I SEGNI E I SINTOMI DELLA BARDET-BIEDL NEL DETTAGLIO

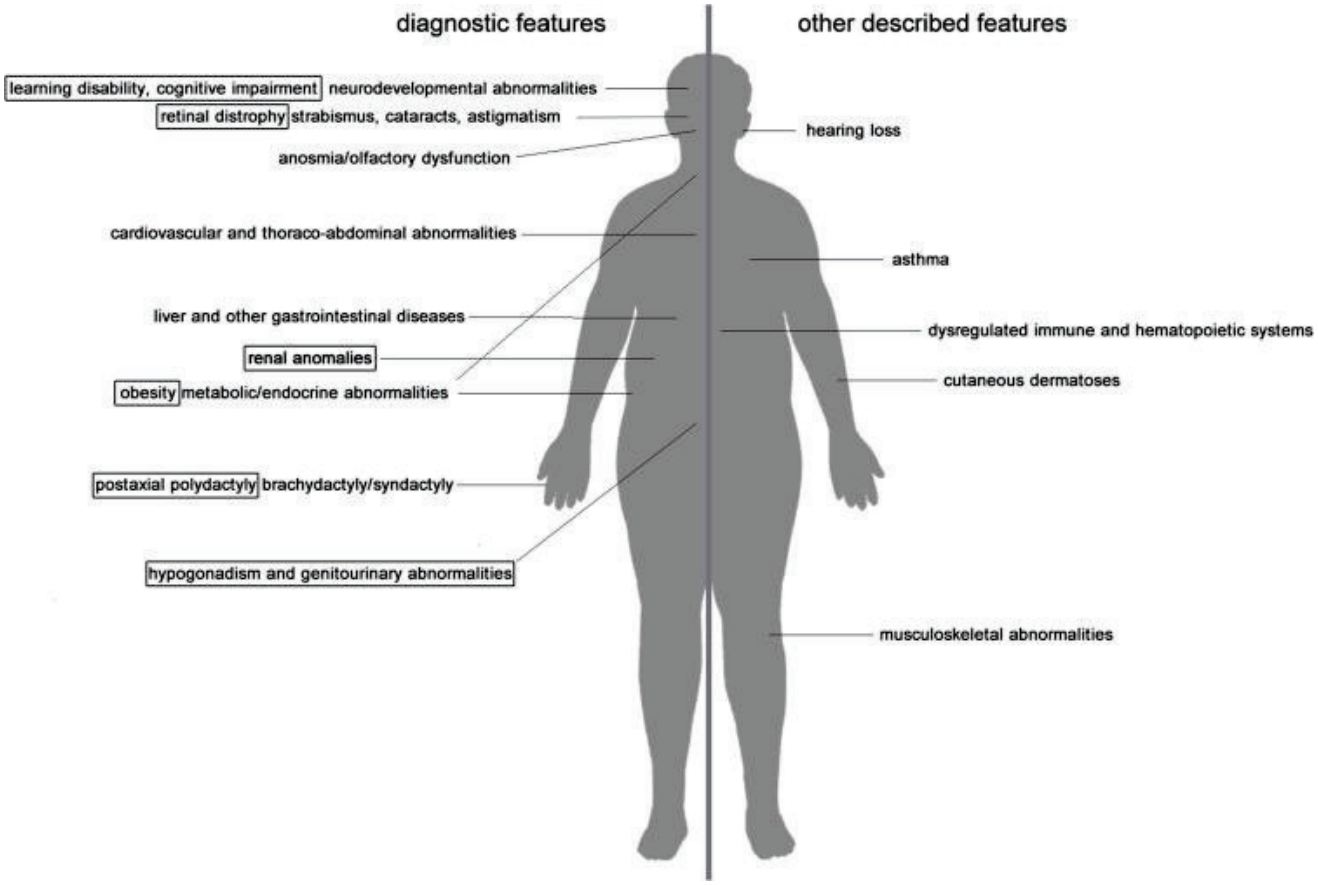

Immagine tratta da "Melluso A, Secondulfo F, Capolongo G, Capasso G, Zacchia M. Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. Ther Clin Risk Manag. 2023 Jan 30;19:115-132. doi: 10.2147/TCRM.S338653. PMID: 36741589; PMCID: PMC9896974."

LA SINDROME DI BARDET-BIEDL: MANIFESTAZIONI CLINICHE

La BBS è una sindrome ereditaria che si presenta con manifestazioni cliniche molteplici, a carico di diversi organi e apparati.

- La polidattilia (dita in più alle mani o ai piedi, presente nel 63-81% dei casi) è uno dei segni più precoci, spesso visibile all'ecografia prenatale, così come alcune anomalie dell'apparato urogenitale. A volte si presentano altre alterazioni scheletriche a carico delle dita, come dita corte (brachidattilia,46% dei casi), dita fuse (sindattilia,8% dei casi), mignolo piegato (clinodattilia), spazio in più tra primo e secondo dito dei piedi, eccetera.
- Anche l'obesità compare abbastanza precocemente. Il peso è normale alla nascita, ma i bambini possono diventare obesi già nel primo anno di vita. L'obesità compare nel 72–92% dei casi e, come già detto, si associa a iperfagia e resistenza all'azione della leptina, oltre che resistenza all'insulina (anche se spesso in assenza di diabete vero e proprio).
- Gli altri segni e sintomi compaiono più tardi, per cui mediamente la diagnosi viene fatta intorno ai 6 anni di età. Non tutti i pazienti presentano le stesse caratteristiche e a volte ci sono forme meno tipiche per cui la diagnosi è più difficile.
- Le problematiche visive (distrofia retinica) sono presenti in quasi tutti i pazienti. Come accennato, generalmente iniziano, all'età di 4-8 anni, con difficoltà a vedere di sera/notte (nictalopia). In seguito compare difficoltà a vedere perifericamente (per cui i bambini possono urtare contro gli oggetti

presenti ai lati mentre camminano). Più tardivamente si ha difficoltà a vedere i colori fino ad arrivare a una perdita progressiva della vista. La cecità si raggiunge in genere a 20-30 anni.

- Le anomalie renali della BBS sono frequenti e sono sia anatomiche che funzionali. Tra le anomalie anatomiche rientrano la lobulazione fetale (rene diviso in lobi come prima della nascita), la presenza di cisti, reni piccoli, ectopici (in una posizione diversa dal normale), assenza di un rene, rene a ferro di cavallo e altre. Tra i difetti funzionali c'è la poliuria (le persone con BBS possono urinare più del normale) per incapacità a concentrare le urine. Alcuni pazienti hanno anche anomalie delle vie urinarie e della vescica. Ciononostante, solo alcuni sviluppano una insufficienza renale vera e propria e in genere la poliuria precede l'aumento della creatinina.
- Il 60-66% degli individui con BBS ha difficoltà cognitive. Di solito c'è un ritardo globale dello sviluppo, ma a volte alcune abilità sono più compromesse di altre (esempio quelle motorie o il linguaggio). Molti pazienti presentano anomalie comportamentali: nel 77% dei casi si ha un comportamento simil-autistico, ma talvolta anche ansia, iperattività, comportamenti ossessivi.
- L'ipogonadismo (malfunzionamento di ovaio e testicoli con ridotta produzione di ormoni) e le anomalie dell'apparato riproduttore sono presenti nel 59% dei casi. Ci possono essere ritardo nella comparsa dei caratteri sessuali secondari, criptorchidismo (testicoli ritenuti in addome), micropene o microtesticoli, malformazioni di utero e vagina. Spesso le donne hanno un ciclo mestruale irregolare. Nonostante le difficoltà riproduttive, ci sono stati casi di BBS con figli.
- Le caratteristiche secondarie comprendono problemi endocrinologici quali l'ipotiroidismo (riduzione degli ormoni tiroidei); anomalie dei denti (come denti piccoli o affollati e palato arcuato) o malformazioni della faccia (ad esempio occhi distanziati-iperteloirismo-, orecchie grandi e labbro superiore piccolo); anomalie cardiache (tra cui difetto del setto interatriale e stenosi aortica); strabismo, cataratta ed astigmatismo, problemi neurologici (rigidità muscolare -spasticità-, epilessia, difficoltà nella coordinazione); mancanza dell'olfatto (anosmia); fibrosi o altri problemi del fegato; anomalie gastrointestinali (morbo di Hirschsprung, celiachia, ecc.).
- Altre caratteristiche che sono state descritte negli individui con BBS, ma che non fanno parte dei criteri diagnostici, sono problemi dermatologici (come la cheratosi pilare e la dermatite seborroica), la mancanza dell'udito (21% dei casi), problemi respiratori (distress respiratorio alla nascita, asma e rinite) e un'aumentata presenza di malattie autoimmuni rispetto alla popolazione generale.

FOCUS SULLA GENETICA DELLA BARDET-BIEDL

La malattia è autosomica recessiva, cioè colpisce sia maschi che femmine (autosomica) e sono necessarie due copie di un gene mutate perché si manifesti (recessiva). I geni sono parti di DNA che contengono le informazioni per la generazione di proteine, molecole coinvolte nelle diverse funzioni cellulari. Le mutazioni sono cambiamenti nel DNA che possono portare i geni a formare proteine che hanno una struttura diversa e un difetto di funzione.

Come già detto, i genitori sono portatori, cioè hanno una sola copia del gene con la mutazione e non hanno sintomi. Due genitori portatori hanno il 25% di probabilità di avere un figlio malato (con due mutazioni), il 25% di avere un figlio completamente sano (nessuna mutazione) e il 50% di probabilità di avere un figlio portatore come loro (una sola mutazione).

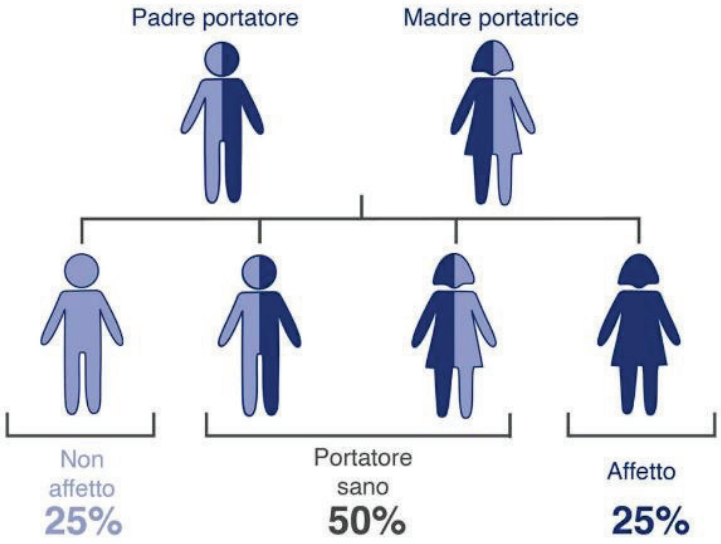

Immagine tratta dal sito "Orizzonte nascita by Eurofins"

I geni conosciuti ad oggi come causa di BBS sono molteplici, circa 30, un numero che è aumentato progressivamente nel tempo grazie ai progressi della ricerca scientifica. Ognuno di questi geni può dare alcuni sintomi con una gravità e una frequenza diversa rispetto ad un altro, ma comunque le caratteristiche generali della malattia e il trattamento rimangono gli stessi.

La diagnosi genetica conferma il sospetto clinico. Si esegue su un semplice prelievo di sangue per estrarre il DNA dei globuli bianchi e analizzarlo.

ASPETTI TERAPEUTICI

La patologia richiede un approccio multidisciplinare, dato il carattere sistemico della sindrome stessa. E' necessario che i pazienti vengano seguiti, a seconda dei casi, da pediatra, nefrologo, dentista, endocrinologo, neurologo, psicologo/psichiatra, gastroenterologo, urologo, ginecologo, dermatologo, dietologo/nutrizionista e altri specialisti, possibilmente in centri con esperienza in patologie rare e sindromiche.

La polidattilia può essere corretta chirurgicamente. La chirurgia può avere un ruolo anche in altre malformazioni.

Sono suggeriti una dieta ipocalorica ed esercizio fisico aerobico per limitare l'obesità. L'iperfagia può essere controllata con l'uso della Setmelanotide.

Per il deterioramento visivo esistono ausili da usare in fase iniziale e i pazienti possono essere educati all'uso del Braille e software dedicati per poi usufruirne quando si manifesta cecità. Talvolta è possibile correggere dei vizi di rifrazione o intervenire chirurgicamente sulla cataratta.

La compromissione cognitiva spesso richiede un'educazione personalizzata e talvolta sono necessarie logopedia o fisioterapia. La psicoterapia o l'uso di alcuni farmaci possono aiutare per i disturbi del comportamento.

Un follow-up nefrologico periodico e la correzione di fattori di rischio possono migliorare la prognosi renale.

La funzione tiroidea dovrebbe essere controllata periodicamente e nel caso corretta con supplementazione di ormoni tiroidei.

PER ULTERIORI APPROFONDIMENTI:

- 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.
- Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, Yanovski JA, Mittleman RS, Yuan G, Forsythe E, Clément K, Argente J. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Dec;10(12):859-868. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00277-7. Epub 2022 Nov 7. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Feb;11(2):e2. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00360-6. PMID: 36356613; PMCID: PMC9847480.
- Melluso A, Secondulfo F, Capolongo G, Capasso G, Zacchia M. Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. Ther Clin Risk Manag. 2023 Jan 30;19:115-132. doi: 10.2147/TCRM.S338653. PMID: 36741589; PMCID: PMC9896974.
- https://www.erknet.org/patients/it/la-tua-malattia-renale/sindrome-di-bardet-biedl/informazioni-sulla-malattia