

Laurence Moon Bardet Biedel sendromu: Olgu sunumu

Laurence Moon Bardet Biedel syndrome: A case report

Meltem Uğraş¹, Ebru Buldu², Tolga Altuğ Şen², Gülay Demircin², Faruk Alpaly²

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 10.10.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 05.03.2012

ÖZET

Laurence Moon Bardet Biedel sendromu obezite, retinitis pigmentosa, hipogonadizm, mental retardasyon ve polidaktili ile karakterize bir hastalıktır. Ana bulgulara ek olarak renal, kardiyak ve nörolojik tutulum da görülebilmektedir. Burada kronik böbrek yetmezliği gelişmiş bir olgu sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Laurence Moon Bardet Biedel sendromu, kronik böbrek yetmezliği, çocuk

GİRİŞ

Laurence Moon Bardet Biedel Sendromu (LMBBS); obezite, retinitis pigmentosa, hipogonadizm, mental retardasyon ve polidaktili ile karakterize, otozomal resesif geçişli genetik bir sendromdur. Bu beş semptomun birlikte olması "pentad" olarak adlandırılır.¹ Bu hastalarda ürogenital sistem malformasyonları da sık görülmektedir ve altta yatabilecek renal anomalileri düşündürmelidir.² Bu tipik bulguların dışında, kalp anomalileri, diabetes mellitus, hepatik fibrozis, anal agenezi, Hirsprung hastalığı, nörolojik tutulumlar, multiple pigmentli nevus gibi bazı anomaliler de sendromla birlikte görülmektedir.^{3,4} Bazı olgularda demir eksikliği anemisi de bildirilmiştir.⁵

Renal patolojilerin temel tanı kriterlerinden biri olmasının yanı sıra kronik böbrek yetmezliğinin bu sendroma bağlı en sık ölüm nedeni olması nedeniyle renal hasarın erken teşhisi kritik bir öneme sahiptir.⁶

Bu raporda kronik böbrek yetmezliği gelişmiş bir LMBBS olgusu hastalığın tipik bulgularını gözden geçirmek ve özellikle obez hastalarda bu tanının hatırlanmasını sağlamak amacıyla sunulmaktadır.

ABSTRACT

Laurence Moon Bardet Biedel syndrome is characterized by obesity, retinitis pigmentosa, hypogonadism, mental retardation and polydactyly. Additionally renal, cardiac and neurological manifestations may be seen. We report here a case with the syndrome that also had chronic renal disease.

Key words: Laurence Moon Bardet Biedel syndrome, chronic renal disease, child

OLGU SUNUMU

13 yaşında erkek hasta, böbrek fonksiyon testlerinin bozuk olması nedeniyle hastanemize sevk edilmişti. Bebekliğinden beri çok su içme, çok idrara çıkma şikayeti mevcuttu. Özgeçmişinde 37. gestasyonel haftada, normal spontan vajinal yol ile, 3000-4000 gr arasında doğduğu, 6 ay anne sütü aldığı, polidaktili nedeniyle 6 aylıkken opere olduğu, gözlerinde miyopi ve gece körlüğü olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde anne baba arasında akrabalık olmadığı, 20 yaşında bir erkek kardeşinin görme engelli olduğu, halasının düzenli olarak diyalize giren kronik böbrek hastası olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde, vücut ağırlığı 59 kg (75-90p), boy 137 cm (<3 persentil), vücut kitle indeksi 31,4 kg/m² (>95 persentil) olarak saptandı. Vücut ısısı 36,5°C, kalp tepe atımı 80/dk, solunum sayısı 23/dk ve kan basıncı 90/60 mm/Hg idi. Genel durumu iyi, oryante, koopere olmakla birlikte hastanın konuşması zor anlaşılmaktaydı. Obez görünümde, gözlerde strabismus, sağ kulak zarında matite, mikropenis ve mikrotetis saptandı (Resim 1). Her iki

elinde ve ayağında 5. parmak yanında fazla parmak için yapılan operasyon skarı mevcuttu.



Resim 1. Laurence Moon Bardet Biedl sendromu olan hastanın görünüşü

Laboratuvar bulguları: Tam kan sayımında, lökosit sayısı 8.14×10^3 , hemoglobin 10,4 g/dl, hematokrit %32,8, ortalama eritrosit hacmi 84,1 fL, trombosit sayısı 331×10^3 , C-reaktif protein 0,9 mg/dl sedimentasyon hızı 65mm/saat olarak ölçüldü. Biyokimya tetkiklerinde, serum üre 94mg/dl, ürik asit 4,7 mg/dl, BUN 44,3mg/dl, kreatinin 3,8mg/dl, kalsiyum 8,6mg/dl, fosfor 5,2 mg/dl, sodyum 141 mEq/l, potasyum 4,7 mEq/l, klor 115 mEq/l, ALT 12 U/L, AST 17 U/L, GGT 17 U/L, alkalen fosfataz 302 U/L, laktik dehidrogenaz 421 U/L, total protein 7,8 g/dl, albümin 4,5 g/dl, trigliserid 134 mg/dl, total kolesterol 206,5 mg/dl, VLDL 26,9 mg/dl olarak bulundu. Serum demiri 58 µg/dL, serum demiri bağlama kapasitesi 338 µg/dL, saturasyon indeksi %17,2, ferritin 47 ng/mL, vitamin B12 275 pg/mL, folat 5,9 ng/mL olarak saptandı. Kan gazı incelemesinde: pH 7,25, CO₂ 41mmHg, HCO₃ 16,6 mmol/L tesbit edildi. İdrar tetkikinde: PH 7, dansite 1005,

Protein + Glikoz +, idrarın mikroskopik bakışında nadir lökosit bulundu.

Hormon tetkiklerinden; Parathormon 365,5 pg/ml, TSH 3,2 IU/mL, sT3 2,7 pg/mL, sT4 1,4 ng/dL, bazal kortizol 24 µg/dL ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) normal olarak saptandı. FSH 6,16 mIU/mL, LH 0,84 mIU/mL, total testesteron 2,5 ng/dL, serbest testesteron 0,44 pg/ml düzeyinde saptandı ve puberte öncesi değerlerle uyumlu bulundu. Primer gonadal yetmezlik ayırıcı tanısı için hastaya HCG (Pregnyl) 2500ü uygulandı, 72 saat sonra bakılan total testesteron 256 ng/dL, serbest testesteron 11,62 pg/ml artmış olarak saptandı.

Hasta mevcut bulgularla Laurence Moon Bardet Biedl sendromu olarak tanı aldı. Renal ultrasonografide (USG), her iki böbrek lokalizasyonu, boyutları, kalınlıkları normal, parankim ekojeniteleri Grade 3 artmış olup her iki böbrek konturları makrobüle ve sağ böbrekte en büyüğü 12 mm boyutunda birkaç adet kortikal kist izlendi. Her iki pelvikaliksiyel sistem ve mesane normal olarak değerlendirildi. Voiding sistoüretrografide (VSUG) vezikoureteral reflü (VUR) saptanmadı. Göz bölümü tarafından değerlendirilen hastada retinitis pigmentosa saptandı, ancak hasta uyumsuzluğu nedeniyle elektoretinografi çekilemedi. Son 2-3 aydır işitme azlığı şikayeti olan hastaya seröz otit tedavisinden sonra yapılan odyometrik incelemede iletim tipi işitme kaybı saptandı.

Hastaya kronik böbrek yetmezliği, tanısıyla multivitamin, demir, bikarbonat, kalsitriol başlandı ve nefroloji polikliniğinde düzenli izleme alındı.

TARTIŞMA

Laurence-Moon sendromu (LMS) 1865 yılında Laurence ve Moon tarafından mental retardasyon, retinopati, hipogonadizm ve spastik parapleji komponentlerini içeren fakat obezite ve polidaktili içermeyen bir durum tanımlanmıştır.⁷ Daha sonra 1920'de Bardet ve Biedl tarafından bu sendromdan farklı olarak parapleji olmaksızın obezite ve postaksiyal polidaktili ek özellikleriyle bir sendrom tanımlanarak Bardet-Biedl sendromu(BBS) olarak adlandırılmıştır.^{8,9} Son zamanlarda, iki farklı fakat ilişkili otozomal resesif bozukluğu içeren Laurence-Moon-Bardet-Biedl sendromu (LMBBS) daha yaygın olarak kabul görmektedir.¹⁰ BBS dünya çapında değişik sıklıkta görülmektedir. Prevalans oranları

Kuzey Amerika ve Avrupada 1:140000 ile 1:160000 canlı doğum arasında, ancak Kuveyt ve Newfoundland'de bu oran daha yüksek olup sırasıyla 1:13500 ile 1:17500'dir.¹¹

Bardet Biedl sendromu genetik olarak heterojendir, şu ana kadar 12 gen tanımlanmıştır.¹² Altta yatan hücresel mekanizma çok açık olmamasına rağmen, şu anda bilinen tüm BBS proteinleri sentrozom ve/veya bazal cisimlerin bir komponentini oluşturmakta ve siliyer transportu etkileyen hasar sonucu oluştuğu düşünülmektedir.¹³ BBS1, BBS2, BBS3 ve BBS4 genleri okuler fenotipe katkıda bulunmaktadır.¹⁴ BBS10 geni omurgalılara spesifik chaperonin-like proteini kodlamaktadır.¹⁵ BBS5-9 ve BBS11 genleri adipoz dokuda eksprese olmaktadır.¹⁶ BBS12 geni omurgalılara spesifik ve BBS6 ve BBS10 geni ile birlikte tip II şaperon süper ailesinden yeni bir kolu tanımlanmaktadır.¹²

Retinal distrofi sendromun ilk ana özelliğidir. Hastalarda %100 oranında görülür. Bazen ilk dekatta meydana gelirken ikinci dekatta tüm hastalarda ortaya çıkmaktadır.¹⁷ Klasik şekli, retinitis pigmentosadır. Atipik retinal değişiklikler, pigmentasyonsuz retinitis de görülebilir. Ayrıca, optik atrofi, iris koloboması, bileteral aniridi, katarakt, miyopi ve eksternal oftalmoplejiye de rastlanmıştır.¹⁸ Bizim hastamızda da göz muayenesi sonucunda retinitis pigmentoza tanısı doğrulandı.

Obezite sendromun ikinci temel özelliğidir. Hastaların %72-96'sında görülmektedir.¹⁹ 4 yaş civarında dikkati çekmeye başlar, yaş ilerledikçe şiddeti artmaktadır. Tipik olarak gövde, karın, uyluklar ve pelvik bölge, bazende yüzde görülmektedir. Tanı sırasında, beniyen adolesan obezite ile karıştırılabilir. Benign adolesan obezite daha çok 8. yaştan sonra başlar ve bu tür çocuklarda boy normaldir. Oysa, bu sendromda obezite daha erken dönemde başlar ve boy daha kısadır. Boy kısalığı bazen, cüceliğe kadar varabilir. Çok nadiren uzun boy da görülebilir.²⁰ Bizim hastamızda da vücut kitle indeksi 31,4 kg/m² (>95p) saptandı, hastamızdaki obezite sendromun tipik dağılımına uymaktaydı ve boy kısalığı da mevcuttu.

Ekstremitte anomalileri bu sendromun üçüncü temel özelliğidir, değişken sıklıklarda rapor edilmiştir. Doğum anından itibaren görülebildiği için sendromdan kuşkulandığında en önemli bulgudur. En yaygın olarak; her iki el ve ayakta postaksiyal polidaktili, polidaktili ve brakidaktili görülür. Daha

nadir olarak ise parsiyel sindaktili, beşinci parmak klinodaktili ve 1. ile 2. ayak parmakları arasında belirgin açıklık görülebilir.^{19,21} Bizim hastamızda da her iki el ve ayağında postaksiyal polidaktili doğumda mevcut olup altı aylıkken opere olmuştu. Fizik muayenesinde operasyon skarları mevcuttu. İskelet sisteminin diğer deformiteleri başı ilgilendiren mikrosefali, akrosefali, kraniosinostozdur. Pertes Calve Legg, genu valgum, ayak deformiteleri ve diş anomalileri de nadiren bildirilmiştir.²²

Mental retardasyon sendromun dördüncü önemli özelliğidir ve %87 olguda görülmektedir. Olguların çoğunda özellikle okula başladıktan sonra dikkati çeker ve göz bulgularıyla daha belirginleşir. Ciddi mental defektler ve nadiren psikoz da görülebilir.¹ IQ puanı 79 un altında olan hasta sayısı %44 tür.¹⁹ Bizim olgumuzda da okul derslerinde başarısızlık mevcut olup IQ'su 84 idi.

Sendromun bir diğer özelliği olan hipogenitalizm erkeklerde kızlardan daha sıklıkla rapor edilmektedir.¹⁹ Birçok araştırmacıya göre hipotalamusun gelişimindeki yetersizlikten kaynaklanmaktadır. Buna karşın, germinal aplazinin primer defekt olduğunu savunan yazarlar da vardır. Bu görüşte olan yazarlar, Laurence Moon Biedl sendromunda sık görülen inmemiş ve atrofik testisleri hipotalamik veya hipofizer sekelden çok periferik hormonal yanıtsızlığa bağlamışlardır.¹ Erkeklerde penis ve testis, sıklıkla küçük (%88) skrotum bifid, hipospadias ve prostatik üretra şeklinde de olabilir. Bunlara sıklıkla renal patolojiler eşlik eder. Kızlarda persistan ürogenital sinus, ektopik üretra, uterus, overler ve tüplerin hipoplazisi, vaginal atrezi ve septasyonu gibi belirtiler de vardır.^{21,23} Bizim olgumuzda da penis ve testis yaşına göre küçük saptandı.

Bu tipik bulguların dışında, bazı anomaliler de sendromla birlikte görülmektedir. Bunlardan en sık görülen kalp anomalileri; atriyoventriküler septal defekt (AVSD), patent duktus arteriozus (PDA), pulmoner stenoz (PS), hipoplastik aorta, büyük arter transpozisyonu (BAT), tek ventrikül ve dekstro-kardidir.

Ekokardiografide interventriküler septumun hipertrofisi ve dilate kardiomyopati de rastlanmıştır.³ Diğer eşlik eden patolojiler arasında diabetes mellitus, hepatik fibrozis, anal agenezi, Hirsprung hastalığı, nörolojik tutulumlar ve multiple pigmentli nevus literatürde yer almaktadır.^{19,21} Bazı çalışmalarda demir eksikliği anemisi de bildirilmiştir. Bunun ço-

cuklarda sık karşılaşılan demir eksikliği anemisi mi, yoksa Laurence Moon Biedel sendromu ile mi ilgili olduğu konusunda başka bulgularla desteklenmeden kesin bir şey söylenememesi önerilmektedir.⁵

LMBBS da ürogenital sistem malformasyonları da sıktır ve tüm olgular böbrek anomalileri yönünden rutin olarak araştırılmalıdır. Renal disfonksiyon son zamanlarda Bardet Biedel Sendromu klinik fenotipinin altıncı komponenti olarak tanınmaktadır.¹⁹ Kistik böbrek displazisi, üretral stenoz, hidronefroz, veziköüretal reflü, vezikovaginal fistül ve üretral sinus görülebilir. Son dönem hastalarda kronik böbrek yetmezliği gelişir.² Bu durum bu hasta grubu için en sık ölüm nedenidir. Hastalara yapılan postmortem otopsilerde renal malformasyonların sanılandan çok daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yapılan postmortem bir çalışmada 26/57 hastada (%46) renal yapısal anomali saptanmış ancak sadece %5 hastada fonksiyonel yetersizlik saptanmıştır.¹⁹ Uçar ve ekibi² tarafından en sık görülen radyolojik bozukluk, kalisiyel deformite ve dilate kaliksler olarak rapor edilmiştir. Renal kist, divertikül, kalisiyel deformite, fetal lobulasyon, skar, diffüz kortikal kayıp gibi renal yapısal anomaliler sıklıkla görülmektedir.²⁴ Daha nadir olmakla birlikte tek taraflı agenezi, renal kalkül, veziköüretal reflü, hidronefroz gibi bulgular da saptanabilmektedir.¹⁹ Hastalarda en sık görülen renal fonksiyonel bozukluk, idrar konsantrasyon kabiliyetinin bozulmasıdır.² Bu durum renal tübüler bir defektin varlığını ortaya koymaktadır. İdrar konsantrasyon defekti vazopressine böbreklerin azalmış cevabıyla ortaya çıkarılmaktadır.²⁵ Bizim olgumuzun hikayesinde bebekliğinden beri çok su içme, çok idrara çıkma şikayeti mevcuttu ve yapılan idrar tahlillerinde dansite:1000-1005 arası düşük saptandı. Bu durum bize olgumuzda erken çocukluktan itibaren idrar konsantrasyon kabiliyetinin bozuk olduğunu düşündürdü. Yapılan radyolojik görüntülemeler sonucunda böbreklerde makrolobülasyon ve kortikal kistler izlendi. Ancak ilk başvurusunda kronik böbrek yetmezliği gelişmiş olan hasta destekleyici tedavi ile takibe alındı.

Sonuç olarak olgumuz; Laurence Moon Bardet Biedel Sendromunun beş ana komponenti olan polidaktili, obezite, mental retardasyon, hipogonadizm ve retinitis pigmentosa tanılarına sahipti. Ayrıca son dönemde artık altıncı ana komponent olarak kabul edilen ve prognoz açısından çok önem taşıyan kronik böbrek yetmezliği de mevcuttu. Özellikle obezi-

te nedeniyle çocuk polikliniğine başvuran hastalarda LMBBS sendromu ayırıcı tanıda akla gelmelidir ve tanı konduğunda eşlik eden diğer hastalıklar ve özellikle böbrek hastalıkları açısından da hasta yakını izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Erol N, Özer K, Türkmen A, Yavrucu S, Özgüner A. Laurence Moon Biedel Sendromu. Ulaşılabileceği adres: <http://www.nurdanerol.com/services.html>
2. Ucar B, Yakut A, Kural N, Büyükaşık F, Vardareli E. Renal involvement in the Laurence Moon Bardet Biedel syndrome: Report of five cases. *Pediatr Nephrol* 1997;11(1):31-5.
3. Elbedour K, Zucker N, Zalzstein E, Barki Y, Carmi R. Cardiac abnormalities in the Bardet Biedel syndrome: Echocardiographic studies of 22 patients. *Am J Med Genet* 1994;52(2):164-9.
4. Karaman A, Bardet-Biedel syndrome: A case report. *Dermatology Online J* 2008;14(1):9.
5. Özer G, Yüksel B, Süleymanova D, Alhan E, Demircan N, Önenli N. Clinical features of Bardet Biedel syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37(2):233-6.
6. Doğan İ, Sağır S, Altun G, Uslu İ, Kabasakal L. Laurence Moon Bardet Biedel sendromunda renal tutulum: Bir olgu sunumu ve literatür derlemesi. *Turk J Nucl Med* 2003;12(4):166-9.
7. Laurence JZ, Moon RC. Four cases of retinitis pigmentosa occurring in the same family and accompanied by general imperfection of development. *Ophthalmic Rev* 1866;2:32-41.
8. Bardet G, Sur un syndrome d'obésité infantile avec polydactylie et rétinite pigmentaire: Contribution à l'étude des formes cliniques de l'obésité hypoglycémique; thesis. Paris 1920;No:479.
9. Biedl A, Ein Geschwisterpaar mit adiposogenitaler Dystrophie. *Dtsch Med Wochenschr* 1922;48:1630.
10. McKusick VA, Mendelian Inheritance in Man. ed 11. Baltimore, Johns Hopkins University Press 1994.
11. Katsanis N, Lupski JR, Beales PL. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedel syndrome. *D- Human Molecular Genetics* 2001;10(20):2293-9.
12. 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-Biedel syndrome. *Am J Hum Genet* 2007;80(1):1-11.
13. Beales PL. Lifting the lid on Pandora's box: the Bardet-Biedel syndrome. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15(3):315-23.
14. Azari AA, Aleman TS, Cideciyan AV, Schwartz SB. Retinal disease expression in Bardet-Biedel syndrome-1 (BBS1) is a spectrum from maculopathy to retina-wide degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(11):5004-10.
15. Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, Muller J. BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat Genet* 2006;38(5):521-4.

16. Forti E, Aksanov O, Birk RZ. Link Temporal expression pattern of Bardet-Biedl syndrome genes in adipogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(5):1055-62.
17. Fulton AB, Hansen RM, Glynn RJ. Natural course of visual functions in the Bardet-Biedl syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993;111(11):1500-6.
18. Riise R, Andreasson S, Wright AF, Tornqvist K. Ocular Findings in the Laurence Moon Bardet Biedl Syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74(6):612-7.
19. 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* 1999;36(6):437-46.
20. Beales PL, Warner AM, Hitman GA, Thajjer R, Flinter FA. Bardet Biedl Syndrome: A molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genetic* 1997;34(2):92-8.
21. Jones KI. Bardet-Biedl syndrome. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* 5th edition, Saunders company; 1997;590-1.
22. Rudling O, Riise R, Tornqvist K, Jonsson K. Skeletal abnormalities of hands and feet in Laurence Moon Bardet Biedl (LMBB) syndrome: A Radiographic study. *Skeletal Radiol* 1996;25(7):655-60.
23. Stoler JM, Herrin JT, Holmes LB. Genital abnormalities in females with Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet* 1995;55(3):276-8.
24. Dippell J, Varlam DE. Early sonographic aspects of kidney morphology in Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998;12(7):559-63.
25. Harnett JD, Green JS, Cramer BC, Johnson G, Chafe L. The spectrum of renal disease in Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1988;319(10):615-8.