

Mise au point

Le syndrome de Bardet-Biedl[☆]

Bardet-Biedl syndrome

C. Rooryck^{a,b,*}, D. Lacombe^{a,b}

^a Laboratoire de génétique humaine, université Victor-Segalen, 33076 Bordeaux cedex, France

^b Service de génétique médicale, CHU Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

Disponible sur Internet le 18 novembre 2008

Abstract

Bardet-Biedl syndrome (BBS) is a ciliopathy causing multivisceral abnormalities. Its prevalence in Europe is from 1/125,000 to 1/175,000. This disorder is defined by a combination of clinical signs: obesity, pigmentary retinopathy, post-axial polydactyly, polycystic kidneys, hypogonadism, and learning disabilities, many of which appearing after several years of evolution. Individual clinical phenotype is highly variable. Most signs are present in a majority of patients but only pigmentary retinopathy is constant after infancy. There are many other associated minor clinical signs including diabetes, blood hypertension, congenital cardiopathy or Hirschsprung disease. This broad clinical spectrum is associated to a great genetic heterogeneity, with mainly an autosomal recessive transmission and, sometimes cases of oligogenism. To date, mutations in 12 different genes (*BBS1* to *BBS12*) are responsible for this phenotype. These genes code for proteins involved in the development and function of primary cilia. Absent or non functional BBS proteins affect cilia in certain organs such as kidney or eye. However, some symptoms are still not clearly related to cilia dysfunction. BB syndrome has to be recognized because a molecular diagnosis is possible and will lead to familial genetic counseling and possibly prenatal diagnosis. Patients with BBS will need a multidisciplinary medical care. The renal abnormalities are the main life-threatening features because they can lead to end-stage renal failure and renal transplantation. Retinal dystrophy leading to progressive vision loss, moderate mental retardation, and obesity will affect social life of these patients.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Résumé

Le syndrome de Bardet-Biedl (SBB) est une ciliopathie entraînant une atteinte multiviscérale. Sa prévalence en Europe est de 1/125 000 à 1/175 000. Elle est définie par une combinaison de signes et de symptômes, dont beaucoup ne deviennent manifestes qu'après plusieurs années : une obésité, une rétinopathie pigmentaire, une polydactylie post-axiale, une atteinte de la fonction rénale, un hypogonadisme et des difficultés d'apprentissage. L'expression clinique individuelle est très variable. La plupart des signes sont présents chez une majorité de patients, mais seule la rétinopathie pigmentaire est constante après l'enfance. Il existe de nombreux autres signes cliniques dits mineurs associés de façon moins constante comme le diabète, l'hypertension artérielle, une cardiopathie congénitale ou une maladie de Hirschsprung. À ce large spectre clinique s'associe une grande hétérogénéité génétique avec un mode de transmission principalement autosomique récessif et, parfois, un déterminisme oligogénique. À ce jour, 12 gènes (*BBS1* à *BBS12*) ont été incriminés dans cette affection ; ils codent pour des protéines impliquées dans le développement et la fonction des cils primitifs. L'absence ou la dysfonction de ces protéines entraîne une atteinte des cils de certains organes comme le rein ou l'œil. Certains symptômes ne sont cependant pas à ce jour clairement expliqués par l'atteinte ciliaire. Le SBB doit être reconnu car un diagnostic moléculaire est possible. Il permettra un conseil génétique familial et un éventuel diagnostic anténatal. La prise en charge médicale sera multidisciplinaire. Le pronostic vital est lié essentiellement à l'atteinte rénale avec une possible évolution vers l'insuffisance rénale terminale et la transplantation rénale ; le pronostic social est affecté par le handicap visuel (perte progressive de la vision

[☆] Cet article est publié en partenariat avec Orphanet et disponible sur le site www.orpha.net. © 2008 Orphanet. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Caroline.rooryck-thambo@chu-bordeaux.fr (C. Rooryck).

pouvant aller jusqu'à la cécité), par le déficit intellectuel (modéré et inconstant), par le profil comportemental particulier et l'hypomimie et par l'obésité.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords: Bardet-Biedl syndrome; *BBS* gene; Multicystic kidneys; Rod-cone dystrophy; Pigmentary retinopathy; Ciliopathy; Primary cilia; Obesity; Oligogenism; Triallelic inheritance; Mental disability

Mots clés : Syndrome de Bardet-Biedl ; Gène *BBS* ; Reins multikystiques ; Rétinopathie pigmentaire ; Ciliopathie ; Cil primitif ; Obésité ; Oligogénisme ; Hérité triallélique ; Déficit intellectuel

1. Définition

Le syndrome de Bardet-Biedl (SBB, OMIM 209900) est une ciliopathie héréditaire incluant une atteinte multiviscérale et un déficit intellectuel. Il a été décrit pour la première fois par Bardet en 1920 [1] puis par Biedl en 1922 [2]. Il était autrefois appelé syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. Le syndrome de Laurence-Moon a ensuite été considéré comme une entité clinique distincte, avec dans ce dernier syndrome présence d'une paraplégie spastique et absence d'obésité ou d'hexadactylie. Des données récentes rendent cette séparation nosologique discutable, puisque la polydactylie n'est présente que chez deux tiers des SBB, et que certains patients mutés dans les gènes impliqués dans le SBB (*BBS1* à *BBS12*) ont des signes pyramidaux. . .

2. Épidémiologie

La prévalence du SBB est de 1/125 000 à 1/175 000 pour les populations d'Europe et d'Amérique du Nord. Cependant, dans certaines populations isolées elle peut atteindre 1/17 000 (Bédouins du Koweït) [3], voire 1/13 000 (Terre Neuve) [4].

3. Description clinique

Le SBB comprend une atteinte multiviscérale associée à une obésité et à des troubles des apprentissages, avec ou sans déficit intellectuel.

3.1. Atteinte oculaire

L'atteinte oculaire inclut principalement une dystrophie rétinienne mixte des cônes et des bâtonnets, associant une rétinite pigmentaire (RP, précoce et quasi constante) et une dégénérescence maculaire (plus rare et souvent plus tardive). Le SBB est l'une de causes les plus fréquentes de rétinite pigmentaire [5] syndromique. Ce signe est quasi constant dans le SBB (plus de 90 % des patients), même s'il existe peut-être un biais de recrutement car c'est le signe principal (avec l'obésité) qui oriente le clinicien vers ce syndrome. La dégénérescence progressive atteint initialement les bâtonnets, en périphérie de la rétine puis les cônes au centre (*rod-cone dystrophy*). Les premiers signes consistent en une perte de la vision nocturne (héméralopie) avec une difficulté d'adaptation à l'obscurité, puis une diminution du champ visuel périphérique vers 5–6 ans (vision en tunnel). Lorsque l'atteinte maculaire est présente, on observe en plus une baisse puis

une perte de la vision centrale. Le SBB peut conduire à la cécité avant l'âge de 20 ans. Celle-ci est quasi constante après 30 ans. Les anomalies du fond d'œil sont détectables chez 15 % des enfants de cinq à dix ans [6], alors que les épreuves électriques (électrorétinogramme [ERG]) montrent des résultats anormaux dans la quasi-totalité des cas à partir de cinq ans, même lorsque le fond d'œil est (encore) normal et que l'enfant ne semble se plaindre de rien. Des troubles de la vision des couleurs, plus particulièrement le bleu et le jaune, sont souvent présents (dyschromatopsie). Des variations dans l'âge de survenue et la sévérité des signes ophtalmologiques peuvent cependant exister. Les autres signes ophtalmologiques sont beaucoup plus rares. Ils incluent les troubles de la réfraction (myopie, astigmatisme), la cataracte capsulaire postérieure, le nystagmus, le glaucome, l'atrophie optique, l'œdème et la dégénérescence maculaire [4]. Le pronostic visuel est globalement sévère et il induit des difficultés d'apprentissage et d'adaptation de l'enfant dans son milieu socioéducatif. Il est donc important de dépister au mieux et au plus tôt cette atteinte oculaire et ne pas hésiter à pratiquer un ERG chez un enfant associant obésité, difficultés d'apprentissage ou déficit intellectuel, polydactylie et/ou anomalies rénales.

3.2. Obésité

L'obésité survient précocement, parfois après la première année de vie alors que le poids de naissance est normal, et elle tend à s'aggraver avec le temps. Il peut exister un retard de croissance associé mais le plus souvent l'enfant est de taille normale. L'obésité est plutôt globale chez l'enfant puis elle devient tronculaire chez l'adulte [7]. Elle peut être extrêmement sévère. Elle semble davantage due à une hyperphagie qu'à des troubles métaboliques. Il a été cependant rapporté des cas de cause centrale hypothalamique avec selle turcique vide [8]. Le *body mass index* (BMI) est en moyenne de 31,5 kg/m² chez les hommes et 36,6 kg/m² chez les femmes. L'obésité est un signe très fréquent : elle concerne 72 % des patients selon une revue récente de Tobin et Beales [9]. Elle entraîne une morbidité accrue du fait des complications associées, et dont la fréquence semble augmentée, même en l'absence d'obésité franche : intolérance au glucose par insulino-résistance, diabète de type 2, mais aussi dyslipidémie, hypertension artérielle, complications orthopédiques à type de *genu valgum* ou plus rarement épiphysiolyse de hanche, complications respiratoires à type d'asthme à l'effort ou apnées du sommeil, complications endocriniennes. . .

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3253088>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3253088>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)