

BARDET-BİEDL SENDROMU

(3 olgunun klinik ve laboratuvar yönünden incelenmesi)

Can BOĞA (*), Yalçın KEPEKÇİ (*), Cüneyt KARAASLAN (),
Hüseyin GÜNEYİSİ (***), Mustafa DEMİRTAŞ (****), Necdet A. BEKİR (*****)**

Anahtar Kelimesi: Bardet-Biedl sendromu, Polidaktili, hipogonadizm, retinal distrofi.

Key Words: Bardet-Biedl syndrome, Polydactyly, hypogonadism, retinal dystrophy, tubulo interstitial nephritis.

ÖZET

Bardet-biedl sendromu tanısı konan 3 olgu incelendi. Retinal distrofi, obesite, polidaktili, zeka geriliği ve hipogonadizm tanı kriterleri olarak alındı. 3 olguda da ciddi retinal distrofi, polidaktili, brakidaktili ve obesite saptandı. 2 erkek hastada, immatür penis ve testis, kadın hastada ise düzensiz menstrual hikaye mevcuttu. 1 olguda böbrek biyopsisi ile tübülointerstisyel nefritis saptandı. 3 olguda da böbrek fonksiyonları normal sınırlarda idi.

Sonuçta karakteristik bulgulara ilave olarak böbrek anormallikleri olabileceği ve hastaların böbrek yetmezliği yönünden takip edilmesi gerektiği kanaatine varıldı. Pes Planus ise ilave bulgu olarak kaydedildi.

SUMMARY

Bardet-Biedl Syndrome in Three Cases

Three cases with Bardet-Biedl syndrome were presented. Retinal dystrophy, obesity, polydactyly, mental retardation and hypogonadism were taken as a diagnostic criteria. Severe retinal dystrophy, polydactily brachidactyly and obesity were found in three cases. Immature penis and testis were determined in two male patients and irregular menses were found in female patient. Tubulointerstitial nephritis was diagnosed with renal biopsy while three cases have normal renal functions.

As a result, we found all clinical manifestations of Bardet-Biedl Syndrome, plus possible renal involvement and pes planus in all of our three cases.

GİRİŞ

Bardet-Biedl Sendromu; Retinal distrofi, polidaktili, obesite, zeka geriliği, hipogonadizm

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Arş. Gör. Dr.

*** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Arş. Gör. Dr.

**** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

***** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

gonadizm ve spastik paraparesis ile karakterize bir sendrom olan Laurence-Moon-Biedl sendromunun bir alt gurubudur. Tanımlanması son yıllarda olmuştur ve nörolojik komplikasyonların son derecede nadir olmasıyla diğerinden ayrılabilir (1,2) Buna rağmen Bardet-Biedl sendromunda değişik klinik bulguların sınırlarının çizilmesinde güçlükler olabileceği belirtilmiştir.

Hastalıkta hipogonadizmin sebebi, görme bozuklukları için doğru ve kesin bir değerlendirme yöntemi hakkındaki bilgiler tatmin edici değildir(2). Hastalıkta böbreklerin tutulumu iyi bilinmesine rağmen olayın ağırlığını ve böbrek hasarının spektrumunu tayin etmekte güçlükler olduğu yazılmaktadır (2,4,5).

Nadir defektler, nistagmus, strabismus, diabetes insipitus, 5. parmakta klinodaktili ve renal patolojilerin bu sendrom için insidansı tam ortaya konmamıştır (2,3). Bazı araştırmacılar böbrek tutulumunun nadir olduğunu ileri sürmüş bazıları ise sendromun son dönem böbrek rahatsızlığı ile ilişkisine değinmişlerdir (2,3).

Olgularımızın çok nadir görülmesi (İsviçre'de 1/160.000) (2) ve dikkati çeken klinik bulguları ile literatüre katkıda bulunabileceği düşünerek takdimini uygun bulduk.

METOD

1980 Yılında (Olgu I) ve 1988 yılında (Olgu II) Çukurove Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve 1991 yılında ise (Olgu III) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında Bardet-Biedl Sendromu tanısı konulan yaşları 18-26 arasında, birisi kadın (olgu I) 3 olgu incelendi.

İlk gün olguların detaylı anamnezleri alınarak aile ağaçları çıkarıldı. Fizik muayeneleri yapıldı. Ağırlık, boy, baş çevreleri, kol açıklığı ve topuk-pubis uzunlukları ölçüldü. Fotoğrafları tüm vücut ve spesifik anormallikleri içerecek şekilde çekildi. 2. gün intravenöz piyelografileri çekildi, olguların batinlarının ultrasonografik incelemeleri yapıldı. Olgulara tübüler asidifikasyon ve idrar konsantrasyon testleri uygulandı. (6). Asidifikasyon testinde olgulara 0.1 g/kg Amonyum Klürür (NH₄Cl) verildikten 3 saat sonra idrar pH'sı 5.3'ten düşük değilse, asitleştirme fonksiyonu normal kabul edildi. Konsantrasyon fonksiyonu için ise sıvı kısıtlama testi yapıldı. Erkek olgulardan sadece birisinde spermogram yapılabilirdi. Zeka düzeyileri hakkında tamamen klinik gözlem ve okul durumuna (schooling) göre karar verildi, özel bir test uygulanmadı.

Tüm olguların oftalmolojik muayeneleri öğleden sonra ve renk, görme keskinliği, fundoskopik ve perimetrik incelemeleri kapsayacak şekilde yapıldı. Olgu II'de radioimmunoessay (RIA) yöntemi ile folikül stimüle edici hormon, Luteinizan hormon ve 1 mg gece yatarken dexametazon süpresyon testi ile kortizol düzeyleri ölçüldü. Prolaktin T₃ ve T₄ düzeyleri analiz edildi. Aynı olguya renal anjiyografi ve böbrek biopsisi yapıldı. İdrarda kağıt kromatografisi yönetimi ile aminoasit araştırıldı. Ekokardiografik incelemesi yapılarak cilt biopsisi tetkik edildi.

BULGULAR

Bardet-Biedl sendromu olan olgu II ve III den alınabilen aile öykülerine göre, her bir ailenin en az 1 ferдинin hastalıktan etkilenmesi söz konusuydu (Şekil 1). Olgu III'un ailesinde yakın akraba evliliği saptandı. Hastalık her iki cinste de görüldü.

Olgularımızın oftalmolojik incelemelerinde, 3 olguda da retinal distrofi saptandı. 23 yaşındaki olgu II'de görme keskinliği 1/10 iken, 21 yaşındaki olgu III ün 2/10 görme keskinliği mevcuttu. 3 olgunun 3'ünde de soluk optik diskler ve koyu pigmentasyonlar ile retinitis pigmentosa ve aynı zamanda poterior subkapsüler katarakt gözlemlendi. Olgu 1 ve 2'de ciddi maküler distrofi ve geceleri azalan görme keskinlikleri saptandı. Bulunan diğer oftalmolojik anormallikler ayrıntılı şekilde Tablo 1 de gösterildi.

Obesite 3 olgumuzda da gözlemlendi. Boylarına göre ideal ağırlık cetvellerinden trunkal obesiteleri saptandı (Resim 1,2,3). Ağırlıkları ideal ağırlıklarının %120 sinin üzerinde idi.

Postaxial polidaktili 1 ila 3 ekstremitte arasında olgularımızın tümünde vardı. Olgu I ilave parmağını aldirmıştı. 2 olguda sadece eller afettede olmuşlardı. 1 olgumuzda ise (olgu II) ayaklarda hexadaktili söz konusuydu (Resim 4). 2 olguda brakidaktili ve literatürde söz edilmeyen pes planus saptandı. Sindaktili tespit edilmedi. Kol açıklığının bacak uzunluğuna oranı >1 idi.

Küçük penis ve testis 2 erkek olgumuzda da mevcuttu (Resim 2 ve 3). Olgu II de ölçülebilen gonadotropik hormonlar normal sınırlarda bulundu. Hastaların oligospermisi ve % 20 değerinde morfolojik anormalliği olduğu tespit edildi. Diğer erkek hasta (olgu III) ten ejakülat elde edilemedi. Kadın hastamızda ise sekonder sex karakterlerinin normal olduğu gözlemlendi (Resim 1.) Hastanın düzensiz menstruasyonları mevcuttu. Pelvik değerlendirmede ovarian kistik ya da kitle oluşumu saptanmadı. Olgularda diabetes mellitusu destekleyen bulgu mevcut değildi.

Olgu II'nin renal angiografisinin değerlendirilmesinde özellik saptanmadı. Renal biyopsi meteryalinin patolojik incelemesinde tübül epitelinde bulanık şişme, bazal membran kalınlığında tespit edildi. Saptanan böbrek patolojileri ile ilgili ayrıntılı bilgi Tablo III'de gösterildi. İdrarda aminoasit tespit edilmedi, cilt biopsisinde patolojik değişiklikler saptanmadı. Ekokardiografik inceleme normal olarak değerlendirildi. Olgu II ve III te tekrarlayan üriner enfeksiyonlar saptandı.

Tablo I: Bardet-Biedl Sendromu olan hastalardaki oftalmolojik bulgular

Anormallik	Olgu I	Olgu II	Olgu III	(%)
Nistagmus	-	+	+	66.6
Strabismus	-	-	+	33.3
Glokom	-	+	+	66.3
Posterior subkapsüler katarakt	+	+	+	100
Matür katarakt	-	-	-	-
Myopi	+	+	+	100
Astigmatizm	/	+	+	33.3
Optik atrofiye gidiş	/	+	+	100
Makülada pigmental ve atrofik değişiklikler	+	+	+	100
Koroidoretinal atrofik değişiklikler	/	-	+	50
Büyük disk damarlarında atenuasyon	/	/	/	-
Retinitis pigmentoza	+	+	+	100

/ Detaylı bilgi elde edilemedi

2 olgu değerlendirilmiştir

Tablo II: Bardet-Biedl sendromu olan hastaların fizik muayenelerinde tesbit edilebilen yapısal anormallikler

Anormallik	Olgu I	Olgu II	Olgu III	(%)
Extremite Anormallikleri				
Polidaktili	+	+	+	100
Syndaktili	-	-	-	-
Bradidaktili	+	+	+	100
İzole hexadaktili	-	+	-	33.3
Pes Planus	-	+	+	66.6
Obesite				
Genital hipoplazi	/			
Rudimenter penis	/	+	+	100*
İnmemiş testis	/	-	-	-
Oligospermi	/	+	/	50*
Adet düzensizliği	+	/	/	?

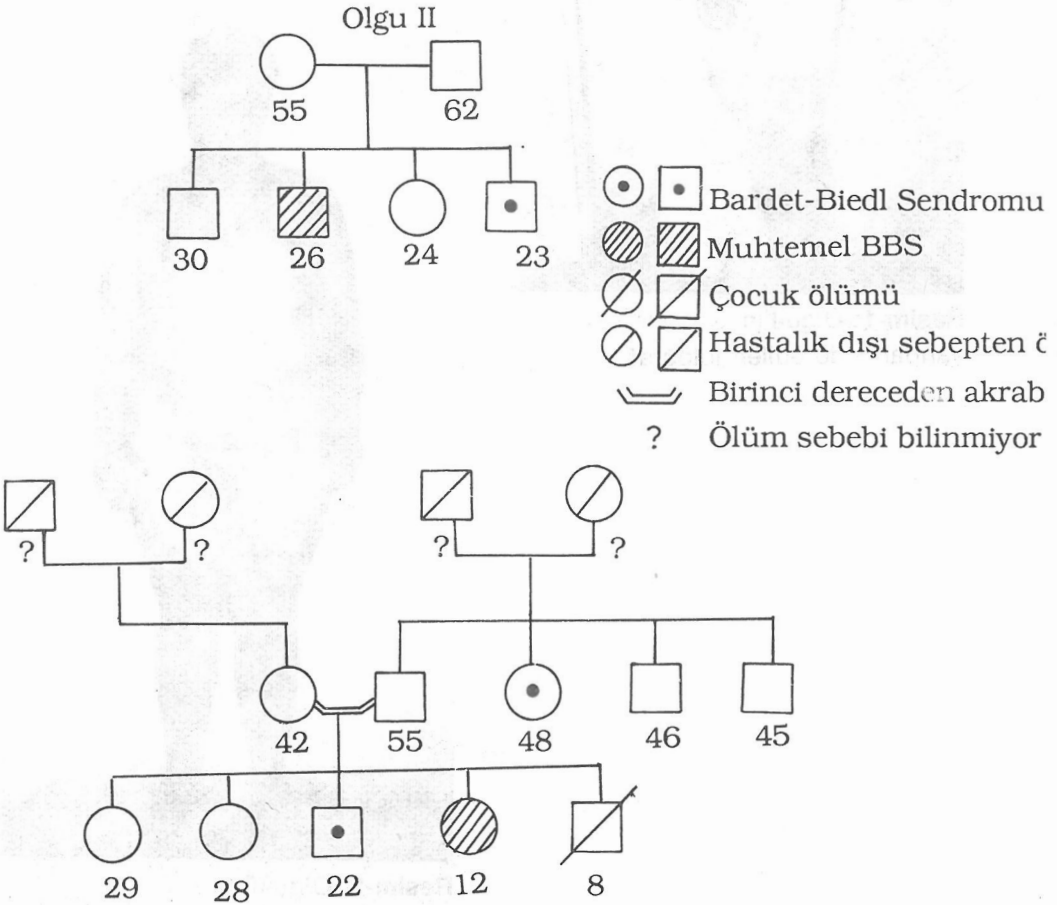
* Cinsiyet nedeniyle 2 olgu değerlendirilmiştir.

/ Değerlendirme yapılmamıştır.

Tablo III: Bardet-Biedl sendromu olan bireylerde böbreklerle ilgili saptanan yapısal ve fonksiyonel anormallikler

Anormallik	Olgu I	Olgu II	Olgu III	(%)
Anormal kalixler	+	+	+	100
Fetal tip lobulasyon	/	-	+	33.3*
Kortekste incelme	/	+	-	33.3
Hipertansiyon	-	+	-	33.3
Son dönem böbrek yetmezliği	-	-	-	-
idrar konsantrasyon bozukluğu	/	-	-	-
Renal tübüler asidoz	/	-	+	50*

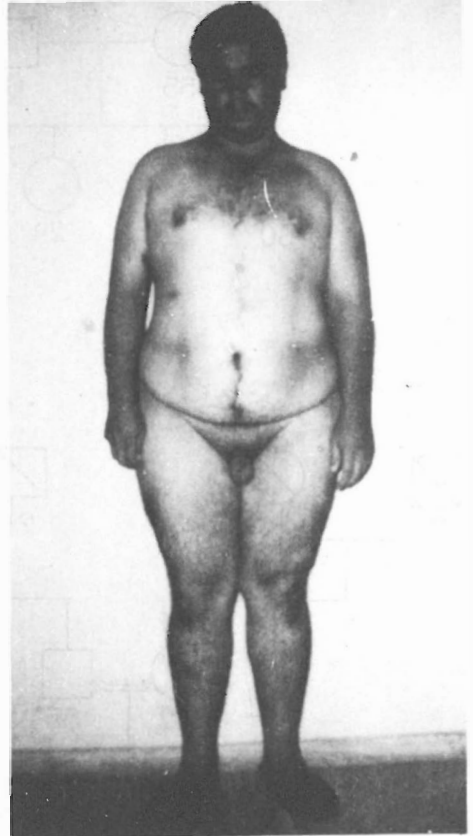
* 2 olguda değerlendirilebilmiştir
/ değerlendirme yapılmamıştır.



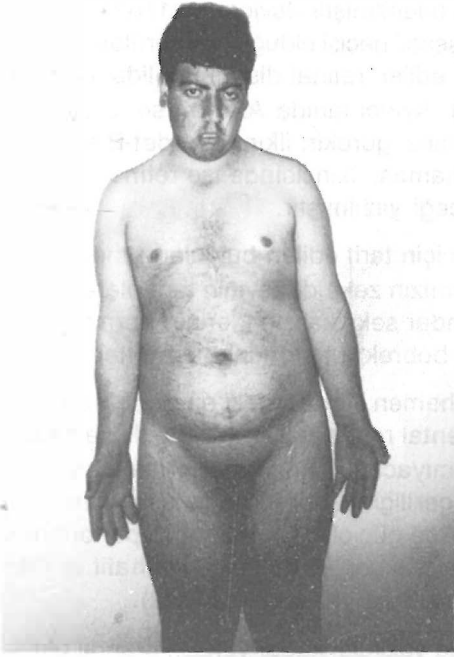
Şekil-1: En az bir üyesinde Bardet-Biedl Sendromu tesbit edilen ailelerin şematik görünümü Kareler erkekleri, daireler ise kızları temsil etmektedir.



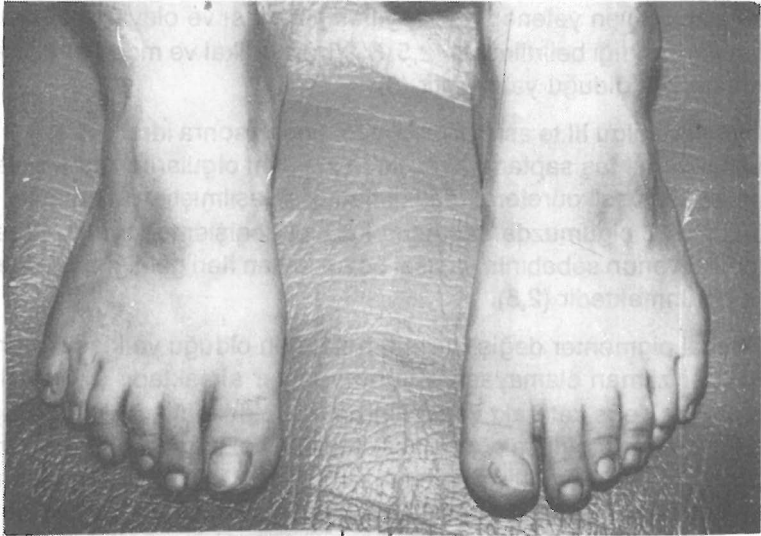
Resim-1: Olgu-I'in yandan elde edilen fotoğrafı



Resim-2: Olgu-II'de trunkal obesite, genital iinfantilizm.



Resim-3: Olgu-III'de trunkal obesite, genital infantilizm.



Resim-4: Olgu-II'de ayaklarda hexadaktili

TARTIŞMA

Laurence Moon Biedl sendromunun 1920'lerde Bardet tarafından popularize edildiği ve bu sendromun oldukça nadir olduğu bildirilmiştir (İsviçre'de 1/160.000) (2) Daha çok erkeklerde görülen ve otozomal resessif geçişi olduğu ileri sürülen Bardet-Biedl sendromu için son zamanlarda kabul edilen retinal distrofi, polidaktili zeka geriliği, obesite ve hipogonadizmdir (1,2,3). Ayırıcı tanıda Alström sendromu ile Biemond-Carpenter sendromunun düşünülmesi gerekir. ilkinin Bardet-Biedl sendromundan polidaktili ve zeka geriliğinin olmaması, ikincisinde ise retinal dejenerasyonun olmaması ile kolaylıkla ayırabileceği yazılmıştır.

Bizim olgularımızda Bardet-biedl sendromu için tarif edilen bulguların mevcut olmasından dolayı tanı kondu. Ancak olgularımızın zeka düzeyinin tam olarak seviyesi saptanamıd ve kadın hastamızın sekonder seks karakterlerinin normal olduğu gözlemlendi. 2 olgumuzda ise ilave olarak böbrek tutulumunun işaretleri vardı.

Green ve arkadaşları (2) tarafından hemen hemen literatürdeki en geniş seri olan 32 olguluk seride yapılan incelemelerde mental retardasyon, polidaktili ve kadınlarda hipogonadizmin kardinal bulgular olamayacağı, buna karşılık renal bulguların daha sık olduğu ileri sürülmüştür. Zeka geriliğinin derecesinin ise görme keskinliğindeki azalma yüzünden tayininin oldukça güç olduğu, verbal ve performans IQ testleri ile önemli bir gözlem olarak hastaların çok az bir kısmında hafif ve orta derecede zeka geriliği saptandığı yine yazılarında yer almaktadır (2).

Renal fonksiyonlarda zayıflamanın literatürde yazıldığı kadar yüksek oranda olmadığı Harnet ve arkadaşlarının (7) 20 olguluk serilerinde vurgulanmıştır. Buna karşılık LMB sendromlu hastaların % 30'unun üremiden öldüğü Green 1989 ve Churchill 1981 in (2,5) raporlarında verilen bilgiler arasındadır. En önemli bulgunun idrar konsantrasyon yeteneğinde zayıflama olması ve olayın vasopresine cevapsızlıktan ileri geldiği belirtilmiştir (2,5,7). Yine kortikal ve modüler kistlerin LMB sendromunda sık olduğu yazılmıştır (8).

Olgu II ve olgu III te asidiffikasyon testinden sonra idrar pH'sı 5.3 altına düşmemiş ancak renal taş saptanamamıştır. Yine aynı olgularımızda kalisiel genişlemelerin sebebinin vesikoüreteral reflü olmadığı anlaşılmıştır. Bu bulgular literatürle uyumludur ve 2 olgumuzda saptanan kalisiel genişleme ve olgu III te saptanan renal lobulasyonun sebebinin yapısal bozukluktan ileri geldiği düşüncesini destekler gibi görünmektedir (2,5).

Retinal pigmenter değişikliklerin heterojen olduğu ve klasik retinitis pigmentozanın her zaman olamayacağı literatürde yer almaktadır (2,3). Aynı zamanda 2/28 oranında dens katarakt ve 6/28 oranında ciddi optik disk solukluğu tarif edilmiştir (2). Yine yaşla birlikte görme keskinliğinin bozulacağı bildirilmiştir (2). Olgularımızdan 3 ünde de retinitis pigmentoza tarif edildiği, 20 yaşın üzerindeki olgu II ve II ün optik atrofiye gidişin söz konusu olduğu dikkat çekicidir. Yine 3 olgumuzda da posterior subkapsüler katarakt saptanmıştır.

Hipogonadizmin erkeklerde pubertede kendini gösterdiği, kriptorşidizm ve sper-

metogenesiste değişikliğin söz konusu olduğu önceki yazılarda yer almaktadır (2,9). Gonadotropinlerin azlığı rapor edilmiştir (2,0). Olgularımızda kriptorşidizm saptayamadık. Bir olgumuzda ölçülebilir hormon düzeylerinin ise yorum yapmaya yvtmeyeceğini düşünmekteyiz.

Extremitelerde literatüre benzer patolojik değişiklikler söz konusu idi. 2 olgumuzda ayrıca literatürde pek sözü edilmeyen pes planus'un varlığından söz etmek gerekir.

Sonuçta; bu nadir görülen sendrom için hastalar açısından en az 6 ayda bir göz muayenelerinin yapılmasını, düzenli idrar kültürleri ve tansiyon arteriel ölçümlerinin yapılmasını, erken görme kaybı ve son dönem böbrek yetmezliğinin önlenmesi bakımından gerekli buluyoruz. Bardet-Biedl sendromunda son zamanlarda daha çok söz edilmeye başlanan böbrek bulgularına dikkatleri çekme istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Laurence-Moon and Bardet-Biedl syndromes-Lancet 2: 1178, 1988
2. Green SJ, Parfrey SP, Harnett D,J, et al. The cardinal manifestation of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon- Biedl Syndrome. N. Eng J Med 321, 1002-9,1989.
3. Bauman ML and Hogan GR. Laurence-Moon-Biedl Syndrome, Am J Dis Child. 126; 119, 1973.
4. Sato H, Saito T, Yamage K, et al. Renal histopathology of Laurence-Moon-Biedl Syndrome. Tubulointerstitial nephritis without spesific glomerular changes. Nephron 49: 337-8, 1988.
5. Churchill DN; Mc Manaman p, Hurley RM. Renal disease- a sixth cardinal feature of the Laurence-Moon-Biedl Syndrome. Clin Nephrol 16: 151-4, 1981.
6. Ereğ E. Böbrek fonksiyonlarının ölçülmesi. Nefroloji. Emek Matbaası, 2. Baskı, İstanbul 1984, s 80.
7. Harnett JD, Green JS, Cramer BC, et al. The spectrum of renal disease in Laurence Moon Biedl Syndrome. N. Eng J Med. 319; 615-8, 1988.
8. Polson DW, Adams J, Wadswath J, et al. Polycystic ovaries-a common finding in normal woman. Lancet 1:870-2, 1988.
9. Weinstein RL; Kliman B, Scually RE. Familial Syndrome of primary testicular insufficiency with normal virilization, blindness, deafness, and metabolic abnormalities. N. Eng J Med. 281; 969-77, 1969.