

SÍNDROMA DE BARDET-BIEDL

LUÍS SIOPA, MANUELA GREGO, JOEL COSSA, ALBERTO PINGUINHA
Serviço de Medicina 2. Hospital Distrital de Santarém. Santarém

RESUMO/SUMMARY

A síndrome de Bardet - Biedl é uma doença rara que se caracteriza por retinopatia pigmentar, dismorfia das extremidades, obesidade, doença renal e hipogonadismo no sexo masculino. Os autores descrevem um caso clínico típico e fazem um breve comentário às principais manifestações da doença.

Palavras-chave : *Síndrome de Bardet-Biedl; patologia*

A CLINICAL CASE OF BARDET-BIEDL SYNDROME

Bardet-Biedl syndrome is a rare disease characterized by pigmentary retinopathy, dysmorphic extremities, obesity, renal abnormalities and hypogonadism only in men .

The authors present a typical case and made a brief commentary about the disease's cardinal manifestations.

Key words : *Bardet-Biedl syndrome; pathology*

INTRODUÇÃO

Em 1820 e 1822 Bardet e Biedl, citados por Amann¹, individualizaram uma entidade clínica caracterizada por retinopatia pigmentar, polidactilia, obesidade, hipoplasia genital e atraso mental.

Inicialmente considerada uma variante da síndrome de Laurence- Moon, foi possível caracterizá-la como um quadro nosológico autónomo a partir da segunda metade deste século, passando a denominar-se Síndrome de Bardet- Biedl¹.

Em 1982 Schachat e Maumenee² propuseram como critérios para o diagnóstico, a presença simultânea de pelo menos quatro dos já referidos sinais cardinais.

Em 1989 Green et al³, na sequência do seu extenso trabalho de investigação sobre esta patologia, sugeriram que os sinais cardinais a serem considerados para o diagnóstico deveriam ser modificados de forma a incluir a presença de doença renal e a excluir o atraso mental e o hipogonadismo, este último no caso de um doente do sexo feminino.

De etiologia desconhecida, a doença é de transmissão autossómica recessiva existindo uma taxa de consanguinidade dos progenitores de cerca de 35%². A investigação genética permitiu identificar até ao presente os seguintes *loci* cromossómicos associados – 11q13,15q22.3-q23 e 16q21⁴.

É uma situação clínica muito pouco frequente, sendo referidos na literatura valores de prevalência de 1/160 000¹, 1/128 000 (5) e 1/17 500³, e afecta igualmente doentes de ambos os sexos.

A raridade desta entidade nosológica justifica assim a publicação de um caso clínico em que o diagnóstico sindromático foi estabelecido unicamente na idade adulta.

CASO CLÍNICO

M. L. N. C., 32 anos de idade, de sexo masculino e raça branca, solteiro, diplomado com o curso de massagista para invisuais, que obteve após concluir o décimo ano de escolaridade.

Nasceu em Benfica do Ribatejo no distrito de Santarém,

segundo filho de pais primos em primeiro grau, saudáveis como a sua primeira filha.

À nascença apresentava um dedo supranumerário em cada um dos pés e criptorquídia bilateral.

Aos 8 anos de idade foi-lhe diagnosticada uma retinopatia pigmentar vindo a ficar amaurótico aos 23 anos.

Aos 26 anos é feito o diagnóstico de hipertensão arterial e de litíase vesicular.

Em Agosto de 1996 com 30 anos de idade é internado no Serviço de Medicina 2 do H. Santarém com o diagnóstico de crise hipertensiva, traduzida clinicamente pelo aparecimento súbito de uma paralisia facial periférica associada a uma pressão arterial de 280/180 mmHg. Não existia outra sintomatologia e não se encontrava medicado com qualquer fármaco.

O exame objectivo na admissão, para além das alterações referidas, evidenciava um doente lúcido, obeso (IMC de 28), eupneico, apirético e com um pulso radial de 92 p/m regular e rítmico. Apresentava rarefacção pilosa da face e tronco com uma distribuição de acordo com o sexo e a idade. As mucosas estavam coradas e hidratadas e não existiam edemas periféricos. O exame cardiopulmonar e abdominal era normal. Não existia ginecomastia. Os testículos encontravam-se nas bolsas escrotais e eram de pequenas dimensões. O pénis tinha igualmente dimensões reduzidas e não apresentava alterações estruturais. Nos membros os pulsos palpavam-se de forma simétrica com a mesma amplitude e era visível no bordo externo do 5º dedo de cada pé, a cicatriz linear da cirurgia efectuada para remoção dos dedos supranumerários (Figuras.1 e 2). O exame dos fundos oculares confirmou a existência de retinopatia pigmentar. Com a excepção da já referida paralisia facial periférica à direita, o exame neurológico era normal.

Durante o internamento e com o objectivo de caracterizar com maior precisão o quadro clínico, foram



Fig. 1 - Cicatriz linear no bordo externo do 5º dedo do pé direito.



Fig. 2 - Cicatriz linear no bordo externo do 5º dedo do pé esquerdo.

realizados exames complementares de diagnóstico de que se apresentam em seguida os resultados mais relevantes.

No quadro analítico destacava-se a existência de anemia normocítica normocrómica com Hb de 11.6 g/dl, retenção azotada com ureia de 103 mg/dl e creatinina de 3.0 mg/dl, hiperlipidémia com colesterol de 271 mg/dl e triglicéridos de 254 mg/dl, testosterona de 3.9 ng/ml (normal 2.70-17.3 ng/ml), LH 14.6 mUI/ml (normal 0-0.6 mIU/ml) e FSH de 16 mIU/ml (normal 1.5-14). Urina tipo II com densidade de 1015, pH 5, proteínas 1+, Hb 1+ e sedimento sem cilindros e com raros leucócitos e hemácias. O ionograma, calcémia e fosfatémia, uricémia, aldosterona sérica, prolactina, TSH, T3 e T4, proteinograma, provas hepáticas e estudo da coagulação eram normais.

O ECG evidenciava um padrão de repolarização precoce e a telerradiografia de tórax e o ecocardiograma modo B e M eram normais.

A ecografia abdominal confirmou a existência de litíase vesicular.

A ecografia renal evidenciou um rim esquerdo normal e um rim direito de dimensões francamente diminuídas com um diâmetro bipolar de 6.5 cm. Estava mantida a diferenciação parênquimo-sinusal embora se observasse diminuição da espessura do parênquima (Figura 3).

O estudo ecográfico do escroto mostrou que os dois testículos tinham dimensões inferiores às normais, 12 x 11 mm à direita e 30 x 11 mm à esquerda (Figura 4).

Foi efectuada arteriografia renal que revelou a presença de artérias renais principais de calibre normal mas com irregularidades dos seus pequenos ramos compatíveis com nefroangiosclerose. Confirmou-se a assimetria nas dimensões dos rins apresentando o direito contornos bosselados (Figuras 5 e 6). Este exame auxiliar sugeria ainda a existência de aumento de volume da cápsula suprarrenal

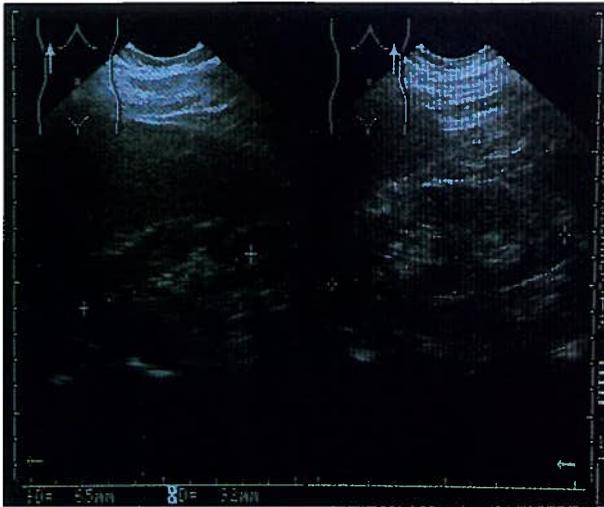


Fig. 3 - Ecografia renal - assimetria das dimensões os rins, sendo o diâmetro bipolar do rim direito de 6.5 cm.

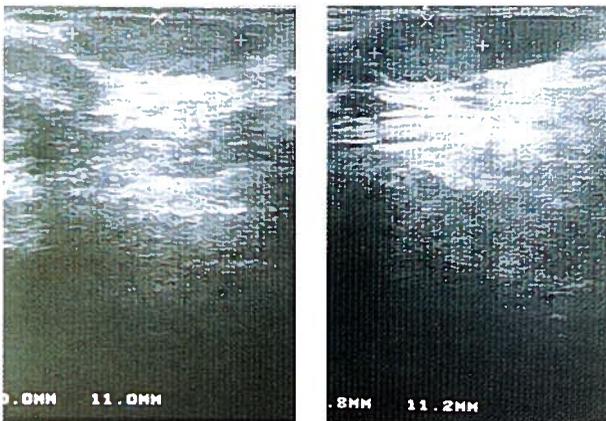


Fig. 4 - Ecografia testicular - testículos de reduzidas dimensões.

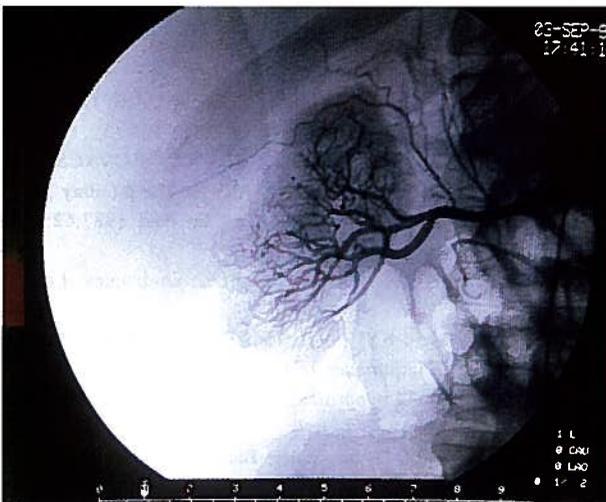


Fig. 5 - Arteriografia renal - rim direito pequeno e de contornos bosselados com lesões vasculares de nefroangiosclerose.

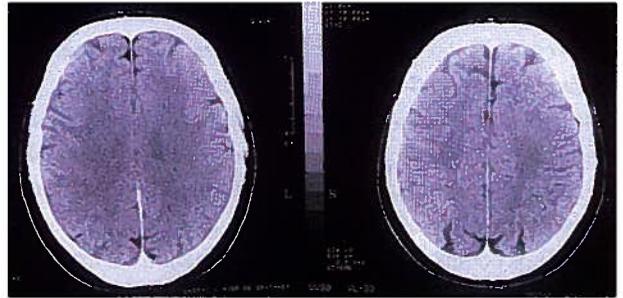


Fig. 6 - Arteriografia renal - rim esquerdo de dimensões normais e também com lesões de nefroangiosclerose.

direita, que não se confirmou com a realização de TAC abdominal.

A TAC crânio-encefálica e da sela turca mostrou a existência de atrofia cortical cerebral e cerebelosa e ausência de lesões hipofisárias (Figura 7).



Fig. 7 - TAC crânio-encefálica - aspectos compatíveis atrofia cerebral.

A valorização no seu conjunto das alterações morfológicas e funcionais identificadas neste doente, cumprindo os critérios exigidos para o diagnóstico, permitiu-nos estabelecer a existência da Síndrome de Bardet-Biedl.

Obteve-se um excelente controle tensional e uma estabilização da função renal instituindo terapêutica com 80 mg/dia de propranolol associado a dieta de restrição proteica, lipídica e salina. Iniciou-se também nesta data a administração de enantato de testosterona na dose de 250 mg/mês.

Passou a ser acompanhado em consulta externa, onde se tem mantido com a situação clínica relativamente estabilizada.

DISCUSSÃO

O caso clínico que acabamos de descrever é típico da Síndrome de Bardet-Biedl. Trata-se provavelmente de um caso esporádico uma vez que a investigação familiar, para além da história de consanguinidade dos pais, não evidenciou a presença em nenhum dos familiares directos de manifestações relacionadas com a doença.

Fomos conduzidos ao diagnóstico quando, na tentativa de encontrar a causa para uma hipertensão arterial grave num adulto jovem, procurámos estabelecer uma relação entre hipertensão arterial, insuficiência renal e retinopatia pigmentar, a dismorfia mais evidente na data de admissão. A consideração daquela hipótese levou-nos à pesquisa sistemática da semiologia característica da síndrome o que nos permitiu documentar inequivocamente todos os sinais cardinais típicos e necessários para cumprir os critérios de diagnóstico.

A retinopatia pigmentar é considerada critério *sine qua non* e conduz tal como no nosso doente, à amaurose em cerca de 90 % dos doentes até aos 30 anos^{2,3}.

O dismorfismo das extremidades encontra-se em 90 % dos casos e inclui polidactilia (60 a 70%) com envolvimento predominante dos pés em 89 % dos doentes^{1,3}. Estão também descritos casos de sindactilia e braquidactilia³.

A obesidade, sobretudo troncular é um dos achados universais¹.

Na série de Ammann¹ o atraso mental é descrito na grande maioria dos doentes. Green et al³, utilizando uma metodologia mais recente, descrevem-no unicamente em 41 % dos casos não o considerando por isso como um dos critérios fundamentais para o diagnóstico. O desenvolvimento mental do nosso doente é normal e está bem documentado pela diferenciação escolar que obteve. Curiosamente os autores acima referidos, relatam a presença constante de maneirismos inapropriados, facto que também pudemos observar neste caso.

O hipogonadismo é a principal anomalia endócrina observada na Síndrome de Bardet-Biedl encontrando-se em 83 a 85 % dos casos e parece dever-se fundamentalmente a uma insuficiência gonadal¹.

Tal como na maioria dos doentes da série de Green et al³ também o nosso apresentava valores normais de testosterona associados a elevação dos níveis de LH e FSH. O hipogenitalismo, traduzido neste caso pela reduzida dimensão dos testículos, é também um achado regular na série referida e na de Ammann¹.

O envolvimento renal é descrito em mais de 90 % dos casos⁸. Encontram-se alterações estruturais como ectasia calicial, lobulação fetal, displasia quística e redução da

espessura da cortical a par de anomalias funcionais como aminoacidúria, perda de capacidade de concentração da urina e insuficiência renal⁵. No estudo de O' Dea-D et al⁹, que envolveu o seguimento de 38 doentes com a Síndrome de Bardet-Biedl ao longo de um período de sete anos, verificou-se o aparecimento de insuficiência renal em nove doentes (25%) dos quais seis vieram a falecer, constituindo 75 % do total de falecidos. Os meios auxiliares de diagnóstico utilizados no estudo do nosso doente permitiram-nos documentar a existência de insuficiência renal e evidenciar uma importante anomalia estrutural do rim direito. Não foi possível estabelecer com precisão a causa da insuficiência renal embora se admita que possa estar relacionada com alterações estruturais do parênquima, associadas a lesões de esclerose vascular como tem sido descrito^{8,9}. A natureza da alteração estrutural observada no rim direito é também difícil de precisar, admitindo-se que no contexto da síndrome em discussão, possa corresponder com maior probabilidade a um rim hipoplásico.

Finalizamos chamando atenção para duas singularidades observadas neste doente. A coexistência de litíase vesicular, que não se encontra descrita na literatura consultada e a presença de atrofia cerebral e cerebelosa de que apenas encontramos um caso e unicamente limitada ao cerebello¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. AMMANN F: Investigations cliniques et génétiques sur le syndrome de Bardet-Biedl en Suisse. J Genet Hum 1970;18 (Suppl):1-310
2. SCHACHAT AP, MAUMENEE IH: Bardet-Biedl syndrome and related disorders. Arch Ophthalmol 1982;100:285-8
3. GREEN JS, PARFREY PS, HARNETT JD et al: The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. N Engl J Med 1989;321:1002-9
4. HARNETT JD, GREEN JS, CRAMER BC et al.: The spectrum of renal disease in Laurence -Moon-Biedl syndrome. N Engl J Med 1988;319:615-8
5. LOFTEROD B, RIISE R, SKUSETH T, STORHAUG: Laurence -Moon-Bardet-Biedl syndrome. Nord-Med 1990; 105 (5): 146-8.
6. WHITAKER MD, SCHEITHAUER BW, KOVACS KT, RANDALL RV, CAMPBELL RJ, OKAZARI H: The pituitary gland in the Laurence-Moon syndrome. Mayo Clin Proc 1987;62:216-222
7. LAURENCE-MOON, BARDET-BIEDL: síndromes. Lancet 1988;2:1178
8. O' DEA D, PARFREY PS, HARNETT JD, HEFFERTON D, CRAMER BC: The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. Am J Kidney Dis 1996;27(6): 776-783
9. KOWAL P, SIKORA G: Incomplete Bardet-Biedl syndrome associated with cerebellar ataxia (abstract). Neurologia Neurochirurgia Pol 1989; 23(2):145-88