



DOI: <https://doi.org/10.23857/dc.v9i1>

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

Síndrome de Joubert reporte de caso

Joubert syndrome case report

Relato de caso de síndrome de Joubert

Franklin Baltodano Ardón ^I

balto-2000@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7393-7353>

Indira Pineda Grillo ^{II}

indira.pineda@epoch.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-9107-654X>

Luz Gabriela Cuenca Silva ^{III}

gabrielacuencasilva@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1110-8178>

Susana Del Roció Latorre Segovia ^{IV}

susilatorre07@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0003-4320-791X>

Wellington Patricio Arce Chariguaman ^V

wellingtonarcepch@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4320-791X>

Correspondencia: balto-2000@hotmail.com

***Recibido:** 29 de noviembre del 2022 ***Aceptado:** 12 de diciembre de 2022 * **Publicado:** 26 de enero de 2023

- I. Universidad Nacional de Chimborazo, Docente Fisioterapia, Hospital Pediátrico Alfonso Villagómez Román, Riobamba, Ecuador.
- II. Docente y colaborador Medint, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Salud Pública, Riobamba, Ecuador.
- III. Médico Clínico del Hospital Pediátrico Alfonso Villagómez Román, Riobamba, Ecuador.
- IV. Médico Clínico del Hospital Pediátrico Alfonso Villagómez Román, Riobamba, Ecuador.
- V. Médico Clínico del Hospital IESSM Riobamba, Ecuador.

Resumen

El síndrome de Joubert es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que se presenta con características clínicas que asocian síntomas que involucran alteraciones neurológicas y somáticas. El objetivo es describir las características clínicas de esta patología conocidas como ciliopatías congénitas. El resultado está orientado en reconocer signos clínicos de esta patología al realizar el diagnóstico a través de la anamnesis y estudios de imágenes encontrando alteraciones de la función cerebelosa y signos radiológicos como el signo del diente Molar.

Palabras Claves: Salud Mental; Calidad; Instituciones Públicas.

Abstract

Joubert syndrome is an autosomal recessive inherited disease that presents with clinical characteristics associated with symptoms involving neurological and somatic disorders. The objective is to describe the clinical characteristics of this pathology known as congenital ciliopathies. The result is aimed at recognizing clinical signs of this pathology when making the diagnosis through anamnesis and imaging studies, finding alterations in cerebellar function and radiological signs such as the Molar tooth sign.

Keywords: Mental health; Quality; Public institutions.

Resumo

A síndrome de Joubert é uma doença hereditária autossômica recessiva que se apresenta com características clínicas associadas a sintomas envolvendo distúrbios neurológicos e somáticos. O objetivo é descrever as características clínicas dessa patologia conhecida como ciliopatias congênitas. O resultado visa reconhecer os sinais clínicos dessa patologia ao fazer o diagnóstico por meio de anamnese e exames de imagem, encontrando alterações na função cerebelar e sinais radiológicos como o sinal do dente molar.

Palavras-chave: Saúde mental; Qualidade; Instituições públicas.

Introducción

El Síndrome de Joubert fue descrito por primera vez en 1969 por Marie Joubert con la descripción clínica y radiológica caracterizada por la malformación cerebelosa que se conoce como signo del

Síndrome de Joubert reporte de caso

diente molar y se origina por la combinación de hipodisplasia de la línea media del vermis cerebeloso, fosa interpeduncular más profunda (a nivel del istmo y la protuberancia superior) y pedúnculos cerebelosos superiores horizontales, gruesos y alargados, con manifestaciones clínicas diversas que incluyen, taquipnea neonatal periódica, apnea, movimientos oculares anormales, discapacidad intelectual y ataxia.^{1,2}

La bibliografía médica disponible lo describe como una enfermedad genética autosómica recesiva con afectación de 23 genes hasta hoy conocidos, tiene una incidencia de 1/100.000 y 1/150.000 nacidos vivos, sin embargo, se cree que la incidencia no ha sido adecuadamente determinada debido a la falta de sospecha clínica y el elevado número de genes involucrados. Forma parte de un conjunto de síndromes denominados ciliopatías genéticas que muestran tubulopatía renal, inmunodeficiencia y trastorno de la migración neuronal en cerebelo y tronco encefálico.^{3,4}

Durante el periodo embrionario a nivel encefálico, específicamente durante el desarrollo del vermis y tallo encefálico, los cilios primarios regulan algunas vías embrionarias implicadas en los principales procesos del desarrollo de proliferación neuroblástica y migración axonal, incluyendo la migración de la célula de Purkinje y neuronas granulares. Las múltiples funciones de estos cilios en diferentes órganos y tejidos explican porque diversas mutaciones de estos genes pueden estar asociadas con diversas variantes clínicas y entre ellas el Síndrome de Joubert que tiene 6 fenotipos de presentación descritos hasta el momento, clasificándose como:

- Síndrome de Joubert puro
- Síndrome de Joubert con defecto ocular (distrofia retiniana)
- Síndrome de Joubert con defectos renales (no asociados a patología retiniana)
- Síndrome de Joubert con defectos óculo-renales
- Síndrome de Joubert con defecto hepático
- Síndrome de Joubert con defectos orofaciodigitales (lengua bífida, hamartomas múltiples, múltiples frenillos orales y polidactilia).^{5,6}

El síndrome de Joubert se puede sospechar ante la presentación clínica de cambios en el patrón respiratorio alternados entre taquipnea y apnea o taquipnea sola, hipotonía, estrabismo, nistagmo y apraxia oculomotora y oromotora. Se puede presentar además con polidactilia de pies, manos y retardo del desarrollo psicomotor de grado variable. Las alteraciones faciales que se han descrito

Síndrome de Joubert reporte de caso

incluyen: pabellones auriculares de implantación baja, frente prominente, prognatia, hipertelorismo, protrusión lingual y boca trapezoidal.^{6,7,8}

Se realiza el reporte de caso con el objetivo de describir y analizar la presentación clínica del Síndrome de Joubert que debería ser considerado como una opción diagnóstica ante un examen físico alterado con malformaciones congénitas más la alteración del patrón respiratorio desde el periodo neonatal, para proporcionar un adecuado diagnóstico, orientar y solventar dudas a los padres.

Presentación del caso

Lactante de sexo masculino de 7 meses de edad, con antecedente de polidactilia bilateral en manos, hernia inguinal izquierda, neumonías a repetición más cardiopatía no especificada. Recibe tratamiento en hospital pediátrico con resolución quirúrgica de hernia inguinal izquierda de gran tamaño y manejo de cuadro de neumonía. Se realiza herniorrafia sin complicaciones durante el procedimiento. Durante su segundo día post quirúrgico paciente presenta estridor laríngeo, dificultad respiratoria, siendo catalogado como laringitis post intubación mas sangrado nasal posterior a realización de hisopado nasofaríngeo, iniciando tratamiento al cual no responde de manera satisfactoria, se activa SIREPI 4 sin respuesta posterior a tratamiento, presenta además crisis convulsiva en dos ocasiones de características tónicas y acidosis metabólica descompensada por lo que ingresó a la unidad de cuidados intensivos, se inicia ventilación mecánica no invasiva sin acople adecuado, observando pupilas anisocóricas con posterior deterioro de Glasgow, se inician medidas neuroprotectoras con suero hipertónico y ventilación mecánica invasiva con sedo analgesia. Ante marcadores de sepsis negativos recibe antibiótico de primera línea. Se presenta paciente estacionario sin evolución neurológica positiva.

Antecedentes perinatales: Producto de segunda gesta, padres sin consanguinidad, embarazo normal, parto cefalovaginal institucional, sin complicación, Apgar 8-9 al 1 y 5 minuto correspondientemente; líquido amniótico claro con grumos. Realizan apego, lactancia precoz y alojamiento conjunto.

Antecedentes patológicos personales:

Clínicos: Ingresado en Neonatología a las 4 horas de vida por mala adaptación pulmonar.

A los 17 días hospitalizado por neumonía organismo no especificado, ha tenido 8 ingresos por esta causa.

Quirúrgicos: Herniorrafia inguinal izquierda reciente.

Síndrome de Joubert reporte de caso

Al examen físico:

Lactante menor con signos vitales dentro de parámetros normales. Con rasgos de desnutrición aguda con peso bajo para la edad, talla normal y perímetro cefálico en el percentil +3. Piel pálida.

Cabeza: sostén cefálico incompleto. Fontanela anterior normotensa amplia. Pabellones auriculares de implantación baja.

Ojos: nistagmo horizontal

Boca: lengua protruida

Cuello, tórax y abdomen sin patología aparente.

Área inguinal izquierda: cicatriz reciente de herniorrafia.

Extremidades: manos presencia de polidactilia (6 dedos en cada mano).

Evolución:

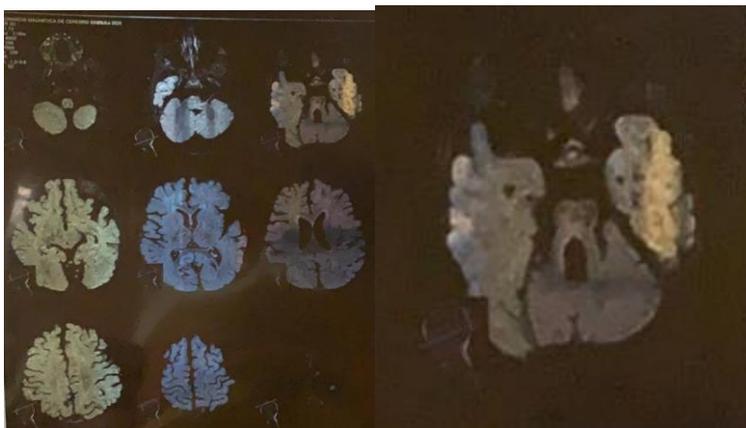
Paciente lactante con malformaciones congénitas en estudio, ingresado a unidad de cuidados intensivos por cuadro de insuficiencia respiratoria con score de Downes de 7 posterior a herniorrafia, permaneció en unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de neumonía grave asociada a los cuidados de la salud mas sospecha de COVID 19, por lo que se inicio Antibioticoterapia a base de ampicilina mas sulbactam que cumple por 14 dias y azitromicina que cumple por 5 dias.

Por alteración del estado de conciencia con anisocoria se realizo neuroprotección, presentando mejoría, y se realiza tomografía de cerebro que reporta:

- Aumento de espacio subaracnoideo supratentorial y de predominio en fosa posterior, no se observa alteraciones de la densidad del parénquima cerebral adecuada relación gris blanca, hipoplasia del vermis cerebeloso con adelgazamiento de pedúnculos cerebelosos superiores alrededor de cuarto ventrículo que forma el signo del diente molar sugestivo de síndrome de Joubert, asociado a cuarto ventrículo alargado y hemisferios cerebelosos disminuidos de tamaño, no hay calcificaciones patológicas, en ventana ósea no se evidencia lesiones traumáticas. Ver figura 1.

Síndrome de Joubert reporte de caso

Figura 1. Signo del diente molar



Fuente: Expediente clínico

Por cuadro de dificultad respiratoria previo a su ingreso a unidad de cuidados intensivos paciente se mantuvo bajo ventilación mecánica, tras lo cual se realiza extubación con buen acople ambiental, y se mantiene con oxígeno por cánula nasal sin signos de dificultad respiratoria.

A nivel metabólico paciente con niveles de función tiroidea alterada con TSH - Tirotropina 1.210, siendo catalogado como cuadro de hipotiroidismo central por lo que se instauro terapia hormonal sustitutiva.

El Paciente requirió manejo multidisciplinario con pediatría, nutrición, odontología, ortopedia, neurología, cardiología pediátrica y genética ante los antecedentes descritos previamente, se realiza valoraciones trimestrales y seguimiento por consulta externa con nutrición, además de fisioterapia para mejorar el mecanismo de coordinación succión – deglución, posterior a una evaluación con esofagograma el cual informa esófago de calibre y trayecto normal, no evidencia de reflujo gastroesofágico. En resultados de ecocardiograma se reportó defecto interauricular tipo foramen oval pequeño sin repercusión hemodinámica, insuficiencia pulmonar y tricúspide ligera, presión sistólica en arteria pulmonar 30 milímetros de mercurio y función sistólica bi ventricular conservada. Este paciente se le realiza evaluaciones trimestrales presentando una buena evolución clínica.

Discusión

El síndrome de Joubert es una entidad clínica, descrita desde 1779 con una incidencia de 1/100 000 a 1/150 000 nacidos vivos, es interesante tomar en cuenta que se puede presentar con alteraciones

Síndrome de Joubert reporte de caso

neuroológicas de predominio en el sistema nervioso central, esto es de mucha relevancia ya que en ocasiones podría sugerir patologías metabólicas del recién nacido ante la presencia de manifestaciones clínicas como la apnea e hipoactividad, sin embargo hay que considerar que existen seis tipos de presentaciones clínicas que pueden ir hasta cuadros muy severos. En estos pacientes podemos encontrar alteraciones oftalmológicas, desde nistagmos, estrabismo hasta coloboma, por lo que deben ser manejados de manera multidisciplinaria^{9,10,11}

Generalmente, los síntomas son poco específicos inicialmente, y arrastran una larga historia de ingresos hospitalarios por enfermedades respiratorias, y es por ello que el profesional de salud está llamado a investigar otras patologías que predispongan el desarrollo de dichas enfermedades respiratorias indagando los antecedentes prenatales, natales, posnatales más los antecedentes patológicos personales y familiares para determinar el diagnóstico más acertado apoyándose en los exámenes auxiliares de imagenología.

En el presente caso clínico se presenta un paciente de sexo masculino de 7 meses de vida con el antecedente de malformación congénita de polidactilia, luego del nacimiento desarrolla un cuadro de taquipnea neonatal que amerita hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, y a sus 7 meses tuvo 8 ingresos por neumonía de organismo no especificado según relato de madre.

Otro dato importante es la presencia de la hipoactividad y los datos de dificultad respiratoria además es importante mencionar las características de alteraciones neurológicas en este caso podemos observar que hay distractores ya que el paciente presenta alteraciones del metabolismo del Iodo y es lo hace más complicado para hacer un diagnóstico del síndrome, ya que enmascara el cuadro clínico por la hipoactividad y la alteración de la adaptación pulmonar desde el nacimiento, esto es interesante ya que este tipo de síndrome tienen múltiples alteraciones incluyendo un hipopituitarismo y deficiencia de hormonas propias del eje que por lo tanto conllevar a un problema no solo orgánico sino funcional del sistema endocrino.^{12,13}

En el caso clínico podemos observar un paciente Ingresado en Neonatología a las 4 horas de vida por mala adaptación pulmonar. A los 17 días hospitalizado por neumonía organismo no especificado, y 8 ingresos más por esta misma causa, dato importante para la sospecha clínica del síndrome de Joubert ya que esta descrito como alteraciones de las estructuras propias de la fosa posterior incluyendo rombencéfalo, cerebelo, también tomar en consideración que puede presentarse alteraciones del centro cardiorrespiratoria o formas multisistémicas y encontrar en el paciente alteraciones renales,

Síndrome de Joubert reporte de caso

esqueléticas, oftalmológicas, hepáticas entre otras, por lo que el mensaje al medico es orientar a realizar exámenes diagnóstico de química sanguínea, pruebas de función endocrina y diagnóstico de imágenes como ecografía, tomografía del sistema nervioso central que puede ir desde microquistes en la sustancia blanca, como signo del diente molar que son casi patognomónica de este síndrome además de otros estudios de imagen como la resonancia magnética que describen las ciliopatías en estudios en niños menores de 6 meses.^{14,15}

Aunque hay estudios que describen que pueden ser recidivantes en familias hasta el 25% es importante tomar en cuenta el dato en la descendencia, ya que si hay sospecha se podría tomar consideraciones para la atención del neonato o del lactante en los primeros meses de vida y realizarse un manejo multidisciplinario.^{15,16}

Conclusiones

El síndrome de Joubert es una patología que se presenta con alteraciones neurológicas y con características clínicas somáticas esqueléticas, observando como complicaciones importantes los procesos respiratorios a repetición desde el periodo neonatal y con múltiples hospitalizaciones sino se realiza el diagnóstico precoz.

Ante la sospecha clínica de Síndrome de Joubert se debe realizar una tomografía o resonancia magnética cerebral para confirmar el diagnóstico con la visualización del Signo del diente molar por imagen es patognomónico del síndrome.

El tratamiento del Síndrome de Joubert es multidisciplinario y mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias, previene el uso de antibiótico e ingresos hospitalarios ante los periodos de taquipnea que se pueden confundir con Neumonía o enfermedades infecciosas respiratorias de la infancia.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Declaración de Contribución

Franklin Baltodano Ardón: idea, metodología, recolección de datos, revisión final

Indira Pineda Grillo: recolección de la información y redacción

Síndrome de Joubert reporte de caso

Luz Gabriela Cuenca Silva: recolección de datos, redacción.

Susana Del Rocío Latorre Segovia: idea, metodología, recolección de datos, redacción, revisión final.

Wellington Patricio Arce Chariguaman: Recolección de datos, redacción, revisión final.

Oscar Daniel Escobar Zabala: recolección de la información y redacción.

Referencias

1. Álvarez-Sanz Ana M, Cabanillas-Burgos Lizeth Y, Huamani-Condori Ximena P. Síndrome de Joubert. Rev Neuropsiquiatr [Internet]. 2016 Jul [citado 2021 Feb 26]; 79(3): 169-171. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972016000300006&lng=es.
2. 2.- Bin Dahman, Haifa A et al. “Joubert syndrome in a neonate: case report with literature review.” Sudanese journal of paediatrics. 2016; 16,1: 53-7.
3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025933/>
4. 3.- Negreros-Osuna JP, Sánchez-Montaña M, Morales-Sánchez FF. Joubert Syndrome: case report and review of the bibliography. Anales de Radiología México. 2017; 16(1):66-71. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=71539>
5. 4.- Lamônica Dionísia Aparecida Cusin, Ribeiro Camila da Costa, Richieri-Costa Antonio, Giacheti Célia Maria. Linguagem, comportamento e neurodesenvolvimento na Síndrome de Joubert: relato de caso. CoDAS [Internet]. 2016 Dec [cited 2021 Feb 26] ; 28(6): 823-827. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-17822016000600823&lng=en
6. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20162015184>.
7. 5.- Bachmann - Gagescu, R, Dempsey, JC, Bulgheroni, S, et al. Healthcare recommendations for Joubert syndrome. Am J Med Genet Part A. 2020; 182: 229- 249.
8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.61399>
9. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61399>
10. 6.- Álvarez-Sanz Ana M, Cabanillas-Burgos Lizeth Y, Huamani-Condori Ximena P. Síndrome de Joubert. Rev Neuropsiquiatr [Internet]. 2016 Jul [citado 2021 Feb 26] ; 79(3): 169-171. Disponible en:

Síndrome de Joubert reporte de caso

- http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972016000300006&lng=es
11. 7.- Poretti A, Snow J, Summers AC, et al Joubert syndrome: neuroimaging findings in 110 patients in correlation with cognitive function and genetic cause *Journal of Medical Genetics* 2017;54:521-529. Disponible en: <https://jmg.bmj.com/content/54/8/521.short>.
 12. 8.- Hickey, C.L., Sherman, J.C., Goldenberg, P. et al. Cerebellar cognitive affective syndrome: insights from Joubert syndrome. *Cerebellum ataxias*. CrossMark 2018; 5:5.
 13. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40673-018-0085-y>
 14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40673-018-0085-y>
 15. 9.- F. Arrigoni, R. Romaniello, D. Peruzzo, A. De Luca, C. Parazzini, E.M. Valente, R. Borgatti and F. Triulzi
 16. *American Journal of Neuroradiology* December 2017; 38 (12):2385-2390. Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/38/12/2385.abstract>
 17. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5360>
 18. 10.- Brian P. Brooks, Wadih M. Zein, Amy H. Thompson, Maryam Mokhtarzadeh, et al. Joubert Syndrome: Ophthalmological Findings in Correlation with Genotype and Hepatorenal Disease in 99 Patients Prospectively Evaluated at a Single Center,
 19. *Ophthalmology* 2018; 125 (12):1937-1952. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642018306869>
 20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.026>
 21. 11.- Vilboux, T, Malicdan, MCV, Roney, JC, Cullinane, AR, Stephen, J, Yildirimli, D, Bryant, J, Fischer, R, Vemulapalli, M, Mullikin, JC, NISC Comparative Sequencing Program. Steinbach, PJ, Gahl, WA, Gunay - Aygun, M. 2017. CELSR2, encoding a planar cell polarity protein, is a putative gene in Joubert syndrome with cortical heterotopia, microphthalmia, and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet Part A* 2017; 173A: 661– 666. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.38005>
 22. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38005>
 23. 12.- Akcan N, Bas F, Poyrazoglu S, et al Joubert syndrome with multiple pituitary hormone deficiency. *BMJ Case Reports CP* 2019; 12:e229016. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/12/4/e229016.abstract>

Síndrome de Joubert reporte de caso

24. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38005>
25. 13.- Sara Nuovo, Laura Fuiano, Alessia Micalizzi, et al. Impaired urinary concentration ability is a sensitive predictor of renal disease progression in Joubert syndrome, *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020; 35(7):1195–1202. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/35/7/1195/5162973> DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy333>
26. 14.- Koprivšek Katarina, Bjelan Mladen, Lučić Miloš et al. Unilateral, frontal polymicrogyria and supratentorial white matter microcysts in fetus with Joubert syndrome and related disorders: Prenatal diagnosis with magnetic resonance imaging. *Vojnosanitetski pregled* 2020; 77(10):1093-1096. Disponible en: http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?id=0042-84501800173K#.YCKP_-hKjIV
27. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP180906173K>
28. 15.- Buke, B., Canverenler, E., İpek, G. et al. Diagnosis of Joubert syndrome via ultrasonography. *J Med Ultrasonics* 2017; 44:197–202. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10396-016-0751-8>
29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10396-016-0751-8>
30. 16.- Goswami M, Rajwar AS, Verma M. Orocraniofacial findings of a Pediatric Patient with Joubert Syndrome. *Int J Clin Pediatr Dent* 2016; 9(4):379-383. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233707/>
DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1394