

SÍNDROME DE JOUBERT. REPORTE DE UN CASO

JOUBERT SYNDROME. A CASE REPORT

SÍNDROME DE JOUBERT. RELATO DE CASO

MARYLIN AMAYA E.¹, VALERIA ARÉVALO M.¹, MAYRA ORTEGA O.¹, ADRIÁN RUIZ F.¹, MARÍA VÉLEZ Z.¹

¹ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

El síndrome de Joubert es una ciliopatía que se hereda en forma autosómica recesiva, estimaciones de la prevalencia oscilan entre 1/80.000 y 1/100.000 nacidos vivos. La enfermedad se presenta clínicamente con hipotonía de las extremidades, deterioro cognitivo, ataxia, taquipnea episódica, movimientos anormales del ojo, y agenesia del vermis cerebeloso. Esta última característica, junto mencionados, dan el diagnóstico para el síndrome de Joubert. Actualmente no se cuenta con un tratamiento curativo. Tiene un alto riesgo de recurrencia del 25% por lo cual se emplean métodos de detección prenatal en parejas que han tenido antecedentes de hijos con la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Joubert, deterioro cognitivo, agenesia del vermis cerebeloso, herencia autosómico-recesiva, ciliopatía

ABSTRACT

Joubert's syndrome is an autosomal recessive inherited ciliopathy. Prevalence estimates range between 1/80,000 and 1/100,000 live births. The disease presents clinically with extremities hypotonia, cognitive impairment, ataxia, episodic tachypnea, abnormal eye movements, and agenesis of the cerebellar vermis. This last characteristic, together mentioned, gives the diagnosis for Joubert's syndrome. Currently, there is no curative treatment. It has a high risk of recurrence of 25%, which is why prenatal detection methods were used in couples who have had a history of children with the disease.

KEYWORDS: Joubert syndrome, cognitive impairment, agenesis of the cerebellar vermis, auto.somal-recessive inheritance, ciliopathy.

RESUMO

A síndrome de Joubert é uma ciliopatia hereditária autossômica recessiva; as estimativas de prevalência variam de 1/80.000 a 1/100.000 nascidos vivos. A doença se apresenta clinicamente com hipotonia das extremidades, comprometimento cognitivo, ataxia, taquipnéia episódica, movimentos oculares anormais e agenesia do vermis cerebelar. Esta última característica, mencionada em conjunto, dá o diagnóstico de síndrome de Joubert. Atualmente não há tratamento curativo. Possui alto risco de recorrência de 25%, razão pela qual métodos de detecção pré-natal são usados em casais com história de filhos com a doença.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome de Joubert, deficiência cognitiva, agenesia do vermis cerebelar, herança autosômica recesiva, ciliopatia..

INTRODUCCIÓN

El Dr. Marie Joubert y sus colegas describieron en 1969 por primera vez cuatro hermanos con deterioro cognitivo, ataxia, taquipnea episódica, movimientos anormales del ojo, y agenesia del vermis cerebeloso en una gran familia francocanadiense con consanguinidad al remontar 11 generaciones a un ancestro común, en base a esto y muchos informes posteriores, la herencia autosómico-recesiva se ha deducido para el síndrome de Joubert.¹ El síndrome de Joubert es una ciliopatía las cuales son un grupo recién definido de trastornos caracterizados por defectos en la estructura o función del cilio primario celular, el cual cumple un papel importante en la mediación de una serie de eventos de señalización extracelulares como: morfógeno, mitógeno, homeostático y señales de polaridad.²

La mayoría de los casos de síndrome de Joubert son esporádicos; sin embargo, en algunas familias parece ser heredado a través de un gen recesivo. El gen específico se encuentra en el cromosoma 6q23.2-q23.33. Las estimaciones de la prevalencia oscilan entre 1/80.000 y 1/100.000 nacidos vivos, aunque estas cifras pueden representar una subestimación.⁴

Este puede ser reconocido clínicamente en la infancia por las características de hipotonía, nistagmo, apraxia oculomotora, retraso del desarrollo, el deterioro intelectual y por episodios de apnea e hiperpnea que suelen ser notables en los primeros meses de vida.⁵ Los dismorfismos faciales están a menudo presentes, entre ellos: la frente prominente, ptosis, cejas arqueadas, eversión inferior del labio de la boca en forma de trapecio y protrusión de la lengua; sin embargo, estos no ayudan al diagnóstico.^{2,6}

El rasgo distintivo para el diagnóstico por imágenes es una malformación del cerebro medio y posterior conocido como “el signo del diente molar”; esta característica observada en una resonancia

magnética refleja pedúnculos superiores del cerebelo engrosados y orientados horizontalmente, hipoplasia del vermis cerebeloso y una profunda fosa interpeduncular; la presencia de este signo a más de los hallazgos clínicos antes mencionados, dan el diagnóstico para el síndrome de Joubert.^{1,7,8} Debido a su alto riesgo de recurrencia del 25%, se recomienda una evaluación prenatal detallada del cuarto ventrículo.⁹ El pronóstico depende en gran medida de la afectación de los órganos, en particular, la retina, el hígado y el riñón; actualmente no existen tratamientos curativos.¹⁰

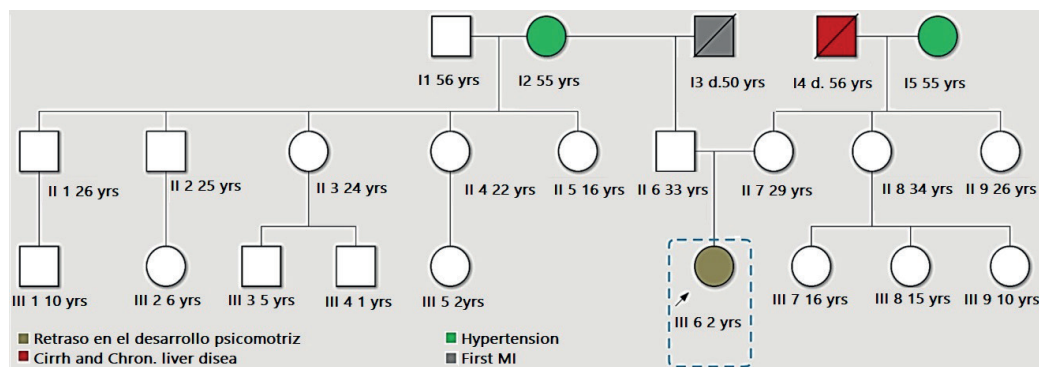
REPORTE DEL CASO:

Paciente femenino de 2 años 5 meses de edad, nacionalidad ecuatoriana, de raza mestiza, lugar de nacimiento Cuenca, reside en Bucay; consulta por hipotonía generalizada y movimientos oculares anormales.

Antecedentes prenatales, edad materna: 29 años, edad paterna: 33 años, AGO (G:1 C:1 A:0), inicio de movimientos fetales: 24 semanas, no refiere exposición a teratógenos ni enfermedades maternas, complicaciones durante el embarazo: IVU recurrentes, suplemento de folato desde las 8 semanas de gestación, TORCH negativo.

Antecedentes perinatales: duración del embarazo: 41 semanas, presentación cefálica, tipo de parto cesárea segmentaria por desproporción cefalopélvica, APGAR: 6, perímetro cefálico: 35cm, peso: 3000g, talla: 50cm, condición del recién nacido: hipotónico, no lloró al nacer.

Historia Familiar: madre no refiere niños con malformaciones o defectos congénitos, no mortinatos o durante la infancia, no refiere consanguinidad entre padres, abuelos maternos: abuela con hipertensión arterial y abuelo fallecido por cirrosis hepática. Abuelos paternos, abuelo fallecido por infarto de miocardio, abuela con hipertensión arterial. Pedigree Figura 1.



Evolución: desde el nacimiento presentó hipotonía y dificultad al succionar, neumonía a los 3 meses, inmunización completa, desnutrición proteica calórica leve a los 17 meses, movimientos oculogiros, retraso psicomotriz, alteraciones de la conducta con irritabilidad; en hitos del desarrollo no presenta bipedestación, no sedestación, no pronunciación verbal, a los 24 meses sostén cefálico.

Examen físico: talla 78cm Figura 2, peso 11.2Kg Figura 3, circunferencia cefálica: 50cm, apariencia general: fascie pálida, contextura normolínea, activo no electivo y mientras se realiza el interrogatorio indirecto se observa irritabilidad. Signos vitales: presión arterial 80/50mmHg, pulso: 120lpm frecuencia respiratoria: 29rpm, temperatura 36°C.

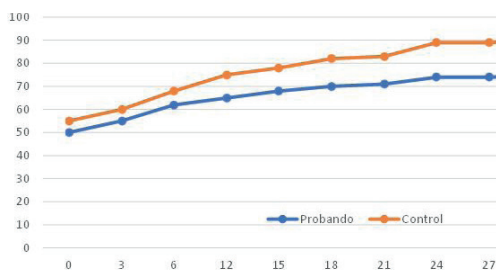


Figura 2. Percentil de talla.

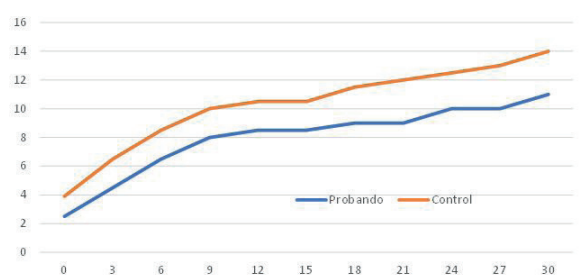


Figura 3. Percentil de peso.

Examen físico detallado:

- Piel lisa y suave,
- Cabeza con poco sostén cefálico y macrocefalia relativa y frente olímpica,
- Cuero cabelludo con implantación normal.
- Ojos con poca reacción a estímulos visuales, ptosis palpebral derecha y nistagmos.
- Nariz aplanada y ancha.
- Orejas de implantación baja.
- Boca entreabierta la mayor parte del tiempo, filtrum borrado, labios finos.
- Cuello corto.
- Extremidades superiores e inferiores hipotónicas (Figura 4).

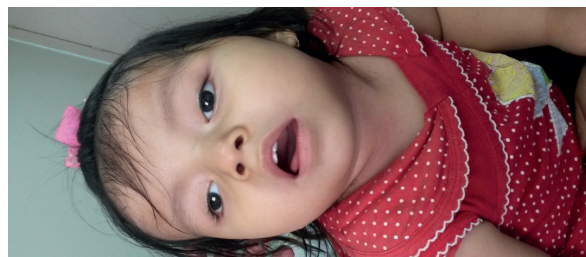


Figura 4. Se observan los rasgos faciales característicos del síndrome de Joubert

Exámenes:

En la resonancia magnética nuclear se aprecia la prominencia de los pedúnculos cerebelosos superiores; también presenta un ensanchamiento de la fosa interpeduncular que nos da lugar al signo del molar. Más la ausencia de vermis cerebeloso con lo cual se genera una hendidura entre los hemisferios cerebelosos.

El cuarto ventrículo tiene una apariencia de paraguas o alas de murciélago, porque se encuentra dilatado. También se evidencia una moderada atrofia cortical (Figura 5,6).

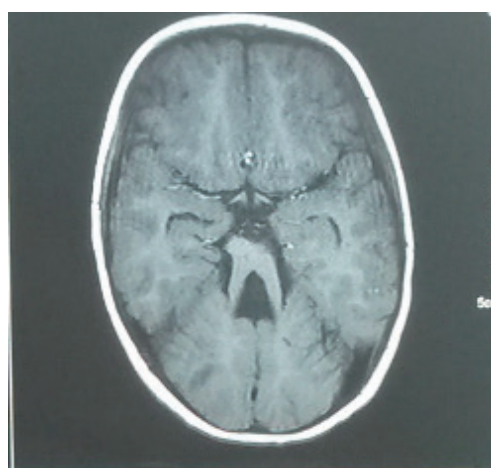


Figura 5. Se observa el signo del "diente molar"

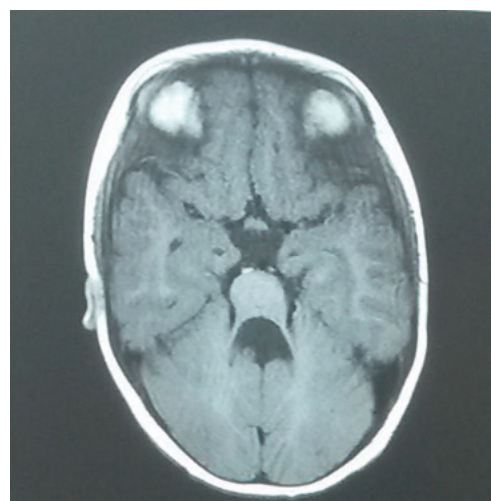


Figura 6. Se observa el signo del "paraguas"

DISCUSIÓN:

Partiendo de que para dar el diagnóstico del síndrome de Joubert se necesita 1: el signo del diente molar en vistas axiales de estudios de resonancia magnética craneales compuestas de estos hallazgos: hipoplasia del vermis cerebeloso, fosa interpeduncular profunda y gruesas, pedúnculos cerebelosos superiores alargadas; (2) deterioro intelectual / retraso en el desarrollo, de grado variable; (3) hipotonía en la infancia; (4) uno o ambos de los siguientes: patrón irregular de respiración en la infancia (apnea episódica y/o taquipnea) y movimientos oculares anormales (nistagmo y/o la apraxia oculomotora).^{1,11} Desde este punto y conociendo la historia clínica y exámenes de la paciente se puede determinar que cumple con todas las características que se presentan en el síndrome antes mencionado que a continuación se detallan:

En la literatura se menciona que la imagen observada en las resonancias magnéticas de signo del diente molar es patognomónica del síndrome de Joubert,¹² imagen que se presenta por una disposición anormal de las estructuras que conforman el mesencéfalo y el cerebelo: entre ellas la ausencia del vermis cerebeloso, la elongación de los pedúnculos cerebelosos y la presentación de una fosa interpeduncular profunda y gruesa con lo cual da como resultado este signo que en la resonancia magnética se lo aprecia delimitando un diente molar, en la paciente esta imagen se presenta en las diversas imágenes de cortes axiales que tiene en sus resonancias por lo cual fue considerado como posible diagnóstico el síndrome de Joubert, diagnóstico que tomó más peso al ver la florida presencia de síntomas y signos de la paciente entre ellos el motivo de consulta que fue la presencia de la hipotonía muscular en sus extremidades tanto superiores como inferiores las cuales impiden el buen desarrollo de la paciente y a su vez causan que no presente diversos hitos del desarrollo psicomotor como la bipedestación, sedestación entre otras.¹³

En la paciente también se aprecia el moderado deterioro mental el cual se manifiesta porque a sus 2 años 5 meses no presenta pronunciación verbal. Aparte de presentar movimientos oculares anormales como el nistagmo que son parte del conjunto que se necesita para llegar al diagnóstico. A más de las características mencionadas, en el síndrome de Joubert también se presentan rasgos faciales propios: como la frente prominente, cejas arqueadas, filtrum borrado, baja implantación de las orejas, boca entreabierta, cuello corto, entre otras que en la paciente también se ven manifiestas;

aunque estas características pueden no presentarse en otros pacientes con el mismo diagnóstico; ya que las características clínicas y de neuroimagen son compartidas por al menos ocho distintos síndromes denominados “trastornos relacionados con el síndrome de Joubert”.¹⁴ Con los cuales se podría establecer un diagnóstico diferencial a más de ciertas ciliopatías como el síndrome de Meckel y la nefronoptosis.¹⁵ Guardando estas similitudes en mostrar anemia de aparición temprana crónica, una característica de nefronoptosis, y habla y apraxia oculomotora sugestiva del síndrome de Joubert, estas patologías se pueden excluir por la presencia del signo del diente molar en la resonancia magnética. En lo que concierne al diagnóstico por imágenes, estudios demuestran que a más de la presencia del signo del diente molar tan característico de la enfermedad, también se pueden encontrar malformaciones del hipocampo, disgenesias del cuerpo caloso e hipoplasia del lóbulo temporal entre otras no tan frecuentes.¹⁶

Con lo cual se puede determinar un diagnóstico definitivo de síndrome de Joubert por la presencia de la clínica de la paciente y las imágenes de diente molar en la resonancia magnética.

El síndrome de Joubert presenta alto riesgo de recurrencia del 25%, por lo cual se recomienda en parejas que han tenido un hijo afectado un diagnóstico prenatal mediante pruebas de ADN y para los embarazos de alto riesgo, las imágenes a través de ultrasonido prenatal o resonancia magnética fetal con estudio detallado del cuarto ventrículo.^{1,9}

El pronóstico depende en gran medida de la afectación de los órganos, en particular, la retina, el hígado y el riñón; actualmente no existe tratamiento curativo.¹⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parisi M.A., Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009 Nov 15; 151C(4): 326-340. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797758/pdf/nihms157268.pdf>
2. Lee J.H., Gleeson J.G., The role of primary cilia in neuronal function, *Neurobiol Dis.* 2010 May; 38(2): 167-172. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2953617/pdf/nihms237584.pdf>
3. Elhassanien A.H., Algahaiaty H.A., Joubert syndrome: Clinical and radiological characteristics

- of nine patients, *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Apr-Jun; 16(2): 239-244. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724083>
4. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913941/pdf/1750-1172-5-20.pdf>
 5. Sattar S, Gleeson JC. The ciliopathies in neuronal development: A clinical approach to investigation of Joubert syndrome and Joubert syndrome-related disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:793-8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2011.04021.x/pdf>
 6. Romani M, Micalizzi A., Valente EM., Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the "molar tooth", *Lancet Neurol*. 2013 Sep; 12(9): 10.1016/S1474-4422(13)70136-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809058/pdf/nihms517583.pdf>
 7. Valente EM, Rosti R., Gibbs E., Gleeson J., Primary cilia in neurodevelopmental disorders, *Nat Rev Neurol*. 2014 Jan; 10(1): 27-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989897/pdf/nihms571857.pdf>
 8. Doherty D., Parisi M., Finn L, et al. Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A and RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis), *J Med Genet*. 2010 Jan; 47(1): 8-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501959/pdf/nihms-267872.pdf>
 9. Quarello E, Molho M, Garel C, et al. Prenatal abnormal features of the fourth ventricle in Joubert syndrome and related disorders. *Ultrasonido Obstet Gynecol* 2014 Feb; 43 (2): 227-32. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.12567/epdf>
 10. İncecik F, Hergüner MO, Altunbaşak S, Gleeson JC. Joubert Syndrome: Report of 11 Cases. *Turk J Pediatr* . 2012 Nov-Dec; 54 (6): 605-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442635/pdf/nihms687758.pdf>
 11. Valente EM., Logan C., Zereli S., et al. Mutations in TMEM216 perturb ciliogenesis and cause Joubert, Meckel and related síndromes, *Nat Genet*. 2010 Jul; 42(7): 619-625. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2894012/pdf/ukmss-30246.pdf>
 12. Travaglini L., Brancati F., Silhavy J., et al. Phenotypic spectrum and prevalence of INPP5E mutations in Joubert Syndrome and related disorders, *Eur J Hum Genet*. 2013 Oct; 21(10): 1074-1078. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3778343/pdf/ejhg2012305a.pdf>
 13. Doherty D. MD. PhD, Joubert syndrome: insights into brain development, cilium biology and complex disease, *Semin Pediatr Neurol*. 2009 Sep; 16(3): 143-154. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804071/pdf/nihms151097.pdf>
 14. Brancati F., Barrano G., Silhavy J., CEP290 Mutations Are Frequently Identified in the Oculo-Renal Form of Joubert Syndrome-Related Disorders. *Am J Hum Genet*. 2007 Jul; 81(1): 104-113. Disponible en:
 15. Aygun M., Parisi M., Doherty D., et al. MKS3-Related Ciliopathy with Features of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, Nephronophthisis, and Joubert Syndrome. *J Pediatr*. 2009 Sep; 155(3): 386-92.e1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1950920/pdf/AJHGv81p104.pdf>
 16. Efsun U. Şenocak, Kader Karlı Oğuz, Göknur Haliloğlu, et al. Structural abnormalities of the brain other than molar tooth sign in Joubert syndrome-related disorders. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16:3-6. Disponible en: http://www.dirjournal.org/sayilar/29/buyuk/pdf_DIR_256.pdf