

La sindrome di Bardet-Biedl

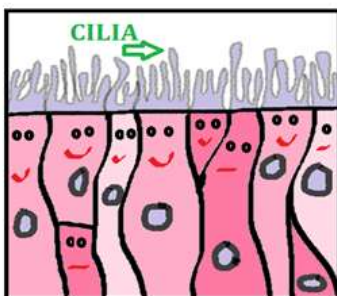
La sindrome di Bardet-Biedl è una malattia rara che colpisce all'incirca 1 persona ogni 150.000 nati. Si tratta di una patologia che coinvolge diversi organi. Le manifestazioni principali sono i deficit visivi che spesso portano alla cecità anche in età precoce, le problematiche renali, l'ipogonadismo (difetti a livello dell'apparato riproduttivo), l'obesità e difficoltà nell'apprendimento.

Le problematiche a carico di questi organi sono determinate dal funzionamento difettoso di organelli presenti su quasi tutte le cellule dell'organismo chiamati cilia.

Che cosa sono e come funzionano le Cilia?

Le cilia sono degli organelli che si trovano in buona parte delle cellule dell'uomo e sono necessarie per lo svolgimento di funzioni cellulari per il corretto funzionamento dei differenti organi.

Le cilia hanno un ruolo fondamentale anche prima della nascita, permettendo lo sviluppo dell'embrione, la migrazione di alcune cellule e la differenziazione degli organi.



Le cilia sono strutture esili, microscopiche, simili a peli o ciglia che si estendono dalla superficie di quasi tutte le cellule dei mammiferi (possono essere multiple o singole).

La lunghezza di un singolo cilio è di 1-10 micrometri e la larghezza è inferiore a 1 micrometro.

Riconosciamo due tipi differenti di cilia che possono lavorare separatamente o insieme:

Le **cilia "motili"** (o in movimento) si trovano nei polmoni, nel tratto respiratorio e nell'orecchio medio ed hanno un movimento ondeggiante o battito ritmico. Funzionano, ad esempio, per mantenere le vie aeree libere dal muco e da agenti infettivi, permettendoci di respirare facilmente e senza irritazioni. Nel sistema genitale maschile, invece, aiutano a spingere lo sperma in avanti.

Le **cilia "non motili"** o "primarie" agiscono come antenne sensoriali per la cellula, ricevendo segnali dalle altre cellule o fluidi nelle vicinanze.

- Nel rene, ad esempio, le cilia si piegano con il flusso di urina e inviano un segnale per avvisare le cellule vicine che c'è un flusso di urina.
- Nell'occhio, si trovano nelle cellule fotosensibili (fotorecettori) della retina dove agiscono come dei

“binari microscopici” che consentono il trasporto di molecole vitali da un'estremità all'altra del fotorecettore.

Quali sono i sintomi della Sindrome di Bardet-Biedl?

La sindrome di Bardet-Biedl (BBS) colpisce diversi organi e parti del corpo. Segni e sintomi possono variare tra gli individui affetti, anche all'interno della stessa famiglia.

Problematiche a carico degli occhi: i pazienti affetti da questa sindrome presentano spesso una perdita progressiva della vista dovuta al **deterioramento della retina**.

La retina è una piccolissima e sottile membrana localizzata nella parte posteriore dell'occhio, formata da diversi tipi di cellule. La funzione della retina è di trasformare gli stimoli luminosi in impulsi nervosi da trasmettere al cervello, per permetterci di vedere.

Il processo di deterioramento della retina di solito inizia durante l'infanzia con problemi di visione notturna, seguiti dallo sviluppo di punti ciechi nella visione periferica. I punti ciechi si ingrandiscono col tempo e alla fine si uniscono per produrre una visione a “tunnel”. La maggior parte degli individui (oltre il 90%) presenta poi un offuscamento della visione centrale fino a perdere completamente la capacità durante l'adolescenza o nella prima età adulta .

Anomalie renali e delle vie urinarie : il coinvolgimento renale è descritto nel 40% dei pazienti affetti dalla sindrome di Bardet-Biedl, tuttavia le manifestazioni a questo livello possono essere, in diversi individui, molto diverse tra loro. I pazienti possono infatti presentare:

Cisti renali - le cilia non funzionando bene a livello del dotto collettore renale (piccoli tubicini all'interno del tessuto renale), non permettono la progressione dell'urina al di fuori del rene. Il ristagno dell'urina forma delle **cisti** (sacche piene di liquido) che progressivamente sostituiscono il tessuto renale, lo schiacciano e lo danneggiano, portando alla formazione di “cicatrici”, che non permette più al rene di compiere la sua funzione di “filtro” per il sangue e di espellere le scorie e l'acqua in eccesso dall'organismo.

Agenesia renale unilaterale, reni ectopici, displasia renale – i pazienti affetti da questa sindrome possono presentare un solo rene invece che due (agenesia renale unilaterale), oppure i reni possono trovarsi in sedi differenti da dove sono normalmente, oppure ancora possono essere displastici (ovvero il tessuto funzionale da cui è composto il rene è sostituito da cisti e cicatrici).

Reflusso vescico-ureterale – si tratta di un'anomalia nella connessione del rene con l'uretere (tubo che porta l'urina dal rene alla vescica), ciò provoca un ritorno dell'urina dalla vescica al rene e può in alcuni casi favorire le infezioni delle vie urinarie.

Approfondimento: Che cos'è l'apparato urinario?

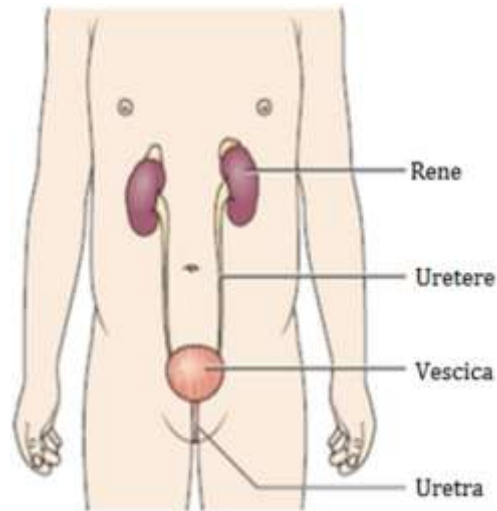
L'**apparato urinario**, mediante la funzione dei diversi organi che lo compongono, si occupa dell'eliminazione delle sostanze che non servono più all'organismo umano tramite la produzione ed eliminazione dell'urina.

È formato dai **reni**, dagli **ureteri**, dalla **vescica** e dall'**uretra**.

I **reni** sono organi a forma di “fagioli” e provvedono principalmente alla produzione dell'urina. Nel corpo umano i reni sono due e sono posizionati ai lati della colonna vertebrale. Questi organi filtrano il sangue per rimuovere l'acqua, il sale in eccesso e i prodotti di scarto dell'organismo tramite la produzione di urina.

Gli **ureteri** sono 2 lunghi tubi che consentono all'urina di passare dai reni alla vescica urinaria.

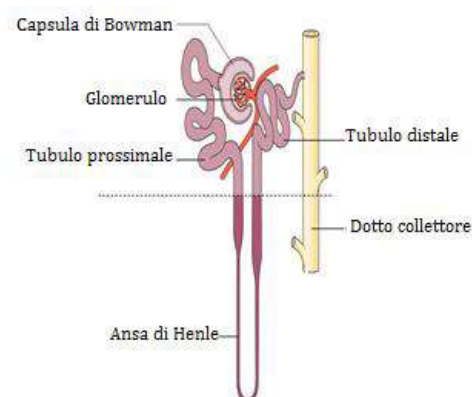
La **vescica**, dalla forma simile a una sfera, è un organo che raccoglie l'urina prodotta dai reni e la espelle attraverso l'**uretra**.



www.infokid.org.uk

Come funzionano i reni?

All'interno di ogni rene vi sono approssimativamente un milione di **nefroni** che sono costituiti da piccoli filtri che prendono il nome di **glomeruli** e dai tubuli **renali**. La funzione dei glomeruli è di eliminare l'acqua e il sale in eccesso, oltre ai prodotti di scarto dell'organismo, tramite la produzione di urina. Inoltre, i glomeruli provvedono a trattenere nell'organismo, ciò di cui il corpo necessita come le cellule



www.infokid.org.uk

Come funziona un **nefrone**:

- Il sangue entra nel **glomerulo**, dove viene filtrato.
- Il liquido filtrato passa nel **tubulo renale**, dove la maggior parte del liquido viene riassorbito e ritorna nel circolo sanguigno, il restante viene trasformato in urina
- Le urine vengono trasportate attraverso il **dotto collettore** ai calici renali e quindi tramite gli ureteri arriva nella vescica.

La malattia può colpire anche altri organi oltre reni ed occhi?



La **polidattilia** (ovvero la presenza di più di 5 dita per mano o piede) è spesso presente nei pazienti affetti da questa sindrome. Spesso i bambini nascono con un dito extra accanto al mignolo (polidattilia postassiale).

L'**obesità** è una caratteristica quasi costante della sindrome, insorge precocemente fin dai primi mesi di vita, e aumenta progressivamente con l'età. È localizzata prevalentemente al tronco e a livello delle cosce. La frequenza e la severità sono comunque abbastanza differenti da paziente a paziente. In correlazione con l'obesità vi sono altre problematiche come la resistenza alla **leptina**, un ormone che agisce nell'ambito della regolazione della sazietà ma anche sul metabolismo.

Inoltre, i pazienti possono essere affetti da un'**umentata resistenza all'insulina** che può portare allo sviluppo del vero e proprio **diabete mellito**. L'insulina è un ormone, prodotto dal pancreas, che permette al glucosio (zucchero) presente nel sangue di entrare nelle cellule, ed essere utilizzato per produrre energia. In caso di insulino-resistenza le cellule non rispondono adeguatamente allo stimolo dell'insulina e, conseguentemente, il glucosio non entra nelle cellule, producendo dosi sempre maggiori di insulina.

I pazienti affetti da questa sindrome presentano spesso difficoltà di apprendimento, comportamentali e ritardo nel linguaggio.

Un'altra caratteristica della sindrome è la presenza di **anomalie** a livello **dei genitali**. Nei maschi si può osservare la presenza di ridotte dimensioni di pene e testicoli (ipogonadismo).

Test e diagnosi

Fare diagnosi di una malattia genetica o rara può essere spesso una sfida per i medici. Gli operatori sanitari di solito esaminano la storia medica, i sintomi, l'esame fisico e i risultati dei test di laboratorio di una persona al fine di porre la corretta diagnosi.

L'anamnesi familiare: La malattia è trasmessa nella maggior parte dei casi come autosomico recessiva, i genitori ne sono quindi portatori sani e non manifestano sintomi.

Esame oftalmologico completo: per rilevare la presenza di una retinopatia pigmentosa.

La retinopatia pigmentosa può essere rilevata da un esame del fondo oculare che viene effettuato dilatando la pupilla con un collirio, utilizzando una speciale lampada chiamata oftalmoscopio.

L'elettroretinogramma (ERG): è un esame per diagnosticare la retinopatia. Registra la risposta elettrica della retina alla stimolazione della luce. Raggiungibile a qualsiasi età, l'ERG ha due fasi: una prima fase al buio e una seconda alla luce. La risposta retinica viene registrata usando elettrodi palpebrali o grandi lenti oculari.

La misurazione del campo visivo: si esegue dopo l'età di circa 7 anni perché richiede una cooperazione attiva del paziente.

Esami del sangue e test delle urine

Gli esami del sangue e delle urine vengono eseguiti regolarmente (di solito una volta all'anno), per garantire che non vi siano diabete, anomalie renali, eccesso di lipidi nel sangue, ecc..

Nell'adolescenza, gli esami del sangue possono rilevare una mancanza di secrezione di ormoni sessuali (testosterone o estrogeno) a causa dello sviluppo insufficiente degli organi sessuali. L'esame del sangue inoltre può fornire maggiori informazioni sulla funzione renale e funzione di altri organi.

Esami radiologici: Per rilevare la presenza di cisti sui reni, tramite

→ **Ecografia renale:** si tratta di un esame che non provoca dolore, dotato di un piccola sonda che viene messa a contatto con l'addome. Mostra agevolmente la presenza delle cisti renali o di altre malformazioni dell'apparato urinario;

→Ecografia cardiaca: rende possibile la ricerca di malformazioni cardiache;

→Risonanza Magnetica dell'addome: è più accurata nella valutazione di numero, sede e dimensioni delle cisti e viene utilizzata soprattutto per monitorare la progressione della malattia;

→TC: malformazioni renali o ginecologiche possono essere visualizzate mediante ecografia.

Test Genetici: possono confermare la diagnosi: sono stati identificati almeno 14 geni differenti che possono essere mutati o alterati nei pazienti affetti da questa sindrome.

Possiamo confondere questa sindrome con altre malattie? Quali? Come fare la diagnosi differenziale?

Sì, la sindrome di Bardet-Biedl può essere confusa con altre sindromi con manifestazioni simili. Non è sempre facile eseguire una diagnosi in breve tempo. I pazienti spesso presentano segni e sintomi comuni a sindromi differenti.

La sindrome di Laurence-Moon, a lungo è stata confusa con la sindrome di Bardet-Biedl, tra i vari sintomi può dare disturbi neurologici (disturbi di equilibrio o di mancanza di coordinamento e / o paralisi delle gambe) e polidattilia. I geni responsabili sono probabilmente diversi da quelli che causano la sindrome di Bardet-Biedl.

La sindrome Alström è caratterizzata da anomalie della retina, obesità, perdita di udito progressiva, anomalie renali, diabete e scarso sviluppo degli organi sessuali (ipogonadismo) nei ragazzi. Alcuni di questi sintomi e manifestazioni coincidono con la sindrome di Bardet-Biedl. Tuttavia, non vi è alcuna polidattilia o difficoltà di apprendimento. Il gene responsabile della sindrome di Alström è stato identificato ed è diverso da quelli coinvolti nella sindrome di Bardet-Biedl.

La sindrome di Cohen combina la retinopatia con miopia, obesità, anomalie dentali specifiche e acquisizione ritardata. Il gene in questione è anche identificato ed è diverso da quelli coinvolti nella sindrome di Bardet-Biedl.

Infine, la sindrome di McKusick-Kaufman provoca anomalie genitali, dita sovranumerarie e malformazioni cardiache. Tuttavia, non include la retinopatia pigmentosa, che la distingue dalla sindrome di Bardet-Biedl.

Trattamento

Il trattamento generalmente si concentra sui segni e sintomi specifici in ogni individuo e la corretta gestione dei pazienti prevede un approccio multidisciplinare che coinvolga nefrologo, oculista, endocrinologo e genetista.

Problematiche della vista: non esiste una terapia per la progressiva perdita della vista, una valutazione precoce da parte di uno specialista può aiutare a fornire ausili visivi e formazione sulla mobilità.

Obesità: La gestione dell'obesità può includere la dieta, l'esercizio fisico e le terapie comportamentali.

Complicazioni derivate dall'obesità come un tasso elevato del colesterolo e il diabete mellito sono trattati come nella popolazione generale.

Disturbo del comportamento: La gestione delle difficoltà nell'apprendimento e di linguaggio, include l'intervento precoce, l'educazione speciale e la logopedia, se necessario. Molti adulti dalla sindrome di Bardet-Biedl sono in grado di sviluppare capacità di vita indipendenti.

Pazienti con **problematiche renali** potrebbero andare incontro all'insufficienza renale cronica.

Quando i reni non sono più in grado di filtrare il sangue dalle scorie e dall'acqua in eccesso, il paziente potrebbe essere sottoposto a trattamenti come la dialisi o il trapianto di rene.

Polidattilia/ anomalie dei genitali: talvolta è richiesto un intervento chirurgico correttivo per la polidattilia (dita e / o dita extra) o per le anomalie genitali.

Pubertà: quando i bambini si avvicinano alla pubertà, i livelli ormonali dovrebbero essere monitorati per determinare se sia necessaria la terapia ormonale sostitutiva. Inoltre, non si deve presumere che gli individui affetti siano sterili, pertanto è consigliabile offrire consigli sulla contraccezione.

Che cosa accadrà al mio bambino nel futuro?

Una volta effettuata la prima valutazione, il follow-up medico sarà stabilito in base alle problematiche osservate. In generale, per tutta la vita, sarà necessario eseguire controlli clinici periodici per controllare almeno una volta l'anno la pressione sanguigna, il funzionamento dei reni, i livelli ormonali e cercare i primi segni di diabete. Questi controlli saranno più frequenti nella prima infanzia o in caso di problemi accertati.

La malattia colpirà altri membri della famiglia?

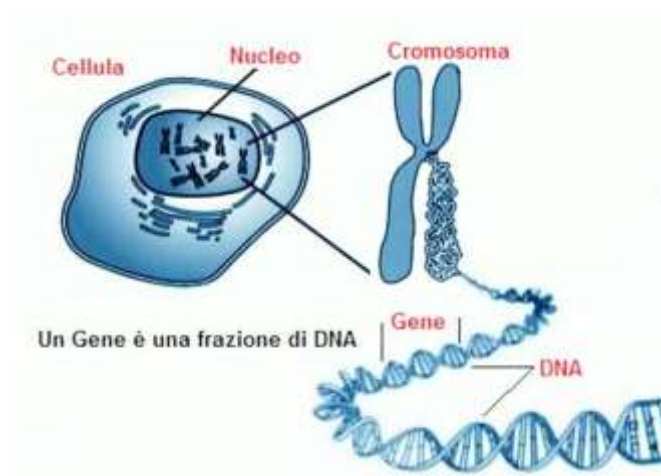
La sindrome di Bardet-Biedl è una malattia autosomica recessiva ereditata geneticamente. Le persone ereditano una copia mutata del gene da ciascun genitore, che viene definito portatore.

I portatori di una condizione autosomica recessiva in genere non hanno segni o sintomi (non sono interessati).

Quando 2 portatori di una condizione autosomica recessiva hanno figli, ogni bambino ha una probabilità del:

- 25% di presentare la sindrome.
- 50% di possibilità di essere un portatore sano (ovvero non affetto come i genitori).
- 25% di possibilità di non presentare la malattia e di non essere portatore.

Che cos'è un gene?



L'organismo umano è composto da milioni di **cellule**. La maggior parte delle cellule contengono un corredo completo di **geni**. Ogni individuo possiede migliaia di geni. I geni agiscono come un insieme di istruzioni, controllando la nostra crescita e come funziona il nostro corpo. Essi sono responsabili di molte delle nostre caratteristiche, come il nostro colore degli occhi, gruppo sanguigno o l'altezza.

I geni si trovano dentro strutture filamentose che formano bastoncini chiamati **cromosomi**. Ogni individuo possiede 46 cromosomi nella maggior parte delle cellule. I cromosomi sono ereditati dai propri genitori, 23 da parte materna e 23 da parte paterna, così ogni persona possiede 2 serie complete di 23 cromosomi o 23 "paia". Siccome i cromosomi sono fatti di geni ognuno eredita 2 copie della maggior parte dei geni, una copia da ogni genitore. Questa è la ragione per spesso gli individui hanno caratteri simili dei due genitori. I cromosomi, e quindi i geni, sono costituiti di una sostanza chimica chiamata DNA.

→ In caso di domande o richiesta di supporto, non esiti a parlarne con il suo pediatra di famiglia o con il suo nefrologo pediatra.

WWW.ERKNet.org

Versione 31, Agosto 2018. ©2018 ERKNet

A cura della dott.ssa Giulia Bassanese con la supervisione della dott.ssa Valentina Capone
Per dettagli su qualsiasi informazione utilizzata in questo foglio informativo, vi preghiamo di contattarci attraverso il nostro sito web www.ERKNet.org.

Prestiamo particolare attenzione affinché le informazioni contenute in questo documento siano corrette e aggiornate. Tuttavia, è importante chiedere consiglio al pediatra di famiglia o al suo nefrologo pediatra.

L'ERKNet, i collaboratori e gli editori non possono essere ritenuti responsabili dell'accuratezza delle informazioni, delle omissioni di informazioni o di eventuali azioni che potrebbero essere prese come conseguenza della lettura di queste informazioni.