

Síndrome de Joubert asociado a malformación de Dandy - Walker: Reporte de un caso

Joubert's syndrome associated with Dandy's malformation - Walker: Case report

Ana María Alvarez Sanz^{1,3,4}

Lizeth Yuliana Cabanillas Burgos^{1,2,5}

Ximena Paola Huamani Condori^{1,3,6}

1. Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza - MINSU. Arequipa, Perú.
2. Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa, Perú.
3. Universidad Católica de Santa María
4. Médico Neuropediatra.
5. Médico Residente de Pediatría.
6. Estudiante de Medicina Humana.

RESUMEN

El Síndrome de Joubert es un raro trastorno autosómico recesivo con una incidencia de aproximadamente 1/100.000 nacidos vivos. Hasta el momento se han descubierto 10 genes que codifican proteínas ciliares cuya alteración origina patología sistémica incluyendo tubulopatía renal, inmunodeficiencia y alteración de la migración neuronal en cerebelo y tronco encefálico. El criterio diagnóstico más importante es la identificación del "Signo del Molar" en imágenes axiales por Resonancia Magnética Cerebral, el cual refleja hipoplasia de los pedúnculos y vermis cerebelosos. La asociación con el espectro de Dandy-Walker es extremadamente rara. Presentamos el caso de una paciente mujer de 10 meses que presentó hiperpnea, hipotonía, y nistagmus desde el nacimiento y llegó referida a nuestro hospital a los 6 meses. Durante su evaluación se encontró además retraso psicomotor global e insuficiencia renal crónica secundaria a poliquistosis renal. A los 10 meses de edad presentó neumonía intrahospitalaria y candidiasis sistémica con empeoramiento de la función renal. El estudio por resonancia magnética cerebral mostró el "Signo del Molar" y otras malformaciones encefálicas en el espectro de Dandy-Walker.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Joubert, ciliopatía, poliquistosis renal, Dandy-Walker.

ABSTRACT

Joubert Syndrome is a rare autosomal recessive disorder with an incidence of approximately 1/100.000 newborns. Ten genes that codify for ciliar proteins have been associated with Joubert Syndrome. Their alteration manifest as a systemic disorder including renal tubule abnormalities, immunodeficiency and abnormal neuronal migration in the cerebellum and brainstem. The most important diagnostic criteria is the "Molar Tooth Sign" on axial magnetic resonance imaging of the brain, reflecting cerebellar peduncle and vermis hypoplasia. Dandy-Walker spectrum disorder is an extremely rare association in these cases. We report the case of patient 10 month age presented with hyperpnea, hypotonia and nystagmus. She was referred to our hospital at the age of 6 months. During her evaluation, she was found to have global developmental delay and chronic kidney disease secondary to bilateral polycystosis. At the age of 10 months, she developed hospital-acquired pneumonia and systemic candidiasis with worsening renal function. Magnetic resonance imaging revealed the "Molar Tooth Sign" and other cerebral malformations consistent with Dandy-Walker spectrum disorder.

KEYWORDS : Joubert Syndrome, ciliopathy, renal polycystosis, Dandy-Walker.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Joubert (SJ) fue descrito por primera vez en 1969 por Marie Joubert y col¹, como un trastorno clínico, genético y radiológicamente heterogéneo.² Estudiaron dos familias con un fenotipo similar: agenesia del vermis cerebeloso, hiperapnea episódica neonatal, movimientos oculares anormales, ataxia, retraso mental y encefalomeningocele occipital en uno de ellos. En 1977, Boltshauser e Isler³ describieron esta afección denominándose Síndrome de Joubert - Boltshauser, cuyo diagnóstico debe incluir los hallazgos clínicos con imágenes características en cortes axiales de resonancia magnética: el denominado “signo del diente molar”, además de la agenesia vermiana.⁴ Actualmente, se conocen varios desórdenes asociados al Síndrome de Joubert, como el Síndrome de Dekaban-Arima (DAS), Síndrome de COACH y CORS.⁵

El SJ tiene una prevalencia de 1/80,000 y 1/100,000 nacidos vivos y cerca de 200 casos han sido reportados a nivel mundial. Se manifiesta desde la etapa neonatal con trastornos en el ritmo respiratorio, nistagmus y alteraciones en la deglución. Bracati, et al. describen seis subgrupos clínicos: SJ puro, SJ con defectos oculares (distrofia retiniana), SJ con defectos renales, SJ con defectos oculorrenales, SJ con defectos hepáticos y SJ con defectos orofaciocdigitales. Se trata de una enfermedad de transmisión genética, autosómico recesiva, detectándose hasta hoy 10 genes asociados: AHI1, NPHP1, CEP290, TMEM67, RPGRIP1L, ARL13B y CC2D2A.⁶ La importancia de diagnosticar el SJ está relacionada con su pronóstico, la posibilidad de ofrecer un consejo genético y prevención del mismo en familias con un caso previo.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino de 10 meses de edad, natural y procedente de Iquipí - Arequipa. Primera hija de padres no consanguíneos y nacida por cesárea segmentaria debido a preeclampsia severa a las 38 semanas de gestación, con un peso de 3,200 gr. y talla de 49 cm. que tiene como antecedentes patológicos: el haber requerido hospitalización por sospecha de aspiración meconial y neumonía congénita al nacimiento, recibiendo antibioticoterapia por 15 días. Desde los primeros días de vida presentó episodios de hiperpnea, hipotonía, y nistagmus que prolongó la hospitalización por 21 días después de su nacimiento, al persistir la hiperpnea transitoria sin desaturación ni necesidad de oxigenoterapia. Durante su

permanencia en el hospital se solicitó una ecografía transfontanelar donde se evidenció ventriculomegalia e hidrocefalia requiriendo así un seguimiento por Neurología Pediátrica. A los 6 meses de edad fue hospitalizada en Unidad de Cuidados Intermedios de Pediatría por cuadro séptico de foco respiratorio que requirió ventilación mecánica por 2 semanas. Durante su internamiento presentó incremento de Creatinina con un valor de 3 mg/dL, que requirió estudio de función renal y tomografía abdominal donde se evidenció Poliquistosis Renal Bilateral que ocasionaba la insuficiencia renal.

A los 10 meses de edad, es hospitalizada por shock séptico de foco ótico e ingresa por emergencia. al examen: mal estado general, con edema generalizado, piel pálida, tibia, fontanela anterior deprimida, mucosas orales secas y rasgos faciales distintivos como hipertelorismo, frente prominente y puente nasal deprimido (Fig.1). Además presenta secreción purulenta en ambos conductos auditivos externos. A la inspección de tórax presenta tiraje subcostal y a la auscultación: presencia de roncales y subcrépitos en ambos campos pulmonares. La radiografía de tórax mostró infiltrado intersticial difuso en ambos campos pulmonares y atelectasia apical derecha. Abdomen blando y depresible con presencia de hepatomegalia palpable a 2 cm. por debajo del reborde costal derecho. Al examen neurológico paciente se encuentra hipoactiva, presenta opoclonus, hipotonía en extremidades y retraso del desarrollo psicomotor.

Los exámenes de laboratorio revelaron hemoglobina 6.2 g/dL, leucocitos 25200 cél/mL, neutrófilos 76%, abastados 2%, segmentados 74%, eosinófilos 0%, basófilos 0%, linfocitos 20%, monocitos 4%, plaquetas 196000 cél/mL, TP=13,5”, TPT=42,9”, INR=1.12 (Ver Tabla #1), Creatinina=3.92 mg/dL Urea=110 (Ver Tabla #2) AGA y electrolitos: pH=6.98, HCO₃=2.8 (Ver Tabla #5), Sodio=151, Potasio=4.46, Cloro=121. Debido a que los exámenes auxiliares son compatibles con Shock Séptico de foco respiratorio y ótico, paciente ingresa a la Unidad de Cuidados Intermedios para: colocación de Catéter Venoso Central, sonda orogástrica (SOG) y oxigenoterapia condicional a saturación < 90%.

Durante su hospitalización, la paciente mantuvo valores elevados de Creatinina=3.57 mg/dL y Urea=114. Además, debido a la persistencia de valores bajos de hemoglobina, paciente recibió en varios momentos transfusiones de paquete globular; durante el internamiento presentó neumonía intrahospitalaria, candidiasis sistémica empeorando la función renal requiriendo diálisis peritoneal aguda. (Fig.2).

Dada la Insuficiencia Renal Crónica definitiva (Shwartz <15) secundaria a Poliquistosis Renal con aumento del valor de Creatinina de 3 a 3.86 mg/dL, Urea =117, con acidosis metabólica (Ver Tabla #5) que no responde al tratamiento de corrección, en anasarca y con anuria, se solicitó seguimiento de la paciente por el Servicio de Nefrología, quien sugirió optimizar antibioticoterapia e inicio de Diálisis Peritoneal.

Al día 30 de hospitalización, la paciente presentó picos de fiebre, por lo cual le realizan dos cultivos: uno de secreción bronquial y otro de la punta del Catéter Venoso Central y en ambas muestras se aislaron Pseudomona A. sensible a Colistina. (Ver Tabla #4)

Ante los antecedentes patológicos de hiperpnea neonatal y características neurológicas como hipotonía, retraso generalizado del desarrollo y anomalías oculomotoras (opsoclonus) asociado a la poliquistosis renal bilateral de la paciente, se sugirió el diagnóstico de Síndrome de Joubert por lo que se realizó Resonancia Magnética Cerebral donde se evidencia hipoplasia del vermis cerebeloso, pedúnculos cerebelosos superiores engrosados y perpendiculares al tronco encefálico y fosa interpeduncular ensanchada, que simulan la silueta de

que a su vez tienen varias funciones, por ejemplo: en el epitelio renal sirven como sensores celulares (osmolaridad urinaria), intervienen en la proliferación y polaridad celular; una alteración a este nivel conlleva la formación de quistes como en el caso de la paciente quien fue diagnosticada de poliquistosis renal bilateral a los 6 meses de edad.

A nivel encefálico, durante el desarrollo del cerebelo, específicamente del vermis y tallo encefálico, los cilios primarios regulan algunas vías embrionarias (Wnt y Sonic Hedge-hog), implicadas en los principales procesos del desarrollo de proliferación neuroblástica y migración axonal incluyendo la diferenciación de las células de Purkinje y neuronas granulares.⁸ Esto puede explicar por qué la paciente presentó hipoplasia del vermis cerebeloso. Las múltiples funciones de estos cilios en diferentes órganos y tejidos explican por qué diversas mutaciones en estos genes pueden estar asociadas con diversas variantes clínicas. Las cuales se clasifican en seis subgrupos fenotípicos⁹ : SJ puro; SJ con defecto ocular (distrofia retiniana); SJ con defectos renales (no asociados a patología retiniana), siendo ésta la posible variante del SJ de nuestro caso clínico debido a la presencia de Poliquistosis Renal Bilateral que progresó rápidamente a Insuficiencia Renal

TABLA 1: Exámenes de laboratorio - HEMOGRAMA

HEMOGRAMA	8 Enero 2016	9 Enero 2016	10 Enero 2016	13 Enero 2016	14 Enero 2016	16 Enero 2016	27 Enero 2016	8 Febrero 2016	10 Febrero 2016	17 Febrero 2016
Hemoglobina	6.2 g/dL	8.8 g/dL	8.5 g/dL	12.6 g/dL	11.7 g/dL	12.7 g/dL	7.2 g/dL	10.2 g/dL	8.9 g/dL	7.8 g/dL
Leucocitos	25 200 cél/mL	17 100 cél/mL	12 200 cél/mL	15 900 cél/mL	18 800 cél/mL	18 500 cél/mL	14 200 cél/mL	16 000 cél/mL	9 000 cél/mL	11 500 cél/mL
Neutrófilos	76%	75%	80%	74%	85%	80%	78%	62%	52%	54%
Abastionados	2%	3%	2%	4%	5%	3%	0%	7%	0%	2%
Segmentados	74%	72%	78%	70%	80%	77%	78%	55%	52%	54%
Eosinófilos	0%	0%	0%	2%	2%	0%	-	1%	2%	3%
Basófilos	0%	0%	0%	0%	0%	1%	-	0%	0%	0%
Linfocitos	20%	20%	17%	20%	12%	16%	21%	32%	48%	38%
Monocitos	4%	5%	3%	4%	1%	3%	1%	5%	0%	5%
TP	13,5"	13,5"	11,2"	-	13,4"	-	-	-	10,6"	-
TPT	42,9"	42,9"	28,5"	-	29,3"	-	-	-	36,6"	-
INR	1.12	1.12	0.95	-	1.13	-	-	-	0.93	-
Plaquetas	196 000 cél/mL	180 000 cél/mL	152 000 cél/mL	162 000 cél/mL	117 000 cél/mL	130 000 cél/mL	56 000 cél/mL	86 000 cél/mL	182 000 cél/mL	692 000 cél/mL

TABLA 2: Exámenes de laboratorio – BIOQUIMICA SANGUINEA

BIOQUIMICA SANGUINEA	8 Enero 2016	9 Enero 2016	10 Enero 2016	13 Enero 2016	14 Enero 2016	16 Enero 2016	23 Enero 2016	27 Enero 2016	8 Febrero 2016	10 Febrero 2016	17 Febrero 2016
Creatinina	3.92 mg/dL	3.81 mg/dL	3.58 mg/dL	3.57 mg/dL	3.43 mg/dL	3.52 mg/dL	1.7 mg/dL	1.53 mg/dL	1.92 mg/dL	1.68 mg/dL	1.45 mg/dL
Urea	110 mg/dL	117 mg/dL	114 mg/dL	114 mg/dL	109 mg/dL	72.5 mg/dL	40 mg/dL	71 mg/dL	39 mg/dL	39 mg/dL	47 mg/dL
Glucosa	97 mg/dL	85 mg/dL	139 mg/dL	76 mg/dL	184 mg/dL	104 mg/dL	105 mg/dL	117 mg/dL	144 mg/dL	83 mg/dL	86 mg/dL

TABLA 3: Exámenes de laboratorio

EXAMEN	RESULTADO – 8 Enero 2016
PCR	Negativo
Hb core	Negativo
Toxoplasmosis IgM-IgG	Negativo
HSV-1 IgM-IgG	Negativo
HSV-2 IgM-IgG	Negativo
HTLV 1-2	Negativo

TABLA 4: Exámenes de laboratorio - MICROBIOLOGÍA

MUESTRA	RESULTADO – 8 Febrero 2016
Examen de heces	Negativo para gérmenes comunes
Líquido peritoneal	Negativo para gérmenes comunes
Cultivo de secreción bronquial	Pseudomonas Aeruginosa Ex. Directo: cel. Epiteliales: 2-4 por campo Leucocitos: 10-12 por campo
Cultivo de punta de Catéter Venoso Central	Pseudomonas Aeruginosa sensible a Colistina

TABLA 5: AGA y electrolitos

EXAMEN	8 Enero 2016	9 Enero 2016	10 Enero 2016	21 Enero 2016	22 Enero 2016	23 Enero 2016	24 Enero 2016
pH	6.98	7.09	7.16	-	7.33	7.28	-
Bicarbonato	4.9	8.4	8.4	16	16.2	20.1	18.8



Figura 1. Rasgos faciales distintivos del Síndrome de Joubert como hipertelorismo, frente prominente y puente nasal deprimido.



Figura 2. Paciente en Diálisis Peritoneal Aguda, se encuentra en anasarca y con Cánula Binasal. Presenta opsoclonus, hipotonía en extremidades y retraso del desarrollo psicomotor.



Figura 3. Resonancia Magnética Cerebral (corte axial) donde se evidencia “Signo del Molar”. Señalándose la elongación de los pedúnculos cerebelosos superiores y la fosa interpeduncular ensanchada.

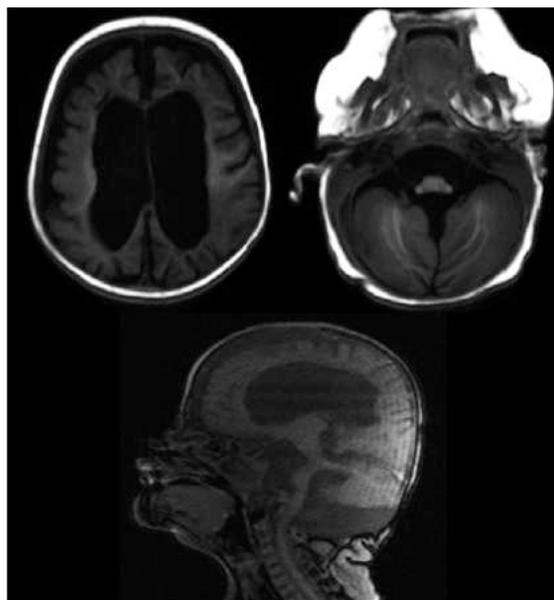


Figura 4. Características típicas de la Malformación de Dandy-Walker: A) Corte axial: Hidrocefalia. B) Corte axial: Hipoplasia del vermis cerebeloso. C) Corte sagital: Fosa posterior quística que se extiende desde la Cisterna Magna con el cuarto ventrículo.

**SINDROME DE JOUBERT Y TRASTORNOS RELACIONADOS
SISTEMA DE CLASIFICACIÓN PROPUESTO**

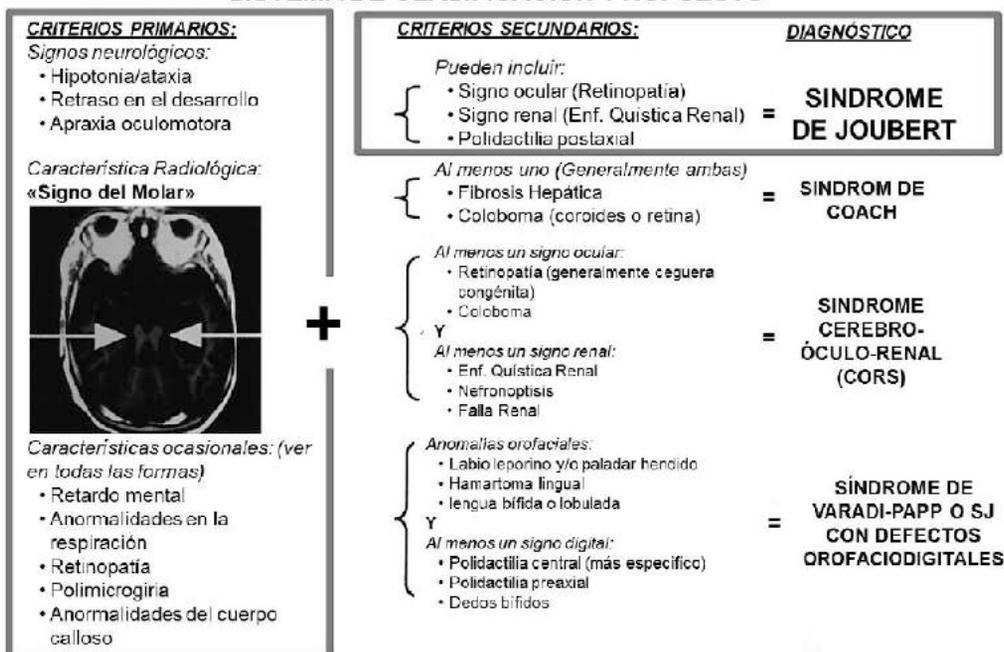


Figura 5. Diagnóstico diferencial del Síndrome de Joubert que también muestran el “Signo del Molar” en la Resonancia Magnética Cerebral. Entre ellos se incluyen: Síndrome de COACH, Síndrome cerebro-óculo-renal (CORS) y Síndrome de Varadi-Papp o SJ con defectos orofaciocdigitales.

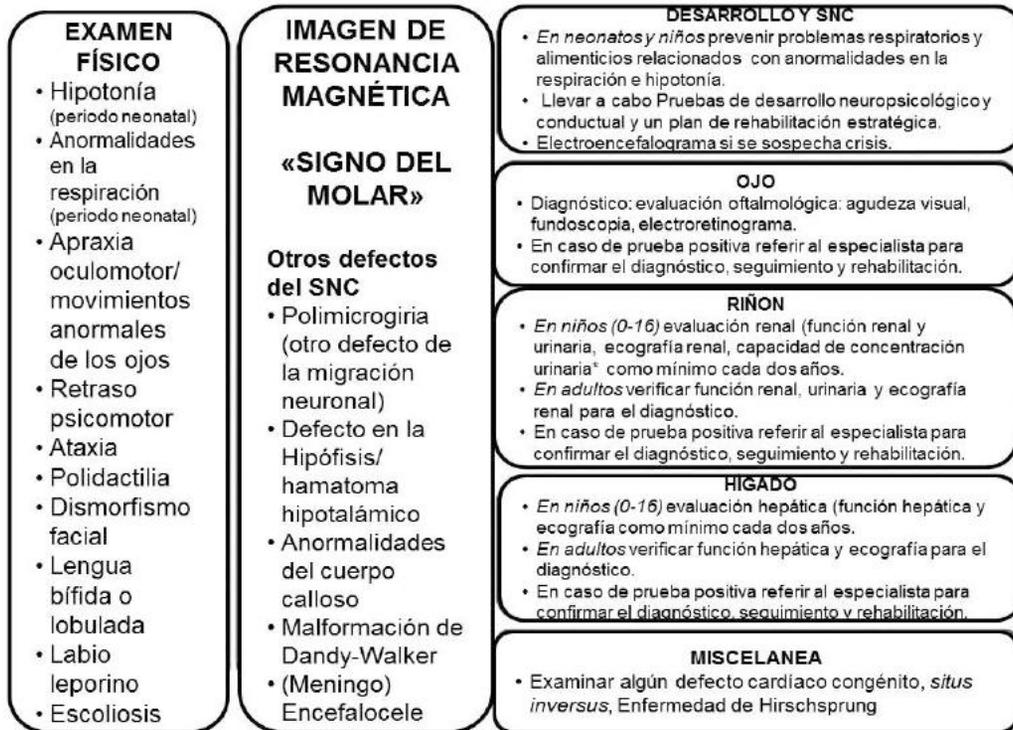


Figura 6. Planteamiento esquemático para el diagnóstico y manejo del SJ. Izquierda: manifestaciones clínicas (que en asociación variable) pueden conducir a la sospecha diagnóstica del SJ. Medio: detección del “Signo Molar” por resonancia Magnética Cerebral confirma el diagnóstico; en un subgrupo de pacientes, se pueden identificar otros defectos del sistema nervioso central (Malformación de Dandy-Walker como en el caso de la paciente). Derecha: propuesta de protocolo de evaluación.

* por la restricción de agua o prueba de desmopresina.

Crónica tributaria a diálisis; SJ con defectos oculorenales; SJ con defecto hepático y SJ con defectos orofaciocdigitales (por ejemplo, lengua bífida, hamartomas múltiples, múltiples frenillos orales y polidactilia). Puede presentarse hamartoma hipotalámico y ausencia congénita de glándula pituitaria.

En la actualidad se conocen varios Desórdenes Asociados al Síndrome de Joubert (DASJ), los cuales son un grupo de entidades que muestran el “Signo del Molar” en la Resonancia Magnética Cerebral y además presentan otras malformaciones asociadas que afectan el cuerpo caloso, el hipocampo y/o la corteza cerebral. Entre los DASJ se incluyen: Síndrome de Dekaban-Arima (DAS), Síndrome de COACH, Síndrome cerebro-óculo-renal (CORS), Síndrome de Varadi-Papp y Síndrome de Malta, entre otras variantes fenotípicas, se encuentra el SJ con polymicrogiria.

Existe una gran variabilidad en la presentación clínica, y su hallazgo fundamental es la presencia de distintos

grados de displasia cerebelosa. En algunos casos puede presentarse de forma extensa y difusa, con hemisferios cerebelosos y vermis rudimentarios, localizados dentro de una fosa posterior pequeña, con el IV ventrículo en comunicación con una gran cisterna magna, y con el tronco encefálico hipoplásico y el cuerpo caloso agénico.

En otros casos la displasia es más pronunciada y puede acompañarse de diferentes grados de hipoplasia de los hemisferios cerebelosos, así como de aumento de tamaño del IV ventrículo. Por último, la hipoplasia cerebelosa puede ser asimétrica, asociada a la afectación preferente de un hemisferio cerebeloso y a encefalocele parietooccipital. Puede, también, tratarse de una aplasia total de vermis cerebeloso asociada a profundas alteraciones de la unión cervicomedular, incluyendo ausencia completa de la decusación piramidal, displasia de los núcleos olivar y paraolivar, e hipoplasia del núcleo gracilis y del fascículo solitario.¹⁰

Clínicamente, el SJ presenta las siguientes

características:⁹

1. **Manifestaciones neurológicas:** Las características neurológicas cardinales del SJ son hipotonía evolucionando hacia ataxia y retraso en el desarrollo, a menudo asociada con discapacidad intelectual, patrón respiratorio alterado en el período neonatal y movimientos oculares anormales.

- La hipotonía temprana se observa en casi todos los pacientes y puede ser reconocida desde el período neonatal, como en el caso reportado, la presencia de hipotonía asociada con otras características peculiares, como un patrón de respiración irregular y movimientos oculares alterados debe sugerir el diagnóstico de SJ como fue la sospecha en el caso reportado. Los pacientes a menudo desarrollan la ataxia de la marcha con base amplia en los primeros años de la deambulación independiente.
- Las anomalías respiratorias típicas están representadas por episodios alternos cortos de apnea e hiperpnea o hiperpnea episódica sola, que tienden a ocurrir poco después del nacimiento, tal y como presentó nuestra paciente, estos episodios pueden mejorar progresivamente con la edad, por lo general desaparece alrededor de los seis meses de vida. Su gravedad puede variar desde ocasionales episodios de corta duración que se manifiesta cada día a extremadamente frecuente (hasta varias por día) y prolongados ataques de apnea, siendo tributarios de cuidados intensivos y ventilación asistida.
- Movimientos anormales de los ojos también representan una característica recurrente en el SJ. La apraxia oculomotora, es una de las anomalías más características y frecuentes, que se manifiesta con la incapacidad para seguir objetos visualmente con movimientos de la cabeza compensatorios, disminución de seguimiento lento, y la cancelación del reflejo vestíbulo-ocular. El nistagmus también es común, mientras que las características de vez en cuando asociados incluyen estrabismo y ptosis. Dichas manifestaciones están presentes independientemente de los defectos específicos de los ojos. En el caso de la paciente presentó opsoclonus que es un trastorno de la motilidad ocular caracterizada por movimientos sacádicos espontáneos, arrítmicos, conjugadas que se producen en todas las direcciones de la mirada.
- Las capacidades del desarrollo, en particular, las

competencias lingüísticas y motoras, se retrasan en todos los pacientes con SJ, con grados variables de gravedad. Es común una leve a severa discapacidad intelectual, varios pacientes pueden asistir a escuelas especiales, aprender habilidades de trabajo específicas y trabajar en condiciones protegidas. Sin embargo, hay que insistir en que el déficit intelectual no es una característica obligatoria del SJ y casos excepcionales pueden tener inteligencia límite o incluso pueden ser normales.

- Una amplia gama de malformaciones del sistema nervioso central (SNC) se describen en asociación al "Signo del Molar" que puede afectar dramáticamente el resultado clínico y el pronóstico de los pacientes con SJ. Estos incluyen hidrocefalia, ampliación quística de la fosa posterior (Malformación de Dandy-Walker) siendo ésta la asociación encontrada en el caso de la paciente, anomalías del cuerpo caloso, quistes de la sustancia blanca, hamartoma hipotalámico y la ausencia de la glándula pituitaria.

2. **Alteraciones oculares:** La retina es uno de los órganos más frecuentemente implicados en el SJ, principalmente en la forma de Distrofia Retiniana, debido a la degeneración progresiva de las células fotorreceptoras. El espectro clínico puede variar de ceguera retiniana congénita (también conocida como Amaurosis congénita de Leber - LCA), a la distrofia retiniana que se caracteriza por un curso progresivo y variable visión conservada. El diagnóstico se basa en los resultados de disminución de la agudeza visual, asociada con anormal fondo de ojo y/o electroretinograma. Sin embargo, en el caso reportado de la paciente, no presentó alteraciones en el examen de fondo de ojo, por lo cual no presentó distrofia retiniana.

La asociación de LCA con Nefronoptosis (NPH) define el síndrome de Senior-Loken que, en un subconjunto de los casos, también muestra el "Signo del Molar". Los colobomas pueden ser unilateral o bilateral, y en su mayoría afectar el segmento posterior del ojo. Tales defectos se originan a partir de un fallo en el cierre de la fisura fetal, lo que resulta en colobomas que implican el epitelio pigmentado de la retina, la retina neurosensorial o la coroides. Los colobomas representan una causa poco frecuente de la deficiencia visual en todos los subgrupos clínicos del SJ, su frecuencia alcanza más del 30% en el

subgrupo de SJ con un defecto hepática.

- 3. Alteraciones renales:** La enfermedad renal afecta a aproximadamente el 25% de los pacientes con SJ, presentado en la mayoría de los casos como nefronoptisis (NPH). Este es un trastorno tubulointerstitial estructural caracterizado por membrana basal irregular, engrosada del epitelio tubular y fibrosis intersticial progresiva, asociada con pequeños quistes en la unión cortico-medular.

La asociación del “Signo del Molar” con la Displasia renal quística (CDK), que se caracteriza por el anormal desarrollo metanéfrico con riñones macroscópicamente grandes y quistes prominentes, llevó a algunos autores a formar una entidad clínica novedosa denominándola, Síndrome de Dekaban-Arima. Sin embargo, una reciente reevaluación de algunos de los pacientes reportados, inicialmente mostró anomalías histológicas más típicas de NPH que de CDK, desafiando a la existencia del Síndrome Dekaban-Arima y sugiriendo que todos los JSRD presentan el mismo fenotipo renal.

- 4. Alteraciones hepáticas:** Una minoría de pacientes con SJ tienen enfermedad hepática presente, por lo general se manifiesta como fibrosis hepática congénita (CHF). Esto es consecuencia de una malformación embrionaria de la placa ductal, con dilatación quística de las estructuras biliares primitivas y la ampliación fibrosa de los espacios porta. La enfermedad hepática puede presentarse con al menos dos veces los valores normales de enzimas hepáticas en suero (ALT, AST y GGT), aparición temprana de hepatomegalia o manifestaciones más graves como la hipertensión portal, varices esofágicas y la cirrosis hepática. En el caso de la paciente, no presentó estas alteraciones hepáticas, por lo tanto no está dentro de ese subgrupo clínico.

La asociación de SJ con CHF antes era conocida con el acrónimo COACH (hipoplasia del vermis cerebeloso, oligofrenia, ataxia, coloboma y fibrosis hepática)

- 5. Alteraciones del esqueleto:** Desde la descripción del primer caso de SJ, la polidactilia se ha informado con frecuencia en JSRD con una frecuencia de aproximadamente 8-16%.

La forma más común es representada por

polidactilia postaxial, que afecta de forma variable manos y los pies. La asociación de SJ con polidactilia y defectos orales define una condición conocida como SJ con defectos orofaciocdigitales o Síndrome Varadi-Papp. En este caso la polidactilia es típicamente mesaxial con metacarpianos en forma de Y.

Dentro del diagnóstico diferencial debe considerado el estudio por imágenes, ya que existe un grupo de Desórdenes Asociados al Síndrome de Joubert que muestran el “Signo del Molar” en la Resonancia Magnética Cerebral y además presentan otras alteraciones. Entre los DASJ se incluyen (Fig.5):

- **Síndrome de COACH¹¹:** Es uno de los DASJ, poco frecuente, compatible con las características neurológicas del Síndrome de Joubert más Fibrosis Hepática Congénita. La prevalencia es desconocida. La edad de aparición y la gravedad de manifestaciones hepáticas son variables. Algunos pacientes también pueden presentar colobomas coriorretinianos o del nervio óptico y nefronoptisis (NPH), pero estas no son características obligatorias. Más de 70% de los casos se deben a mutaciones en el TMEM67 gen (8q22.1) y la transmisión es autosómica recesiva.
- **Síndrome cerebro-óculo-renal (CORS)¹²:** Es un trastorno multisistémico caracterizado por anomalías que afectan al ojo, al sistema nervioso y al riñón. Es una enfermedad poco común, ligada al X, con una prevalencia estimada en la población general de aproximadamente 1 en 500.000. La catarata bilateral y la hipotonía grave están presentes en el nacimiento. En las semanas o los meses subsiguientes, se hace evidente una tubulopatía renal proximal (de tipo Fanconi) mientras que el cuadro ocular puede complicarse por glaucoma y queloides. El retraso psicomotor es evidente en la infancia, prevalecen los problemas conductuales y las complicaciones renales se presentan en la adolescencia.
- **Síndrome de Varadi-Papp o SJ con defectos orofaciocdigitales¹³:** Es uno de los DASJ, muy poco frecuente y se caracteriza por los rasgos neurológicos del SJ asociados a anomalías orofaciales y, a menudo, polidactilia. Su prevalencia es desconocida. Los típicos signos bucales incluyen: lengua bífida o lobulada,

hamartomas linguales y frenillos bucales múltiples, pero también pueden presentar labio leporino y/o paladar hendido. La polidactilia suele ser central con los metacarpianos en forma de Y, pero puede ser también preaxial o postaxial. Un subconjunto de pacientes presenta hamartoma hipotalámico, que nunca ha sido descrito en otros subgrupos de JSRD.

El diagnóstico⁹ del SJ se debe sospechar en todos los lactantes que presentan hipotonía, movimientos oculares anormales (apraxia oculomotora o nistagmus) y retraso en el desarrollo. La aparición de anomalías en el patrón respiratorio, es decir, episodios de hiperpneas que se alternan con periodos de apnea, refuerza la sospecha clínica de la enfermedad. En estos niños, una Resonancia Magnética Cerebral es suficiente para confirmar o descartar el diagnóstico, basado en la detección del “Signo del Molar” (Fig.6).

Una vez que se ha evidenciado el “Signo del Molar”, los niños deben ser evaluados de una posible afectación multiorgánica. Investigaciones oculares incluyen la evaluación de la agudeza visual, motilidad ocular y fondo de ojo. Asimismo, la función renal y hepática deben ser evaluados. Una ecografía abdominal explorará los riñones (para detectar pequeños quistes y pérdida de diferenciación corticomedular, sugerentes de NPH), y el hígado (hepatomegalia o para identificar anomalías estructurales que podrían ser la base de CHF). También se debe solicitar una valoración cuidadosa de imágenes del cerebro para buscar malformaciones asociadas, así como en el caso de la paciente, donde se evidenció la Malformación de Dandy-Walker en la Resonancia Magnética Cerebral.

Hasta la fecha, las pruebas genéticas de diagnóstico están disponibles sólo para unos pocos genes, mientras que algunos laboratorios ofrecen pruebas moleculares de los genes conocidos en una base de investigación. Sin embargo, en nuestro medio, aún no contamos con esas pruebas, por lo que es difícil determinar el gen afectado en nuestra paciente.

En base a los hallazgos observados en la ecografía obstétrica, complementada eventualmente con la Resonancia Magnética Fetal, resulta hoy posible el diagnóstico prenatal de SJ durante el tercer trimestre de la gestación.¹⁴

En cuanto al manejo de los pacientes con SJ⁹, debe haber especial cuidado en neonatos y lactantes ya que deben corregirse los problemas relacionados con

anormalidades en la respiración y la hipotonía. Deben ser planificadas las estrategias de rehabilitación para mejorar las dificultades cognitivas y de comportamiento, así como las manifestaciones específicas, como la deficiencia visual. Cualquier característica anormal identificada durante la evaluación de diagnóstico se debe seguir cuidadosamente en el tiempo. En particular, la detección de la disminución de la capacidad de concentración urinaria a menudo representa la primera pista para el diagnóstico de NPH en pacientes asintomáticos. Esto requiere una estrecha vigilancia para reconocer y tratar a tiempo los primeros signos de Insuficiencia Renal y retrasar la aparición de complicaciones tales como defectos en el crecimiento. Si se diagnostica CHF, se debe planificar el seguimiento para gestionar las posibles complicaciones, como hipertensión portal y varices esofágicas.

El pronóstico⁹ del SJ queda condicionado a la gravedad del cuadro respiratorio, en algunos casos las crisis de apnea remiten espontáneamente durante el primer año de vida, y otras requieren asistencia mecánica. Este dato es crucial por la extrema sensibilidad de éstos pacientes a los efectos depresores respiratorios de algunos agentes anestésicos. También las disfunciones hepáticas y/o renales suelen condicionar el pronóstico vital.

En conclusión, la asociación entre el Síndrome de Joubert y la Malformación de Dandy – Walker no es fortuita, es infrecuente y poco reconocida. Se ha informado por lo menos en 10% de los casos de SJ y puede ser explicada como disgenesias que son el resultado de alteraciones de la neurogénesis temprana donde alteraciones de los genes relacionados con la expresión del gradiente dorsoventral sufren mutaciones.¹⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Anderman F, et al. **Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation.** *Neurology* 1969; 19: 813-25.
- Parisi M, Glass I. **Joubert Syndrome and Related Disorders.** In: Pagon R, Adam M, Bird T, Dolan C, Fong C, Stephens K (eds.). *Gene Reviews*. Seattle Washington: University of Washington 2003; 1993-2013.
- Bolsthauser E, Isler W. **Joubert syndrome: episodic hyperpnea, abnormal eye movements, mental retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis.** *Neuropadiatrie* 1977; 8: 57-66.
- Burguete A, Cabada T, Bacaicoa M, Annicherico F, et al. **Síndrome de Joubert: hallazgos en resonancia magnética convencional y tensor de difusión.** *Radiología Elsevier España* 2012; 54(3): 279-282
- Satran D, Pierpont MEM, Dobyns WB. **Cerebelo-oculorenal syndromes including Arima, Senior-Loken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome.** *Am J Med Genet* 1999; 86: 459-69.
- Valente E, Dallapiccola B, Bertini E. **Joubert syndrome and related disorders: 1879-1888.** In: Dulac O, Lassonde M, Sarnat H. *Handbook of clinical neurology. Pediatric Neurology Part III.* Paris: Elsevier B; 2013.
- Angemi JA, Zuccotti JC. **Síndrome de Joubert: a propósito de cuatro hermanos adultos afectados.** *Revista de Neurología* 2012; 54: 609-12.
- Basson MA, Richard J, Wingate. **Congenital hypoplasia of the cerebellum: developmental causes and behavioral consequences.** *Frontiers in Neuroanatomy* 2013; 7: 29.
- Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. **Joubert Syndrome and related disorders.** *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 20.
- McGraw P. **The molar tooth sign.** *Radiology* 2003; 229(3):671-2.
- Sanjeev R, Kapoor S, Goyal M, Kapur R, Gleeson J, et al. **Molar Tooth Sign with Deranged Liver Function Tests: An Indian Case with COACH Syndrome.** *Case Rep Pediatr* 2015; 2015: 385910.
- Loi M. **Lowe síndrome.** *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006; 1:16
- Chhabra N, Chhabra A, Tandon S, et al. **Orofacial manifestations and dental considerations in association with Varadi-Papp syndrome: report of a rare case.** *European Archives of Paediatric Dentistry* 2016 Feb; 17(1):65-70.
- Asian.H., Gongorduk.K., Yildirim.G., et al. **Prenatal ultrasonography features of Joubert syndrome.** *J Clin Ultrasound* 2008; 36(9):576-580
- Peña-Landín D, Carmona-Vázquez C, Medina-Crespo V, Gómez-Garza G, Dávila-Gutiérrez G, et al. **Joubert-Bolsthauser Syndrome associated to Dandy-Walker malformation. Report of two cases.** *Rev Mex Neuroci* 2014; 15(2): 112-118

Correspondencia

Ana María Álvarez Sanz
amalvarezs@yahoo.es

Fecha de recepción: 05 de enero de 2016
Fecha de aceptación: 20 de enero de 2016