

Bardet-Biedl sendromu

Ali KARAMAN (*), Cengiz ÖZTÜRK (**)

SUMMARY

Bardet-Biedl syndrome

Bardet-Biedl syndrome (BBS) is a genetically heterogeneous disorder characterised by obesity, retinal dystrophy, polydactyly, renal malformations, mental retardation, and hypogonadism. To date, 12 BBS genes have been cloned (BBS1-BBS12). Eighteen-year-old girl with BBS was admitted to genetics department with complaint of amenore. Initial evaluation revealed polydactyly, brachydactyly, and obesity. Detailed investigation revealed classical finding of retinopathy, mental retardation, and hypogonadism. Here in we discussed a patient with BBS who had primer amenore.

Key words: Bardet-Biedl syndrome

Anahtar kelimeler: Bardet-Biedl sendromu

Bardet-Biedl sendromu (BBS), obesite, retinal distrofi, polidaktili, renal malformasyonlar, mental retardasyon ve hipogonadizm ile karakterize genetik olarak heterojen geçişli bir hastalıktır. BBS şimdiye kadar 12 lokusta (BBS1-12) haritalanmıştır (6-13). Bu sendrom ilk kez Lourence ve Moon tarafından 1865'te farklı bir bozukluk olarak rapor edildikten sonra, Bardet ve Biedl tarafından 1920'de Bardet-Biedl sendromu olarak çeşitli öğeleri tesbit edilmiştir (1). BBS değişik sıklıkta dünya genelinde görülür. Kuzey Amerika ve Avrupada canlı doğumlardaki prevalansı 1:140.000 ile 1:160.000 oranında iken, Kuveyt ve Yeni Gine'de sırasıyla 1:13.500 ve 1:17.500 oranındadır (2).

Bu yazımızda, kliniklerde nadiren rastlanılan bir BBS olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU

Onsekiz yaşındaki kız olgu, birincil amenore şikayeti ile ünitimize getirildi. Akriba olmayan sağlıklı anne ve babanın ilk çocuklarıydı. Hastamızın sağlıklı iki erkek kardeşi vardı. Mi-yadında normal kilo ve boya sahip olarak spontan doğan has-

tamızın sağ elinde altı parmağa sahip olduğu ve 6. parmağın 8 yaşında iken ampute edildiği öğrenildi. Hasta on yaşından beri miyopi sebebiyle gözlük kullanıyordu.

Fizik muayenede; mikrognati, kısa boyun, obezite, brakidaktili, sağ elinde ampute edilmiş parmağa ait insizyon skarı mevcuttu (Resim 1, 2, 3). Göz muayenesinde, miyopi (6 dioptri) ve göz dibinde yaygın retinitis pigmentosa saptandı. Pelvik ultrasonografisinde hipoplazik uterus ve hipoplazik overler görüldü. Ekokardiografide patoloji saptanmadı, kan basıncı 120/80 mmHg, nabız 72/dk. idi. IQ testinde hafif mental gerilik tespit edildi. Olgunun boyu 153 cm ve vücut ağırlığı 84 kg idi.

Laboratuvar incelemesinde; rutin biyokimyasal testleri ve idrar incelemesi normal olan olgunun, hormon değerleri; TSH 4.01 uIU/ml, FSH 82.52 mIU/ml (post menopozal: 16.74-113.59 uIU/ml), LH 26.60 mIU/ml (post menopozal: 10.87-58.64 mIU/ml), prolaktin 8.45 ng/ml (post menopozal: 2.74-64 ng/ml) ve östrodiol 31.5 pg/ml (post menopozal: 20-88 pg/ml) idi. Hastanın karyotipi 46, XX olarak belirlendi.

Resim 1. Olgumuzun yüz görünümü.



Resim 2. Olgumuzun el ve ayak parmakları.



Resim 3. Ampute edilen 6. parmağa ait insizyon skarları.

TARTIŞMA

Retinal dejenerasyon (retinal distrofi) nadiren ilk dekatatta, fakat çoğunlukla ikinci dekatatta Bardet-Biedl sendromlu bütün olgularda görülen sendromun ayırtecdi bir özelliğidir (18). Defekt, erken makular tutulumlu fotoreseptörlerin bir atipik retinal distrofisi olarak tanımlanır (19-21). Olgumuzda her iki gözde yaygın hiperpigmente lezyonlar tespit edildi.

Obezite, Bardet-Biedl sendromunda görülen ikinci major özelliktir (22,23). Obezite, genellikle çocukluk döneminde başlar ve yaşla birlikte şiddeti artar, yaşamın ilk yılları içerisinde semptom veren olgular çoğunluğu oluşturur. Adipoz dokunun dağılımı çocukluk döneminde yaygındır, fakat erişkin döneminde proksimal ekstremelerde ve gövdede en fazla göze çarpar. Sebebi bilinmemesine rağmen, hem hipotalamus hem de hipofiz bezindeki anormallikler sorumlu tutulmaktadır. Hastamız 10 yaşından itibaren fazla kilo almaya başlamıştı.

Bardet-Biedl sendromunda sıklıkla görülen post-aksial polidaktili major bir özelliktir. Polidaktiliye ilaveten diğer ekstremitelerde deformiteleri değişen sıklıkta rapor edilmiştir (23). Bunların içerisinde el ve ayaklarda brakidaktili çok yaygındır. Ayrıca, parsial sindaktili, klinodaktili ve 1. ve 2. parmaklar arasında belirgin açıklık (sandalgap) izlenir (2). Olgumuzun el ve ayaklarında brakidaktilisi vardı ve sağ ellinde ampute edilmiş 6. parmağa ait insizyon skarları mevcuttu.

Objektif IQ testleri hastaların sadece küçük bir kısmının mental retarde olduğunu göstermiştir (22). Olgumuzda hafif düzeyde bir mental gerilik tesbit edildi.

Hipogonadizmin, Bardet-Biedl sendromunda erkeklerde kızlardan daha fazla olduğu rapor edilmiştir (24,25). Çok sayıda etkilenmiş bayan çocuk dünyaya getirmiştir; fakat, etkilenmiş erkeklerden sadece ikisinin çocuk sahibi olduğu rapor edilmiştir (25,26). Bardet-Biedl sendromlu bayanlarda genital anormallikler hipoplastik fallop tüpleri, uterus ve overler, kısmi veya tam vajinal atrezi, vajinal orifis yokluğu ve uretral orifis yokluğunu içerir (19,22,25,27,28). Olgumuzun pelvik ultrasonografisinde hipoplazik uterus ve hipoplazik overler izlendi. Laboratuvar incelemesinde; plazma gonadotropin ve prolaktin düzeyleri yüksek, östrojen değeri düşük bulundu. Bu değerler birincil amenore tablosu ile uyumlu idi.

Bardet-Biedl sendromunda yapısal renal anomaliler post-mortem görülmesine rağmen, renal malformasyonlar nadiren rapor edilmiştir (29-31). En son çalışmalar, renal displazinin klinik bulgu vermeksizin mevcut olabileceğini göstermiştir. Bir araştırmada, hastaların % 46'sı yapısal renal patolojiye sahipti. Ancak, bu hastaların sadece % 5'i fonksiyonel renal patoloji göstermiştir (23). Olgumuzda renal bir patoloji görülmedi.

Bardet-Biedl sendromlu olgularda birçok minor özellik

değişik sıklıkta rapor edilmiştir. Bunlar gelişme geriliği, konuşma ve dil defisiti, psikoz, fasial dismorfizm, boy kısalığı veya uzunluğu, nörolojik bozukluklar, işitme kaybı, diabetes mellitusu da içeren metabolik ve endokrin bozukluklar, kardiyovasküler anomaliler, karaciğer fonksiyon bozukluğu, diş gelişim anomalisi, anal atrezi ve Hirschprung hastalığıdır (23).

Bardet-Biedl sendromunda klinik özelliklerin hepsi, bu olguların ancak % 40-45'inde görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, obezite % 90-95, mental retardasyon % 80-87, pigmenter retinopati % 91-93, polidaktili % 70-74 ve hipogonadizm % 65-69 oranında görüldüğü bildirilmiştir (31,32).

BBS fenotipinin tek bir lokusta haritalanacağı beklentisine rağmen, bağlantı analizleri önemli bir genetik heterojeniteyi ortaya koydu (2) BBS, lokus heterojenitesi için önemli bir örnektir. Bu durum İsrail'den gelen Bedevi soyundaki çocuklarda yapılan bir haritalama çalışmasında ilk kez ortaya kondu. İlk BBS lokusu (BBS2) Bedevi soyundan bir grup yakın akraba çocuklarında 16. kromozomda haritalandı (3). İkinci bir grup Bedevi soyunda Bardet-Biedl sendromlu çocuk bu lokusa (BBS2) sahip değildi. Bu grupta yapılan araştırmalarda, kromozom 3 (BBS3) ile bağlantı gösterildi (4). Bardet-Biedl sendromlu diğer bir Bedevi grubu kromozom 15 (BBS4) ile bağlantıya sahipti (5).

BBS 12 lokusda (BBS1-12) haritalanmıştır (6-13). Önemli olarak bilinen lokusların çoğu Bardet-Biedl sendromlu ailelerinin küçük bir yüzdesinde mutasyon taşıyor. Sendrom için major lokus olduğu düşünülen BBS1 lokusu bile, Kafkas ırkının sadece % 20-25'inde ve yüksek Bardet-Biedl sendromu sıklığına sahip major etnik gruplardan biri olan Bedevi'lerde dahi nadir olarak mutasyona uğramıştır (14-17).

Herbir BBS geninde tahmin edilen triallelizm veya tespit edilmiş triallelizmin görece sıklığı lokuslar arasında belirgin farklılıklar gösterir (17). Mevcut verilere göre, triallelizm kombinasyonlara en sık BBS2 ve BBS6 iştirak eder. Tersine, BBS1'deki mutasyonların Bardet-Biedl sendromlu hastaların % 80'inde hastalık sebebi olduğu görülür. Bu durum, Bardet-Biedl sendromundaki triallelizm kalıtsal geçişe aksi bir veri olarak değerlendirilebilir (17).

Şimdiye kadar 12 BBS geni klonlanmıştır (6-13). Çok

sayıda sorumlu gen ve buna bağlı olarak görülen genetik heterojenite nedeniyle Bardet-Biedl sendromlu hastalara genetik danışma verilmesi ve tedavi yaklaşımları zorluklar içermektedir.

Sonuç olarak, olgu konsülte edilerek klinik takibe alındı. Gelişebilecek komplikasyonlar hakkında hasta ve ailesi bilgilendirildi.

KAYNAKLAR

1. **Kenneth Lyons Jones:** Bardet-Biedl syndrome, Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation 5th edition, saunders company; p.590-591, 1997.
2. **Katsanis N, Lupski JR, Beales PL:** Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome. Human Molecular Genetics, Vol. 10, No. 20 2293-2299, 2001.
3. **Kwitek-Black AE, Carmi R, Duyk GM, Buetow KH, et al:** Linkage of Bardet-Biedl syndrome to chromosome 16q and evidence for non-allelic genetic heterogeneity. Nature Genet 5:392-396, 1993.
4. **Sheffield VC, Carmi R, Kwitek-Black A, Rokhlina T, et al:** Identification of a Bardet-Biedl syndrome locus on chromosome 3 and evaluation of an efficient approach to homozygosity mapping. Hum Mol Genet 3:1331-1335, 1994.
5. **Carmi R, Rokhlina T, Kwitek-Black AE, Elbedour K, et al:** Use of a DNA pooling strategy to identify a human obesity syndrome locus on chromosome 15. Hum Mol Genet 4:9-13, 1995.
6. **Fausser S, Munz M, Besch D:** Further support for digenic inheritance in Bardet-Biedl syndrome. Journal-of-Medical Genetics 40:e104, 2003.
7. **Hichri H, Stoetzel C, Laurier V, Caron S, et al:** Molecular Genetics Testing for triallelism: analysis of six BBS genes in a Bardet-Biedl syndrome family cohort. European Journal of Human Genetics 13:607-616, 2005.
8. **Heon E, Westall C, Carmi R, Elbedour K:** Ocular phenotypes of three genetic variants of Bardet-Biedl syndrome. Am J Med Genet 30:132(3):283-7, 2005.
9. **Azari AA, Aleman TS, Cideciyan AV, Schwartz SB:** Retinal disease expression in Bardet-Biedl syndrome-1 (BBS1) is a spectrum from maculopathy to retina-wide degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 47(11):5004-10, 2006.
10. **Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, Muller J:** BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. Nat Genet 38(5):521-4, 2006.
11. **Forti E, Aksanov O, Birk RZ:** Links Temporal expression pattern of Bardet-Biedl syndrome genes in adipogenesis Int J Biochem Cell Biol 39(5):1055-62, 2007.
12. **Benzinou M, Walley A, Lobbens S, Charles MA:** Bardet-Biedl Syndrome Gene Variants Are Associated With Both Childhood and Adult Common Obesity in French Caucasians. Diabetes 55:2876-2882, 2006.
13. **Stoetzel C, Muller J, Laurier V, Davis EE, Zaghoul NA:** Identification of a novel BBS gene (BBS12) highlights the major role of a vertebrate-specific branch of chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome. Am J Hum Genet 80(1):1-11, 2007.
14. **Bruford EA, Riise R, Teague PW, Porter K, et al:** Linkage mapping in 29 Bardet-Biedl syndrome families confirms loci in chromosomal regions 11q13, 15q22.3-q23, and 16q21. Genomics 41:93-99, 1997.
15. **Leppert M, Baird L, Anderson KL, Otterud B, et al:** Bardet-Biedl syndrome is linked to DNA markers on chromosome 11q and is genetically heterogeneous. Nat Genet 7:108-112, 1994.
16. **Beales PL, Badano JL, Ross AJ, Ansley SJ, et al:** Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-Mendelian Bardet-Biedl syndrome. Am J Hum Genet 72:1187-1199, 2003.

17. **Katsanis N:** The oligogenic properties of Bardet–Biedl syndrome. *Human Molecular Genetics* 13(1):65-71, 2004.
18. **Fulton AB, Hansen RM and Glynn RJ:** Natural course of visual functions in the Bardet–Biedl syndrome. *Arch Ophthalmol* 111:1500-1506, 1993.
19. **Bergsma DR and Brown KS:** Assessment of ophthalmologic, endocrinologic and genetic findings in the Bardet–Biedl syndrome. *Birth Defects* 11:132-136, 1975.
20. **Campo R. and Aaberg T:** Ocular and systemic manifestations of the Bardet–Biedl syndrome. *Am J Ophthalmol* 94:750-756, 1982.
21. **Runge P, Calver D, Marshall J, and Taylor D:** Histopathology of mitochondrial cytopathy and the Laurence-Moon-Biedl syndrome. *Br J Ophthalmol* 70:782-796, 1986.
22. **Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, et al:** The cardinal manifestations of Bardet–Biedl syndrome, a form of Lawrence-Moon-Bardet–Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1 321:1002-1009, 1989.
23. **Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA:** New criteria for improved diagnosis of Bardet–Biedl syndrome: Results of a population survey. *J Med Genet* 36:437-446, 1999.
24. **Bell J:** The Laurence–Moon syndrome. In Penrose, L.S. (ed.), *The Treasury of Human Inheritance*. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 51-96, 1958.
25. **Klein D, Amman F:** The syndrome of Laurence-Moon-Baredet-Biedl and allied disease in Switzerland. Clinic, genetic and epidemiological studies. *J Neurol Sci* 9:479-513, 1969.
26. **O’Dea D, Parfrey PS, Harnett JD, Hefferton D, et al:** The importance of renal impairment in the natural history of Bardet–Biedl syndrome. *Am J Kidney Dis* 27:776-783, 1996.
27. **McLoughlin TG, and Shanklin DR:** Pathology of Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. *J Pathol Bacteriol* 93:65-79, 1967.
28. **Stoler JM, Herrin JT, and Holmes LB:** Genital abnormalities in females with Bardet–Biedl syndrome. *Am J Med Genet* 55:276-278, 1995.
29. **Bimbi-Kovac A, and Hardymont A:** Potter’s facies associated with polycystic kidney, with Laurence–Moon–Biedl syndrome in siblings. *Can Med Assoc J* 74:549-551, 1956.
30. **Brattgard S:** The pathology of the Laurence–Moon–Biedl syndrome. *Acta Path Microbiol Scand* 26:525-537, 1949.
31. **Landau J, Bromberg Y, and Schorr J:** Laurence–Moon–Biedl syndrome with multiple congenital malformations of the urinary tract. *Acta Med Orient* 8:205-210, 1949.
32. **Uçar B, Yakut A, Kural N ve ark:** Renal involvement in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: report of five cases. *Pediatr Nephrol* 11:31-35, 1997.