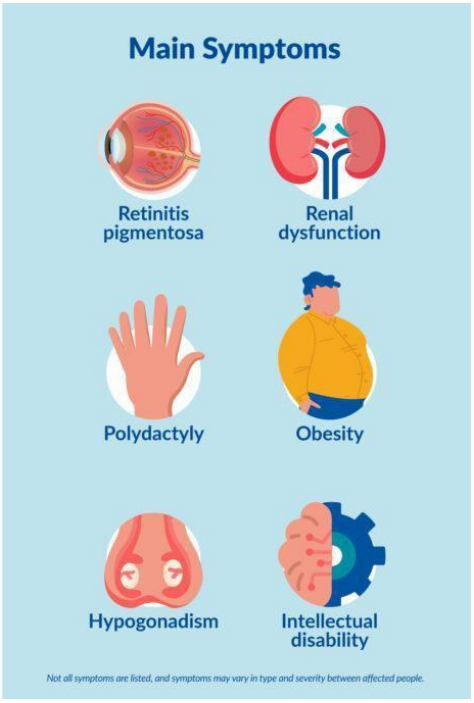
Samenvatting syndroomreferaat Bardet-Biedl syndroom

Opleiding arts VG en Klinische Genetica, Erasmus MC

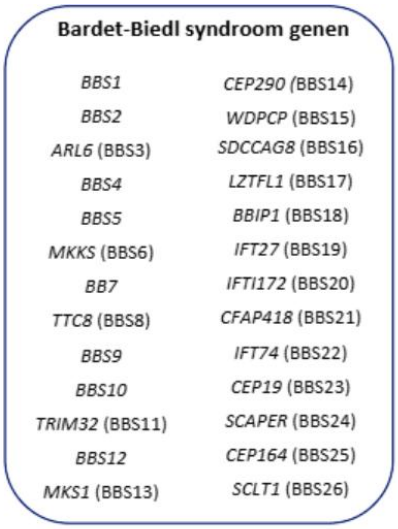




Inleiding
Het Bardet-Biedl syndroom is een ciliopathie welke in 1920 door dr. Bardet en in 1922 door dr. Biedl beschreven is. In het verleden werd dit het Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndroom genoemd, omdat de klinische kenmerken overeenkwamen met het syndroom wat in 1866 beschreven is door Laurence en Moon. Tegenwoordig worden Bardet-Biedl en Laurence-Moon als twee verschillende syndromen beschouwd.[4]

Epidemiologie
De incidentie van het Bardet-Biedl syndroom ligt in Noord-Europa rond de 1:160.000 en in de Verenigde Staten rond de 1:100.000. Er zijn wereldwijd enkele regio's met een hogere prevalentie, zoals in Newfoundland (incidentie 1:17.500), Koeweit (incidentie 1:13.500) en Réunion (1:45.000-66.000). De incidentie is gelijk bij jongens en meisjes.[1]

Etiologie
Het Bardet-Biedl syndroom is een ciliopathie, wat betekent dat de functie en de bouw van het primaire cilium is aangedaan, welke op verscheidene organen gevonden wordt. De belangrijkste organen die worden aangedaan door een ciliopathie zijn de nieren, hersenen en netvlies. Het is een autosomaal recessieve aandoening, waarbij de dragers asymptomatisch zijn. Indien beide ouders drager zijn, is er een 25% kans dat een kind is aangedaan, de novo mutaties zijn zeldzaam. De genafwijking heeft een hoge penetrantie, maar er is sprake van een wisselende expressie. Hierbij kan zowel de aanvangsleeftijd van het optreden van symptomen als de ernst en beloop van de uitingen wisselend zijn en dit kan zowel inter- als intra familiaal verschillen. Er zijn op dit moment 26 betrokken genen geïdentificeerd. In Europa zijn 40-50% van de mutaties aanwezig in BBS1 en BBS10.[1]



Figuur 1: de betrokken genen bij het Bardet-Biedl syndroom

Klinische diagnose
In 1999 heeft Beales diagnostische criteria opgesteld, waarbij er voor een klinische diagnose de volgende primaire kenmerken aanwezig moesten zijn: kegeldystrofie, polydactylie, obesitas, leerproblematiek, hypogonadisme in mannen, nierafwijkingen.[2]
In 2024 heeft Dolffus et al nieuwe diagnostische criteria opgesteld, waarbij er ook onderscheid is beschreven in klinische criteria bij verschillende leeftijdsgroepen.[3] Tijdens de zwangerschap zijn de polydactyli en afwijkende nieren primaire criteria. Tot 16 jaar zijn obesitas en retinale dystrofie extra criteria, en vanaf de volwassen leeftijd verandert er weinig meer aan de klinische kenmerken.

Primary features
Four features are required to be present of:
Rod-cone dystrophy
Polydactyly
Obesity
Learning disabilities
Hypogonadism in males
Renal anomalies
or
Three primary plus two secondary features are required of:
Secondary features
Speech disorder/delay
Strabismus/cataracts/astigmatism
Brachydactyly/syndactyly
Developmental delay
Polyuria/polydipsia (nephrogenic diabetes insipidus)
Ataxia/poor coordination/imbalance
Mild spasticity (especially lower limbs)
Diabetes mellitus
Dental crowding/ hypodontia/small roots/high arched palate
Left ventricular hypertrophy/congenital heart disease
Hepatic fibrosis

Figuur 2: de oude diagnostische criteria van Beales (1999)

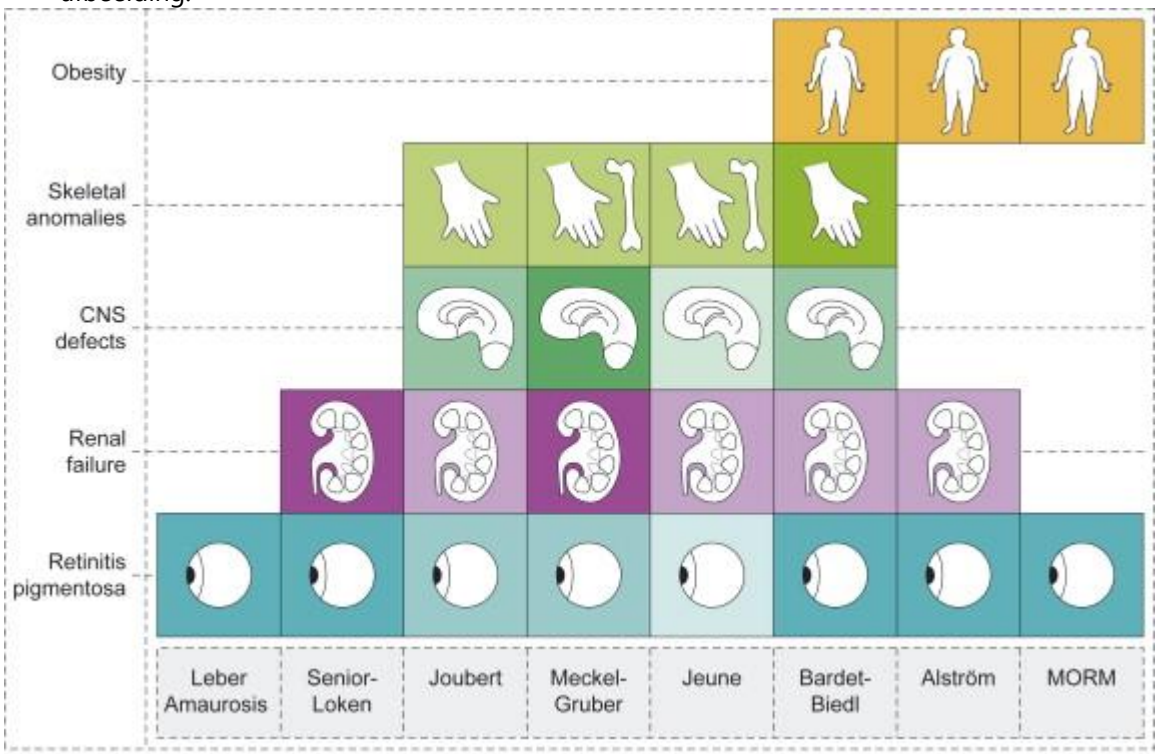
Age	PRIMARY Clinical Criteria	SECONDARY Clinical Criteria	REQUIREMENTS For BBS DIAGNOSIS
In utero	❖ Polydactyly ❖ Hyperechogenic kidneys	❖ Hydrometrocolpos ❖ *Situs inversus*	➢ Diagnosis with high level of confidence: ❖ Foetus BBS genetic testing positive ❖ + at least 1 PRIMARY criteria ~ ➢ Diagnosis with moderate level of confidence: ❖ Affected sib BBS genetic testing positive ❖ + at least 1 PRIMARY criteria OR ❖ 2 PRIMARY + 1 SECONDARY criteria ⚠ Urgent foetus genetic testing is recommended
From Birth to 16 years old	❖ Polydactyly ❖ Early Obesity ❖ Early onset Retinal dystrophy ❖ Kidney anomalies /dysfunction	❖ Hydrometrocolpos ❖ Micropenis ❖ Neurodevelopmental disability ❖ Anosmia/Hyposmia	➢ Diagnosis with high level of confidence ❖ Child's BBS genetic testing positive ❖ + at least 1 PRIMARY CRITERIA OR • If genetic testing not available for the patient ❖ At least 4 PRIMARY CRITERIA OR • If genetic testing not available for the patient ❖ At least 3 PRIMARY CRITERIA ❖ + at least 2 SECONDARY CRITERIA ~ ➢ Diagnosis with moderate level of confidence: • If genetic testing not available for the patient ❖ Affected sib BBS genetic testing positive ❖ At least 2 PRIMARY CRITERIA
From 16 years old & Adult	❖ Polydactyly ❖ Obesity ❖ Retinal dystrophy ❖ Kidney anomalies/dysfunction	❖ Hypogonadism ❖ Micropenis ❖ Neurodevelopmental disability (NDD) ❖ Anosmia/Hyposmia	➢ Diagnosis with high level of confidence ❖ BBS genetic testing positive ❖ Retinal Dystrophy ❖ + at least 1 OTHER PRIMARY CRITERION OR • If genetic testing not available for the patient ❖ Retinal dystrophy ❖ + at least 3 OTHER PRIMARY CRITERIA OR • If genetic testing not available for the patient ❖ Retinal dystrophy ❖ + at least 2 OTHER PRIMARY CRITERIA ❖ + at least 2 SECONDARY CRITERIA ~ ➢ Diagnosis with moderate level of confidence: • If genetic testing not available for the patient ❖ Affected sib with BBS (proven by genetic testing) ❖ + at least 2 PRIMARY CRITERIA

Figuur 3: de nieuwe criteria volgens Dolffus et al (2024)

Diagnostiek

Genetica

Het advies met betrekking tot diagnostiek is om dit te doen via next-generation sequencing (NGS) technieken doormiddel van een panel, WES of WGS waarbij de differentiaal diagnoses meegenomen moeten worden.[1] Dit zijn vooral andere ciliopathieën. De klinische kenmerken van de verschillende ciliopathieën kunnen een grote overlap hebben [4], zie afbeelding.



Het syndroom van McKusick-Kaufman hoort in aanvulling op de afbeelding ook in de differentiaal diagnose, deze wordt veroorzaakt door een allelische van MKKS mutatie in hetzelfde gen wat ook de BBS-6 mutatie veroorzaakt.

Klinische kenmerken

Dysmorfologie

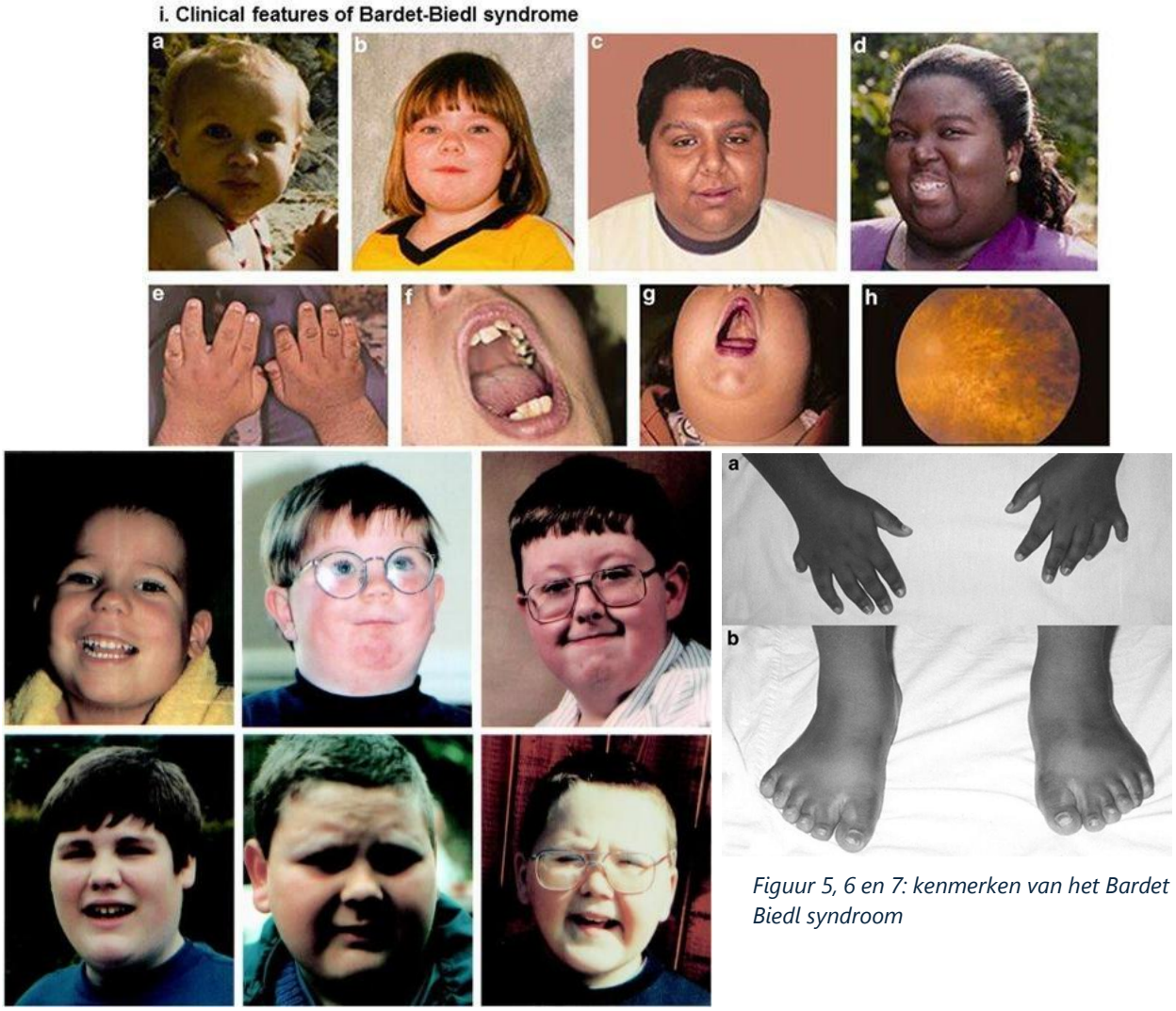
De dysmorfe kenmerken bij Bardet-Biedl syndroom zijn vaak subtiel, aspecifiek en inconsistent binnen de patiëntengroep.[1] Kenmerken die in de literatuur worden genoemd zijn:

Faciaal
- Frontaal kaal (mannen)
- Smal voorhoofd
- Diepliggende ogen
- Korte, smalle ooglidspleten
- Grote oren
- Lage neusbrug
- Korte neus
- Lang glad philtrum
- Retrognatie

Schedelvorm
- Brachycefalie
- Macrocefalie

Intra-oraal
- Hoog palatum
- Dental crowding
- Hypodontie

Extremiteiten
- Postaxiale polydactylie
- Brachy- en syndactylie



Figuur 5, 6 en 7: kenmerken van het Bardet Biedl syndroom

GezondheidsproblemeGezondheidsproblemen

Retinitis pigmentosa

De prevalentie van retinitis pigmentosa is 94%, dit wordt veroorzaak door staafjes-kegel dystrofie. Het eerste symptoom is nachtblindheid, die over het algemeen in de eerste 10 jaar van het leven ontstaat. Op het ERG (elektroretinogram) zijn de afwijkingen vanaf het 5e levensjaar al zichtbaar. Uiteindelijk leidt de dystrofie tot progressieve perifere blindheid en verminderd kunnen onderscheiden van kleuren. De meeste mensen met het syndroom van Bardet-Biedl zijn blind rond het 30e Levensjaar.[1]

Polydactylie

Bij 79% van de mensen met Bardet-Biedl syndroom is er polydactylie. Dit is een postaxiale variant (ulnaire zijde).[1] Hierbij is het van belang om ook na te vragen of er in het verleden sprake was van polydactylie waarvoor een operatieve ingreep heeft plaatsgevonden, of op littekens te letten tijdens lichamelijk onderzoek.

Centrale obesitas

De prevalentie van centrale obesitas is 89%. Het geboortegewicht is normaal, maar tijdens het eerste levensjaar neemt het gewicht toe. Vaak is er ook sprake van hyperfagie[9] en dwang rondom eten. Bij kinderen boven de 5 jaar heeft 90% overgewicht of obesitas. Bij de volwassenen is de prevalentie van obesitas 74-100%.[3]

Neuropsychiatrie

Er zijn meerdere problemen binnen de neuropsychiatrie die frequent voorkomen. Zo komt een ontwikkelingsachterstand bij 81% van de mensen met Bardet-Biedl syndroom voor, waarbij maar 25% een officiële diagnose van een verstandelijke beperking heeft. Waarschijnlijk is dit een onder rapportage, omdat het in de literatuur vaak gaat over ontwikkelingsachterstand of leerproblemen, in plaats van een verstandelijke beperking. 66% heeft in ieder geval cognitieve problemen.[1] Daarnaast komen spraak-taal achterstand (mede door gehoor- en gebitsproblemen), aandachtsproblemen, dwangmatig gedrag, stemmingsstoornissen en autismespectrumstoornis frequent voor.[1]

Nierafwijkingen

De prevalentie van nierafwijkingen is 52%. Dit zijn vaak congenitale, structurele afwijkingen, maar soms ook fysiologische problemen, waardoor de urine niet goed gefilterd wordt. De diagnose wordt meestal gesteld voor de leeftijd van 5 jaar, en deze nierafwijkingen zijn de reden voor de verhoogde mortaliteit bij dit syndroom.[1]

Hypoganodisme / genitale afwijkingen

De prevalentie van genitale afwijkingen is 59%. Bij mannen uit zich dit in hypogonadisme met hierbij mogelijk cryptorchidisme, micropenis, en/of kleine testes. Bij vrouwen uit zich dit in een afwijkend genitaal met hierbij o.a. Hypoplasie en atresie.[1]

Overige gezondheidsproblemen

Daarnaast zijn er nog een aantal overige frequent voorkomende gezondheidsproblemen, zoals anosmie/hyposmie bij 47-100% van de mensen.[1] Er zijn een aantal orale problemen die vaak voorkomen, zoals hypodontie, dental crowding of een hoog palatum.[1] Op het thoracale en cardiovasculaire gebied komen een situs inversus en congenitale hartafwijkingen vaker voor.[1] Op gastro-intestinaal gebied kan er sprake zijn van o.a. Hirschsprung, IBD, coeliakie en leverfunctieproblemen. Ook endocriene problemen komen vaker voor, bijvoorbeeld een metabool syndroom, schildklierproblemen, diabetes type 2 of PMOS.[1] Gedeeltelijk zijn deze problemen secundair aan de obesitas.

Behandelmogelijkheden

Er is geen curatieve behandeling mogelijk en behandeling is dus symptoomgericht. Bij het uitblijven van de puberteit kan er, als hier een indicatie voor is, gestart worden met hormoonbehandeling.[3] Een chirurgische interventie is mogelijke bij polydactylie[3] of bij afwijkingen in de gonaden. Als er sprake is van niet ingedaalde testes, moet dit niet onbehandeld blijven, vanwege het risico op maligne ontaarding.[5]

Voor het behandelen van het hongergevoel is er behandeling mogelijk doormiddel van het medicijn setmelanotide [7]. Dit medicijn wordt op dit moment echter niet vergoed. In 2025 is dit voorgelegd aan de Gezondheidsraad, deze heeft geadviseerd om dit medicijn niet op te nemen in het basispakket bij het Bardet-Biedl syndroom en dit advies is overgenomen door de minister van Volksgezondheid. Gezien de kosten van deze medicatie, wordt vaak de algemeen geldende richtlijnen voor de behandeling van overgewicht of diabetes mellitus gevolgd.[8]

Healthwatch per leeftijdscategorie [1][3]

Aandachtsgebied	**Kinderen <4 / bij diagnose**
Visus	Jaarlijks consult oogarts Onderzoek naar: strabismus, nystagmus, verminderde visus
Gebit	Vanaf 1 jaar oud 2x per jaar controle Aandacht voor groei en ontwikkeling, dental crowding
Cardiaal	Echocardiogram voor het vaststellen van congenitale hartafwijkingen of cardiomyopathie Echo abdomen voor het uitsluiten van laterale congenitale hartafwijkingen
Respiratoir	Jaarlijks monitoren van symptomen slaapapneu
Gastro-intestinaal	Onderzoek naar anatomische afwijkingen Jaarlijks uitvragen symptomen IBD en coeliakie
Nieren	Eenmalig echo nieren voor congenitale afwijkingen (op indicatie ook echo van de interne geslachtsorganen) Anamnese: nachtelijk drinken, abnormale vloeistof intake, enuresis, secundaire enuresis, problemen met uitplassen Jaarlijks lab: volledig bloedbeeld, elektrolyten (Na, K, bicarbonaat, calcium, magnesium, fosfaat), eGFR ureum, creatinine, vitamine D. Cystatine C bij groeiretardatie of obesitas. Indien afwijkend controle door nefroloog
Lever	Eenmalig echo lever voor diagnostiek leverfibrose en leversteatose Jaarlijks lab: ASAT, ALAT, gamma GT, PT, PTT Bij afwijkingen controle door internist
Metabool	Iedere afspraak lengte, gewicht, hoofdomtrek, middelomtrek Anamnese vragen naar calorie intake
Gonaden	Lichamelijk onderzoek bij jongens naar cryptoorchidisme; bij vrouwen naar aanwijzingen voor hydrometrocolpos Inspectie externe genitala voor congenitale afwijkingen
Endocrien	Jaarlijks lab: schildklierfunctie
Bewegingsapparaat	Onderzoek bij symptomen; hierbij aandacht voor scoliose, polydactylie (ook eerdere operaties), gewrichtsafwijkingen
Ontwikkeling	Ontwikkelingsanamnese, neurocognitief onderzoek. Bij neurologische afwijkingen overwegen om een MRI te maken (ataxie, hypotonie, aanvallen) Groei; bij groeiachterstand of behandeling met groeihormoon jaarlijks lab: IGF1 Spraak-taalontwikkeling
Gedrag	Op indicatie

Aandachtsgebied	**4-18 jaar**
Visus	Jaarlijks consult oogarts Onderzoek naar cataract, verminderde visus. Gezichtsveldonderzoek, spleetlamponder zoek, ERG-onderzoek.
Gebit	2x per jaar controle Aandacht voor groei en ontwikkeling tot 16 jaar, dental crowding
Cardiaal	Controle bij cardiale symptomen
Respiratoir	Jaarlijks monitoren van symptomen slaapapneu
Gastro-intestinaal	Jaarlijks uitvragen symptomen IBD en coeliakie

Nieren	Anamnese: nachtelijk drinken, abnormale vloeistof intake, enuresis, secundaire enuresis, problemen met uitplassen. Jaarlijks lab: volledig bloedbeeld, elektrolyten (Na, K, bicarbonaat, calcium, magnesium, fosfaat), eGFR ureum, creatinine, vitamine D. Cystatine C bij groeiretardatie of obesitas. Indien afwijkend controle door nefroloog
Lever	Jaarlijks lab: ASAT, ALAT, gamma GT, PT, PTT Bij afwijkingen controle door internist
Metabool	Jaarlijks lengte, gewicht, middelomtrek Anamnese vragen naar calorie intake Lab: jaarlijks lipidenspectrum, nuchter glucose en HbA1c
Gonaden	Aandacht voor hydrometrocolpos (<16 jaar) Hypogonadisme; indien aanwezig dan DEXA-scan
Endocrien	Jaarlijks lab: schildklierfunctie Bij start puberteit / vanaf 13 jaar: FSH, LH, totaal testosteron, oestradiol, prolactine, progesteron, SHBG, AMH (vrouwen), inhibine B (mannen), indien normaal dan iedere 5 jaar herhalen
Bewegingsapparaat	Onderzoek bij symptomen
Ontwikkeling	Routine ontwikkelingscontroles . Groei; bij groeiachterstand of behandeling met groeihormoon jaarlijks lab: IGF1 Spraak-taalontwikkeling
Gedrag	Op indicatie

	Volwassen
Visus	Jaarlijks consult oogarts. Onderzoek naar cataract, verminderde visus. Gezichtsveldonderzoek, speeltlamponderzoek en ERG-onderzoek.
Gebit	2x per jaar controle
Cardiaal	Tensiemeting. 24 uur bloeddrukmeting indien de bloeddruk bij 3 meetmomenten verhoogd is boven het 95ste percentiel. Bij hypertensie in combinatie met DM of obesitas is er een indicatie voor een ECG
Respiratoir	Jaarlijks monitoren van symptomen slaapapneu
Gastro-intestinaal	Jaarlijks uitvragen symptomen IBD en coeliakie
Nieren	Anamnese: nachtelijk drinken, abnormale vloeistof intake, enuresis, secundaire enuresis, problemen met uitplassen. Jaarlijks lab: volledig bloedbeeld, elektrolyten (Na, K, bicarbonaat, calcium, magnesium, fosfaat), eGFR ureum, creatinine, vitamine D. Cystatine C bij groeiretardatie of obesitas. Urine onderzoek: sediment, eiwit, albumine, micro-albumine Indien afwijkend controle door nefroloog
Lever	Jaarlijks lab: ASAT, ALAT, gamma GT, PT, PTT, trombocyten Bij afwijkingen controle door internist Bij afwijkingen: echo abdomen
Metabool	Jaarlijks lengte, gewicht, middelomtrek Anamnese vragen naar calorie intake Lab: jaarlijks lipidenspectrum, nuchter glucose en HbA1c DEXA scan bij BMI > 3SDS
Endocrien	Jaarlijks lab: voor schildklierfunctie Indien geslachtshormonen normaal waren tijdens puberteit iedere 5 jaar deze onderzoeken herhalen
Bewegingsapparaat	Onderzoek bij symptomen
Ontwikkeling	Bij behandeling met groeihormoon jaarlijks lab: IGF1
Gedrag	Op indicatie

Referenties

[1] Forsyth RL, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. 2003 Jul 14 [Updated 2023 Mar 23]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/
[2] P LBeales, N Elcioglu, A S Woolf, D Parker, F A Flinter. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. J Med Genet 1999;36:437-446
[3] Dollfus H, Lilien MR, Maffei P, Verloes A, Muller J, Bacci GM, Cetiner M, van den Akker ELT, Grudzinska Pechhacker M, Testa F, Lacombe D, Stokman MF, Simonelli F, Gouronc A, Gavard A, van Haelst MM, Koenig J, Rossignol S, Bergmann C, Zacchia M, Leroy BP, Mosbah H, Van Eerde AM, Mekahli D, Servais A, Poitou C, Valverde D. Bardet-Biedl syndrome improved diagnosis criteria and management: Inter European Reference Networks consensus statement and recommendations. Eur J Hum Genet. 2024 Nov;32(11):1347-1360. doi: 10.1038/s41431-024-01634-7. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39085583; PMCID: PMC11576898.
[4] Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F, Letsch J, Marion V, Dollfus H. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. Prog Retin Eye Res. 2011 Jul;30(4):258-74. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.03.001. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21477661.
[5] Dr. Jean Muller, Pr. Miriam Zacchia. Syndroom van Bardet-Biedl. Orphanet Encyclopedie, september 2019, https://www.orpha.net/nl/disease/detail/110?name=bardet-biedl&mode=name
Erknet (The European Rare Kidney Disease Reference Network). https://www.erknet.org/patients/nl/your-kidney-disease/bardet-biedl-syndroom/ziekte-informatie#toc_appearotherfamilymembers
[6]Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. Eur J Hum Genet. 2013 Jan;21(1):8-13. doi: 10.1038/ejhg.2012.115. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22713813; PMCID: PMC3522196.
[7] Beales PL, Cetiner M, Haqq AM, Miller J, Shoemaker AH, Valverde D, Zacchia M, Dollfus H. Hyperphagia in Bardet-Biedl syndrome: Pathophysiology, burden, and management. Obes Rev. 2025 Jul;26(7):e13915. doi: 10.1111/obr.13915. Epub 2025 Apr 4. PMID: 40186386; PMCID: PMC12137040.
[8] Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport setmelanotide (Imcivree®) bij de behandeling van obesitas als gevolg van het Bardet-Biedl Syndroom. 14 april 2025.
[9] Beales PL, Cetiner M, Haqq AM, et al. *Hyperphagia in Bardet–Biedl syndrome: Pathophysiology, burden, and management*. *Obesity Reviews*. 2025; 26(7):e13915. doi:10.1111/obr.13915