

Nadir Bir Siliopati: Joubert Sendromu

A Rare Ciliopathy: Joubert Syndrome

Ayşe Yasemin ÇELİK¹, Deniz YILMAZ¹, Ayşegül Neşe ÇITAK KURT¹, Tülin HAKAN DEMİRKAN²

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Joubert sendromu anormal solunum paterni, hipotoni, ataksi, serebellar vermis hipoplazisi, gelişim geriliği, oküler anomaliler, renal kistler ve hepatik fibrozis ile karakterize otozomal resesif geçişli nadir bir siliopatidir. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularında molar diş görünümü Joubert sendromunun tanısında önemli bir bulgudur. Joubert sendromunun karakteristik klinik ve radyolojik bulgularının farkında olunması erken tanı, uygun danışmanlık ve rehabilitasyona yardımcı olacaktır. Bu yazıda hipotoni ve anormal göz hareketleri ile hastanemize başvuran ve Joubert sendromu tanısı alan bir hasta sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Joubert sendromu, Molar diş, Siliopati

ABSTRACT

Joubert syndrome is a rare autosomal recessive ciliopathy characterized by abnormal breathing patterns, hypotonia, ataxia, cerebellar vermis hypoplasia, developmental delay, ocular abnormalities, renal cysts and hepatic fibrosis. Molar tooth appearance on cranial magnetic resonance imaging (MRI) is an important finding for the diagnosis of Joubert syndrome. Awareness of the characteristic clinical and radiological findings of the syndrome will allow early diagnosis, appropriate counseling and proper rehabilitation. A patient who admitted to our hospital with hypotonia and abnormal eye movements and was diagnosed with Joubert syndrome is presented.

Key Words: Joubert syndrome, Molar tooth, Ciliopathy

GİRİŞ

Joubert Sendromu (JS); hiperpne veya apne gibi anormal solunum paterni, anormal göz hareketleri, hipotoni, ataksi, gelişme geriliği, serebellum ve beyin sapının nöropatolojik anomalileri ile karakterize nadir otozomal resesif bir sendromdur (1). İlk kez 1969 yılında Marie Joubert tarafından tanımlanmıştır (2). Klasik JS, hipotoni, gelişme geriliği ve molar diş belirtisi olarak adlandırılan patognomonik serebellar ve beyin sapı malformasyonu ile karakterizedir (2). Son zamanlarda JS'nun nöroradyolojik özellikleri ve diğer sistem tutulumlarını tanımlamak

için, Joubert Sendromuyla ilişkili bozukluklar terimi (JSRD) kabul görmüştür (2). Bu yazıda Joubert sendromu tanısı alan bir olgu eşliğinde literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Beş aylık kız hasta 6 günlükken fark edilen anormal göz ve baş hareketleri yakınması ile polikliniğimize getirildi. Öyküsünden 29 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden 37. gebelik haftasında normal vajinal yol ile 2380 gram doğduğu, doğum sonrası solunum sıkıntısı nedeniyle 4-5 saat kuvözde takip edildiği,



0000-0002-6734-0427: ÇELİK AY
0000-0002-0789-8955: YILMAZ D
0000-0002-7277-3550: KURT AN
0000-0003-0518-3013: HAKAN DEMİRKAN T

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Finansal Destek / Financial Disclosure: Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Onay / Confirmation: Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Atf yazım şekli / How to cite: Çelik AY, Yılmaz D, Kurt AN, Hakan Demirkan T. Nadir Bir Siliopati: Joubert Sendromu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:336-338.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ayşe Yasemin ÇELİK
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: ayasminc@hotmail.com

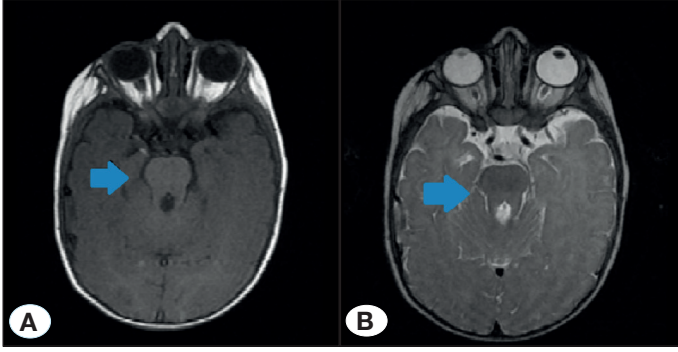
Geliş tarihi / Received : 07.07.2021

Kabul tarihi / Accepted : 19.08.2021

Elektronik yayın tarihi : 07.01.2022

Online published

DOI: 10.12956/tchd.955616



Resim 1: A ve B Aksiyal T1 ve T2 MRG kesitlerinde Joubert Sendromu için tipik molar diş görünümü.

indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle bir gün fototerapi aldığı öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu.

Fizik muayenede, baş çevresi 45 cm (50-75 p), vücut ağırlığı 8 kg (3-10 p), boyu 64 cm (10 p)'di. Nörolojik muayenesinde horizontal nistagmus ve aksiyel hipotonisi mevcut olan hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi. Gelişimsel değerlendirmede, dil-bilişsel ve hareket işlevlerinde gerilik saptandı. Hastanın hemogram, tam biyokimya, kan gazı değerleri ve metabolik tetkikleri normaldi. Göz muayenesinde takip ve fiksasyonu yoktu, bilateral ekzotropya mevcuttu, göz dibi ise normal olarak değerlendirildi. Abdomen ultrasonografide (USG) böbrek ve karaciğerde anomali tespit edilmedi. Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) posterior fossada vermis hipoplazisi, molar diş belirtisi olan hastada klinik ve radyolojik bulgularla JS düşünüldü (Resim 1A ve B). Yapılan kromozomal mikrodizin analizi (Infinium™ CytoSNP-850K) normal olarak sonuçlandı. Fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümünün önerileri de alınarak hastanın düzenli takibi planlandı.

TARTIŞMA

Otozomal resesif nadir bir hastalık olan JS'nun prevalansı 100.000'de birden daha azdır (1,2). Siliopati olarak da bilinen primer silia disfonksiyonu, anormal genlerden kaynaklanır. Siliolar; beyin, böbrekler, retina ve diğer organların işleyişinde önemli bir bileşendir. Siliyogenezdeki bir kusur, çeşitli sinyal yollarının kesintiye uğramasına, JS ve JSRD'nin klinikopatolojik belirtilerine neden olur (2-4). Joubert sendromu radyolojik olarak molar diş belirtisi, hipotoni ve gelişme geriliği ile karakterizedir. Tüm klinik alt tiplerde okülomotor apraksi, nistagmus ve anormal solunum paterni görülebilir (5,6). Ortalama tanı yaşı 33 aydır, bu da farklı klinik fenotiplere sahip sendromun tanısının yenidoğan döneminde zor olduğunu düşündürmektedir (2). Hastalar sıklıkla yaşamın ilk aylarında hipotoni, anormal solunum paterni ve anormal göz hareketleri ile başvururlar (2). Solunum anomalileri Pellegrino ve ark.(8) tarafından vakaların %68'inde ve Kendall ve ark. tarafından vakaların %44'ünde bildirilmiştir (7). Bizim hastamızın öyküsünde de doğum sonrası hipotonik

olduğu ve solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kısa süreli takip edildiği öğrenildi.

Joubert Sendromuna yol açan 40'a yakın gen literatürde tanımlanmıştır ve vakaların ancak %50'sinde genetik kusur bulunabilmiştir. NPHP1, AHI1, CEP290, RPGRIP1L, TMEM67, MKS3, ARL13B ve CC2D2A gibi genlerin patogeneizde nedensel bir rol oynadığı bilinmektedir (9,10). Hastamıza yapılan mikrodizin analizinde tüm tanımlı genlerin homozigot delesyonları dışlanmıştır. Moleküler tanısının konulması için ileri tetkikler planlanmıştır.

JSRD terimi, merkezi sinir sistemi dışındaki organ tutulumlarını tanımlamak için kullanılmaya başlamıştır (1,11). JSRD orofasiyal dijital, retina, böbrek, okülörenal, karaciğer gibi organların tutulumuna bağlı olarak alt gruplara ayrılır (2). Hastamızda eşlik eden çoklu organ tutulumunun olmaması nedeniyle klasik JS tanısı düşünüldü.

JS'de konjenital hepatik fibroz, yüksek oranda retinal distrofiye eşlik eden polistik böbrek hastalığı, nefronoftizi, polidaktili ve küçük göğüs kafesi gibi iskelet anomalileri bulunabilir (12). Anormal göz hareketleri, altta yatan okülomotor disfonksiyona bağlı olarak ortaya çıkar ve okülomotor apraksi % 80 oranında en karakteristik ve en sık görülen göz bulgusudur. Nistagmus %72, strabismus %74, pitozis % 43 ve retina dejenerasyonu % 38 oranında bulunan diğer göz bulgularıdır (2, 10). Hastamızda da göz bulgusu olarak horizontal nistagmus mevcuttu.

Temel radyolojik bulgular; vermisin tam veya parsiyel yokluğu, hipoplastik serebellar pediküller ve buna bağlı 4. ventrikül deformitesidir. Bu bulgular aksiyal MRG'de 'molar diş' görünümüne neden olur (5). Serebellar hemisferler ve serebrum genellikle normaldir. Ancak; %6- 20 oranında korpus kallosum agenezi ve disgenезisine bağlı lateral ventriküllerde hafif derecede genişleme izlenebilir (3,13). Ayrıca konjenital malformasyonlar, hipotalamik hamartom ve nadiren hipofiz bezinin yokluğu eşlik edebilir (3).

Anormal solunum paterni, apnesi olan hastalarda havayolu obstrüksiyonlarını (hipotonik hava yolu, hipertrofik tonsiller) beyin sapı disregülasyonundan ayırt etmek için polisomnogram yapılabilir. Oküler incelemeler görme keskinliği, yarı lamba muayenesi, fundus ve elektroretinogram (retinal distrofi varlığında) değerlendirilmesini içerir. Standart idrar tetkiki ve idrar konsantrasyonu değerlendirilmelidir (3). İnfantların çoğunda kistik böbrek hastalığı ve karaciğer fibrozisi gelişmeyeceğinden takip sürecinde abdomen USG periyodik olarak tekrarlanmalıdır (7).

Tedavi genellikle destekleyicidir ve multidisipliner bir yaklaşım içerir. Anormal solunum paterni olan hastalar apne açısından takip edilmeli ve klinik gerekliliğe göre yenidoğan döneminde kafein gibi uyarıcı ilaçlar, oksijen desteği, ciddi solunum yetmezliği olanlarda mekanik destek ve/veya trakeostomi düşünülebilir. Şiddetli disfajisi olan çocuklarda beslenme için nazogastrik beslenme tüpleri veya gastrotomi tüpü yerleştirilebilir. Nöbet

varlığında antiepileptik ilaçlarla tedavi edilmelidir. Polidaktili için düzeltici cerrahi yapılabilir (7). Bilişsel zorluklar, uygun rehabilitasyon stratejisi ve düzenli takip gerektirir. Prognoz, organ tutulumunun türüne ve yaygınlığına bağlıdır (3).

Klinik heterojenite JS tanısını zorlaştırmaktadır bu nedenle sendroma özgü radyolojik bulgular eşliğinde anormal solunum paterni, hipotonisite, anormal göz hareketleri olan hastalarda akılda tutulmalı ve sonradan ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından multidisipliner düzenli izlem gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kumar P, Dey A, Mittal K, Sharma R, Goyal A, Hira P. Joubert syndrome: A classic case. *J Family Med Prim Care* 2019;8:311-2
2. Akhtar A, Hassan SA, Falah NU, Khan M, Sheikh FN. Joubert Syndrome: A Rare Radiological Case. *Cureus* 2019 Dec 18;11:e6410.
3. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:20.
4. Shaik L, Ravalani A, Nelekar S, Gorijala VK, Shah K. Joubert Syndrome: A Molar Tooth Sign in Disguise. *Cureus* 2020;12:e9718.
5. Akcakus M, Gunes T, Kumandas S, Kurtoglu S, Coskun A. Joubert syndrome: Report of a neonatal case. *Paediatr Child Health* 2003;8:499-502.
6. Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome. 2003 Jul 9 [updated 2017 Jun 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
7. Pellegrino JE, Lensch MW, Muenke M, Chance PF. Clinical and molecular analysis in Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1997;72:59-62.
8. Kendall B, Kingsley D, Lambert SR, Taylor D, Finn P. Joubert syndrome: a clinico-radiological study. *Neuroradiology*. 1990;31(6):502-506.
9. Salva I, Albuquerque C, Moreira A, Dâmaso C. Nystagmus in a newborn: a manifestation of Joubert syndrome in the neonatal period. *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2015213127.
10. Wang SF, Kowal TJ, Ning K, Koo EB, Wu AY, Mahajan VB, et al. Review of Ocular Manifestations of Joubert Syndrome. *Genes (Basel)* 2018;9:605.
11. Elhassanien AF, Alghaiaty HA. Joubert syndrome: Clinical and radiological characteristics of nine patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16:239-44.
12. Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Transl Sci Rare Dis* 2019;4:25-49.
13. Bin Dahman HA, Bin Mubaireek AH, Alhaddad ZH. Joubert syndrome in a neonate: case re-port with literature review. *Sudan J Paediatr* 2016;16:53-7.