
Prikaz slučaja djevojčice s Laurence-Moon-Bardet-Biedl sindromom

Jasmin Nikšić¹, Valentina Matijević², Josipa Marić Sabadoš³

¹ Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, Varaždinske Toplice

² Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb, Medicinski fakultet Osijek

³ Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Jasmin Nikšić, dr. med.

Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju

42223 Varaždinske Toplice

jasmin.niksic@gmail.com

Primljen: 06.03.2017, Prihvaćen: 27.03.2017.

Sažetak

Bardet-Biedl sindrom pokazuje značajno preklapanje s bolešću koja se naziva Laurence-Moon sindromom. Laurence-Moon sindrom (LMS) karakteriziran je progresivnim neurološkim, oftalmološkim i endokrinim manifestacijama koje dovode do teške invalidnosti. Neurološke manifestacije uključuju intelektualni deficit i ataksiju, koji dovode do progresivne spastične paraplegije. (1) Bardet-Biedl sindrom genetski je multisistemski poremećaj karakteriziran propadanjem stanica koje primaju svjetlosne podražaje u mrežnici oka, dodatnim prstom na stopalu (polidaktilija), neproporcionalno raspoređenim masnim tkivom trbuha i prsnog koša (pretilost trupa), smanjenjem veličine i funkcije spolnih žlijezda (testisa), hipogonadizmom u muškaraca, abnormalnostima i poteškoćama u učenju (2). U većini slučajeva Bardet-Biedl sindrom nasljeđuje se autosomno recesivno. Prikazujemo djevojčicu s Laurence-Moon-Bardet-Biedl sindromom (LMBB) kojoj je dijagnoza po neuropedijatru postavljena u dobi od 17 mjeseci. Tijekom hospitalizacije na odjelu neuropedijatrije konzilijarno je pregledana od strane dječjeg fizijatra koji je potvrdio neuromotoričko odstupanje, te je indicirana intenzivna stimulacija neuromotoričkog razvoja na Odjelu dječje rehabilitacije u KBC Sestre milosrdnice. Liječenje Bardet-Biedl sindroma usmjereno je prema specifičnim simptomima, stoga zahtijeva multidisciplinarni pristup stručnjaka poput neuropedijatra, fizijatra, ortopedskog kirurga, kardiologa, stomatologa, logopeda, audiologa, oftalmologa i nefrologa.

Abstract

Bardet-Biedl syndrome shows significant overlap with a disorder called Laurence-Moon syndrome. Laurence-Moon syndrome (LMS) is characterized by progressive neurological, ophthalmologic and endocrine manifestations leading to severe disability. Neurological manifestations include intellectual disability and ataxia that lead to progressive spastic paraplegia. (1) Bardet-Biedl syndrome is a genetic multisystem disorder characterized by deterioration of cells that receive light stimuli in the retina of the eye, an extra toe (polydactyly), disproportionately distributed fatty tissues of the abdomen and thorax (obesity of the middle part of the body), reducing the size and function of the gonads (testes), hypogonadism in men, abnormalities and learning disabilities. (2) In most cases, Bardet-Biedl syndrome is inherited as an autosomal recessive. We report of a girl with the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome (LMBB) which was diagnosed by a neuropediatrician at the age of 17 months. During hospitalization at the neuropediatrics ward a physiatrist was consulted, who confirmed a neuromotor disorder, and the child was indicated for intense stimulation of neuromotor development at the Department of Children's Rehabilitation of the "Sestre milosrdnice" Hospital. The treatment of the Bardet-Biedl syndrome is directed toward specific symptoms, and therefore requires a multidisciplinary approach by professionals like neuropediatricians, physiatrists, orthopedic surgeons, cardiologists, dentists, speech therapists, audiologists, ophthalmologists and nephrologists.

Ključne riječi: *Bardet-Biedl, Laurence-Moon, neuromotoričko odstupanje, multidisciplinarni pristup*

Uvod

Bardet-Biedl sindrom pokazuje značajno preklapanje s bolešću koja se naziva Laurence-Moon sindromom. Naime, u prošlosti, ovi poremećaji su smatrani istim i nazivali su se Laurence-Bardet-Biedl sindrom. Nedavno istraživanje pokazalo je da su neke osobe s kliničkim nalazima Laurence-Moon sindroma imale mutacije u genima povezane s Bardet-Biedl sindromom. Ovo otkriće dovelo je do saznanja da ne postoji dovoljno dokaza da bi se i dalje klasificiralo ta dva poremećaja kao dva zasebna entiteta (1).

Laurence-Moon sindrom (LMS) karakteriziran je intelektualnim deficitom, progresivnim neurološkim, oftalmološkim i endokrinim manifestacijama koje dovode do teške invalidnosti. Neurološki deficiti mogu biti ataksija, ali i teška spastična paraplegija. Oftalmološke manifestacije sastoje se od stanjenja mrežnice (retinitis pigmentosa), što dovodi do progresivne vidne atrofije i na kraju sljepoće. Sindrom se prenosi autosomno recesivno.

Bardet-Biedl sindrom je genetski multisistemski poremećaj karakteriziran prije svega propadanjem stanica koje primaju svjetlosne podražaje u mrežnici oka, dodatnim prstom na stopalu (polidaktilija), neproporcionalno raspoređenim

masnim tkivom trbuha i prsnog koša (pretilost trupa), smanjenjem veličine i funkcije spolnih žlijezda (testisa), hipogonadizmom u muškaraca, abnormalnostima i poteškoćama u učenju. Vizualni poremećaji obično postaju progresivni te u konačnici mogu dovesti do sljepoće. U većini slučajeva Bardet-Biedl sindrom nasljeđuje se autosomno recesivno. Najčešći neispravan gen povezan s Bardet-Biedl sindrom je BBS1 gen koji se nalazi na dugom kraku (q) kromosoma 11 (11q13) (2).

Bardet-Biedl sindrom pogađa muškarce i žene u jednakom broju. Prevalencija se procjenjuje na 1/100.000 stanovnika sjeverne Europe i Amerike.

Simptomi i težina Bardet-Biedl sindroma uvelike variraju čak i među pojedincima unutar iste obitelji. Napredovanje i stupanj oštećenja vida varira među bolesnicima. U većini slučajeva dolazi do progresije gubitka vida kroz prvo i drugo desetljeće života. Bolesnici često gube periferni vid. Tijekom djetinjstva ili adolescencije, mnogi bolesnici postepeno gube centralni vid, što rezultira teškim oštećenjem vida ili sljepoćom, noćnim sljepilom, te gubitkom sposobnosti za razlikovanje boja.

Oko 70 % bolesnika ima dodatni prst u blizini malog prsta na stopalu. Prsti na rukama i nogama mogu biti abnormalno kratki (brahidaktilija) i stopala mogu biti kratka, široka i ravna.

Pretilost se manifestira nesrazmjernom distribucijom masnog tkiva na trupu, a bez zahvaćanja ruku i nogu. Tjelesna masa obično je normalna pri rođenju.

Neki bolesnici imaju značajne teškoće u učenju, međutim samo mali broj pojedinaca ima znatno nizak kvocijent inteligencije. Poteškoće u učenju mogu se pojaviti kao rezultat vizualnih abnormalnosti.

Bardet-Biedl sindrom može također biti povezan sa smanjenom veličinom i funkcijom gonada (testisa) u muškaraca (hipogonadizam). Dodatne abnormalnosti mogu uključivati mali penis, kriptorhizam i kašnjenje puberteta. Pogođene žene mogu imati složene genitourinarne abnormalnosti, uključujući nedovoljno razvijene (hipoplastične) jajovode, duplex maternicu, atreziju vagine. Anomalije bubrega, hidronefroza, upale bubrega i zdjelice, visoki krvni tlak također se sreću u ovih bolesnika (3).

Liječenje

Liječenje Bardet-Biedl sindroma usmjereno je prema specifičnim simptomima. Potreban je koordinirani rad tima stručnjaka: pedijatra, neuropedijatra, dječjeg fizijatra, ortopedskog kirurga, kardiologa, stomatologa, logopeda, audiologa, oftalmologa i nefrologa. Re/habilitacija je neizostavna u liječenju, pri čemu se koriste mnogi modaliteti, od konvencionalne medicinske gimnastike, Bobath koncepta, Vojta principa i mnogi drugi, čime se u najvećoj mogućoj mjeri razvijaju

preostale sposobnosti, smanjuju moguće komplikacije, a dijete osposobljava za što veću samostalnost u aktivnostima svakodnevnog života (ASŽ). Genetičko savjetovanje može biti od koristi za pogođene osobe i njihove obitelji.

Prikaz slučaja

Prikazujemo djevojčicu rođenu iz prve kontrolirane trudnoće koja je uredno protjecala do 36. tjedna. U 36. tjednu postavljena dijagnoza gestacijskog dijabetesa, te je majka hospitalizirana na Klinici za ginekologiju KBC Sestre milosrdnice te je postavljena sumnja na zastoj rasta djeteta. U 38. tjednu porod je induciran, Apgar score 10/10 (1 /5 minuta), porođajna masa iznosila je 2840 grama, a porođajna dužina 47 cm. Dijete otpušteno iz rodilišta pod dg: Kardiomiopatija (sekundarna hiperglikemijska), otvoren arterijski kanal i foramen ovale. Preboljela je novorođenačku žuticu uslijed koje je bila na fototerapiji. Iz medicinske dokumentacije nije bilo podataka o porođajnoj asfiksiji. Oba roditelja su zdrava i nisu bliski srodnici. Roditelji su posumnjali na odstupanje u mišićnom tonusu u dobi od tri do četiri mjeseca no po nadležnom pedijatru tada nije bila indicirana dodatna obrada. Redovito se kontrolira po pedokardiologu zbog otvorenog foramnea ovale. Do sada redovito je cijepljena prema kalendaru cijepljenja. Rođena je sa šest prstiju na oba stopala, u dobi od 9 mjeseci učinjen je operacijski zahvat u smislu odstranjivanja prekobrojnih prstiju. U dobi od 15 mjeseci majka primijetila probleme s ravnotežom i govorom djevojčice.

Djevojčica je u dobi od 17 mjeseci primljena na odjel neuropedijatrije u KBC Sestre milosrdnice zbog zaostajanja u psihomotornom razvoju. Dijagnoza LMBB postavljena je opširnom obradom te genetskim testiranjem. Konzilijarno je pregledana po dječjem fizijatru, te je indicirana intenzivna neuromotorička stimulacija stacionarnog tipa.

U dobi od 19 mjeseci zaprimljena je na stacionarnu rehabilitaciju na Odjelu dječje rehabilitacije Klinike za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice. Djevojčica je prezentirala rotaciju oko osi trupa u bloku, posjedala se iz četveronožnoga položaja. U sjedećem položaju nije bila zadovoljavajuće stabilnosti niti mobilnosti. Zauzimala je četveronožni položaj na širokoj osnovi s nisko položenom zdjelicom. Puzanje je bilo nekoordinirano i usporeno. Kvaliteta motorike ruku suboptimalna. Mišićni tonus je snižen. Govorila je po koji slog, razumijevanje je bilo nesigurno. Razina znanja i pojmova zaostajala je za dobi djevojčice.

Dijete je uključeno u rad tima koji čine fizijatar, fizioterapeut, logoped, edukacijski rehabilitator i medicinska sestra. Tim stručnjaka verificirao je odstupanja od normalnog razvoja u motorici i kogniciji s obzirom na dob djeteta. Izrađen je plan i program, u kojem je osim stručnjaka Klinike bila uključena kao ključna osoba educirana majka djeteta. Uz medicinske sestre na odjelu provodila se

i terapija igrom (4). Po otpustu naučene vježbe majka je provodila domicilno u dnevnoj dozi od dva sata. Najvažniji nosioci programa re/habilitacije su roditelji jer oni provode najviše vremena sa svojom djecom i poznaju potrebe djeteta bolje od ikoga (5).

Posljednja hospitalizacija na odjelu dječje rehabilitacije bila je u dobi od 20 mjeseci, kada je djevojčica bila promjenjive suradnje, izvršavala je jednostavne naloge (maši pa-pa, daj pusu). Razumijevanje je bilo poboljšano, ali i dalje nesigurno, perzistiralo je zaostajanje u govorno jezičnom razvoju. U sjedećem položaju i dalje ima slabiju posturalnu kontrolu, manipulacija rukama u cijelosti je nespretnija i lateralnija. Svladala je vertikalizaciju u stojeći stav, ali uz pridržavanje. U stojećem stavu proširena je osnova, prisutni su asocirani pokreti gornjih ekstremiteta. Mišićni tonus je snižen.

Zaključak

Zbog specifičnosti Laurence-Moon-Bardet-Biedl sindroma potrebna je rana re/habilitacija i kontinuiran dugotrajan rad stručnjaka re/habilitacijskog tima (fizi-jatar, fizioterapeut, logoped, psiholog, medicinska sestra) kroz ambulantni rad i stacionarno liječenje. Kontinuirana stimulacija razvija preostale sposobnosti djeteta. Potreban je individualan plan i program koji proizlazi iz evaluacije neuromotoričkih sposobnosti. (6) Evaluacija neuromotoričkih sposobnosti djeteta s ovim sindromom potrebna je svakih 8 do 10 tjedana Neizostavni član re/habilitacijskog tima je pravovremeno i pravodobno informirani roditelj koji provodi stimulaciju neuromotoričkih vještina kod kuće kontinuirano svakodnevno (7).

Konačni cilj je postići samostalnost djevojčice u najvećoj mogućoj mjeri u aktivnostima svakodnevnog života (ASŽ), a time i participaciju u društvenoj zajednici u najvećoj mogućoj mjeri prema neuromotoričkim sposobnostima koje ima.

Literatura

1. <https://rare-diseases.org/rare-diseases/bardet-biedl-syndrome/>
2. Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F et al. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D789-98.
3. Synofzik M, Hufnagel RB, Zuchner S. PNPLA6-Related Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, Stephens K, Amemiya A, Ledbetter N, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
4. Kolak Ž, Šečić A, Matijević V I sur Dječja igra u humanizaciji boravka djece u bolnici Fiz. rehabil. med. 2013;25 (1-2): 42-49.
5. Matijević Mikelić V et al. Participation of children with neurodevelopmental risk factors in the early rehabilitation program in relation to the level of parental education *Acta Clin Croat* 2011;50:457-461.
6. Matijević V, Marunica Karšaj J *Neurorizično dijete Fiz. rehabil. med.* 2015; 27 (1-2): 133-142
7. Marunica Karšaj J, Matijević V *Dojenče s neuromotornim odstupanjem i Polandovim sindromom Zagreb Fiz. rehabil. med.* 2014; 26 (3-4): 64-70