

II Università di Roma "Tor Vergata"

Cattedra di Endocrinologia

(Direttore: Prof. R. Lauro)

\*Cattedra di Ottica Fisiopatologica

(Direttore: Prof. P. Rizzo)

G. DI COLA  
N. DI DANIELE  
M.A. AULIANO

V. PARISI\*  
L. CONDORELLI  
A. RIZZO\*

F.S. MADDIONA  
T. DE VITO  
A. BERTOLI

SU DI UN CASO DI SINDROME DI *BARDET-BIEDL*

*BARDET-BIEDL SYNDROME: A CASE REPORT*

Estratto da: «Annali di Ottalmologia e Clinica Oculistica»  
Vol. CXVIII — N° 2 — febbraio 1992

---

CASA EDITRICE MACCARI — PARMA

II Università di Roma "Tor Vergata"  
Cattedra di Endocrinologia  
(Direttore: Prof. R. Lauro)  
\*Cattedra di Ottica Fisiopatologica  
(Direttore: Prof. P. Rizzo)

G. DI COLA  
N. DI DANIELE  
M.A. AULIANO

V. PARISI\*  
L. CONDORELLI  
A. RIZZO\*

F.S. MADDIONA  
T. DE VITO  
A. BERTOLI

SU DI UN CASO DI SINDROME DI *BARDET-BIEDL*  
*BARDET-BIEDL SYNDROME: A CASE REPORT*

*INTRODUZIONE*

La sindrome di *Laurence-Moon-Biedl*, descritta classicamente in letteratura da un corteo di segni e sintomi rappresentato da ipogonadismo, retinite pigmentosa, ritardo mentale e polidattilia (1,2), rientra in un gruppo di sindromi presenti in letteratura che comprendono disturbi neurosensoriali, deficit mentali, anomalie dello sviluppo corporeo e dello sviluppo gonadico in particolare.

Alcuni Autori hanno rilevato la variabilità di espressione delle manifestazioni della sindrome di *Laurence-Moon-Biedl* (3): per questa ragione è stata proposta una suddivisione della sindrome in due sottogruppi (4).

L'osservazione di un caso clinico che pur rientrando in questo quadro sindromico presenta alcune peculiarità ci ha spinto ad una revisione della letteratura, ai fini di un corretto inquadramento diagnostico.

*CASO CLINICO*

M.C., paziente di 14 anni, affetto da infantilismo sessuale. L'anamnesi patologica remota è positiva per piede torto congenito sinistro, polidattilia della mano destra e del piede sinistro e per ipospadia. Tali malformazioni

---

Comunicato al Congresso: "Alterazioni dell'apparato visivo nell'infanzia" - Roma, 16 dicembre 1989.

sono state corrette mediante ripetuti interventi chirurgici cui il paziente è stato sottoposto in età infantile con buon esito. L'esame obiettivo evidenzia altezza cm. 160, peso corporeo kg. 65,600. La peluria facciale ed ascellare è assente. Il tono della voce è acuto. L'apparato genitale e lo sviluppo della peluria pubica rientrano nello stadio II secondo *Marshall-Tanner* (5). Alla palpazione scrotale il testicolo di sinistra è apprezzabile nella sede, di consistenza parenchimoso-dura, del diametro di cm. 1, retraibile nel canale inguinale. La palpazione in sede scrotale destra non ha consentito in un primo momento di apprezzare il testicolo, che è stato peraltro rilevato in sede con caratteristiche analoghe al sinistro in un successivo esame obiettivo.

### PROCEDIMENTO DIAGNOSTICO

Il paziente è stato sottoposto agli esami ematochimici e delle urine di "routine" che sono risultati nella norma. Gli altri esami hanno dato il seguente esito: Testosterone plasmatico = 0,63 ng/ml (valori normali di riferimento 0,2-2,0 ng/ml da 6 anni alla pubertà e 3,5-10,0 ng/ml nell'adulto), Sex Hormone Binding Globuline = 21,0 nmol/L (val. norm. = 15-45 nmol/L), LH ed FSH basali e dopo stimolo con GnRH (FSH - 15' = 2,6 mU/ml, 0' = 3,0, 15' = 3,0, 30' = 2,7, 45' = 4,6, 60' = 5,3, 90' = 5,3, 90' = 5,8, 120' = 5,2, LH - 15' = 3,7 mU/ml, 0' = 3,0, 15' = 11, 30' = 10, 60' = 17, 90' = 17, 120' = 12) (vedi tabella 1 e figura 1), TSH = 2.0 mU/ml (val. norm. 0.2-4.0 mU/ml). L'esame della mappa cromosomica ha mostrato un assetto normale. L'esame radiologico del cranio ha evidenziato "sella turcica relativamente piccola con sospetta parziale sinostosi delle apofisi clinoidi". Il paziente è stato quindi sottoposto a tomografia assiale computerizzata cerebrale con mezzo di contrasto, che pur confermando le ridotte dimensioni della sella non ha evidenziato alterazioni tomodensitometriche cerebrali. L'esame EEG ha evidenziato "anomalie lente in sede temporo-occipitale, più evidenti a destra, modesti reperti a carattere irritativo in sede medio-anteriore bilateralmente". Il neurologo non ha attribuito a tali anomalie un significato patologico e non ha riscontrato segni di lesioni a focolaio. L'esame neuropsicologico non ha messo in evidenza segni di deficit afasico. Sono tuttavia presenti sfumate difficoltà in prove che richiedono capacità di mantenere a lungo un'attenzione distribuita.

Ai fini dell'inquadramento diagnostico è stata eseguita una valutazione della funzionalità visiva. L'esame del fondo oculare ha evidenziato aree di pigmento, presenti dalla periferia retinica verso il centro, il cui aspetto ha fatto supporre la presenza di degenerazione tapeto-retinica del tipo "retinite pigmentosa". Tale sospetto è stato confermato dall'esame elettroretinografico, ove è stata rilevata una risposta notevolmente ridotta allo stimolo luminoso indicativa di una alterazione funzionale a carico del sistema epitelio pigmentato-fotorecettori (figura 2), e dall'esame dei potenziali evocati, che pur essendo presenti avevano latenze aumentate per la ridotta produzione di potenziale elettrotonico da parte dei fotorecettori (figura 3).

### REVISIONE DELLA LETTERATURA

Che la Sindrome di *Laurence-Moon-Biedl* più che una sindrome dalle caratteristiche ben definite sia un raggruppamento di entità nosologiche eterogenee si evince dalla stessa sua storia. La sindrome descritta da *Laurence e Moon* per la prima volta nel 1866 era caratterizzata da retinite pigmentosa, bassa statura, ipogenitalismo, ritardo mentale ed atassia spinocerebellare (6). Successivamente, nel 1900, *Hutchinson* precisò che, nella stessa famiglia considerata da *Laurence e Moon*, l'atassia era evoluta in paraplegia spastica (7).

Tabella n. 1

FSH dopo stimolo con GnRH	LH dopo stimolo con GnRH
-15' = 2,6 mIU/ml	-15' = 3.7 mIU/ml
0' = 3.0	0' = 3.0
15' = 3.0	15' = 11
30' = 2.7	30' = 10
45' = 4.6	45' = 18
60' = 5.3	60' = 17
90' = 5.8	90' = 17
120' = 5.2	120' = 12

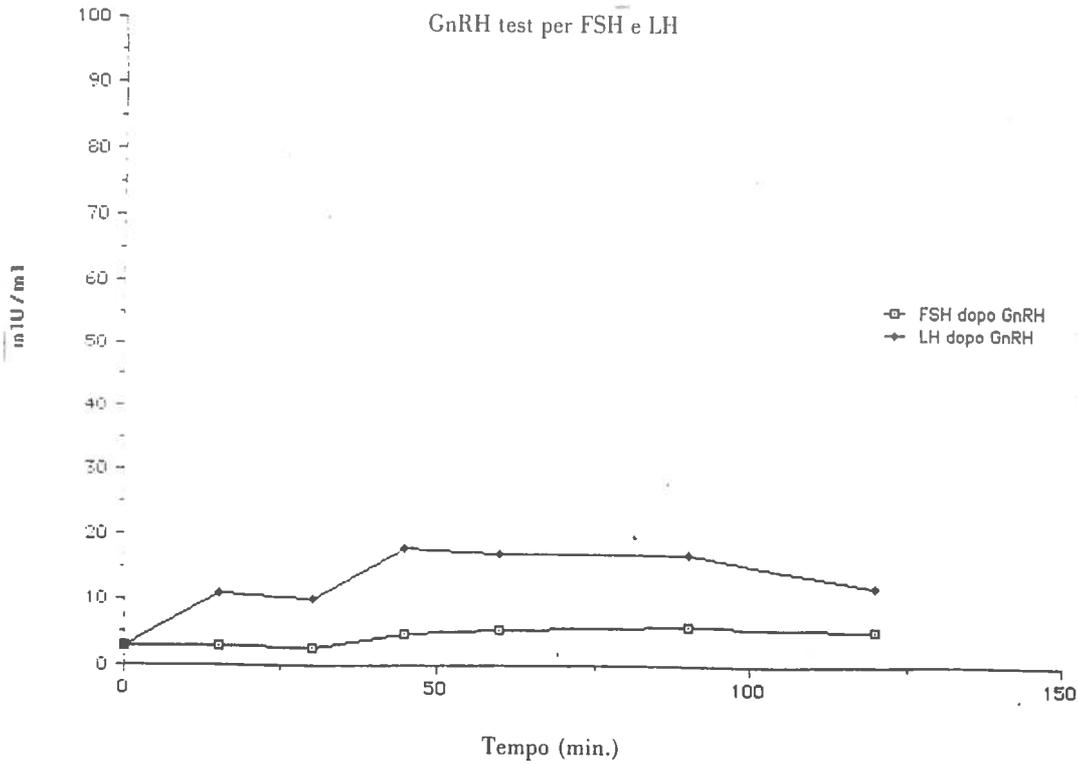


Figura n. 1

Nel 1920 *Bardet* descrisse un paziente affetto da obesità congenita, polidattilia, e retinite pigmentosa: a questo quadro clinico due anni dopo *Biedl* aggiunse ipogenitalismo, ritardo mentale, deformità craniche ed "atresia ani" (8, 9).

Nella metà degli anni venti *Solis-Cohen* e *Weiss* (10) misero in connessione i quadri in precedenza descritti, operando così una fusione che oggi spesso ritroviamo nei manuali. Negli anni successivi sono peraltro state descritte entità simili alla sindrome di *Laurence-Moon-Bardet-Biedl*. Tra queste

Tabella n. 2

Sintomi clinici	<i>Laurence-Moon</i>	<i>Bardet-Biedl</i>	<i>Alstrom</i>	<i>Weiss</i>	<i>Biemon II</i>	Nostro paziente
Retinopatia pigmentosa	+	+	+	-	-	+
Ritardo mentale	+	+	-	+	+	+ -
Paraplegia spastica	+	-	-	-	-	-
Obesità	-	+	+	+	+	+
Diabete mellito	-	-	+	-	-	-
Ipogonadismo	+	+	-	+	+	+
Polidattilia	-	+	-	-	+	+
Bassa statura	+	+	-	+	+	-
Sordità	-	-	+	+	-	-
Coloboma irideo	-	-	-	-	+	-

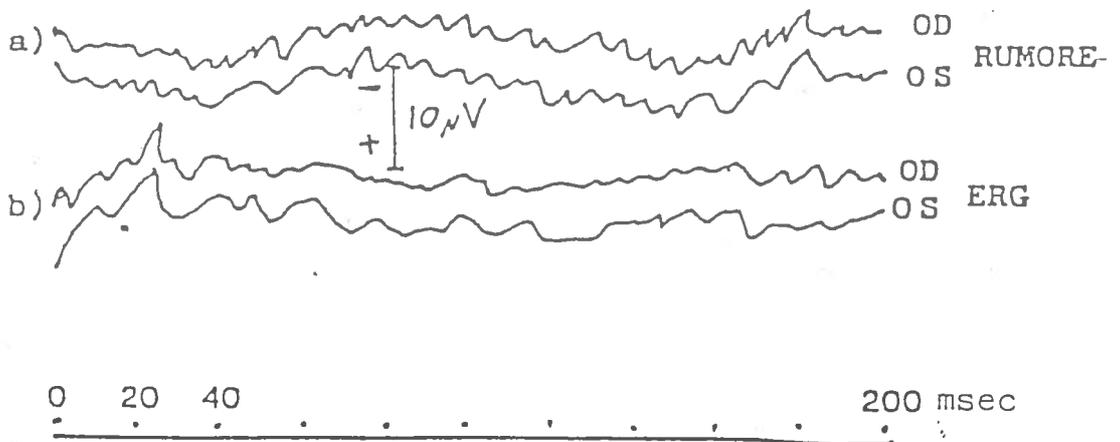


Figura n. 2 — Tracciati ERG del paziente M.C.: a) rumore di fondo, b): segnale ERG dopo stimolo luminoso. Da rilevare che l'ampiezza del segnale è di poco superiore al rumore.

ricordiamo la sindrome descritta da *Weiss* nel 1932, comprendente deficit mentale, obesità, distrofia genitale e sordità nervosa (11), la sindrome *Biemond II*, caratterizzata da coloboma irideo, obesità, ritardo mentale, bassa statura ed ipogonadismo (12), e la sindrome definita nel 1959 da *Alstrom e coll.*, in cui sono presenti degenerazione tapeto-retinica, obesità, diabete mellito e sordità nervosa (13).

Più recentemente *Maumane e Schachat*, fondandosi su un'attenta revisione dei casi riportati nella letteratura inglese dal 1959 al 1982, hanno proposto le seguenti anomalie come caratteristiche della sindrome di *Bardet-Biedl*: degenerazione tapetoretinica, ritardo mentale, obesità, polidattilia ed ipogonadismo. Gli stessi Autori hanno suggerito come almeno quattro dei cinque sintomi cardinali

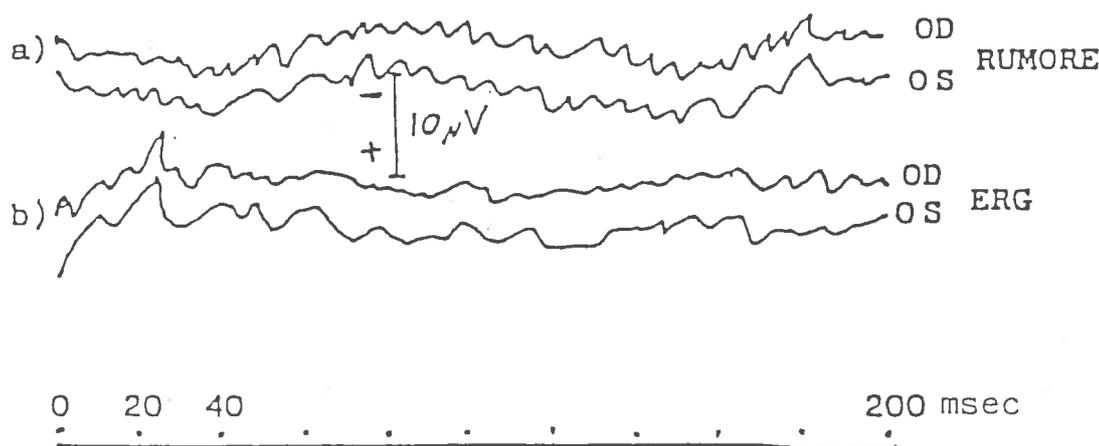


Figura n. 3 — Traccianti dei PEV del paziente M.C.: tempi di latenza aumentati (P100: 130 msec) ed ampiezza nei limiti (6 microvolt).

sopradetti debbano essere presenti per la diagnosi, essendo la degenerazione tapetoretinica una "conditio sine qua non" (4).

Mentre alcuni studiosi oggi suddividono la Sindrome di *Laurence-Moon-Bardet-Biedl* in due sottogruppi - il primo, la sindrome di *Laurence-Moon*, in cui compare la paraparesi spastica ed è rara la polidattilia, il secondo, la sindrome di *Bardet-Biedl*, in cui le complicazioni neurologiche si riscontrano raramente - (14), altri invece ritengono che tale distinzione sia da attribuirsi solo alla variabilità di espressione di una singola entità sindromica (15).

Da ultimo è da ricordare lo studio compiuto sull'incidenza delle manifestazioni della sindrome di *Bardet-Biedl* in 32 pazienti dalla *Green e coll.* (16). Sulla base dei risultati ottenuti tale autrice, oltre ad aggiungere ai sintomi cardinali della sindrome considerate anomalie funzionali c/o strutturali a carico del rene, afferma che l'ipogenitalismo è raro nelle donne affette da sindrome di *Bardet-Biedl*. Il ritardo mentale, se valutato quantitativamente, non è spesso riscontrabile e la polidattilia occorre meno frequentemente della brachi - e della sindattilia.

In conclusione, la complessità e la multiformità dei quadri di associazione di malattie mentali, nervose e dello sviluppo gonadico e scheletrico e soprattutto il tumultuoso evolversi e sovrapporsi di osservazioni e casistiche che emerge da questa breve revisione, ci induce a ritenere che l'ultima parola in tema di classificazione della sindrome di *Laurence* non sia stata ancora detta.

## DISCUSSIONE

L'elemento semeiologico dell'infantilismo sessuale pone una problematica per quanto riguarda l'individuazione del quadro patologico o sindromico in cui far rientrare il caso in esame. La mancanza di un difetto significativo staturale (il paziente si ritrova nel 50 percentile secondo la tavola di *Tanner-Whitehouse* (17)) sembra escludere la presenza di un ritardo costituzionale idiopatico di crescita. Del resto la negatività dell'esame della mappa cromosomica, associato ai valori basali e dopo test di

stimolazione delle gonadotropine fa escludere in prima istanza le sindromi ipergonadotrope ed in particolare quelle associate ad un'alterazione del corredo cromosomico (come ad esempio la sindrome di *Klinefelter*). Il reperto anamnestico di polidattilia unito ai reperti obbiettivi di ipogenitalismo, ipogonadismo ed obesità (per quanto riguarda quest'ultima il paziente è da considerarsi ai limiti fra la categoria degli obesi e dei soggetti in sovrappeso, ritrovandosi al 95 percentile della sopradetta tavola, con un indice di massa corporea di 25.6) è risultato altamente suggestivo e fa inquadrare il soggetto nella sindrome di *Bardet-Biedl*, come descritta da *Maumane e Schachat* (4) (tabella 2). Tale sospetto è stato confermato dall'esito della visita oculistica, che ha evidenziato la "retinite pigmentosa", altra alterazione caratteristica del quadro della sopradetta sindrome.

Motivo di interesse del caso in esame è l'assoluta mancanza nel "pedigree" familiare di individui affetti anche solo parzialmente dal quadro sintomatologico del paziente. In una recente casistica su 17 famiglie considerate, 10 presentavano due o più soggetti affetti dalla sindrome mentre in altre 5 vi era una consanguineità presunta (16). *Ammann* ha peraltro dimostrato l'adesione della sindrome ad un modello di ereditarietà autosomica recessiva (18).

Un'ultima considerazione merita il "pattern" ipofisario-gonadico evidenziato in questo caso, ove un valore della testosteronemia francamente "pre-puberale" si associa ad una scarsa risposta in valori assoluti delle gonadotropine allo stimolo acuto al GnRH. A tal riguardo è opportuno ricordare come l'ipogonadismo della sindrome considerata sia classicamente attribuito ad una ipofunzione ipotalamo-ipofisaria (1, 2). Due recenti studi documentano tuttavia una conservata responsività ipofisaria al GnRH, attribuendo la scarsa virilizzazione ad un deficit primitivo gonadico (16, 19) o ad una resistenza degli organi bersaglio all'azione del testosterone (20). Per quanto riguarda il nostro caso un'altra ipotesi da considerare, data l'età del paziente, è che ci troviamo nella fase transitoria di passaggio del "gonadostat" (e cioè della componente neurale del "feed-back" negativo ormonale) dalla fase di alta sensibilità alla fase di bassa sensibilità al "feed-back" esercitato dagli ormoni sessuali. Tale momento di transizione individua, secondo alcuni Autori (2) l'inizio della pubertà.

#### R I A S S U N T O

Gli Autori hanno studiato un soggetto che presentava: retinite pigmentosa, lieve ritardo mentale, obesità, ipogenitalismo e polidattilia. In base ai segni clinici è stata fatta diagnosi di Sindrome di *Bardet-Biedl*, variante della più classica e ben conosciuta Sindrome di *Laurence-Moon-Biedl*.

#### S U M M A R Y

The Authors studied a patient affected by: pigmentary retinitis, light mental retard, obesity, hypogonadism polydactyly. From the study of clinical signes the Authors formulated diagnosis of *Bardet-Biedl* Syndrome, which is a variant of the better known *Laurence-Moon-Biedl* Syndrome.

*Parole chiave:* sindrome di *Bardet-Biedl*, retinite pigmentosa, obesità, ipogenitalismo, polidattilia.  
*Key words:* *Bardet-Biedl* Syndrome, pigmentary retinitis, obesity, hypogonadism, polydactyly.

- 1) *DeCroot*: Endocrinology; 1989.
- 2) *Syrie D.M., Grumbach M.M.*: "Puberty in the male and female" in Yen, Jaffe, Reproductive Endocrinology; 1986.
- 3) *Bell*: "The Laurence-Moon syndrome" in Fenrose, The treasury of human inheritance, Part 3, Vol. 5: 51-96, 1958.
- 4) *Schachar A.P., Maumane L.H.*: "Bardet-Biedl syndrome and related disorders". Arch. Ophthalmol. 100: 285-288, 1982.
- 5) *Marshall W.A. and Tanner J.M.*: "Variations in the patterns of pubertal changes in boys" Arch. Dis. Child. 45: 13, 1970.
- 6) *Laurence, J.Z., Moon R.C.*: "Four cases of retinitis pigmentosa occurring in the same family and accompanied by general imperfections of development" Ophthalm. Rev. 2: 32-41, 1866.
- 7) *Hutchinson J.*: "Slowly progressive paraplegia and disease of the choroids with defective intellect and arrested sexual development in several brothers and a sister". Arch. Surg. 11: 118-122, 1900.
- 8) *Bardet G.*: "Sur un syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et rétinite pigmentaire (contribution a l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire)". Thèse de Paris (Le Grand) 470: 107, 1920.
- 9) *Biedl A.*: "Ein Geschwisterspaar mit adiposogener Dystrophie" Deutsch Med. Wochenschr 48: 1630, 1922.
- 10) *Soits-Cohen S., Weiss E.*: "Dystrophya adiposogenitalis, with atypical retinitis pigmentosa and mental deficiency: the Laurence-Biedl syndrome: a report of four cases in one family". Am. J. Med. Sci. 169: 489-505, 1925.
- 11) *Weiss E.*: "Cerebral adiposity with nerve deafness, mental deficiency and genital dystrophy: variant of the Laurence-Biedl syndrome". Am. J. Med. Sci. 183: 268-272, 1932.
- 12) *Biamond A.*: "Mei syndrome van Laurence-Biedl en nieu aanverwant syndroom". Ned Tijdschr Geneeskd 78: 1801-1809, 1934.
- 13) *Alstrom C.H. et al.*: "Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: A specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence - Moon-Bardet - Biedl syndrome: A clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree". Acta Psychiatrica Neurol. Scand. suppl. 129: 1-35, 1959.
- 14) "Laurence-Moon and Bardet-Biedl syndromes"; Lancet 2: 1178, 1988.
- 15) *Mowlusky A.G.*: "Hereditary syndromes involving multiple organ system" in Cecil Textbook of medicine; 1985.
- 16) *Green J.S. et al.*: "The cardinal manifestation of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl Syndrome N.Eng. J. Med. 321: 1002-1008, 1989.
- 17) *Tanner J.M., Whitehouse R.H.*: Arch. Dis. Child. 51: 170, 1976.
- 18) *Ammann F.*: "Investigations cliniques et genetiques sur la syndrome de Bardet-Biedl en Suisse". J. Genet Hum. 18 (suppl): 1-310, 1970.

B I B L I O G R A F I A

*Su di un caso di sindrome di Bardet-Biedl*

- 19) *Toledo S.P.A. et al.*: "Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal function in the Bardet-Biedl syndrome" *Metabolism* 25: 1277-1291, 1977.
- 20) *Mozaffarian G. et al.*: "The Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: unresponsiveness to the action of testosterone, a possible mechanism" *Fertil Steril.* 31: 417-422, 1979.