

Actualizaciones sobre Síndrome de Joubert

José Alberto Angemi¹, Juan Carlos Zuccotti²

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, vol. 18, N° 1, noviembre de 2012, págs. 25 a 37.

Resumen

El Síndrome de Joubert es una rara enfermedad, de transmisión genética autosómica recesiva, siendo descubiertos hasta el momento más de diez genes asociados. Todos ellos codifican para proteínas ciliares primarias, de allí que se considere al Síndrome de Joubert dentro de las "ciliopatías".

Las ciliarias primarias están implicadas en la proliferación celular neuronal y migración axonal en cerebelo y tallo cerebral, siendo indispensables para su correcto desarrollo.

La primera descripción fue realizada por Marie Joubert y colaboradores en 1968, reportando cuatro casos de individuos con agenesia parcial o total del vermis cerebeloso, síndrome de apnea-hiperpnea episódica neonatal, movimientos oculares anormales, ataxia y retraso mental. Uno de ellos presentaba también meningoencefalocele occipital.

Puede estar asociado a alteraciones multiorgánicas, como distrofia de retina, nefroptosis, fibrosis hepática y polidactilia.

La característica malformación mesencéfalo-rombencéfalo es el "Signo del molar", caracterizado por hipodisplasia del vermis cerebeloso, fosa interpeduncular profunda a nivel del istmo y puente superior, y pedúnculos cerebelosos superiores engrosados y horizontalizados.

Palabras clave

Ciliopatías. Discapacidad intelectual. Neuroimágenes. Signo del molar. Síndrome de Joubert. Vermiscerebeloso.

Summary

Joubert syndrome is a rare, autosomal recessive genetic transmission illness, with most than ten associated genes discovered at the time. They code for primary ciliary proteins; that is why Joubert syndrome is considered a "ciliopathy".

¹ Médico especialista jerarquizado en psiquiatría. Magister en Psicoimmunoneuroendocrinología. Director de Internación de Clínica Psiquiátrica San José. (Concordia, Entre Ríos). Médico Htal. Santa Rosa de Chajarí. jangemi@gmail.com

² Médico especialista en psiquiatría infanto-juvenil. Diplomado en Psicoimmunoneuroendocrinología. Director Área Infanto-juvenil y Hospital de Día de Clínica San José (Concordia).

The primary cilia are involved in cell proliferation and neuronal migration in cerebellum and axonal brain, being essential for their proper development.

The first description was made in 1969 by Marie Joubert and colleagues. They reported four cases with partial or total agenesis of the cerebellar vermis, apnea-hyperpnea neonatal episodic, abnormal eye movements, ataxia and mental retardation. One of them also showed occipital meningoencephalocele.

These may be associated with multiorgan involvement, mainly retinal dystrophy, nephrophtisis, hepatic fibrosis and polydactyly.

A pathognomonic midbrain-hindbrain malformation, the "molar tooth sign" (MTS) results from hypo-dysplasia of the cerebellar vermis, abnormally deep interpeduncular fossa at the level of the isthmus and upper pons, and horizontalized, thickened and elongated superior cerebellar peduncles.

Key words

Cerebellar vermis. Ciliopathies. Intellectual disabilities. Joubertsyndrome. Molar toothsign. Neuroimaging.

Introducción

En 1968, Marie Joubert y col describen cuatro casos de individuos con agenesis parcial o total del vermis cerebeloso, síndrome de apnea-hiperpnea episódica neonatal, movimientos oculares anormales, ataxia y retraso mental. Uno de ellos presentaba también meningoencefaloceleoccipital.

Dos fallecieron antes de los 3 años de edad (Joubert et al, 1968).

Actualmente se conoce al síndrome con la toponimia de su descriptor: Síndrome de Joubert (SJ) (OMIM 213300), registrándose

cerca de 200 reportes de caso a nivel mundial.

Nos proponemos presentar una puesta al día sobre tal patología y el reporte de neuroimágenes de casos previamente publicados por los autores (Angemi et al, 2012)

Criterios diagnósticos y neuroimagen

El SJ presenta una gran variabilidad clínica (subtipos), con una característica en común: el "Signo del Molar" ("SM") del mesencéfalo.

El mismo está caracterizado por una imagen formada por la agenesis o hipoplasia del vermis cerebeloso (en ocasiones también de la parte superior de los hemisferios), pedúnculos cerebelosos superiores estrechos, horizontalizados, engrosados y elongados con falta de decusación y fosa interpeduncular profunda a nivel de los istmos y puentes superiores. (Rivero et al 2002).

El "cuerpo" del molar está formado por el mesencéfalo, y las "raíces" por los pedúnculos cerebelosos.

Otro hallazgo habitual es el IV ventrículo en "paraguas" o "alas de murciélago" en imagen transversa, resultado de la ausencia o desarrollo incompleto del vermis cerebeloso (Angemi et al 2012, Senocak et al 2010).

Poretti et al (2007), utilizando RNM con técnica de tensor de difusión (que caracteriza la arquitectura de la sustancia blanca basándose en las propiedades de orientación de difusión de las moléculas de agua en el cerebro), estudian 6 pacientes con SJ, encontrando en todos los casos que las fibras de los pedúnculos cerebelosos superiores y del extremo caudal de la médula, no se decusan (fallas de "cableado").

Si bien el SM es el criterio diagnóstico primario (establecido por Valente et al, 2010), el SJ es una entidad heterogénea, caracterizada por malformaciones multiorgánicas, congruente con la multiplicidad de genes involucrados en la transmisión de la enfermedad, y la alteración nuclear que lo establece: ciliopatía.

Los otros criterios son hipotonía, ataxia, retrasos en el desarrollo y apraxia oculomotriz.

Con respecto al diagnóstico prenatal, hay informes muy interesantes.

Saleem et al (2010) estudiaron con RNM, 12 embarazos (edad gestacional de 23 semanas, SD 3,7) con un 25% de riesgo de presentar fetos con SJ. Encontraron 3 casos positivos (de 22, 28 y 29 semanas), con estrechamiento de la unión pontomesencefálica (istmus), fosa interpeduncular profunda, pedúnculos cerebelosos superiores gruesos y horizontalizados (SM), deformidad del piso del IV ventrículo (convexidad anterior) y hendidura en la línea media del cerebelo por hipoplasia vermiana. En corte axial a nivel pontomesencefálico, demostraron que el diámetro antero-posterior que va desde la fosa interpeduncular al istmo del mesencéfalo y el ratio antero-posterior del diámetro transversal del IV ventrículo fueron significativamente mayores en fetos afectados de SJ comparados con el grupo no afectado.

Fluss et al (2006) describen otro caso con diagnóstico prenatal a través de RNM, estableciendo que este método es el de elección para la detección precoz de malformaciones en fosa posterior.

Doherty et al (2005), establecen que la RNM debiera realizarse en todo embarazo de riesgo durante las semanas 20-22 de gestación, ya que el hallazgo característico del SM aparece recién a las 17 semanas.

Otras áreas afectadas en sistema nervioso central (CNS)

En la literatura publicada, aparecen varias malformaciones asociadas en SNC:

Senocak y colab. (2010) comunican una serie de 20 pacientes, con un rango de edad de 18 meses a 17 años de edad, con una relación varón/mujer de 13/7, en donde encontraron que el 80% presentaba malformación hipocámpal y disgenesia del cuerpo calloso, el 25% hipoplasia del lóbulo temporal y desorganización en la conformación del cerebelo (además del vermis), el 20% hiperintensidad en sustancia blanca en secuencia T2 y 10% ventriculomegalia. Otros hallazgos en casos individuales (5%) fueron encefalocele, lipoma en cisterna ambiens, polimicrogiria perisilviana, heterotopía subcortical periventricular, desmielinización, agrandamiento bilateral de núcleos caudados, quiste parenquimatoso e hiperintensidad del globo pálido (en congruencia con fibrosis hepática).

Leao et al (2010), describen 5 casos de los cuales 3 presentaron alteraciones retinianas: retinopatía, coloboma y amaurosis congénita de Leber.

Calleja Perez et al (1998), presentan 5 casos con edades de 2 días de vida a 18 meses, 3 varones y 2 mujeres. Cuatro de ellos con hidrocefalia y un varón con agenesia parcial de hemisferios cerebelosos.

Barreirinho y col (2001) encuentran en los 12 casos publicados (edades de 12 meses a 21 años, 9 varones y 3 mujeres), uno con meningocele occipital, 2 con disgenesia del cuerpo calloso y alteraciones morfológicas del hipocampo, heterotopias, displasia cerebelosa y 3 con megacisterna magna.

Los autores de este artículo (2012) publicamos cuatro casos en adultos, hermanos

entre sí, de 22 a 35 años de edad, dos varones y dos mujeres.

En uno de ellos hallamos una configuración radial de la sustancia gris cerebelosa y en otro hiperintensidades aisladas yuxtaventriculares en atrio izquierdo y deformación cerebelosa con hemisferios en forma lanceolada.

Otras malformaciones incluyen heterotopía medular cérico dorsal, núcleo arcuato-elongado, hipoplasia de formación reticular y lemnisco medio, desorganización de médula espinal dorsal (Juric-Sekhar et al, 2012), poli-microgiria (Field et al 2012), heterotopía interpeduncular (Harting et al, 2011), hamartoma hipotalámico, ausencia de pituitaria (Stephan et al 1994), licencefalia (Ozyurek et al, 2005), fragmentación del núcleo dentado (la mayor fuente de output desde el cerebelo a corteza cerebral), malformaciones en puentes de la base, formación reticular, oliva inferior y núcleo del tracto solitario (que podría explicar las alteraciones respiratorias) y heterotopías de células de Purkinje, sugiriendo trastornos en la migración (Louie et al 2005),

Prevalencia

1/100.000 a 1/150.000 nacidos vivos (Parisi 2009), aunque estas cifras pueden estar subestimadas.

Los autores describimos cuatro casos en una ciudad del interior del país, con una población aproximada de 150.000 habitantes, siendo diagnosticados en la edad adulta. (Angemi- Zuccotti 2012).

Ciliopatías: fisiopatología y genética

Las cilias son pequeñas organelas, cuyo crecimiento se basa en microtúbulos que se extienden desde un centríolo modificado, llama-

mado el cuerpo basal, que le sirve como un centro de organización.

Hay 2 tipos de cilias: primarias y móviles (Ver fig 1-A , 1-B y 2)

El axonema de las cilias primarias se compone de nueve dobletes de microtúbulos periféricos y ausencia de un par central (9 +0), mientras que los cilios móviles contienen un par extra de microtúbulos en el centro (9 +2).

Las cilias primarias desempeñan un papel relevante en el funcionamiento y desarrollo de varios tipos celulares, como los fotorreceptores retinianos, neuronas, células del túbulo renal y de los conductos biliares (Brancatti et al 2010). Estas organelas están implicadas en la proliferación celular neuronal y migración axonal en el cerebelo y el tallo cerebral, siendo indispensables para su correcto desarrollo (Millen et al, 2008).

En la medida en que las cilias crecen, se añaden proteínas en forma distal, hacia la "punta" ciliar.

Para la ampliación y mantenimiento del cilio se requiere transporte activo de carga intraflagelar (IFT) a lo largo de los axonemas ciliares. El IFT anterógrado es mediado por partículas IFT-B y la quinesina motora 2 (compuesto por KIF3A, KIF3B y CAP). El IFT retrógrado requiere IFT-A y los complejos citoplasmáticos de dineína motora 2, que incluye DYNC2H1 y DYNC2LI1. El tráfico de proteínas desde el aparato de Golgi hacia el cilio requiere la acción de algunos miembros del complejo IFT-B (IFT54 y IFT20) (Morris et al 2012), y GTPasas ARL-3 y ARL-13. Estas últimas estudiadas en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, homóloga del gen ARL-13B humano, cuya mutación es una de las causas de SJ. (Li et al, 2010)

Las cilias primarias no son móviles y juegan un papel fundamental en quimio, foto, osmo y mecanorreceptores, y en la señaliza-

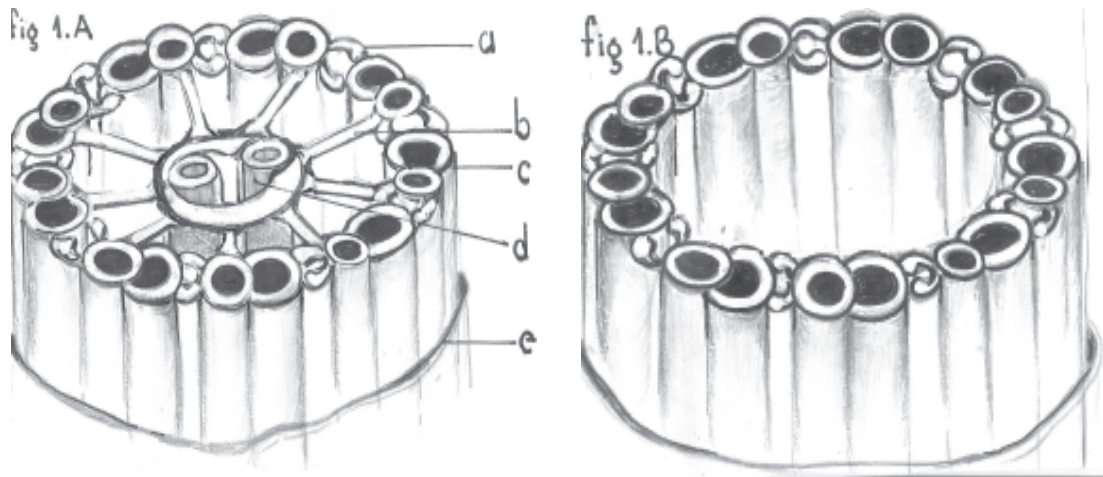


Figura 1-A: Cilia móvil

- a- Brazo de dineína- nexina
- b- Conexiones radials
- c- Microtúbulos periféricos
- d- Microtúbulo central
- e- Membrana celular

Figura 1-B: Cilia Primaria

Obsérvese la ausencia del par de microtúbulos central

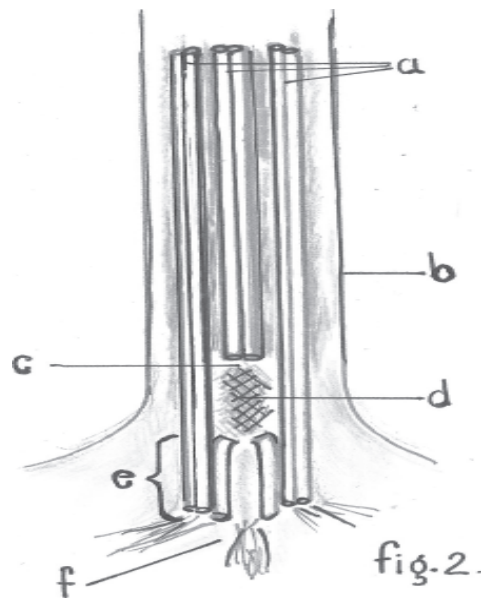


Figura 2

Componentes del cilio o flagelo

ción implicadas en la diferenciación, la división celular, y la polaridad de las células ("antenas sensoriales celulares"). Utilizan mecanismos de señalización como WNT, Sonic Hedgehog (SHH) (camino crucial para el desarrollo embrionario, organogénesis y la formación de tumores) (Goetz et al 2010) y PDGF. (Badano et al, 2006; Lee y col. 2011) para traducir los estímulos que reciben del medio externo.

También poseen receptores para factor de crecimiento fibroblástico (FGF), leptina y factor de crecimiento de plaquetas (PDGF).

De acuerdo a su localización multiorgánica, interviene en múltiples procesos fisiológicos.

Por ejemplo las células multiciliadas traqueales son indispensables en el aclaramiento de mucus, en el epéndimo para la circulación del LCR, en el tracto reproductivo femenino para el transporte de óvulos, en riñón detectan variaciones en el flujo urinario, etcétera.

Su desarrollo anómalo es fuente de patologías diversas. Su delección postnatal puede producir enanismo y la afectación de cilias hipotalámicas hiperfagia y obesidad.

Dafinger et al (2011) identificaron el locus JBTS12, con mutación en el gen KIF7 (un ortólogo de la kinesina Costal 2 de la *Drosophila*) en casos de SJ consanguíneos en una familia egipcia (localización cromosómica 15q25.3–q26.3) y posteriormente en casos aislados.

El KIF7 es un regulador de la señalización Hedgehog y de proteína motora de la cilia.

La expresión alterada de KIF7 en líneas celulares produce defectos en la formación ciliar, duplicación anómala del centrosoma y de la fragmentación de la red de Golgi. Este fenotipo celular trae como consecuencia una

anómala acetilación de la tubulina y por lo tanto de la dinámica tubular. (Norris et al 2012).

La pérdida de la función KIF7 en ratones resulta en polidactilia, anencefalia, defectos esqueléticos y letalidad temprana (Cheung et al 2009).

La pérdida de TMEM237 (tetraspantransmembraneprotein) en mamíferos, que se localiza en la zona de transición ciliar, se traduce en defectos en la cilio-genesis y la desregulación de la señalización de Wnt. Interviene en el anclaje del cuerpo basal ciliar en la membrana y el posterior desarrollo de la cilia (Huang et al 2011).

El gen Tectonic1 (Tctn1) regula la señalización Hedgehog en ratones, lo cual es esencial para la cilio-genesis en algunos tejidos.

Tctn-1 forma un complejo con múltiples proteínas asociadas a ciliopatías, como en el Síndrome de Meckel y el SJ, incluyendo Mks1; Tmem216; Tmem67; Cep290 (cromosoma 12q21.3, que codifica para la proteína ciliar centrosómica); B9d1; Tctn2 y Cc2d2a.

Los componentes del complejo Tectonic se localizan en la zona de transición, una región entre el cuerpo basal y el axonema ciliar.

Como en ratones con Tctn1, la ausencia en humanos de componentes del complejo Tctn2, Tmem67 y Cc2d2a causa defectos en la cilio-genesis y composición de la membrana ciliar (García-Gonzalo et al, 2012).

Parisi et al (2006) realizaron un screening en una cohorte de 117 sujetos con SJ para detectar mutaciones en AHI1 (Abelsonhelper-integrationsite 1, cromosoma 6q23) por combinación de análisis de haplotipo y secuenciación genética y para delección homocigota del NPHP1 (cromosoma 2q13), por secuenciación y análisis de marcación.

Identificaron 15 mutaciones AHI1 en 13 familias, incluyendo codones sin sentido, si-

tios de empalme e inserción de mutaciones, con varias agrupaciones en el dominio WD40.

Seis familias eran consanguíneas. La distrofia de retina se encontró en 11 de 12 informes familiares y ninguno exhibió polidactilia, encefalocele, colobomas o fibrosis hepática.

Dos individuos con nefronoptisis clásica fueron homocigotos para delección en NPHP1.

11% de los sujetos mostraron mutación AHI1 y el 2% NPHP1.

Los sujetos con mutación AHI1 presentaron un elevado riesgo de distrofia de retina y enfermedad renal progresiva. El AHI1 se expresa durante la embriogénesis murina en médula espinal y cerebelo.

Cantagrel et al (2008), estudiando dos familias con individuos afectados, detectan mutación en gen ciliar ARL1 3B, que codifica para la proteína ADP-ribosylation factor like 13B (cromosoma 3), perteneciente a la familia Ras GTP-asa. Se expresa durante el desarrollo del cerebelo murino, sobre todo en cilias y neuronas primarias.

Otras localizaciones son JBTS6-MKS3 en cromosoma 8q24.2, JBTS1 en cromosoma 9q34.3 y JBTS2 en cromosoma 11p12-q13.3. (Lagier et al 2004; Keeler et al 2003) y Retinitis pigmentosaGTPaseregulator-interactinprotein-like (*RPGRIP1L*) (Millen et al, 2008).

Tallila et al (2008) describen una mutación en el gen CC2D2A en fetos finlandeses con síndrome de Meckel-Gruber (SMK) y Gordon et al (2008) en pacientes con SJ. Mogouzerelli et al (2009) corroboran este hallazgo estudiando 120 fetos multiétnicos con diagnóstico de SMK y en 10 pacientes con SJ.

En Canadá, se estudiaron 11 familias de 16 individuos con SJ (incluida la familia de los enfermos descritos por Marie Joubert en 1968, encontrando en 9 personas mutaciones en C50RF42. Se utilizaron como grupo control, 447 individuos sanos y sin antecedentes

de la patología en sus familias (Srouf et al 2012).

Secuenciando al cromosoma X en una familia con un individuo afectado de SJ ligado al X, Field et al (2012) encuentran una delección 18bp en el exón 8. Coincide con poliquistosis renal, polimicrogiria e hidrocefalia (Síndrome orofacial 1).

Recientemente, Lee et al (2012) describen una mutación en CEP 41, que codifica para una proteína centrosomal de 41 Kd. Parece intervenir en la glutamación de la tubulina, que se produce fundamentalmente en el axonema.

Breve descripción del desarrollo del cerebelo

Surge de las vesículas mesencefálicas y rombencefálicas del tubo neural, y se desarrolla a través de un período prolongado de tiempo que va desde la temprana embriogénesis (16 a 21 semanas) hasta los 7 años de edad. (Hallonet et al, 1990).

Se describen cuatro etapas:

I- La caracterización del territorio cerebelar ocurre en la unión entre cerebelo medio y posterior ("Organizador del istmo"). Para la temprana especificación de las estructuras del cerebro medio y posterior, se requiere de la expresión restringida de factores secretores, tales como el Factor de Crecimiento de Fibroblastos 8 (FGF-8), Wnt1 (homólogo en mamíferos del gen de la *Drosophila* sin alas), proteínas homeobox En1 y En2 y los genes Pax2 y Pax5 (Asano et al 1997).

II- Se forman dos compartimentos para la proliferación celular. Las células de Purkinje y del núcleo cerebelar profundo se generan en el techo del IV ventrículo. Las precursoras de las células granulares (como las del núcleo precerebelar) se forman en el labio

romboidal. Las células de Purkinje secretan Sonic hedgehog, que regula la proliferación de células granulosas. Las precursoras de éstas secretan Math1, nestin, zipro 1/RU49 y genes Zic 1 y 2. Las células de Purkinje migran radialmente hacia su posición final, mientras que las granulosas lo hacen sobre la superficie del cerebelo, formando la Capa Granulosa Externa (CGE).

III- Las células de la CGE migran hacia dentro de los procesos de la Glía de Bergman, hacia su posición final en la Capa Granulosa Interna (CGI)

IV- Se establece el circuito cerebelar y su posterior diferenciación. La porción baja del labio romboidal da lugar a las células de los núcleos precerebelares como el núcleo olivar inferior, que migran a su posición en tronco cerebral (Louie et al 2005).

Otras entidades asociadas

Ozonoff et al (1999), evalúan 11 niños con SJ, hallando 3 de ellos con diagnóstico de autismo, uno con TGD no especificado y el resto con un criterio diagnóstico de autismo según DSM-IV.

Braddock et al (2006), ponen de manifiesto una sintomatología frecuente, las apraxias lingüales y verbales.

Brinkman et al (2005) describen a un adolescente con linfoma de Burkitt y Ozyurek et al (2008) describen un caso con Enfermedad de Hirschsprung.

En una cohorte de 50 pacientes con SJ, Chance et al (1999), encuentran un 8% con polidactilia, 4% coloboma ocular, 2% quistes renales y 2% con tumores de lengua.

Calleja- Perez (opcit) describen, sobre 5 casos, estrabismo (3/5); movimientos de protrusión de la lengua (2/5); crisis convulsivas (1/5) y espasmos hemifaciales (1/5). Dos pa-

cientes mostraban patología nefrourológica: reflujo vesiculoureteral grado IV-V con megavejiga en uno, y riñones displásicos que clínicamente evolucionaron hacia insuficiencia renal crónica en otro.

Enfermedades renales se ven en un 30% de los casos (Saraiva y Baraitser, 1992), especialmente nefronoptosis (NPH), que en general comienza en infancia tardía o aún más adelante. El primer signo de falla renal suele ser la dificultad en concentrar la orina (insuficiencia renal con pérdida de sal), seguida de aumento de ecogenicidad renal y eventual fallo.

Los movimientos oculares anormales están uniformemente presentes en el SL. Entre ellos el nistagmus, trastornos en movimientos sacádicos, seguimiento lento de objetos, movimientos coordinados cabeza- ojos y disminución del reflejo vestibuloocular. Ponen de manifiesto anomalías en el vermis cerebeloso, flóculo y paraflóculo, núcleos cerebeloso profundo, vestibular, pontino y olivas inferiores.

En el 18% se ven alteraciones hepáticas, como se verá más adelante en el Síndrome COACH. (Doherty 2009).

Otros hallazgos son frenillos lingüales múltiples, dismorfias faciales (frente amplia, cejas arqueadas, ptosis palpebral, hipertelorismo e hipotonía facial) y micropene (María et al 1999). Cabe aclarar que en el SJ no hay una facies característica.

Clasificación del SJ

1-SJ "Puro"

Se presenta con los hallazgos característicos de hipotonía, ataxia y retraso en el desarrollo, asociado con respiración irregular, movimientos oculares anormales y discapacidad intelectual. No hay compromiso renal ni he-

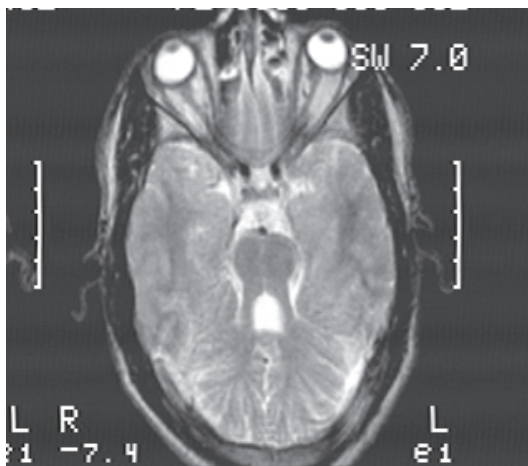


Figura 3: Resonancia magnética cerebral que muestra el "signo del molar" (ver descripción en el texto), hipertelorismo y microftalmía en un paciente varón, de 22 años, que padece Síndrome de Joubert (Angemi-Zuccotti 2012, ver referencia bibliográfica).

pático. Anteriormente denominado JS o SJ tipo "A" (Valente et al 2010, Brancati et al 2010) (Ver fig 3).

2-SJ "Con defectos oculares"

Asociado a distrofia retinal, con edad de inicio y severidad variable. Incluye a la Amaurosis congénita de Leber. El gen que se asocia más frecuentemente es el AHI1, en cerca del 20% de los casos. En la anterior nomenclatura era denominado SJ tipo "B". (Brancati et al 2010, Dixon et al 2004)

3-SJ "Con defectos renales"

Presencia de alteraciones renales sin afectación ocular. Los genes asociados en algunos casos son NPHP1 y RPGRIP1L. (Brancati et al 2010, Delous et al 2007)

4-SJ "Con defectos oculorenales"

Con distrofia de retina y NPH. Cerca del 50% de los pacientes presentan mutación en el gen CEP290. Anteriormente englobado en el SJ tipo "b" y en el síndrome de Dekaban-

Arima. (Brancati et al 2010; Brancati et al 2007)

5-SJ "Con defectos hepáticos"

Parte de su fenotipo constituye coloboma corioretinal o del nervio óptico y NPH. Más del 70% de los casos presenta mutaciones en el gen TMEM67. (Brancati et al 2010).

Engloba a entidades previamente denominadas en forma diferente, como el COACH (Cerebellar vermis hypo/displasia, Oligophrenia, congenital Ataxia, Coloboma, Hepatic fibrosis), descrito por primera vez en 1974 por Hunter, presentando la única asociación entre manifestaciones neurológicas y fibrosis hepática congénita (FHC).

Otra variante donde sólo presenta FHC fue descrita por Gentile en 1996, llevando el síndrome su nombre.

La manifestación de la FHC puede variar desde una elevación asintomática de enzimas y/o inicio temprano de hepatoesplenomegalia, hipertensión portal, várices esofágicas y cirrosis.

La patofisiología de la FHC consiste en la detención del desarrollo de los conductos biliares intrahepáticos durante la etapa de formación de la placa bilaminar, definida como "Malformación de la placa ductal" (Brancati et al 2009)

6-SJ "Con defectos orofaciodigitales"

Se asocia a lengua bífida o con hamartomas, frenillos orales múltiples, polidactilia. Raramente hamartoma hipotalámico o ausencia congénita de pituitaria. Anteriormente denominado Síndrome orofaciodigital VI o Síndrome de Varadi-Papp. Asociado a mutación del gen TMEM 67. (Brancati 2010, Ianicelli et al 2010)

Diagnósticos diferenciales

Síndrome de Meckel- Gruber (MKS)- (OMIM 249000).

Es un síndrome letal en etapa embrionaria.

Presenta displasia cística renal difusa, polidactilia, encefalocele occipital, agenesia vermiana y proliferación ductal biliar intrahepática, situs inverso y anomalías en el esqueleto. Se identificaron varios genes que comparten con el SJ (Mogou- Zerelli et al 2009).

Otros hallazgos son defectos en el tubo neural, hidrocefalia, malformaciones cardíacas y genitales y labio leporino.

Los hallazgos genéticos en concordancia con el SJ son mutaciones en TEM 216, MKS1, TMEM67 y CEP290. Esta última también es vista en el Síndrome de Bardet- Biedl (Norris et al 2012).

Síndrome Orofaciodigital (OMIM 311200)

Presenta hamartomas linguales, frenillo oral accesorio, hendidura palatina, lengua bífida o tripartita, telecanto, hipertelorismo, labio leporino y poli o sindactilia. Pueden existir malformaciones cerebrales y poliquistosis renal.

Herencia dominante ligada al cromosoma X, locus OFD. (Norris et al 2012).

Síndrome de Jeune (OMIM 208500)

Caracterizado por displasia torácica asfixiante, condrodiasplasia, polidactilia, miembros cortos y baja estatura. En general se produce la muerte en la infancia por insuficiencia respiratoria. En casos que han sobrevivido a esta edad, se desarrollaron riñones poliquísticos, fibrosis hepática, degeneración retiniana y quistes pancreáticos.

Genes involucrados: IFT80, TTC21B, DYNC2H1 y WDR19 (Norris et al 2012)

Síndrome de Bardet- Biedl (OMIM 209900)

Deterioro cognitivo con degeneración retiniana, anosmia, riñón poliquístico, polidactilia y anomalías cardíacas.

Es genéticamente heterogéneo, habiéndose identificado 16 locus relacionados. Las proteínas codificadas por el locus BBS, se localizan primariamente en el cuerpo basal y el axonema ciliar. (Norris et al 2012)

Síndrome de Alström (OMIM 203800)

Enfermedad rara, habiendo menos de 50 casos registrados en el Reino Unido.

Presenta distrofia de conos y bastones, obesidad, hipoacusia, hiperinsulinemia, diabetes tipo II, cardiomiopatía dilatada, trastornos pulmonares, renales, urológicos y hepáticos. Infecciones crónicas del aparato respiratorio.

Herencia autosómica recesiva. Mutación ALMS1. (Norris et al 2012)

Nefronoptosis (OMIM 256100)

Enfermedad autosómica recesiva, ligada al locus NPHP1.

Produce enfermedad renal terminal en jóvenes. Rara vez se manifiesta antes de los 6 años de edad. Promedio: 13 años. Se caracteriza por una afectación estructural túbulointersticial, con engrosamiento de la membrana basal y del epitelio tubular, con fibrosis intersticial progresiva y quistes en la unión córtico-medular.

Otras manifestaciones: retinitis pigmentaria, apraxia oculomotriz, coloboma, polidactilia, displasia ósea, costillas cortas, encefalocele, fibrosis hepática, situs inversus y bronquiectasias. (Lacquaniti et al 2012).

Conclusiones

El SJ es una entidad poco frecuente, aunque su prevalencia parece ser subestimada.

Debe sospecharse el síndrome en todo niño que presente clínicamente hipotonía, movimientos oculares anormales (en particular

apraxia oculomotora o nistagmus) y dificultades en el patrón respiratorio. En esos casos debemos solicitar RNM y confirmar el criterio diagnóstico obligatorio, que es el llamado "signo del molar".

Establecer el diagnóstico a temprana edad es muy importante, por un lado para realizar seguimiento detectando aquellas alteraciones que pueden presentarse en distintos órganos. Por otro, la posibilidad de realizar consejo genético. Como vimos, con la excepción de casos aislados relacionados a una herencia recesiva ligada al cromosoma x, la enfermedad es transmitida en forma autosómica recesiva, con un riesgo de expresión de un 25% cuando hay un hijo afectado.

También tener en cuenta la factibilidad de detección prenatal del SM mediante RNM a partir de la semana 17 de gestación.

Hay varias entidades relacionadas al síndrome, todas con afectación en la función ciliar, lo que pone de manifiesto la importancia de estas organelas en el neurodesarrollo. Muchas de ellas son consideradas en la actualidad como subtipos del SJ.

Otro aspecto importante es la presencia de alteraciones en la morfología cerebelosa, que revela la función de ese órgano en aspectos cognitivos y de inteligencia, además de la motricidad.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Agradecimiento: A la Lic Mónica Alejandra Iuliani, por las ilustraciones realizadas.

Bibliografía

Angemi JA, Zuccotti JC. Síndrome de Joubert: a propósito de cuatro hermanos adultos afectados. *Rev Neurol* 2012; 54: 609-12.

- Asano, M. and Gruss, P. (1992) Pax-5 is expressed at the midbrain-hindbrain boundary during mouse development. *Mech. Dev.*, 39, 29-39.
- Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:125-48
- Barreirinho S, Teixeira J, Moreira N, Bastos C, Gonçalves S, Barbot C. Síndrome de Joubert: revisión de 12 casos. *Rev Neurol* 2001; 32: 812-7
- Braddock BA; Farmer JE; Deidrick KM; Iverson JM; Maria BL. Oromotor and communication findings in joubert syndrome: further evidence of multisystem apraxia. *J Child Neurol*; 21(2): 160-3, 2006 Feb
- Brancati F, Barrano G, Silhavy JL, Marsh SE, Travaglini L, Bielas SL et al. CEP290 mutations are frequently identified in the oculo-renal form of Joubert syndrome-related disorders. *Am J Hum Genet* 2007, 81: 104-113
- Brancati F, Iannicelli M, Travaglini L, Mazzotta A, Bertini E, Boltshauser E et al. *MKS3/TMEM67* Mutations Are a Major Cause of COACH Syndrome, a Joubert Syndrome Related Disorder with Liver Involvement. *Hum Mutat.* 2009 February; 30(2): E432-E442.
- Brancati F, Dallapiccola B, Valente E. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet Journal of Rare Disorders* 2010;5:20
- Brinkman J; de Nef JJ; Barth PG; Verschuur AC. Burkitt lymphoma in a child with Joubert syndrome. *Pediatr Blood Cancer*; 44(4): 397-9, 2005 Apr.
- Calleja-Pérez B, Fernández-Jaén A, Martínez-Bermejo A, Pascual-Castroviejo I. Síndrome de Joubert: presentación de cinco casos. *Rev Neurol* 1998; 26 (152): 548-550
- Cantagrel V, Silhavy JL, Bielas SL, Swistun D, Marsh SE, Bertrand JY et al. Mutations in the Cilia Gene *ARL13B* Lead to the Classical Form of Joubert Syndrome. *The American Journal of Human Genetics* 83, 170-179, August 8, 2008
- Chance PF; Cavalier L; Satran D; Pellegrino JE; Koenig M; Dobyns WB. Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol*; 14(10): 660-6; discussion 669-72, 1999 Oct.
- Cheung HO, Zhang X, Ribeiro A, Mo R, Makino S, Puvion-Vandier V, et al. The kinesin protein Kif7 is a critical regulator of Gli transcription factors in mammalian hedgehog signaling. *Sci Signal.* 2009;2(76):ra29.

- Dafinger C, Liebau MC, Elsayed SM, Hellenbroich Y, Boltshauser E, Korenke GC. Mutations in KIF7 link Joubert syndrome with Sonic Hedgehog signaling and microtubule dynamics. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2662-7.
- Delous M, Baala L, Salomon R, Laclef C, Vierkotten J, Wolf MT et al. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert Syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet* 2007; 39:875-881
- Dixon-Salazar T, Silhavy J, Marsh S, Louie C, Scott L, Gururaj A et al. Mutations in the AHL1 gene encoding joubertin cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 979-987
- Doherty D; Glass IA; Siebert JR; Strouse PJ; Parisi MA; Shaw DW; Chance PF; Barr M; Nyberg D. Prenatal diagnosis in pregnancies at risk for Joubert syndrome by ultrasound and MRI. *Prenat Diagn*; 25(6): 442-7, 2005 Jun.
- Doherty D. Joubert syndrome: insights into brain development, cilium biology and complex disease. *Semin Pediatr Neurol*. 2009 September; 16(3): 143-154.
- Field M, Scheffer IE, Gill D, Willson M, Christie L et al. Expanding the molecular basis and phenotypic spectrum of X-linked Joubert syndrome associated with OFD-1 mutations. *Eur J Hum Genet* 2012, Jul 20 (7), 806-9
- Fluss J; Blaser S; Chitayat D; Akoury H; Glanc P; Skidmore M et al. Molar tooth sign in fetal brain magnetic resonance imaging leading to the prenatal diagnosis of Joubert syndrome and related disorders. *J Child Neurol*; 21(4): 320-4, 2006 Apr.
- Garcia-Gonzalo FR, Corbit KC, Sirerol-Piquer MS, Ramaswami G, Otto EA, Noriega TR et al. A Transition Zone Complex Regulates Mammalian Ciliogenesis and Ciliary Membrane Composition. *Nat Genet*. ; 43(8): 776-784. doi:10.1038/ng.891.
- Gentile M, Di Carlo A, Susca F, Gambotto A, Caruso ML, Panella C, Vajro P, Guanti G. COACH syndrome: report of two brothers with congenital hepatic fibrosis, cerebellar vermis hypoplasia, oligophrenia, ataxia, and mental retardation. *Am J Med Genet*. 1996; 64:514-520.
- Goetz SC, Anderson KV. The primary cilium: a signaling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet*. 2010;11(5):331-344.
- Gorden NT, Arts HH, Parisi MA, Coene KL, Lettboer SJ, van Beersum SE, et al. CC2D2A is mutated in Joubert syndrome and interacts with the ciliopathy-associated basal body protein CEP290. *Am J Hum Genet*. 2008; 83(5):559-71.
- Hallonet, M.E., Teillet, M.A. and Le Douarin, N.M. (1990) A new approach to the development of the cerebellum provided by the quail-chick marker system. *Development*, 108, 19-31.
- Harting I, Kotzaeridou U, Poretti A, Seitz A, Pietz J, Bendszus M, Boltshauser E. Interpeduncular heterotopia in Joubert syndrome: a previously undescribed MR finding. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Aug;32(7):1286-9.
- Huang L, Szymanska K, Jensen VL, Janecke AR, Innes AM, Davis E et al. TMEM237 is mutated in individuals with a Joubert Syndrome Related Disorder and Expands the Role of the TMEM Family at the Ciliary Transition Zone. *The American Journal of Human Genetics* 89, 713-730, December 9, 2011
- Iannicelli M, Brancati F, Mougou-Zerelli S, Mazzotta A, Thomas S, Elkhartoufi et al. Novel TMEM67 mutations and genotype-phenotype correlates in meckelin-related ciliopathies. *Hum Mutat* 2010, 21:E1319-E1331
- Joubert M, Eisehring J, Andermann F. Familial dysgenesis of the vermis: a syndrome of hyperventilation, abnormal eye movements and retardation. *Neurology*. 1968 Mar, 18 (3): 302-3
- Juric-Sekhar G, Adkins J, Doherty D, Hevner RF. Joubert syndrome: brain and spinal cord malformations in genotyped cases and implications for neurodevelopmental functions of primary cilia. *Acta Neuropathol*. 2012 May;123(5):695-709.
- Lacquaniti A, Chirico V, Donato V, Briugilia S, Cernaro V et al. NGAL as an early biomarker of kidney disease in Joubert Syndrome: three brothers compared. *Ren Fail*, 2012; 34(4): 495-8
- Leao EK, MartynLimaM, de Oliveira Maia Junior O, Parizotto J, Kok F. Joubert syndrome. Large clinical variability and a unique neuroimaging aspect. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(2):273-176
- Lee JE, Gleeson JG. Cilia in the nervous system: linking cilia function and neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol* 2011 Apr; 24(2) 95-105
- Lee JE, Silhavy JL, Zaki MS, Schroth J, Bievas SL et al. CEP41 is mutated in Joubert syndrome and is required for tubulin glutamylation at the cilium. *Nat Genet* 2012, Jan 15; 44 (2) 193-9

- Li Y, Wei Q, Zhang Y, Ling K, Hu J. The small GTPases ARL-13 and ARL-3 coordinate intraflagellar transport and ciliogenesis. *J Cell Biol.* 2010 Jun 14;189(6):1039-51
- Louie CM, Gleeson JG. Genetic basis of Joubert syndrome and related disorders of cerebellar development. *Hum Mol Genet.* 2005 Oct 15;14 Spec No. 2:R235-42
- Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;14:583-590.
- Millen KJ, Gleeson JG. Cerebellar Development and Disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2008 February; 18(1): 12-19.
- Mogou- Zerelli S, Thomas S, Szenker E, Audolent S, Elkhartoufi N, Barbarit C et al. CCD2A mutations in Meckel and Joubert Syndromes indicate a genotype phenotype correlation. *Hum Mutat* 2009, 30:1574-1582
- Norris DF, Grimes DT. Mouse models of ciliopathies: the state of the art. *Dis Model Mech*; 2012 May, 5(3) 299-312
- Ozonoff S; Williams BJ; Gale S; Miller JN. Autism and autistic behavior in Joubert syndrome: *J Child Neurol*; 14(10): 636-41, 1999 Oct.
- Ozyurek H, Kose G, Joubert Syndrome Associated with Lissencephaly. *Indian Pediatrics*, Vol 42, May 17, (494-495) 2005
- Ozyurek H; Kayacik OE; Gungor O; Karagoz F. Rare association of Hirschsprung's disease and Joubert syndrome. *Eur J Pediatr*; 167(4): 475-7, 2008 Apr.
- Parisi MA, Doherty D, Eckert ML, Shaw DW, Ozyurek H, Aysun S et al . AHI1 mutations cause both retinal dystrophy and renal cystic disease in Joubert syndrome *J Med Genet* 2006;43:334-339
- Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009 Nov 15;151C(4):326-40
- Poretti A, Boltshauser E, Loenneker T, Valente EM, Brancati F, Il'Yasov K et al. Diffusion Tensor Imaging in Joubert Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009, 28:1929-33
- Rivero- Martinez E, Pascual- Castroviejo I. Síndrome de Joubert. Presentación de cuatro casos con evolución favorable. *Rev Neurol* 2002; 35:918-21.
- Saleem SN, Zaki MS. Role of MR Imaging in Prenatal Diagnosis of Pregnancies at Risk for Joubert Syndrome and Related Cerebellar Disorders *AJNR Am J Neuroradiol* 31:424-29; Mar 2010
- Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992;43:726-731.
- Senocak E, Oguz KK, Haliloglu G, Tpcu M, Cila A. Structural abnormalities of the brain other than molar tooth sign in Joubert syndrome- related disorders. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16:3-6.
- Srouf M, Schuartzentruber J, Hamdam F, Ospina LM, Patry L et al. Mutation in C50RF42 cause Joubert Syndrome in the French Canadian population. *Am J Hum Genet* 2012 Apr 6; 90 (4): 693-700.
- Stephan MJ, Brooks KL, Moore DC, Coll EJ, Goho C. Hypothalamic hamartoma in oral-facial-digital syndrome type VI (Váradí syndrome). *Am J Med Genet.* 1994 Jun; 51(2):131-6.
- Tallila J, Jakkula E, Peltonen L, Salonen R, Kestila M. Identification of CC2D2A as a Meckel syndrome gene adds an important piece to the ciliopathy puzzle. *Am J Hum Genet.* 2008; 82(6):1361-7.
- Valente EM, Logan CV, Mougou- Zerelli S, Lee JH, Silhavy JL, Brancati F et al. Mutation in TMEM216T perturbs ciliogenesis and cause Joubert Meckel and related syndromes. *Nat Genet* 2010, 42: 619-625