

## Síndrome de Joubert: Reporte de Caso

### Joubert Syndrome, Case Report.

Kadie Paz\* , Ana López\*\* , Sheila Cruz\*\*\* 

\*Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital María, Especialidades Pediátricas.

\*\*Unidad de Radiología Pediátrica, Hospital María, Especialidades Pediátricas.

\*\*\*Médico en Servicio Social Facultad de Medicina, Universidad Católica de Honduras Nuestra Señora Reina de la Paz.

#### RESUMEN

El síndrome de Joubert (SJ) es una rara enfermedad de transmisión genética autosómica recesiva. Se caracteriza por una malformación congénita en el tronco cerebral y una agenesia o hipoplasia del vermis cerebeloso, evocando conjuntamente en las imágenes de resonancia magnética la silueta de una muela o “signo del molar”. También se evidencian alteraciones morfológicas del 4º ventrículo, que adquiere forma de “alas de murciélago”. Se presenta el caso de una niña de 4 años, quien fue referida a la consulta de neuropediatría por crisis febriles complejas, se evidencia retraso del neurodesarrollo predominio motor, rasgos dismórficos con ptosis palpebral izquierda, epicanto, estrabismo, hipertelorismo, puente nasal amplio e hipotonía troncal. Se envía resonancia magnética cerebral donde se evidencian los hallazgos característicos de SJ. Las diferentes combinaciones de alteraciones presentes conforman el amplio espectro del síndrome, su manejo es sintomático además de multidisciplinar y su pronóstico es favorable para las formas moderadas de la enfermedad.

**Palabras claves.-** ciliopatía, Signo del diente molar, Síndrome de Joubert.

#### ABSTRACT

The Joubert Syndrome(SJ) it is a rare disease of genetic transmission autosomic recessive. It characterizes for a congenital genetic malformation in the brainstem and a agenesis or hypoplasia of the cerebellar vermis evoking together in the magnetic resonance images the silhouette of a tooth or “Molar Sign”. Morphological alterations of the fourth ventricle are also evident that take the shape of “bat wings”. The case of a 4-years-old girl is presented, who was referred to the neuropediatric consult with story of complex

febril seizures, neurodevelopmental delay is evident with motor dominance, dysmorphic features with left eyelid ptosis, strabismus, hypertelorism, broad nasal bridge and truncal hypotonia. Cerebral Magnetic Resonance was send were the characteristic findings of SJ are evident. The different alteration combinations presents conform the broad spectrum of the syndrome, its management is symptomatic as well as multidisciplinary and prognosis is favorable to the moderate forms of the disease.

**Key words.-** ciliopathy; molar tooth sign; Joubert syndrome.

#### Introducción

El Síndrome de Joubert (SJ) es un trastorno genético raro del neurodesarrollo, la primera descripción fue realizada por Marie Joubert en 1968, comunicando cuatro casos de individuos con agenesia parcial o total del vermis cerebeloso, síndrome de apnea-hiperapnea episódica neonatal, movimientos oculares anormales, ataxia y retraso mental (1).

Hasta la fecha se conocen múltiples genes asociados que codifican para proteínas ciliares primarias, de ahí que se considere al SJ dentro de las 'ciliopatías'. Las cilias primarias están implicadas en la proliferación celular neuronal y migración axonal en el cerebelo y el tallo cerebral, siendo indispensables para su correcto desarrollo (2).

Actualmente se conoce al síndrome con la toponimia de su descriptor (JBS; OMIM 213300), registrándose cerca de 200 notificaciones de caso en el ámbito mundial. La prevalencia se calcula en 1/80.000 a 1/100.000 nacidos vivos, y se lo incluye dentro de los síndromes cerebelo-óculo-renales (3).

A continuación, presentamos una paciente con la forma clásica de presentación de este síndrome con el objetivo de ampliar y caracterizar mejor el espectro de hallazgos tanto clínicos como de neuroimagen.

Correspondencia:

Sheila Nicolle Cruz  
96124196, sheila.ncruz95@gmail.com

### Caso Clínico

Paciente de 4 años procedente de Reitoca, Francisco Morazán, fue remitida a los 2 años a consulta de neuropediatría por crisis febriles complejas y retraso del neurodesarrollo. No presenta antecedentes familiares y perinatales de importancia. La exploración neurológica reveló ptosis palpebral izquierda, estrabismo convergente izquierdo, hipertelorismo, puente nasal amplio (figura 1)



Fig. 1.- Facie dismórfica (ptosis palpebral izquierda, estrabismo convergente izquierdo, hipertelorismo, epicantero, puente nasal amplio).

Hipotonía troncal, reflejos osteotendinosos 2+ simétricos y retraso en el desarrollo motor con ausencia de sedestación y marcha, adecuado control cefálico. Progresivamente con terapia física presento mejoría del tono, logrando sedestación sin apoyo y marcha inestable con tendencia a la ataxia.

Se realizó electroencefalograma el cual fue normal para la edad; además imagen por resonancia magnética cerebral (IRM) donde se identificó hipoplasia de vermis con pedúnculos cerebelosos elongados, gruesos que conforman el signo del “Diente Molar”, y ventriculomegalia. (Figura 2, 3)

### Discusión

El SJ es un trastorno heterogéneo por involucro multisistémico y fenotipos variables. Entre los genes implicados se incluyen; AHI1 (6q23), NPHP1 (2q13), CEP290 (12q21), TMEM67 (8q22), TMEM216,11 OFD1 (Xp22), KIF7 (15q26), TCTN2 (12q24), CEP41 (7q32),

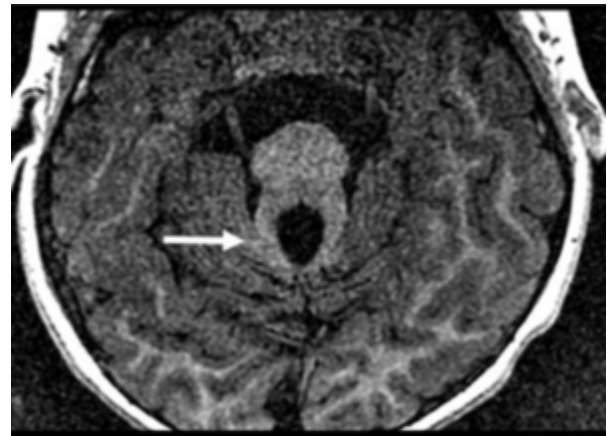


Figura 2. Plano axial SPGR demuestra los pedúnculos cerebelares superiores

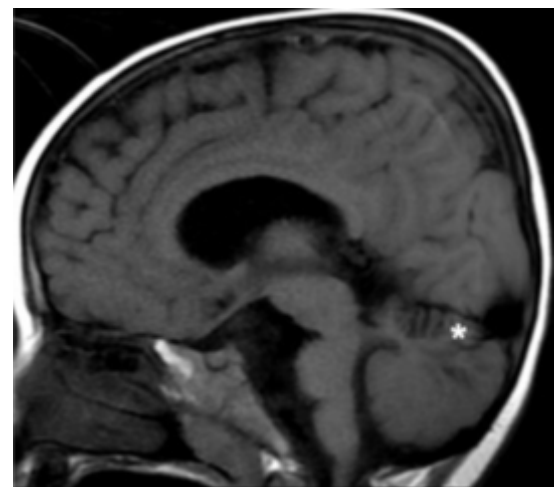


Figura 3. Secuencia ponderada en T1 Plano sagital en línea media demuestra el vermis superior disminuido en tamaño y malformados (asterisco).

RPGRIP1L (16q12), FTM (16q), INPP5E (9q34), ARL13B (3q11.1), CC2D2A (4p15), JBTS1 (9q34) y CORS2/JBTS2 (11p12-q13). Estos genes codifican para proteínas expresadas en los cilios primarios que al alterarse originan anomalías de la retina, túbulos renales y de la migración neuroblástica, dando lugar a síndromes complejos conocidos como “ciliopatías”, entre ellos se incluye el SJ y los trastornos relacionados al SJ (4).

Recientemente, SJ se ha clasificado en seis subgrupos fenotípicos: SJ puro; SJ con defecto ocular; SJ con defecto renal; SJ con defectos óculo-renales; SJ con defecto hepático; y SJ con defectos orofasciodigitales(5). Después de los primeros meses de vida, el pronóstico global varía considerablemente entre los subgrupos SJ

dependiendo del grado y la gravedad de la afectación de los órganos (6).

La forma clásica consiste en una triada de signos clínicos: hipotonía, retraso en el desarrollo motor y malformación patognomónica del cerebro medio-cerebro posterior en la resonancia magnética (7), junto con manifestaciones que orientan el diagnóstico como:

- Grados variables de anomalías respiratorias típicas; entre ellos; episodios alternativos cortos de apneas e hiperpnea o hiperpnea episódica sola, que tiende a ocurrir poco después del nacimiento y mejora progresivamente con la edad, generalmente desapareciendo alrededor del sexto mes de vida (8).
- Movimientos oculares anormales que incluyen nistagmo, que puede ser horizontal, vertical y/o torsional y típicamente tiene un patrón pendular o, a veces, de oscilación, de apraxia oculomotora. El nistagmo y la apraxia oculomotora a menudo están presentes al nacer y pueden mejorar con la edad. Otras anomalías oculares comunes pueden incluir estrabismo, ptosis y disminución de los reflejos vestibulooculares (8).
- Alteración de la capacidad cognitiva.
- Trastornos renales, hepáticos y retinianos están ausentes.

La evidencia de anomalías marcadas del vermis cerebeloso es de gran importancia para establecer el diagnóstico de esta enfermedad (9). El método de imagen ideal es la resonancia magnética (10). Los hallazgos distintivos en neuroimagen son hipoplasia vermiana cerebelar y el “signo del Molar”, este último es el resultado de una malformación caracterizada por engrosamiento y elongamiento del pedúnculo cerebelar superior y una fosa interpeduncular profunda. El “signo del Molar”(11) se identifica en hasta el 85% de los casos, por lo tanto, es un criterio importante en el diagnóstico de SJ clásico (12). Se han descrito otros hallazgos menos frecuentes como ser malrotación hipocampal, disgenesia del cuerpo calloso, y ausencia del septum pellucidum(13). Basado en el reconocimiento del “signo del diente molar”, no hay diagnósticos diferenciales

verdaderos de SJ. Sin embargo, el diagnóstico diferencial clínico debe incluir otros síndromes malformativos del cerebelo y el tronco encefálico que también pueden presentarse con hipotonía, movimientos oculares anormales y retraso en el desarrollo, así como otras ciliopatías con afectación de órganos similar a SJ, como el síndrome de Senior-Löken (SLS), síndrome de Bardet-Biedl (BBS), y síndrome óculo- cerebro-renal (14).

Es necesario iniciar protocolo de estudio multisistémico una vez realizado el diagnóstico. El manejo óptimo necesita un enfoque multidisciplinario el cual consiste en (4,6):

- Prevención de problema respiratorio y alimentación relacionado con anomalías en ventilación e hipotonía.
- Revisión oftalmológica, incluye valoración de: agudeza visual, movimientos oculares, fundoscopia y electroretinograma.
- Evaluar función renal y densidad urinaria, ultrasonido renal, capacidad concentración renal al diagnóstico y cada dos años. Seguimiento, manejo de nefronoptosis
- Evaluación de función hepática con ultrasonido hepático al diagnóstico y cada dos años.
- Otras: Evaluar cardiopatía congénita, situs inversus, enfermedad Hirschsprung (4).

### Conclusión

El SJ es genéticamente heterogéneo, se han identificado más de 35 genes ciliares como los genes causantes de este síndrome (15). La importancia de reconocer el SJ está relacionada con su resultado, las posibles complicaciones(16), su pronóstico y en la posibilidad de ofrecer un consejo genético y prevención del mismo en familias con un caso previo(4).

Aunque el método de imagen recomendado para la caracterización de los hallazgos neurológicos en el SJ es la resonancia, también se puede utilizar el ultrasonido para el diagnóstico prenatal a través de la observación del signo del diente molar, pudiéndose diagnosticar antes de las 24 semanas de gestación; debido a que el diagnóstico genético puede no ser concluyente la detección sonográfica es un auxiliar valioso en la evaluación prenatal (2).

**Bibliografía**

1. Alvarez-Sanz AM, Cabanillas-Burgos LY, Huamani-Condori XP. Síndrome de Joubert asociado a malformación de Dandy-Walker en un paciente. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2017 Enero-Marzo; 80(1).
2. Negreros-Osuna J, Sánchez-Montaña M, Morales-Sánchez F. Síndrome de Joubert: reporte de caso y revisión de la bibliografía. *Anales de Radiología México*. 2017 Enero; 16(1)(66-71).
3. Kroes HY, Monroe GR, Van der Zwaag B, Duran KJ, Kovel CG, Van Roosmalen MJ, et al. Joubert syndrome: genotyping a Northern European patient cohort. *Revista europea de genética humana: EJHG*. 2016 Abril; 24 (2)(214-220).
4. Peña , Carmona C, Medina V, Gómez G, Dávila G. Síndrome de Joubert-Boltshauser con asociación a malformación Síndrome de Joubert-Boltshauser con asociación a malformación. *Rev Mex Neuroci*. 2014 Marzo-Abril; 15(2)(112-118).
5. Makino S, Tampo H. Ocular findings in two siblings with Joubert syndrome. *Clinic Ophthalmol*. 2014 Enero; 8(229-233).
6. Akhondian J, Ashrafzadeh F, Beiraghi Toosi M, Moazen N, Mohammadpoor T, karami R. Joubert Syndrome in Three Children in A Family: A Case Series. *Iran J Child Neurol*. 2013 invierno; 7 (1)(39-42).
7. Wang SF, Kowal TJ, Ning K, Koo EB, Wu AY, Mahajan VB, et al. Review of Ocular Manifestations of Joubert Syndrome. *Genes (Brasilea)*. 2018 Diciembre; 9 (12)(605).
8. Goswami M, Rajwar AS. Orocraniofacial findings of a Pediatric Patient with Joubert Syndrome. *Revista internacional de odontología pediátrica clínica*. 2016 Diciembre; 9 (4)(379-383).
9. İpek Ö, Akyolcu Ö, Bayar B. Physiotherapy and Rehabilitation in a Child with Joubert Syndrome. *Informes de casos en pediatría* , 2017. 2017 Agosto; 8076494(doi: 10.1155 / 2017/8076494).
10. Barkovich A, Koch B, Moore K. *Neuroimaging Pediatric, Cerebellum/Brainstem*. Elsevier. 2015.; Second Edition(I(4):34-37).
11. Aghdam KA, Zand A, Sanjari MS. A Child with Joubert Syndrome: Clinical and Imaging Features. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2019 abril-junio; 14 (2)(229–231).
12. Poretti A, Huisman T.A.G.M , Scheer I. y col.. Poretti A, Huisman T.A.G.M., Scheer I. y col.; Joubert Syndrome and Related disorders: Spectrum of Neuroimaging Findings in 75 patients. *AJNR*. 2011 September; 32 (8)(1459-1463.).
13. Mondal S, Chakrabarty S, Sinha D, y col., Joubert syndrome- A case report with classical MRI features. *West Afr J radiol*. 2014.; 21(102-4).
14. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the “molar tooth”. *Lancet Neurol*. 2013 Julio; 12(9)(doi: 10.1016/S1474-4422(13)70136-4).
15. Luo M, Cao L, Cao Z, et al.. Whole exome sequencing reveals novel CEP104 mutations in a Chinese patient with Joubert síndrome. *Genet Genomic Med*. 2019 octubre; e 1004.(Doi 10.1002/mgg3.1004).
16. Nag C, Ghosh M, Das K, Ghosh T. Joubert Syndrome: The Molar Tooth Sign of the Mid-Brain. *Ann Med Health Sci Res*. 2013 abril-junio; 3 (2)(291–294).