

Laurence-Moon-Bardet-Biedl Sendromu (Bir Olgu Nedeniyle)

*O. Adil SARP**
*Şeref YALÇIN**
*Bekir EROL**
*M.Sait DEĞER**

Sendrom ilk olarak 1866 yılında Laurence ve Moon tarafından yayınlanmıştır (21). Hastalık retinitis pigmentosa, hipogonadizm, obezite, mental retardasyon ve parmak anomalileri (özellikle polidaktili) gibi bir seri genetik defektlerin spesifik kombinasyonu ile karakterize bir klinik antitedir (15,21,23). Laurence ve Moon'dan sonra Bardet 1920 yılında (2) ve Biedl 1922 de (6) ek anormallikleri de yayınlamışlardır ve hastalık bu nedenle Laurence-Moon-Bardet-Biedl sendromu olarak anılmaktadır. Sendromun sıklığı 160.000 de 1 olarak bildirilmiştir (17). Tanı hipogonadizmin kolay tanınması nedeni ile erkeklere daha sıklıkla konulmaktadır.

Olgunun Takdimi

Ondokuz yaşında erkek hasta (A.O.A. Ankara 1968) aşırı şişmanlık, el ve ayaklarında altı parmak ve görme bozukluğu yakınması ile hastanemize başvurdu ve tetkik ve tedavi amacı ile yatırıldı (Resim 1a).

Özgeçmiş: Normal doğumla evde doğan hasta birbuçuk yaşma kadar anne sütü emmiş, üç yaşında yürümüş ve yedi yaşında konuşmaya başlamış. Okula gidememiş, anlama ve kavrama yeteneği ileri derecede zayıf. Beş yaşında iken sık sık düşmesi sonucu annesi iyi göremediğini farketmiş.

Soygeçmiş: Ailenin altıncı çocuğu imiş. Ailenin ikinci çocuğu doğumdan elli gün sonra ateşli bir hastalıktan ölmüş, parmak anomalisi yokmuş. Diğer dört kardeş sağ ve sağlam bulundu ve ailenin diğer fertlerinde LMBB sendromuna benzer bulgulara rastlanmadı. Aile pedigrisinde de bir özellik saptanmadı (Şekil 1).

Sistem Muayeneleri: Hastanın boyu 1.55 m olup kilosu 125 kg olarak ölçüldü. Sistem sorgusu sorularına cevap alınamaması nedeni ile yapılamadı. Fizik muayenede kan basıncı 155/105 mm Hg, nabız 75/dk olarak bulundu. İleri derecede obezite dikkati çekmekte idi. Her iki el ve ayakta altışar parmak vardı. Yüksek ve çukur damak, mikroftalmi tesbit edildi.

Sakal ve aksilla ile pubis kıllanması seyrek. Penis bir cm olup büyük ve tek bir testis mevcuttu (Resimler 1,2,3,4,5,6).

Göz muayenesinde, her iki gözde retinitis pigmentosa, papilla hudutlarında silinme, retinada dejenerasyon, makula refleksinde azalma mevcut olup görmeler alınamamıştır (Resimler 7,8,9,10).

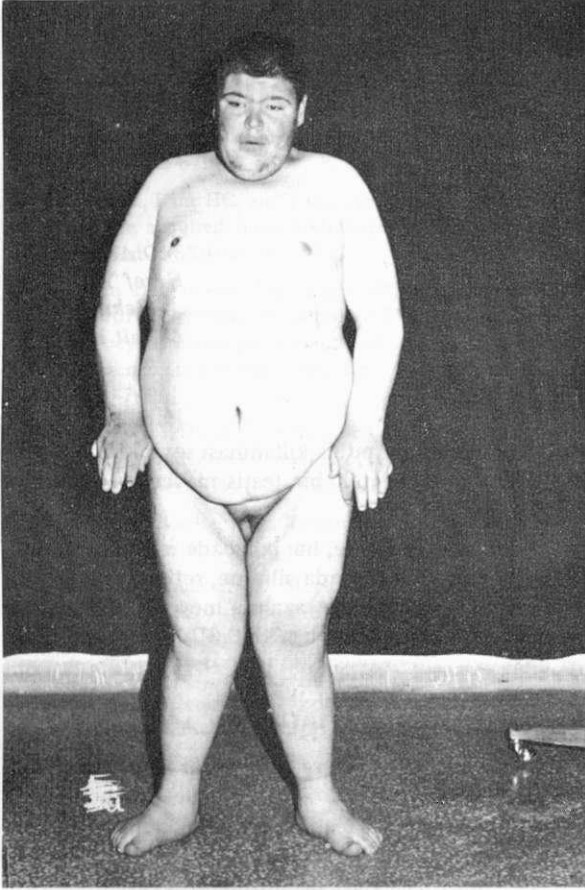
LABORATUAR BULGULARI

İdrar mikroskopisi ve rutin idrar muayenesi, kan sayımı, formül lökosit, açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan elektrolitleri ve kan lipidleri normal olarak bulundu. Serum kalsiyum fosfor ve çinko düzeyleri de normaldi. Protein elektroforezinde hafif bir albumin azalması ve gamagloblin artışı mevcuttu. İdrarda 17 ketosteroid ve hidroksi ketosteroid çalışmaları normaldi. Tiroid fonksiyon testleri ve diğer hormon çalışmalarında (FSH, LH, PRL, Testesteron, E₁, E₂) anormallik saptanmadı. Lipoprotein elektroforezinde hiperprebetalipoproteinemi saptandı. Kromozom analizinde de anormallik saptanmadı (46 XY). Uygulanan testler sonucunda hastanın embesilite düzeyinde zekaya (Iq=45) sahip olduğu anlaşıldı.

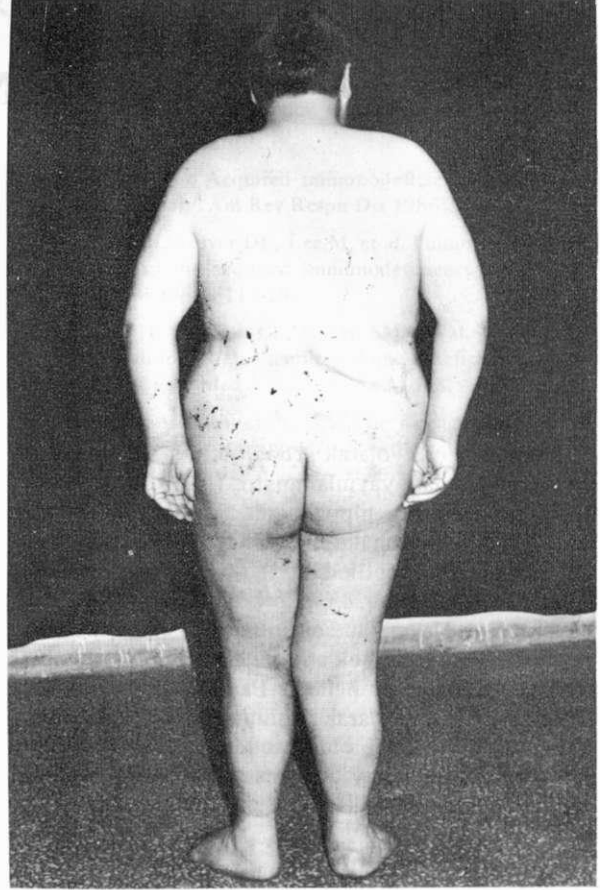
Yapılan radyolojik incelemelerde: Direkt Üriner Sistem grafisi ve intravenöz pyelografide her iki böbrekte fonksiyon görüldü, böbrek büyüklükleri normal ve toplayıcı sistemler normal radyolojik görünümde idiler. Parankimal kalınlık hafifçe artmıştı (2-2.5 cm). Telekardiogram normal olarak bulundu, sella grafisinde anormallik saptanmadı.

El ve ayak grafilerinde ise sağ ve medialinde beşinci metatars distal ucu ile eklem yapan üç falankslı 6.parmak, sol el medialinde yumuşak dokudan çıkan iki falankslı 6.parmak vardır. Sağ ayakta beşinci metatars distalinde çatallanma ve buna bağlı altıncı parmak, sol ayakta beşinci metatars distali ile eklem yapan altıncı parmak vardır (Resimler 11,12,13).

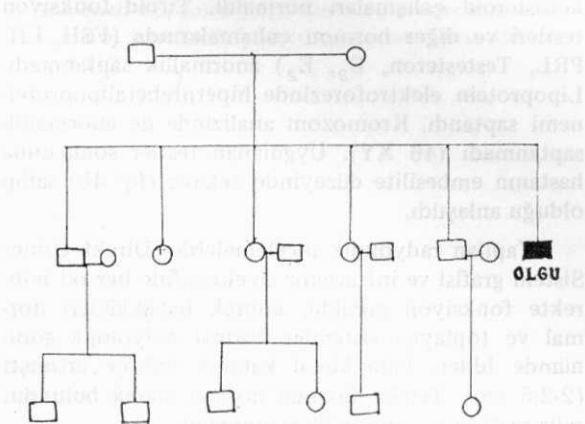
* 600 Yataklı Etimesgut Hava Hastanesi



Resim 1a. Olgunun önden görünüşü.



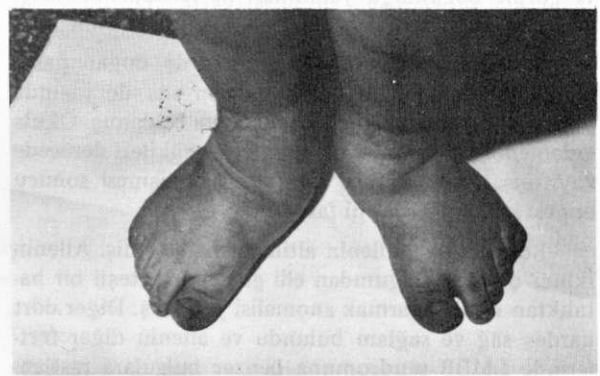
Resim 2. Olgunun arkadan görünüşü



Şekil 1b. Olgumuzun aile pedigrisi

Uzun kemik grafilinde, sol femur boynunda koks valga deformitesi vardır (Femur boynu açısı 35°). Sol dizde genu valgum diformitesi vardır (Femur tibia shaftı açısı 165°) (Resim 14).

Torakal kemik grafilinde anormallik saptanmamıştır. Kranium grafilinde ise, kraniumda internal



Resim 3. Olgunun ayaklarının görünüşü.

tabulada kalınlaşma vardır. Sagittal ve lamdoid sütürlcr açık, koroner ve sagittal sütürlerde perisütürel skleroz bulunmuştur. Sol taraf transvers sulkusu belirgindir.

TARTIŞMA

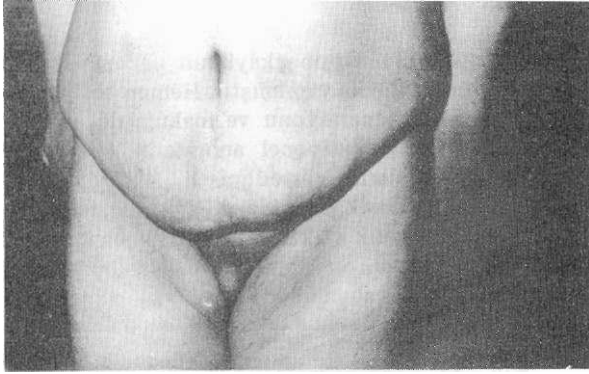
LMBB sendromunda tanı kriterleri kliniklidir. Beş majör semptom olan obesite, zeka geriliği, parmak anomalisi, hipogonadizm ve retinitis pigmentozanın



Resim 4. Olgunun ellerinin görünüşü.

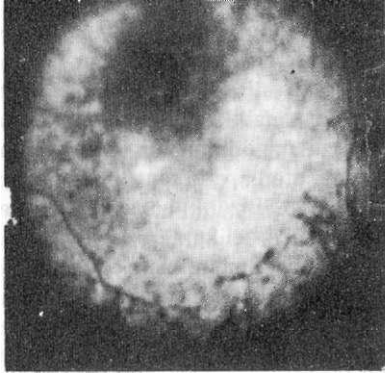


Resim 5. Olgunun genital bölgesinin görünüşü.

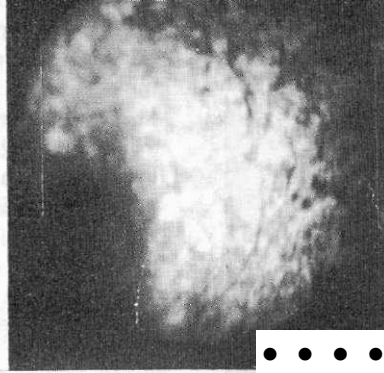


Resim 6. Olgunun karın ve genital bölgesinin görünüşü.

tümünün bulunduğu olgular komplet LMBB sendromu olarak tanımlanmışlardır (17). Klein ve Amma-na göre komplet şekilde birlikte beş klinik tip ayırılmaktadır (17). İnkomplet tipte majör belirtiyeye ek olarak bir çok minör belirti olabilir. Atipik tipte ise sendromun en belli başlı bulgusu olarak kabul edilen retinitis pigmentosa yoktur, fakat optik atrofi, mikroftalmi, aniridia gibi diğer oftalmolojik bulgular mevcuttur. Aşırı tip LMBB sendromunda ise majör belirtilerin tümüne ilaveten ek anomaliler vardır. İnkomplet ve abortif şekiller komplet tipe ilerleyebilmektedirler. Son yıllarda nefrolojik bozuklukların özellikle kinetik ve histopatolojik çalışmalar sonucu çok sık olarak görülmesi nefropatinin altıncı majör



Resim 7. Olgunun göz dibi.



Resim 8. Olgunun göz dibi.

İfili,

S B

i ü

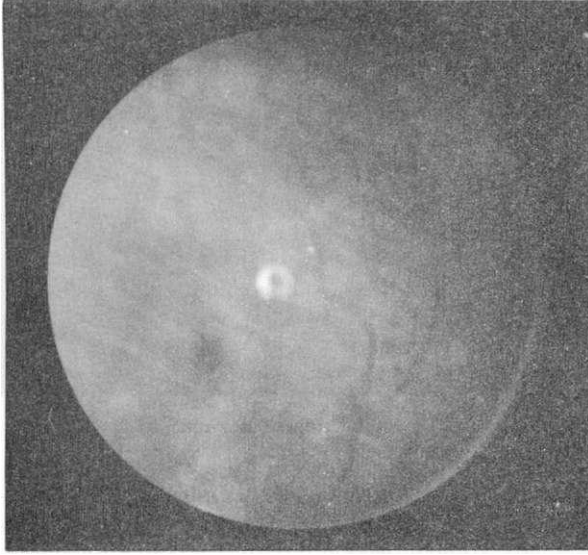
Resini 9. Olgunun göz dibi

belirti olarak kabul edilmesi gerektiği görüşünü getirmiştir (30). Nefrolojik belirtiler genellikle ürografi ile kaliklerde kistik oluşumlar ve displazik özellikler gösterilmesi (%90) şeklinde olup, en sık rastlanan histolojik bulgu tübülointerstisiel lezyonlardır (30). Öyleki, renal tutulum kronik böbrek yetmezliğine yol açmakta ve olguların %60'ının ölümünden sorumlu ol-

maktadır. Hipertansiyon renal tutulumu gösteren ilk belirtilerden biri olabilmektedir ve olguların %12 sinde görülmektedir (30).

Olgumuzun tartışması sırasında majör ve minör belirtiler sırası ile incelenecektir.

Obesitenin sıklığı %76-96 arasındadır (4,9,28,39). Gövdesel tiptedir ve çocukluk yaşlarından itibaren



Resim 10. Olgunun gözdebi.

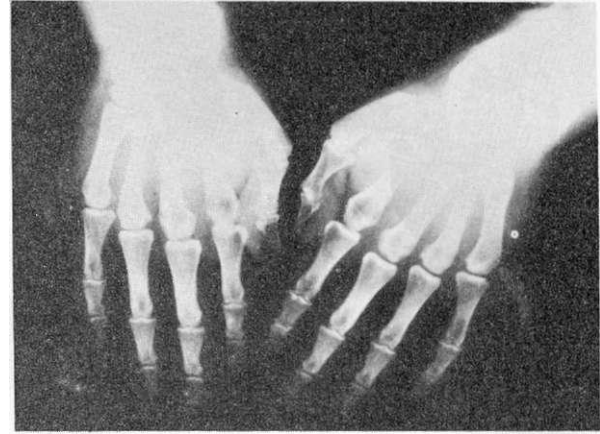
belirgindir. Olgunun öyküsü bu duruma uymaktadır (Resim 1).

Polidaktili en kolay farkedilebilen semptomdur. Görülme sıklığı %70 civarındadır (4,9,28,39). Tek bir ekstremitede veya bütün ekstremitelerde olabilir. Diğer parmak anomalileri ile (sindaktiî (3)) birlikte görülebilir. Olgumuzda bütün ekstremitelerde altıncı parmak vardı (Resim 11,12). Birçok başka iskelet sistemi anormallikleri bildirilmiştir. Olgumuzda polidaktiliye ek olarak sol femur boynunda koksa valga deformitesi, sağ dizde ise genu valgum deformitesi bulunmuştur.

Hastamızın kraniyom grafilerinde internal tabulada kalınlaşma, sapittal ve lamboid suturlarda açılma ve sapittal perisütöral skleroz bulunmuştur. Benzer belirtiler evvelce bildirilmiştir (16).

Bu hastalarda kurt ağzı, tavşan dudağı, diş anomalileri, yüksek ve dar palatal arkus bildirilmiştir (17,22,38). Hastamızda yüksek ve çukur damak tesbit edilmiştir.

L.MBB sendromundaki diğer bir önemli bulguda retinitis pigmentozadır. Retina lezyonlarma çok sık olarak rastlanmasına rağmen klasik fundoskopik retinitis pigmentoza başlangıçta hastaların %15 kadarında mevcuttur (10). Retinitis pigmentozamn ilerleyen yaşla birlikte gelişebileceği unutulmamalıdır (22). Bunun dışında çok değişik göz bulgularına rastlanır. Strabismus, mikroftalmi, anoftalmi, oftalmopleji, katarakt, hipertelorizm bunların arasında sayılabilir (9,22,27,29,38). Hastamızda her iki gözde retinitis pigmentoza, papilla hudutlarında silinme, retinada dejenerasyon, makula refleksinde azalma bulunmuştur. Ayrıca mikroftalmi vardır. Görme ölçülememiştir. Bu hastalarda erken yaşlarda tam görme kaybı

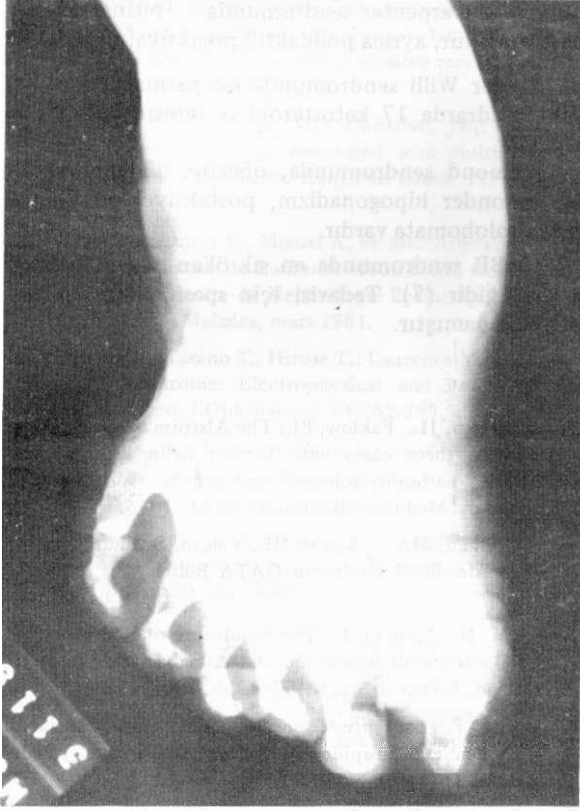


Resim 11. Olgunun her iki el grafisi.

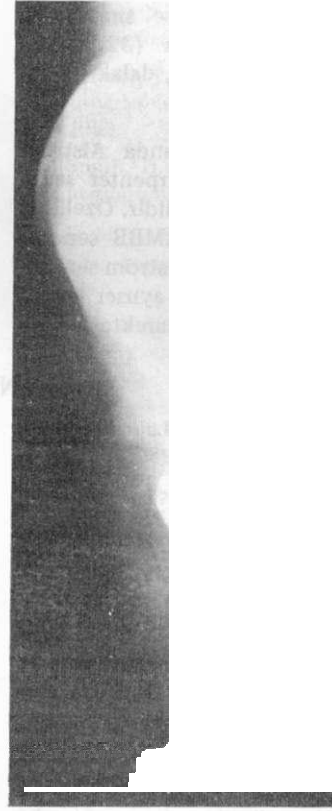
saptanmıştır (17). Görme kaybının nedeni ile ilgili olarak birçok çalışma yapılmıştır. Hemen bütün vakalarda makula dejenerasyonu ve makula ile periferik bölgenin diffüz fonksiyonel anormalliği elektrofizyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (31). Retinitis pigmentozamn klasik olarak sadece %15 vakada gösterildiği düşünülerek elektoretinografik çalışmaların parmak anomalisi olmayan LMBB sendromlularda diagnostik bir çalışma olduğu ileri sürülmüştür (19,20,31).

Diğer bir majör belirti olan hipogonadizm erkeklerde daha fazla görülmektedir (12,17). Şimdiye kadar gonadal yetersizliğin sebebi açıklığa kavuşturulamamıştır. Sebep olarak en çok hipotalamo-hipofizer disfonksiyon gösterilmiştir (1,6,7,17). Sendrom hipogonadotropik hipogonadizmin ayırıcı tanısında düşünülmelidir, fakat endokrinolojik incelemeler gonadotropinlerin normal değerde olduğunu göstermektedir (8). Erkeklerde testislerin büyüklüğü ve yerleşimleri, skrotum anormallikleri, penis gelişimi yönünden değişik bulgular görülmüştür (10). Kadınlarda vaginal atrezi, çift uterus, çift septum gibi anormallikler bildirilmiştir (3). Birçok hastada pubertenin başlaması ve sekonder seks karakterlerinin gelişmesi normal olabilir, ama amenore ve pubertenin oluşmadığı da bildirilmiştir (4,35). Testis biopsilerinde bilateral veya unilateral atrofiye sıklıkla rastlanır (4). Histolojik incelemede ise germinal hücre yokluğu, Leydig hücrelerinde yokluk veya azalma, interstisiyel doku hipoplazisi, tubuli duvarlarında hyalinizasyon olabilir (25, 28).

Mental retardasyona LMBB sendromunda çok değişik derecelerde ve sıklıkla rastlanır. Genellikle çocuklukta başlar (5). Patolojik olarak beyinde anormallik tesbit edilmeyebilir, bununla beraber giruslarda atrofi, frontal lob atrofisi, hidrosefali, serebral giruslarda genişleme ve hemisifer simetrisinde bozulma ve korpus kallozumun incelenmesi tarif edilmiştir (14,



Resim 12. Olgunun sağ ayak grafisi



Resim 13. Olgunun sol ayak grafisi.

33). Olgumuzda Iq 45 olarak saptanmıştır ve embesiliteye uymaktadır.

LMBB sendromunda majör belirtilerden başka çok sayıda minör belirti ve bulgu vardır. İşitme bozukluğunun LMBB sendromunun bir belirtisi olup olmadığı tartışmalıdır. Sağırılık daha çok Alström sendromunda görülmektedir. Renal tutulumun çok sık olduğu ve artık majör bir belirti olarak kabul edilebileceğini tartışmamızın başında belirtmiştik. Olgumuzda yapılan renal fonksiyon testleri normal olmasına karşın hipertansiyonun bulunması tubulointerstisel tutulma olduğunu düşündürebilir.

LMBB sendromunda kardiovasküler sistem de hastalığa katılabilir. Konjenital kalp anomalileri çok değişik varyasyonlar göstermektedir. Patent ductus arteriosus, bikuspit aorta, ventriküler ve atrial septal defektler, Fallot tetralojisi, izole pulmoner stenoz bildirilmiştir (25,19). Olgumuzda radyolojik ve elektrokardiografik incelemeler normaldir.

Çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar da görülebilir. Şizofreni (40) paranoya (37), spastisite ve hiperrefleksi (11) ile kranial sinir paralizileri (38) bildirilmiştir. Epilepsiye az oranda rastlanılmışsada EEG bozukluğu sıktır (3,18).



Resim 14. Olgunun sağ diz grafisi

Diğer az rastlanan bulgulardan ise anal atrezi (36), mikrostomi (17), hipertrikozis (32), safra yolları atrezisi (26), situs inversus (19), dalak hipoplazisi (24) sayılabilir.

LMBB sendromunun ayırıcı tanısında Alström sendromu, Prader Willi sendromu, Carpenter sendromu ve Biemann sendromu düşünülmelidir. Özellikle Alström sendromunu ayırmak eğer LMBB sendromunda polidaktili yoksa zor olabilir. Alström sendromunda diabetes mellitusun bulunması ayırıcı tanıda yardımcı olur. Ayrıca sekonder seks karakterleri de

normaldir. Carpenter sendromunda retinal dejenerasyon yoktur, ayrıca polidaktili preaksiyal tiptedir.

Prader Willi sendromunda ise parmak anomalisi yoktur, idrarda 17 ketosteroid ve tetesteron seviyesi düşüktür.

Biemond sendromunda, obezite, diabetes mellitus, sekonder hipogonadizm, postaksiyel polidaktili ve iris kolobomata vardır.

LMBB sendromunda en sık ölüm nedeni böbrek yetmezliğidir (7). Tedavisi için spesifik bir yöntem tanımlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Atasu, M.: Dermatoglyphic findings in Laurence Moon Biedl Syndrome. *J. Med. Genet.* 17:75, 1980.
2. Bardet, C: These pour le Doctor en Medecine: Sur un syndrome D'obesite Congenitale Avec Polydactylie et Reunite Pigmentarie (Contribution a' L'etude des formes Clinique de L'obesite'hyphosphysaire) Paris, No: 470, 1920.
3. Bauman, M.L., Hogan, G.R.: Laurence-Moon-Biedl syndrome-Report of two unrelated children less than three years of age. *Am. J. Dis. Child.* 126:119, 1973.
4. Bell, J.: The Laurence-Moon Syndrome: In the treasury of human inheritance Vol: V, Part III pp: 51-59. Ed. By. L.S. Penrose, Cambridge Univ. Press. London, 1958.
5. Bertaş, M.: Laurence Moon Biedl sendromu. "4 vaka münasebeti ile". *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 6:97, 1963.
6. Biedl, A.: Ein Geschwisterpaar Mt Adiposogenitaler Uystrophie Utsch. *Med. Wochenschr.* 48: 1630, 1922.
7. Bluett, N.H., Chantler, C, Singer, J.D., Saxton, H.M.: Congenital renal abnormalities in the Laurence-Moon Biedl Syndrome. *Arc. Dis. Child.* 52 (12): 968-970, 1977.
8. Bowen, P., Ferguson-Smith, M.A., Masier, D., Lee, C.S.N., Butler, H.G.: The Laurence—Moon Syndrome Association with hypogonadotrophic hypogonadism and sex-chromosome aneuploidy. *Arch. Int. Med.* 116:598, 1965.
9. Böök, J.A. ve Ark.: Chromosome studies in the Laurence-Moon-Biedl's Syndrome. *Folia. Hered. Pathol.* 11: 23-33, 1961.
10. Clay, G.E.: Laurence-Moon-Biedl Syndrome. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 31:274-288, 1933.
11. Fraccara, M., Gastaldi, F.: La Patologia Delia Sindrome di Laurence Moon Biedl, *Folia Hered. et Path.* 2:177, 1953.
12. Francke, C: The gonads in the Laurence Moon Bardet Biedl Syndrome: Three Case Reports With One Partial autopsy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 10:108, 1950.
13. Garcin, R., Man, H. X., Piget, B.: Syndrome de Laurence Moon Bardet Biedl. *Rev. Neurol.* 77:269-272, 1945.
14. Griffith, G.M.: The Laurence Moon Biedl Syndrome: A pathological Report. *J. Neurol. Psychiatry* 1:1-6, 1938.
15. Goldstein, J.L., Faklow, P.J.: The Alström syndrome: Report of three cases with further delineation of the clinical, pathophysiological and genetic aspects of the disorders. *Medicine (Baltimore)* 52:53, 1973.
16. Gündoğan, M.A., Koşar, H.I., Yalçın, Ş.: Laurence-Moon-Bardet-Biedl sendromu. *GATA Bülteni* 24: 351-368, 1982.
17. Klein, D., Amman, F.: The Syndrome of Laurence-Moon Bardet-Biedl Syndrome and Allied Disease in Switzerland. *J. Neurol. Sci.* 9:497: 1969.
18. Koepf, P.: Laurence-Moon-Biedl Syndrome Associated with Diabetes Insipidus Neurohormonalis. *Eur. J. Pediatrics.* 121 (1): 59-62, 1969.
19. Krill, A.E., Folk, E., Rosenthal, I.M.: Electroretinography in the Laurence-Moon-Biedl Syndrome *Am. J. Dis. Child.* 102:205-9, 1961.
20. Krill, A.E.: The electroretinogram and electrooculogram: Clinical applications. *Invest. Ophthalmol.* 9:600-617, 1970.
21. Laurence, J.Z, Moon, R.C: Four cases of "Retinitis Pigmentosa" occurring in the same family and accompanied by general imperfection of development. *Ophthal. Rev.* 2:32-41, 1866.
22. Levy, M., Lotem, M., Fried, A.: The Laurence-Moon-Biedl-Bardet Syndrome. Report of three cases in a Jewish Yemenite family. *J. Bone. Joint Surg.* 52 B: 318, 1970.
23. McKusick V.A.: Mendelian inheritance in man. In Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotype. Third edition. Baltimore, John Hopkins University Press, 1983.
24. McLoughlin, T.G., Krovetz, L.J., Schiebler, G.L.: Heart disease in the Laurence Moon-Biedl-Bardet Syndrome. *J. Pediatrics.* 65:388-399, 1964.
25. McLoughlin, T.G., Shanklin, D.R.: Pathology of Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome. *J. Path. Bact.* 93:65-79, 1967.
26. Meeker, W.R. Jr., Nighbert, E.J.: Association of cystic dilatation of intrahepatic and common bile ducts with Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome. *Am. J. Surg.* 122:822-824, 1971.
27. Moyni, A.R., Emamy, H., Asadian, A.: The Laurence-Moon-Biedl Syndrome. *Chn. Pediatr.* 14(9):812-815, 1975.

28. Mozaffarian, G., Nakhjavani, M., Farrahi, A.: The Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: Unresponsiveness to the action of testosterone, a possible mechanism. *Fertil. Steril.* 31: 417-422, 1979.
29. Nadjmi, B., Flanagan, M.J., Christian, JR.: Laurence-Moon-Biedl Syndrome associated with multiple genitourinary tract anomalies. *Am.J.Dis. Child.* 117:352-356, 1969.
30. Roza M., Ramos E., Miguel A. ve ark: Alterations renales dans le syndrome de Laurence-Moon-Biedl. *Communication au Seminaire de Nephrologie Pediatrique, Hospital des Enfants Malades, mars 1981.*
31. Osamu K., Tanino T., Hirose T.: Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome: Electrophysical and Psychophysical findings. *Jpn.J.Ophthalmol.* 24:282-289, 1985.
32. Rao, KS.:The Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome. "Report of two Cases" *Indian Med. Gaz.* 85: 542-544, 1950.
33. Reinfrank, RF., Nicholds, FL.: Hypogonadotropic Hypogonadism in the Laurence-Moon Syndrome. *J. Clin. EndocMetab.* 24:48-53, 1964.
34. Ross, CF., Crome, L., Mac Kenzie, BJ.: The Laurence-Moon-Biedl Syndrome. *J. Pathol. Bacteriol.* 72, 1956.
35. Seringe, P. ve ark.: Le Syndrome de Bardet-Biedl et ses troubles endocriniens. *Ann. Endocrinol.* 30:461-59, 1969.
36. Smith, D.W.: Recognizable patterns of human malformations. W.B.Saunders, Philadelphia 1970, pp: 86-87.
37. Todd, J.: A case of the Laurence-moon-Biedl Syndrome with paranoid psychosis. *Am. J.Ment. Defic.*60:331, 1955.
38. Van Bogaert, L., Borremans, P.: La Forme Familiale de la Reunite Pigmentaire avec Cecite D'obesite dite cerebrale: Premiere observation anatomique. *Ann. Med.* 39:54-75, 1936.
39. Warkany, J., Frauenberger, GS., Mitchell, AG.: Heredofamilial Deviations: The Laurence-Moon-Biedl-Bardet Syndrome. *Am.J.Dis. Child* 53: 455-469, 1937.
40. Weiss, M.ve ark.: The possible relationship between Laurence-Moon-Biedl-Bardet Syndrome and Schizophrenic like psychosis. *J.Nerv. Dis.* 169: 259, 1981.

**Little, Problem-Oriented
Brown Medical Diagnosis**

Manual

**Semptoma Yönelik
TANI ELKİTABI**

Editör : H. Harold Friedman, M.D.

Çeviri Editörü : Dr. Tevfik Pınar

Çeviri Editörü Dr. Tevfik PINAR

Danışman Kurul Doç.Dr. Semra DÜNDAR (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak.
İç Hastalıkları Anabilim Dalı)
Doç.Dr. Yusuf ERDOĞAN (Erciyes Üniversitesi, Tıp Fak.
İç Hastalıkları Anabilim Dalı)
Doç.Dr. Nuri KAMEL (Ankara Üniversitesi Tıp Fak.
İç Hastalıkları Anabilim Dalı)
Doç.Dr. Okay VURAL (Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Nöroloji Anabilim Dalı)

Çeviri Kurulu Yrd.Doç.Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ
Yrd.Doç.Dr. Necati ÖRMECI
Uzman Dr. Kenan HASPOLAT
Uzman Dr. Hakkı POLAT
Dr. Kazım BEŞİRLİ
Dr. Yaşar KARAASLAN
Dr. Tevfik PINAR
Dr. Orhan ŞENCAN