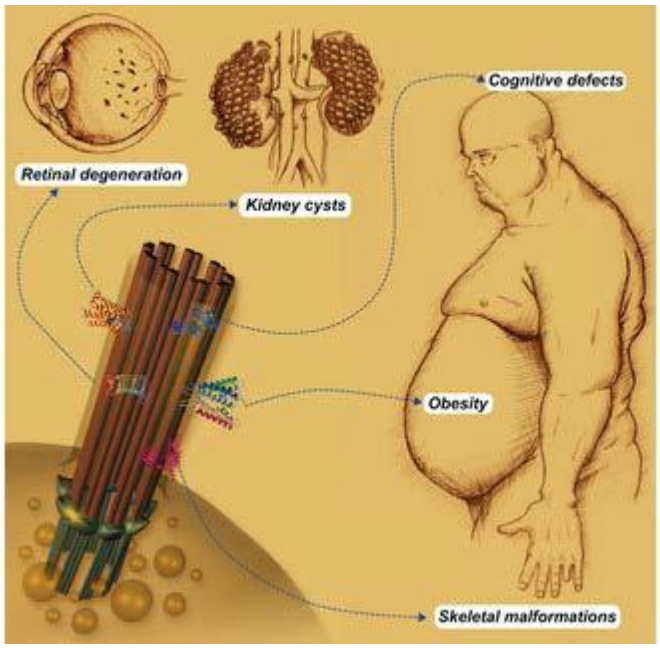
Samenvatting Bardet Biedl syndroom

Inleiding

Het Bardet-Biedl syndroom (BBS) is een erfelijke aandoening waarbij de trilharen zijn aangedaan. Hierdoor kunnen problemen in verschillende organen, waaronder het netvlies, de nieren en de hersenen ontstaan. De meest voorkomende problemen bij het Bardet-Biedl syndroom zijn retinale dystrofie, polydactylie, obesitas, een verstandelijke beperking, hypogonadisme en nieraandoeningen

Het syndroom is voor het eerst beschreven in 1920 door dr. Bardet en dr. Biedl.



Figuur 1. Klinische manifestaties bij BBS

Incidentie

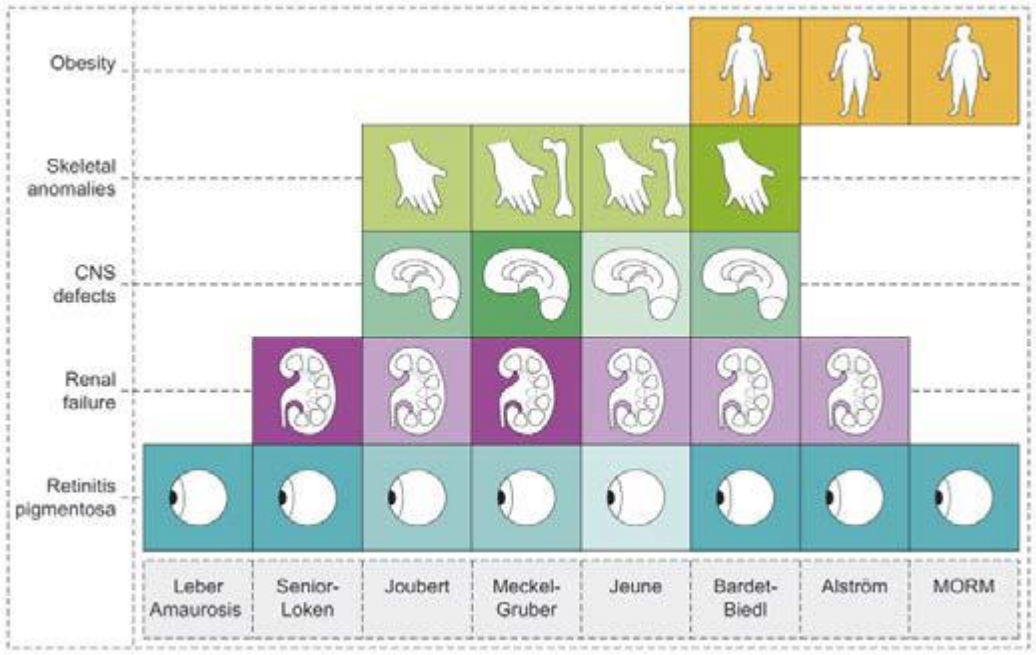
De incidentie van het Bardet-Biedl syndroom in Noord Amerika en Europa ligt tussen 1 op 140.000 en 1 op 160.000. In sommigen streken en bevolkingsgroepen ligt de incidentie echter beduidend hoger. In Newfoundland (Canada) wordt een incidentie gezien van 1 op 17.500. In Koeweit is de incidentie nog hoger, namelijk 1 op 13.500. Mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan. In Nederland worden per jaar 1 tot 2 kinderen geboren met het Bardet-Biedl syndroom (*www.erfelijkheid.nl*; *Forsythe et al 2018*).

Etiologie

Het Bardet-Biedl syndroom behoort tot de groep van de ciliopathiën en wordt veroorzaakt door defecten in de functie en de bouw van het primaire cilium. Aangezien cilia zich op veel verschillende celtypes bevinden, kan dysfunctie van cilia voor verschillenden problemen in verschillenden organen zorgen. De belangrijkste aangedane organen zijn de nieren, het netvlies en de hersenen. Daarnaast wordt er gedacht dat de polydactylie onstaat door de belangrijke rol van de BBS genen en het cillium in het zogenoemde “SHH”-pathway (*Tayeh et al. 2008*)

Reetinder Dhaliwal, AVG i.o.
Darya Oostwoud-Sibiryak, AVG i.o.
Gemaakt in het kader van de opleiding tot AVG

Er zijn verschillende ciliopathiën bekend. Deze beelden hebben een grote overlap in klinische verschijnselen (zie figuur 2)4. Differentiaal diagnostisch zou je ook aan deze aandoeningen moeten denken als het Bardet-Biedl syndroom vermoed word. Er is veel discussie geweest of bij Laurence-Moon syndroom en het Bardet-Biedl syndroom het om zelfde beeld gaat (*Cassidy and Allanson, 2005; Forsythe et al. 2018*). Het belangrijkste verschil is de afwezigheid van polydactylie en aanwezigheid van spastische paraplegie bij het Laurence-Moon syndroom. De laatste jaren is echter gebleken dat afwezigheid van polydactylie en aanwezigheid van neurologische problemen ook frequent voorkomt bij mensen met het Bardet-Biedl syndroom. Daarnaast blijken mutaties in Bardet-Biedl gerelateerde genen te kunnen zorgen voor zowel een fenotype wat past bij het 'Laurence-Moon syndroom' als bij het 'Bardet-Biedl syndroom'. Deze verschillende uitingen blijken ook binnen een familie voor te komen. Hierbij hebben mensen dus de zelfde mutaties maar een andere uiting. (*Lorda-Sanchez et al, 2001*). Daarom word er op dit moment vaak gedacht dat het hier gaat om een aandoening binnen het zelfde spectrum. Er wordt meestal gesproken van het Bardet-Biedl syndroom *(Forsythe et al. 2018*). Er blijft echter discussie bestaan over het onderscheid tussen deze beelden (zie bijvoorbeeld https://rarediseases.org/rare-diseases/laurence-moon-syndrome/).



Figuur 2: klinische kenmerken diverse ciliopathieen
Bron:*Mockel et al. Prog Retin Eye Res, 2011*

Reetinder Dhaliwal, AVG i.o.
Darya Oostwoud-Sibiryak, AVG i.o.
Gemaakt in het kader van de opleiding tot AVG

Genetica

Het Bardet Biedl syndroom is een autosomaal recessieve aandoening. Bij deze vorm van overerving heeft iemand alleen het syndroom als hij of zij in *beide* kopieën van een gen een afwijking heeft. Iemand die maar in één kopie van het gen een afwijking heeft is drager. Dragers hebben geen verschijnselen van de aandoening.

Er zijn enkele casussen beschreven die doen vermoeden dat er bij BBS ook sprake zou kunnen zijn van multi-allelische overerving, waarbij er minstens 3 pathogene varianten in BBS genen nodig zijn om de aandoening te ontwikkelen *Moore et al, 2005; Beales et al, 1999)*. Hier is echter nog onvoldoende bewijs voor (*Abu-Safieh et al (2012) Katsanis et al. (2001)).*

Er zijn tot nu toe 21 BBS genen (BBS1– BBS21) geïdentificeerd. Bij 80% van de mensen met BBS worden mutaties in 1 van deze genen gevonden (Zie Tabel 1, 21 BBS typen en BBS genen). Mutaties in BBS1 en BBS10 komen het meeste voor in Noord-Europa en Noord-America, namelijk in respectievelijk 51% en 20% van de mensen met het Bardet-Biedl syndroom (*Forsythe et al, 2018*). Als er geen mutaties worden gevonden, kan aan de hand van de kenmerken die iemand heeft soms toch de diagnose BBS worden gesteld.

Verder valt op te merken dat sommige genen die het Bardet Biedl syndroom veroorzaken ook andere aandoeningen kunnen veroorzaken zoals bijvoorbeeld het McKusick-Kaufman syndroom (BBS6), Meckel-Gruber syndroom (BBS2, BBS4 en BBS6) en het syndroom van Joubert (CEP290) Dit wordt ook wel Pleiotropie genoemd. Het blijft dus belangrijk om goed te kijken naar de specifieke genetisch verandering die is gevonden en de symptomen van het kind. (*Forsythe et al , 2015*)

BBS type	Gene name
BBS1	*BBS1*
BBS2	*BBS2*
BBS3	*ARL6*
BBS4	*BBS4*
BBS5	*BBS5*
BBS6	*MKKS*
BBS7	*BBS7*
BBS8	*TTC8*
BBS9	*BBS9*
BBS10	*BBS10*
BBS11	*TRIM32*
BBS12	*BBS12*
BBS13	*MKS1*
BBS14	*CEP290*
BBS15	*WDPCP*
BBS16	*SDCCA8*
BBS17	*LZTFL1*
BBS18	*BBIP1*
BBS19	*IFT27*
BBS20	*IFT172*
BBS21	*C8orf37*

Table 1 . Forsythe et al 2018 BBS genen

Reetinder Dhaliwal, AVG i.o.
Darya Oostwoud-Sibiryak, AVG i.o.
Gemaakt in het kader van de opleiding tot AVG

Genotype-fenotype

Over het algemeen kan er niet gesproken worden over een duidelijke genotype-fenotype correlatie, maar uit studies komt naar voren dat:

- Gen mutatie BBS1: mildere retinopathie geeft en er zijn minder vaak nier- en endocriene afwijkingen
- Gen mutatie BBS2/BBS4: hierbij is vaker myopie beschreven
- Gen mutatie BBS10: hierbij komt obesitas en diabetes vaker voor (*Genereview: Bardet-Biedl Syndrome, 2015; Forsyth E. 2018; Suspitsin en Imyanitov, 2016*).

Diagnostiek

De diagnose Bardet-Biedl wordt gesteld op basis van de klinische kenmerken. De kenmerken worden ingedeeld primaire en secundaire kenmerken. De diagnose Bardet-Biedl syndroom wordt gesteld wanneer er 4 primaire kenmerken of 3 primaire en 2 secundaire kenmerken aanwezig zijn (zie tabel 1).

Primaire kenmerken	**Secundaire kenmerken**
Retinopathie (93%)	Ontwikkelingsachterstand
Obesitas (72-92%)	Spraak/Taalontwikkelingsstoornis
Verstandelijke beperking (61%)	Strabismus, cataract, astigmatisme
Polydactylie (63-81%)	Brachydactylie, syndactylie
Hypogonadisme (59-98%)	Ataxie, slechte coördinatie, slechte balans
Nierafwijkingen/nierfalen (53%)	Milde spasticiteit
	Congenitale hartafwijkingen
	Diabetes mellitus
	Gebitsafwijkingen
	Brachydactylie/syndactylie
	Anosmia/hyposmia
	Leverfibrose
	Hypertensie
	Bronchiale astma
	Otitis
	Rhinitis

Tabel 1 Klinische kenmerken: de diagnose BBS wordt gesteld bij aanwezigheid van vier primaire kenmerken of drie primaire met twee secundaire kenmerken.

Reetinder Dhaliwal, AVG i.o.
Darya Oostwoud-Sibiryak, AVG i.o.
Gemaakt in het kader van de opleiding tot AVG

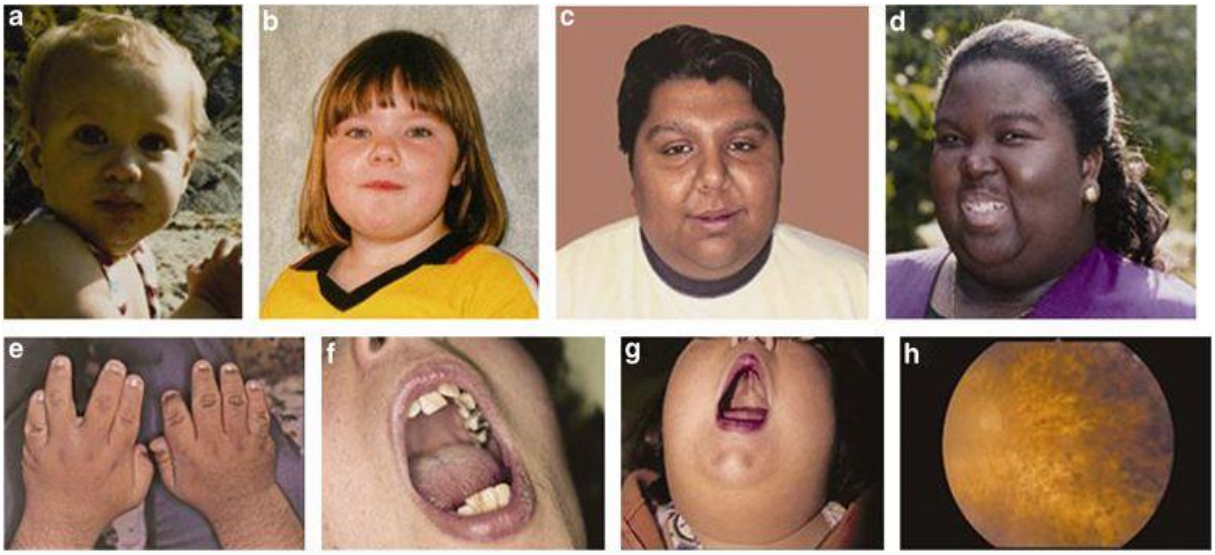


Fig 2. Uiterlijke kenmerken (Forsythe et al 2018) (a–d) Typische uiterlijkkenmerken, zijn vaak subtiel aanwezig. Typische *uiterlijkkenmerken zijn diepliggende ogen, hypertelorisme, downslanting oogleden, vlakke neusbrug, lang en glad filtrum, dunne bovenlip, retrognatia, anteversie nares, prominent voorhoofd, premature frontal balding, moon face (e) Brachydactylie. (f) Dental crowding. (g) hoog liggend palatum. (h) kegeltjes-staafjesdystrofie.*

Antenataal zou er ook aandacht moeten zijn voor:

- Postaxiale polydactylie en renale cysten.
- Polydactylie werd gemist in 55% van de gevallen bij prenatale echoscopie (*Mary L., et al. 2018*).
- Hydrometrocolpos bij echoscopie (*Mallmann M.R. et al, 2019*)
- Prenatale counseling (met name van belang bij prenataal progressief beeld van niercysten)

Wanneer een klinische diagnose Bardet-Biedl syndroom is gesteld, kan er vervolgens genetisch onderzoek in de vorm van een WES-panel worden in gezet om de diagnose te bevestigen.
Voorheen werd de diagnostiek postnataal vaak pas gesteld wanneer er kegeldystrofie werd vastgesteld bij een kind. (Mary et al. 2018)

Tegenwoordig word de diagnose ook steeds vaker gesteld op basis van genetisch onderzoek. Kinderen voldoen, zeker in eerste instantie, lang niet altijd aan alle criteria maar er kan op zo'n moment wel breed genetisch onderzoek worden ingezet als ouders dat willen. Denk bijvoorbeeld aan een kind dat geboren wordt met polydactylie.
Wanneer er met behulp van genetisch onderzoek bewezen kan worden dat er op 2 kopieën van een BBS-gerelateerd gen een pathogene mutatie aanwezig is , kan deze diagnose ook worden gesteld zonder dat een kind voldoet aan de klinische criteria.

Reetinder Dhaliwal, AVG i.o.
Darya Oostwoud-Sibiryak, AVG i.o.
Gemaakt in het kader van de opleiding tot AVG

Te verwachten leerproblemen en psychische problemen
Ontwikkelingsachterstand is veel voorkomend bij patiënten met Bardet-Biedl, maar hoeft niet aanwezig te zijn. In 60 % van gevallen zijn er problemen in de spraak, waarbij de spraak hoog-nasaal van toon is. In veel gevallen begint de spraak pas rond 4 jaar goed op gang te komen. Het gedrag is vaak wat labiel, waarbij er sprake kan zijn van uitbarstingen van frustratie. Psychische problematiek zoals autisme, angst en psychosen komen voor (*Barnett et al, 2002; Kerr E.N. et al, 2016*).

Te verwachten gezondheidsproblemen

Retinopathie
Een van de belangrijkste kenmerken van het Bardet-Biedl syndroom is de retinopathie. Dit zal doorgaans in eerste instantie leiden tot nachtblindheid, visusstoornissen bij fel licht en lichtschuwheid, door dystrofie van de staafjes in het netvlies. Hierna ontstaat uitval van het perifere gezichtsveld (kokervisie). Klachten ontstaan meestal rond het 4-9e levensjaar. Uiteindelijk kan een patiënt met het Bardet-Biedl syndroom rond zijn 30-40e levensjaar blind worden, nadat er ook dystrofie van de kegeltjes in het netvlies is opgetreden. Andere oogheelkundige complicaties die kunnen ontstaan zijn: cataract, strabisme, glaucoom, nystagmus tgv visusvermindering, abnormale oogbewegingen en microphtalmie (*Ali M. et al, 2017*).

Uit onderzoeken in muis modellen komt naar voren er sprake kan zijn van mislocalisatie van rhodopsin op de staven en misvorming van de buitenkant van staven bij BBS mutaties. Daardoor treedt er uiteindelijk apoptose van fotoreceptoren op, wat vervolgens retinale degeneratie tot stand brengt (*Fig.3; Weihbrecht K et al 2011*).

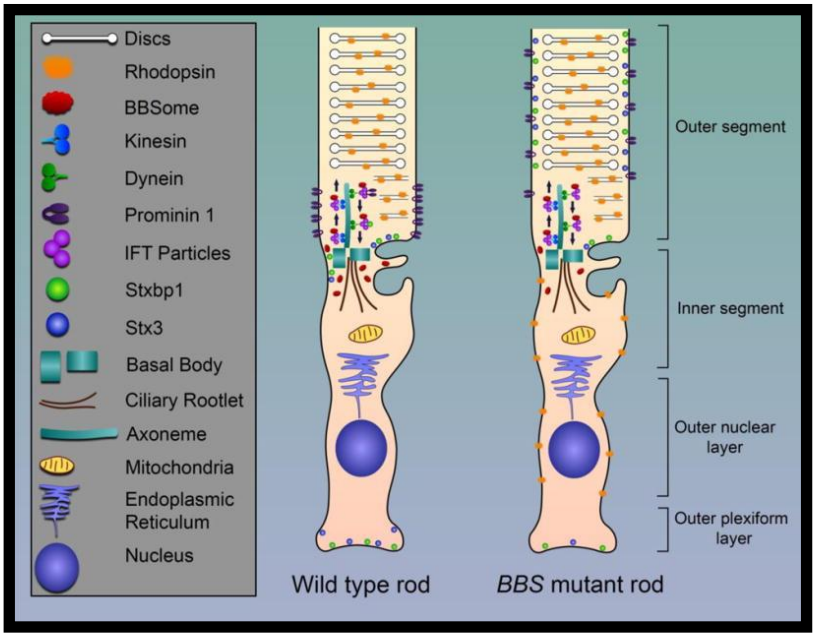


Fig 3 : Systematisch weergave van Wilde type en BBS mutant staaf (Bron: Weihbrecht K et al 2011)

Reetinder Dhaliwal, AVG i.o.
Darya Oostwoud-Sibiryak, AVG i.o.
Gemaakt in het kader van de opleiding tot AVG

Obesitas
Morbide obesitas komt voor bij 72-96% van de patiënten met het Bardet-Biedl syndroom. Er is sprake van een kenmerkende vetverdeling op romp en het proximale deel van de ledematen. Het overgewicht kan leiden tot DM type II, een verhoogde bloeddruk (daar spelen de afwijkingen van de nieren ook een rol bij), verstoringen in het lipidenspectrum en uiteindelijk tot hart- en vaatziekten(Khan O. et al, 2019). Als gevolg van obesitas kan er leversteatose ontstaan en ook obstructief slaapapneu kan voorkomen (*Yeung J. et al 2017*).
Mogelijke mechanismen van obesitas zijn verstoorde signaaloverdracht via membraanreceptoren in hypothalumus en als gevolg daarvan verstoorde verzadigingsgevoel, mogelijk is er insulinereceptor functie is afwijkend bij BBS en door verstoorde expressie van de receptoren in vetweefsel defect in adipogense (*Guo en Rahmouni, 2011; de Vries en van Haelst, 2014; Novas R. et al, 2015*).

Nierafwijkingen
Er worden zowel structurele nierafwijkingen beschreven als functionele nierafwijkingen. Er kan polydipsia en polyurie ontstaan door verminderde concentratiecapaciteit van de nieren tgv een verminderde gevoeligheid voor vasopressine. Er ontstaan bij 75-95% van patiënten cysten in de nieren. De nierafwijkingen kunnen leiden tot hypertensie. Andere functieafwijkingen die voorkomen zijn proteïnurie als gevolg van glomerulosclerose en proteïnurie als gevolg van DMII en hypertensie(*Zacchia et al 2017; Zacchia et al 2017*). In 15-55% ontstaat er chronisch nierfalen en is dialyse of niertransplantatie nodig. De nierafwijkingen zijn de belangrijkste oorzaak van voortijdig overlijden.

Hypogonadisme / genitale afwijkingen
Bij mannen is een verlate pubertijd of hypogenitalisme regelmatig zichtbaar, waarbij mannen met Bardet-Biedl doorgaans niet vruchtbaar zijn. Hypogonadisme is mogelijk reversibel, er is een casus beschreven waarin hormoon substitutie in de periode van puberteit tot herstel van secundaire kenmerken leed en herstel van spermatogenese (*Desai A. et al, 2009*).
Hypogonadisme kan zich bij vrouwen met Bardet-Biedl uiten in een grote variatie aan genitale malformaties, leidend tot een verlaagde fertiliteit. Bij de geboorte komen voor vaginale atresie (hydrometrocolpos) en hypoplasie van de uterus en tubae falopii. Hormonale afwijkingen zijn uitstel menarche of onregelmatig menstruatie en polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS).
Daarnaast is er ook een casereports beschreven waarbij een ovariale teratoom voorkwam en een vrouw met BBS die bekend was met PCOS en vervolgens endometrium adenocarcinoom kreeg. (*Sharma D. et al, 2015; Grechukhina O. et al, 2018; Tica I. et al, 2016*).

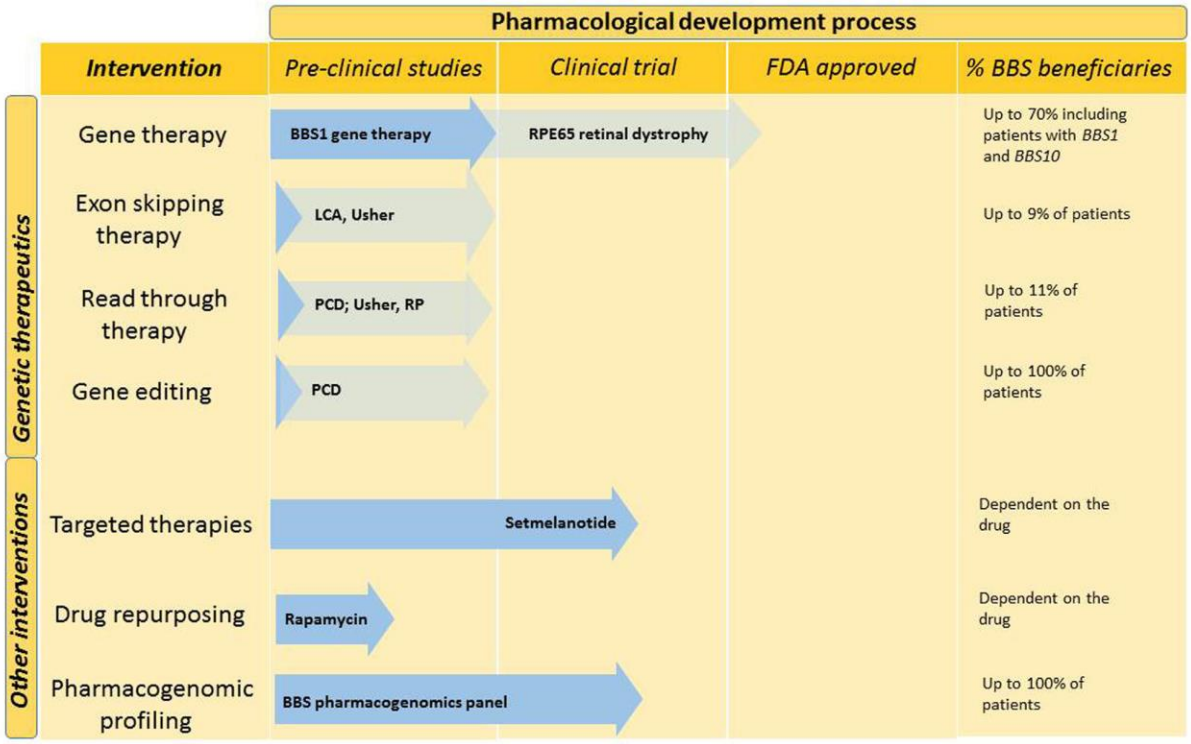
Leverafwijkingen
Leverfibrose kan ontstaan tgv leververvetting bij de morbide obesitas. Ook worden congenitale leverafwijkingen beschreven. Deze ontstaan mogelijk door de onvoldoende werking van de cilia (*Gunay-Aygun M. 2009).*

KNO afwijkingen:
Gehoorverlies komt bij 12% van de mensen met BBS syndroom voor. Vaak gaat het om conductief gehoorverlies bij kinderen en sensorisch gehoorverlies bij volwassenen (Singh et al 2017). Ook kan hyposmie of anosmie bij ongeveer 60% van de mensen met BBS syndroom voorkomen. Er zijn casereports beschreven met bifid epiglotis en laryngeale webbing wat uiteindelijk dysfonie, dysfagie, respiratoire infecties en mogelijk dyspnoe kan veroorzaken (*Poulin et al 2019*).

Reetinder Dhaliwal, AVG i.o.
Darya Oostwoud-Sibiryak, AVG i.o.
Gemaakt in het kader van de opleiding tot AVG

Management en behandeling symptomen:
BBS wordt momenteel symptomatisch behandeld. Waarbij het o.a. om de regulatie van diabetes, hypertensie en metabole syndroom gaat. Hiermee probeert men verdere orgaanschade, in het bijzonder schade aan de nieren en ogen te beperken. Gewichtsregulatie blijft een uitdaging en in sommige gevallen wordt ook bariatrische chirurgie overwogen (*Forsythe et al 2018*). In de meerderheid van de gevallen is dieetaanpassing veilig en effectief, de uitkomsten van bariatrische chirurgie zijn uiteraard afhankelijk van het gedrag post-operatief en in de omschreven casussen zijn positief bij BBS(*Forsythe et al 2018; Boscolo M. et al, 2017; Daskalakis M. et al, 2010*).

<u>Behandelmogelijkheden in opkomst:</u>
Voor obesitas is er een studie gaande waarbij MC4R agonist setmelanotide wordt onderzocht bij mensen met BBS syndroom (*Robert M Haws et al, 2017*).
Er zijn verschillende behandelingen zoals gentherapie, targetdrugtherapie in opkomst voor BBS en de meeste zijn nog in studieverband of alleen nog in een murine model succesvol gebleken (zie fig.4)



Fig

Figuur 4: Toekomstig behandelmogelijkheden bij BBS (Bron Forsythe et al 2018)

Reetinder Dhaliwal, AVG i.o.
Darya Oostwoud-Sibiryak, AVG i.o.
Gemaakt in het kader van de opleiding tot AVG

Healthwatch (aanvullingen op bestaande advies op basis van nieuwe literatuur overzicht):

0-4 jaar	*4-20 jaar*	*> 20 jaar*
•Bewegingsapparaat/ontwikkeling van de motoriek •Visus •Cognitieve ontwikkeling, taal en spraak ontwikkeling •Gewicht en lengte •Nierfunctie, leverfunctie, endocriene functie •Cardiaal •Urogenitaal •Gebitontwikkeling + Door de KNO: naast het onderzoek van gehoor en reuk, aandacht voor mogelijke malformaties	•Bewegingsapparaat/ontwikkeling van de motoriek •Visus •Cognitieve ontwikkeling, taal en spraak ontwikkeling •Gewicht en lengte •Nierfunctie, leverfunctie, endocriene functie •Cardiaal •Urogenitaal •Gebitontwikkeling + Door de KA of AVG: Aandacht voor psyche en gedrags problemen.	•Visus •Gewicht •Psichisch welbevinden •Nierfunctie •Leverfunctie •Endocriene functie •Gebit ‘ + Door de AVG: •Cardiaal: ECG en aandacht voor verhoogde kans op infarct myocard •Aandacht voor slaapproblemen, laagdrempelig onderzoek •Aandacht voor gynaecologische afwijkingen •Aandacht voor neurologische afwijkingen •Leverfunctie: ECHO bij obesitas

Reetinder Dhaliwal, AVG i.o.
Darya Oostwoud-Sibiryak, AVG i.o.
Gemaakt in het kader van de opleiding tot AVG

Literatuur

1. *Abu-Safieh L, Al-Anazi S, Al-Abdi L, Hashem M, Alkuraya H, Alamr M, Sirelkhatim MO, Al-Hassnan Z, Alkuraya B, Mohamed JY, Al-Salem A, Alrashed M, Faqeih E, Softah A, Al-Hashem A, Wali S, Rahbeeni Z, Alsayed M, Khan AO, Al-Gazali L, Taschner PE, Al-Hazzaa S, Alkuraya FS. Eur J Hum Genet. 2012. In search of triallelism in Bardet-Biedl syndrome.*
2. *Ali MU, Rahman MSU, Cao J, Yuan PX. 3 Biotech. 2017. Cilia and Obesity. Genetic characterization and disease mechanism of retinitis pigmentosa; current scenario.*
3. *Andreasson et al: Intrafamilial Variation of the fenotype in BBS : British Journal of Ophtalmology 1997: 378-385. Journal of Clinical Investigation 2009 march, vol 119, nr 3*
4. *Barnett et al, Behavioural Fenotype of BBS , Journal Med genetics 2002: 1-4.*
5. *Beales et al: BBS beyond the cilium. Pediatr Nephrol. 2007 22: 926-936*
6. *Beales et al: New criteria for improved diagnosis of BBS : Journal of medical genetics 1999: 36: 437-446*
7. *Boscolo M, Féry F, Cnop M. J Endocr Soc. 2017 Beneficial Outcomes of Sleeve Gastrectomy in a Morbidly Obese Patient With Bardet-Biedl Syndrome.*
8. *Castro-Sánchez S, Álvarez-Satta M, Cortón M, Guillén E, Ayuso C, Valverde D. J Med Genet. 2015. Exploring genotype-phenotype relationships in Bardet-Biedl syndrome families..*
9. *Daskalakis M, Till H, Kiess W, Weiner RA. Obes Surg. (2010) Roux-en-Y gastric bypass in an adolescent patient with Bardet-Biedl syndrome, a monogenic obesity disorder.*
10. *Desai A1, Jha O, Iyer V, Dada R, Kumar R, Tandon N. Fertil Steril. 2009.Reversible hypogonadism in Bardet-Biedl syndrome.*
11. *Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Front Pediatr. 2018. Managing Bardet-Biedl Syndrome-Now and in the Future.*
12. *Forsythe et al.: Bardet-Biedl syndrome, European Journal of Human Genetics (2013) 21: 8-12.*
13. *Grechukhina O., Gressel G.M., Munday W., Wong S., Santin A., Vash-Margita A. Case Rep Obstet Gynecol. 2018.Endometrial Carcinoma in a 26-Year-Old Patient with Bardet-Biedl Syndrome.*
14. *Guo D.F., Rahmouni K.Trends Endocrinol. Metab. 2011.Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome.*
15. *Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, Eichers ER, Lewis RA, Hoskins BE, Scambler PJ, Davidson WS, Beales PL, Lupski JR. Science. 2001.Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder.*
16. *Kerr EN, Bhan A, Héon E. Clin Genet. 2016. Exploration of the cognitive, adaptive and behavioral functioning of patients affected with Bardet-Biedl syndrome.*
17. *Khan OA1, Majeed R1, Saad M1, Khan A1, Ghassan A2. BMJ Case report. 2019. Acute myocardial infarction and haemodynamic stroke in a young patient with Bardet-Biedl syndrome.*
18. *Khan SA et al: Genetics of human Bardet-Biedl syndrome, an updates. Clin Genet., 2016.*
19. *König JC, Titieni A, Konrad M; NEOCYST Consortium. Front Pediatr. 2018 Network for Early Onset Cystic Kidney Diseases-A Comprehensive Multidisciplinary Approach to Hereditary Cystic Kidney Diseases in Childhood.*
20. *Lorda-Sanchez et al: Does BBS have a characteristic Face? Journal of Medical genetics 2001: 38: 1-2.*
21. *Mallmann MR, Reutter H, Mack-Detlefsen B, Gottschalk I, Geipel A, Berg C, Boemers TM, Gembruch U. Fetal Diagn Ther. 2019. Prenatal Diagnosis of Hydro(metro)colpos: A Series of 20 Cases.*

Reetinder Dhaliwal, AVG i.o.
Darya Oostwoud-Sibiryak, AVG i.o.
Gemaakt in het kader van de opleiding tot AVG

22. *Moore et al:Clinical and Genetic epidemiology of BBS in New Foundland: American Journal of Medical Genetics 2005: 352-360*
23. *Novas R, Cardenas-Rodriguez M, Irigoín F, Badano JL. FEBS Lett. 2015. Bardet-Biedl syndrome: Is it only cilia dysfunction?*
24. *Poulin MA, Laframboise R, Blouin MJ.Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019. Association of bifid epiglottis and laryngeal web with Bardet-Biedl syndrome: A case report.*
25. *Robert M Haws et al., Marshfield Clinic Research Institute, 2017 (poster presentation). Obesity and Hyperphagia Therapy in Bardet-Biedl Syndrome With a Melanocortin-4 Receptor Agonist.*
26. *Sharma D, Murki S, Pratap OT, Irfan G, Kolar G. Clin Med Insights Pediatr. 2015. A case of hydrometrocolpos and polydactyly.*
27. *Singh MK, Shrinkhal, Pradhan S, Chakraborty P. J Clin Diagn Res. 2017. Bardet Biedl Syndrome - A Report of Two Cases with Otolaryngologic Symptoms.*
28. *Slavotinek and Beales :Clinical utility card for BBS ; European Journal of Human Genetics 2011*
29. *Tica I, Tica OS, Nicoară AD, Tica VI, Tica AA. Rom J Morphol Embryol. 2016. Ovarian teratomas in a patient with Bardet-Biedl syndrome, a rare association.*
30. *Viswanathan VK, Kanna RM, Shetty AP, Rajasekaran Indian J Orthop. 2017. Acute flaccid paraparesis (cauda equina syndrome) in a patient with Bardet-Biedl syndrome.*
31. *Website : www.erfelijkheid.nl info voor (para) medici BBS.*
32. *Website:* www.bardetbiedlsyndroom.nl*.*
33. *Weihbrecht K. et al. Med Res Arch. 2017. Keeping an Eye on Bardet-Biedl Syndrome: A Comprehensive Review of the Role of Bardet-Biedl Syndrome Genes in the Eye., 2011.*
34. *Yeung JC, Katwa UA, Lee GS. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017.Sleep disordered breathing in Bardet-Biedl Syndrome.*
35. *Zacchia M, Capolongo G, Trepiccione F, Marion V. Kidney Blood Press Res. 2017. Impact of Local and Systemic Factors on Kidney Dysfunction in Bardet-Biedl Syndrome.*
36. *Zacchia M, Di Iorio V, Trepiccione F, Caterino M, Capasso G. Kidney Dis (Basel). 2017. The Kidney in Bardet-Biedl Syndrome: Possible Pathogenesis of Urine Concentrating Defect.*
37. *Mary L., et al. 2018. Bardet-Biedl syndrome: Antenatal presentation of forty-five fetuses with biallelic pathogenic variants in known Bardet-Biedl syndrome genes.*
38. *Tamar I. de Vries and Mieke M. van Haelst. 2014. Ciliary disturbances in syndromal and non-syndromal obesity.*
39. *Gunay-Aygun M. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2009. Liver and kidney disease in ciliopathies.*
40. *Suspitsin EN, Imyanitov EN. Mol Syndromol. 2016. Bardet-Biedl Syndrome.*

Reetinder Dhaliwal, AVG i.o.
Darya Oostwoud-Sibiryak, AVG i.o.
Gemaakt in het kader van de opleiding tot AVG