliniske varianter og atypiske former av syndromet (1). Særlig sporadiske tilfeller kan derfor by på diagnostiske vansker, og trolig blir mange tilfeller ikke diagnostisert. I en større populasjonsundersøkelse er det også vist at gjennomsnittsalderen ved diagnose var hele 15 år (2), noe som kan tyde på at tilstanden ikke er godt nok kjent blant pediatere.

Som nevnt innledningsvis, er det nødvendig å skille Bardet – Biedl syndrom fra Laurence – Moon syndrom og bruken av betegnelsene Laurence – Moon – Bardet – Biedl syndrom eller Laurence – Moon – Biedl syndrom er uheldig.

Alstrøm syndrom (MIM 203800) har retinal dystrofi med abnorm pigmentering av øyebunnen, adipositas og diabetes til felles med Bardet – Biedl syndrom. Til forskjell inngår døvhets i Alstrøm syndrom, mens polydaktyli, hypogonadisme og mental retardasjon mangler (11).

4. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G. The cardinal manifestations of Bardet – Biedl syndrome, a form of Laurence – Moon – Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 1002 – 9.
5. O’Dea D, Parfrey PS, Harnett JD, Hefferton D, Cramer BC, Green JS. The importance of renal impairment in the natural history of Bardet – Biedl syndrome. *Amer J Kidney Dis* 1996; 27: 776 – 83.
6. Riise R, Andreasson S, Wright AF, Tornqvist K. Ocular findings in the Laurence – Moon – Bardet – Biedl syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 612 – 7.

7. Rudling O, Riise R, Tornqvist K, Jonsson K. Skeletal abnormalities of hands and feet in Laurence – Moon – Bardet – Biedl syndrome. *Skeletal Radiol* 1996; 25: 655 – 60.
8. Bauman ML, Hogan GR. Laurence – Moon – Biedl syndrome: report of two unrelated children less than 3 years of age. *Am J Dis Child* 1973; 126: 119 –26.
9. Dippel J, Varlam DE, Early sonographic aspects of kidney morphology in Bardet – Biedl syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 559 – 63.
10. Soliman AT, Rajab A, Aslami I, Asfour MG. Empty sella, impaired testosterone secretion and defective hypothalamic – pituitary growth and gonadal axis in children with Bardet – Biedl syndrome. *Metabolism* 1996; 45: 1230 – 4.
11. Alstrøm CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence – Moon – Biedl syndrome: a clinical and endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1959; 34 (suppl 129): 1 – 35.