



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

” SINDROME DE JOUBERT EN CINCO NIÑOS MEXICANOS. SERIE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. ”

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. ALEXIS ILIANA CERVANTES GONZALEZ

TUTOR:

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA



MEXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



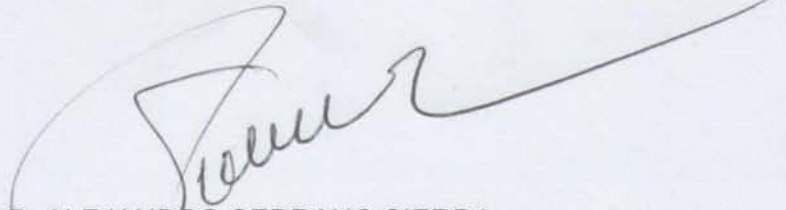
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

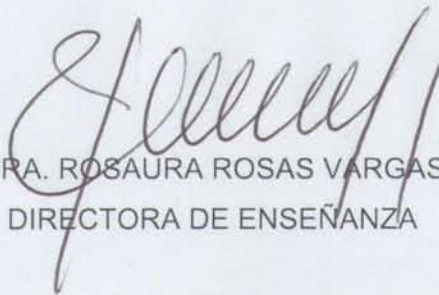
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**” SINDROME DE JOUBERT EN CINCO NIÑOS MEXICANOS. SERIE DE
CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. ”**



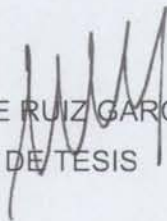
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
TUTORA DE TESIS

SINDROME DE JOUBERT EN CINCO NIÑOS MEXICANOS. SERIE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

[PAGINA DE TITULO E INFORMACION DE AUTORES]

**Autores: Cervantes-González Alexis Iliana¹, Ruiz García Matilde², Ceja-
Moreno Hugo³.**

¹Médico Residente de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. Coyoacán. D.F. México.

²Jefe de servicio de Neurología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. Coyoacán. D.F. México.

³Jefe de servicio de Neurología Pediátrica. Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Guadalajara, Jalisco. México.

INDICE

INDICE.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES.....	4
JUSTIFICACION.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
OBJETIVOS.....	5
ETIOLOGIA.....	5
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	7
DIAGNOSTICO.....	9
DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.....	11
TRATAMIENTOY PRONOSTICO.....	13
REPORTE DE CASOS.....	15
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	24

[INTRODUCCION]

Palabras clave: Síndrome de Joubert, signo de la muela, hipoplasia de vermis cerebeloso.

El Síndrome de Joubert (SJ) es una entidad de baja prevalencia, autosómica recesiva, con heterogeneidad en su expresión clínica y genética. Se caracteriza por hipotonía, retraso global del neurodesarrollo (RGND), alteraciones cognitivas, ataxia, alteración en el patrón respiratorio y movimientos oculares anormales. El signo radiológico clásico encontrado en el corte axial de la resonancia magnética (RM) de cerebro es la hipoplasia de vermis cerebeloso, conocido como “signo de la muela”(1). Esta patología fue descrita por primera vez por Mary Joubert y colaboradores en 1969; desde entonces, se han informado aproximadamente 200 casos en la literatura mundial, a pesar de esto, no existe un reporte de la incidencia del SJ, su prevalencia en Estados Unidos de América durante el 2006 se ha estimado en 1 por cada 100,000 recién nacidos vivos, sin predominio de género(12).

Se han descrito diez variantes de SJ y por cada uno se ha identificado un probable gen que lo produce. La mayoría de los pacientes con SJ son producto de mutaciones de novo, aunque existen reportes de casos familiares. En México se han descrito casos aislados. Presentamos el perfil clínico-radiológico de cinco pacientes con SJ diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría y en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, entre diciembre del 2010 y julio del 2013 y comparamos dicho perfil con el descrito en la literatura internacional.

[ANTECEDENTES]

En 1969 Marie Joubert y cols. describieron por primera vez 4 casos, caracterizados por hiperpnea episódica en el periodo neonatal, movimientos oculares anormales, ataxia, hipotonía y retraso psicomotor grave, asociados a agenesia del vermis cerebeloso. En la revisión de la literatura realizada por estos autores entre 1891 y 1962 identificaron 4 pacientes, entre 2 días y 71 años, con agenesia de vermis cerebeloso; por lo que se denominó como Síndrome de Joubert (1). En 1914, Dandy y Blackfan describen una malformación que incluye aplasia del vermis cerebeloso, quiste en fosa posterior con obstrucción del foramen de Magendie y dilatación del cuarto ventrículo, conocida actualmente como Malformación de Dandy-Walker, que se considera uno de los principales diagnósticos diferenciales del SJ (7).

[JUSTIFICACION]

Sensibilizar al personal de la salud para la detección temprana de estos pacientes para que sean derivados a instituciones donde se pueda ofrecer un tratamiento integral que involucre a médicos pediatras, neurólogos, rehabilitadores, genetistas, psicólogos y familiares para modificar el pronóstico, historia natural de la enfermedad y calidad de vida del paciente y su núcleo familiar.

[PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA]

Es importante conocer el perfil clínico-radiológico de los pacientes con diagnóstico de SJ identificados en estas dos Instituciones de tercer nivel.

[OBJETIVO GENERAL]

Describir las características clínico radiológicas de cinco pacientes mexicanos con SJ para sensibilizar al personal de salud en la identificación de esta patología y así iniciar su intervención en forma temprana.

[TIPO DE DISEÑO]

Serie de casos.

[ETIOLOGIA]

La causa específica del SJ no está bien descrita, se han encontrado más de 10 genes involucrados en la formación del vermis cerebeloso(8). Alrededor de las 3 semanas de gestación (SDG) el embrión se compone de 3 capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. El sistema nervioso se desarrolla a partir del ectodermo, formándose primero la placa neural que se pliega y forma el tubo neural del cual se desarrollan las 3 vesículas germinales: proscencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo, esta última en la 4ª SDG se divide en 8 rombómeros que guiados por la expresión de múltiples genes culminarán en la formación del cerebro posterior, incluyendo el cerebelo, el cual se forma del rombencéfalo (hemisferios cerebelosos) y del mesencéfalo (vermis cerebeloso). El SJ ocurre por la interrupción en un paso crítico de la formación del sistema nervioso, como ya se describió, en etapas tempranas de la gestación (2). Se sugiere que la alteración aparece entre la sexta y octava SDG (8), a pesar de que el desarrollo del vermis cerebeloso se completa alrededor de los 6 meses de vida posnatal (2).

Se han detectado más de 10 alteraciones genéticas implicados en el SJ, entre estas: mutación del gen AHI-1 en el cromosoma 6q23, delección de NPHP en 2q13,

CEP290 en 12q21.32, TMEM67 en 8q21, RPGRIP1L en 16q12.2; y otros genes localizados en 9q34 y 11p12-q13.3, codificadores de proteínas ciliares primarias, de ahí que al SJ se le considere una ciliopatía (9).

[MANIFESTACIONES CLINICAS]

Los signos y síntomas son muy variados, pero los datos clínicos más característicos son la respiración episódica con hiperpnea que alterna con apnea de origen central primordialmente en el periodo neonatal, movimientos oculares anormales [nistagmo, movimientos erráticos, estrabismo(6)], hipotonía generalizada moderada a grave, retraso global del neurodesarrollo y ataxia en etapas más avanzadas de la infancia(2).

Las alteraciones del patrón respiratorio se describen como hiperpnea episódica que puede alternar con apnea, más evidentes al nacimiento, presentes tanto en sueño como en vigilia, lo cual condiciona una elevada mortalidad en el periodo neonatal; sin embargo, aquellos pacientes que logran sobrevivir este periodo presentan posteriormente un patrón respiratorio normal.

Los movimientos oculares anormales son otra manifestación importante, se presentan en más de la mitad de los pacientes, y se han descrito como movimientos oscilatorios o erráticos, sin un patrón constante, asociados en algunos casos con estrabismo.

El RGND es una característica que se presenta en el 100% de los pacientes, varía de leve a grave y a pesar de la rehabilitación los resultados son pobres (11).

El exámen físico revela facies característica con frente prominente, cejas arqueadas, epicanto, hipertelorismo, telecanto y ptosis, puente nasal alto, nariz afilada con narinas antevertidas, filtrum corto, boca en forma de trapecio, labio inferior evertido; con la boca abierta se evidencian movimientos rítmicos de protrusión de la lengua, micrognatia, pabellones auriculares con implantación baja, estas características parecen volverse más evidentes con la edad(6).

La exploración oftalmológica evidencia coloboma corioretiniano, displasia de retina y apraxia oculomotora(2).

Otras características clínicas menos frecuentes son hoyuelos o pits cutáneos en muñecas y codos, polidactilia postaxial, macrocefalia o microcefalia, atresia de coanas, tumores de tejidos blandos más frecuentes en lengua, parálisis de cuerdas vocales, alteraciones pigmentarias de la retina, fibrosis ocular (2), crisis convulsivas, encefalocele occipital y otras anomalías de fosa posterior, el reflujo gastroesofágico, la atresia duodenal, las alteraciones hepáticas, la escoliosis, el pectus excavatum, cardiopatías congénitas complejas, riñones poliquísticos(6) y enfermedad de Hirschprung, son frecuentes(5).

En cuanto al desarrollo intelectual y cognitivo de estos pacientes, se reporta déficit cognitivo constante e importante, trastorno del lenguaje(5), inatención, hiperactividad, problemas de conducta y agresividad(3).

[DIAGNOSTICO]

El diagnóstico de SJ se basa en la coexistencia de datos clínicos y radiológicos en la RM(tabla 1)(11,12).

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SINDROME DE JOUBERT.

Criterios Primarios para el diagnóstico de SJ	<ul style="list-style-type: none">• Hipotonía/ataxia• Retraso en el desarrollo psicomotor• Apraxia oculomotora• Signo de la muela en la RM(15)
Otros Alteraciones que pueden presentarse en el SJ	<ul style="list-style-type: none">• Retraso mental• Alteraciones en el patrón respiratorio• Polidactilia postaxial• Retinopatía• Polimicrogiria• Alteraciones en el cuerpo calloso(15)

Los hallazgos característicos de la RM apoyan el diagnóstico del SJ, especialmente el “*signo de la muela*”. En el SJ las alteraciones del vermis cerebeloso varían desde hipoplasia hasta agenesia completa. Además, se observa una hendidura central profunda entre las porciones izquierda y derecha del vermis inferior secundarias a alteraciones en la fusión(11). Los hemisferios cerebelosos por lo general se encuentran menos afectados y pueden incluso ser de aspecto normal(13,15).

En el corte axial de la RM los hemisferios cerebelosos se encuentran separados por una delgada ranura; en el corte sagital se aprecia dilatación del IV ventrículo y el foramen de Magendie es amplio secundario a la hipoplasia del vermis, la unión ponto-mesencefálica es estrecha; en el corte coronal se aprecia el “signo del glúteo” (buttock sign), debido a la ausencia del lóbulo vermiano posterior, los hemisferios cerebelosos se pueden apreciar separados en la línea media por un hundimiento que le da ese aspecto (13).

El corte más representativo en la RM es el axial, donde se evidencia la cisterna interpeduncular más profunda y más amplia de lo normal, con un istmo estrecho. Los pedúnculos cerebelosos superiores se encuentran adelgazados y elongados con falta de decusación y representan las raíces de “la muela”, todo esto constituyendo el signo radiológico clásico conocido como “*el signo de la muela*”(10,13, 14).

Otro signo radiológico que puede observarse en la RM de estos pacientes es el IV ventrículo en “paraguas” o en “alas de murciélago” por la hendidura en la línea media entre los dos hemisferios cerebelosos(8,15).

[DIAGNOSTICO DIFERENCIAL]

Los principales diagnósticos diferenciales se mencionan en la tabla 2 y es importante diferenciarlos de entidades que cumplan con los criterios primarios para el SJ, pero con otro espectro de alteraciones que no se incluyan dentro de la descripción original de este síndrome, conocidos como Trastornos Relacionados al Síndrome de Joubert [SJRD, del inglés, Joubert Syndrome Related Disorders(15)].

TABLA 2. DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES DEL SINDROME DE JOUBERT

Malformación de Dandy-Walker	Quiste de fosa posterior con comunicación a cuarto ventrículo, agenesia parcial o completa del vermis cerebeloso, dilatación de la fosa posterior con elevación de la tienda del cerebelo; clínicamente con RDPM severo, déficit motor, hipotonía, retraso para el lenguaje, rasgos autistas(16).
Síndrome de COACH	Hipoplasia/aplasia del vermis cerebeloso, discapacidad intelectual, ataxia, coloboma, fibrosis hepática(15).
Síndrome de CORS	O síndrome cerebelo-oculo-renal, que deben presentar al menos un signo ocular como retinopatía o coloboma y al menos un signo renal como quistes, nefronoptisis o falla renal(15).

<p>Síndrome Oro-facial-digital Tipo VI</p>	<p>Con al menos un signo oro-facial como labio/paladar hendido, tumores linguales, muescas en labio superior y al menos un signo digital como polidactilia, dedos bifidos, entre otros(15).</p>
<p>Síndrome de Arima</p>	<p>O síndrome cerebro-oculo-hepato-renal, caracterizado por alteraciones cerebrales como hipoplasia/aplasia de vermis cerebeloso, amaurosis congénita de Leber, riñones poliquísticos y fibrosis hepática(15).</p>

[TRATAMIENTO Y PRONOSTICO]

El SJ no tiene tratamiento específico, sin embargo las medidas de manejo sintomáticas son esenciales para lograr un mejor desarrollo. Es necesaria la evaluación del patrón respiratorio en la etapa neonatal para ofrecer tratamiento a los trastornos propios de la respiración, la detección oportuna de comorbilidades como crisis convulsivas, alteraciones ortopédicas, renales y oculares. Es fundamental la terapia de estimulación temprana y de neurodesarrollo(5).

El pronóstico es muy variable, suele ser pobre y depende de las alteraciones asociadas y su severidad; las anomalías del patrón respiratorio tienden a mejorar con la edad pero el déficit cognitivo y motor se perpetúan (4), así como los trastornos oculomotores, de comunicación y la discapacidad grave(2).

La mortalidad en el SJ es más elevada durante los primeros 2 años vida, con un segundo pico a los 5 años de edad(11). La literatura reporta tres posibles pronósticos en estos pacientes: a) Aquellos que fallecen antes de los 30 meses de edad, b) Pacientes que dependen totalmente de sus cuidadores debido a la gravedad de sus problemas de desarrollo, c) Pacientes con RGND moderado que logran incluso conseguir un trabajo en la edad adulta mientras sea en ambientes protegidos y especiales; 94% de los pacientes se encuentran en el segundo grupo(5).

Las principales causas de muerte en estos pacientes son las alteraciones del patrón respiratorio, esto en el periodo neonatal y los trastornos de deglución y alimentación por alteración suprabulbar y bulbar que condiciona estados de desnutrición y episodios de broncoaspiración con desarrollo de neumonías de repetición(4).

Las medidas de sostén, fisioterapia y estimulación han logrado mejorar las condiciones de vida de estos niños. A pesar del RDPM e hipotonía importante, se

ha reportado que 75% de los niños aprenden a sentarse alrededor de los 19 meses y 50% a caminar aproximadamente a los 4 años sin que llegue a ser una marcha normal(5,11).

[REPORTE DE CASOS]

CASO 1. Masculino de 12 meses, enviado por presencia de movimientos oculares anormales desde el nacimiento, hipotonía y RGND, con diagnóstico de probable malformación de Dandy Walker por hallazgos referidos en Tomografía Computada (TC). Sin antecedentes perinatales ni familiares de importancia. Producto de la primera gesta, madre de 19 años, embarazo normoevolutivo, obtenido vía abdominal por desproporción cefalo-pélvica, de 41 semanas, con APGAR de 9 a los 5 minutos, peso de 3000 gramos, egresado a las 48 horas como sano, sin alteraciones en el patrón respiratorio, sostén cefálico a los 10 meses, no se sienta, no gatea, con atrapamiento de ambos pulgares. A la exploración sin dismorfias, ojos con movimientos pendulares multidireccionales, continuos, sin seguimiento visual, hipotonía generalizada, sostén cefálico parcial, ultrasonografía (USG) de abdomen, hepático y renal sin alteraciones. El corte axial de la RM con el signo de la muela, compatible con hipoplasia del vermis cerebeloso (Fig 1 & 2). Inicia terapia de rehabilitación sin avances en su desarrollo.

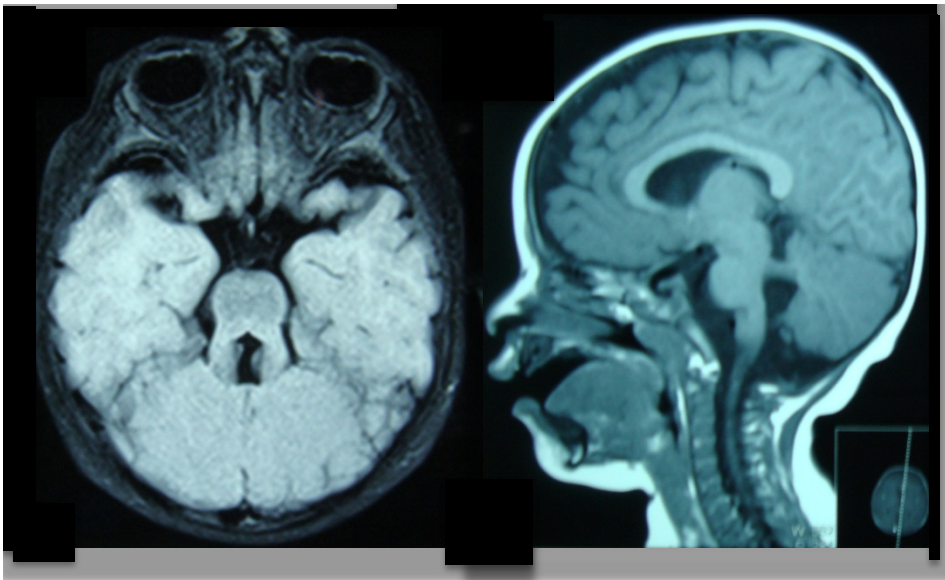


Figura 1 & 2 Corte Axial y Sagital de RM.

CASO 2. Femenino de 4 años de edad, con ataxia troncal y de la marcha y RGND severo, sin antecedentes de importancia. Producto de la tercera gesta, madre de 35 años, embarazo normoevolutivo, obtenida vía vaginal a las 38 semanas, APGAR de 9 a los 5 minutos, peso al nacer de 1900 gr, egresada a las 24hrs como sana, con múltiples internamientos por episodios de apnea-polipnea durante los primeros dos meses de vida, sostén cefálico a los 12 meses, sedestación 14 meses, deambulación asistida a los 3 años y 10 meses, solo conoce 3 palabras, no forma frases, a los 4 años se evidencia ataxia troncal y de la marcha. A la exploración con facies triangular, frente amplia, con movimientos oculares pendulares, continuos, coloboma corioretiniano izquierdo, con seguimiento visual, cejas escasas y arqueadas, puente nasal ancho, narinas antevertidas, filtrum corto, microretrognatia, pabellones auriculares con implantación baja, tórax con pectus excavatum, abdomen normal, genitales con hipoplasia de labios mayores, braquidactilia y clinodactilia del quinto dedo en ambas manos y pies, reflejos osteotendinosos disminuidos, marcha inestable y de base amplia; gatea y logra marcha asistida, USG de abdomen, hepático y renal sin alteraciones. Inicia terapia de rehabilitación. El corte axial de la RM de cráneo muestra el signo de la muela, compatible con hipoplasia de vermis cerebeloso (Fig. 3 & 4).

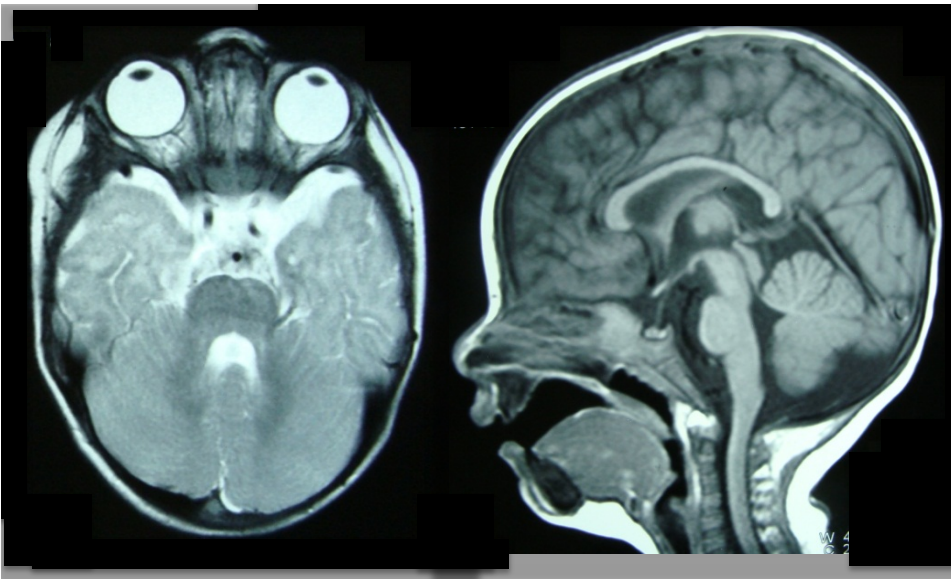
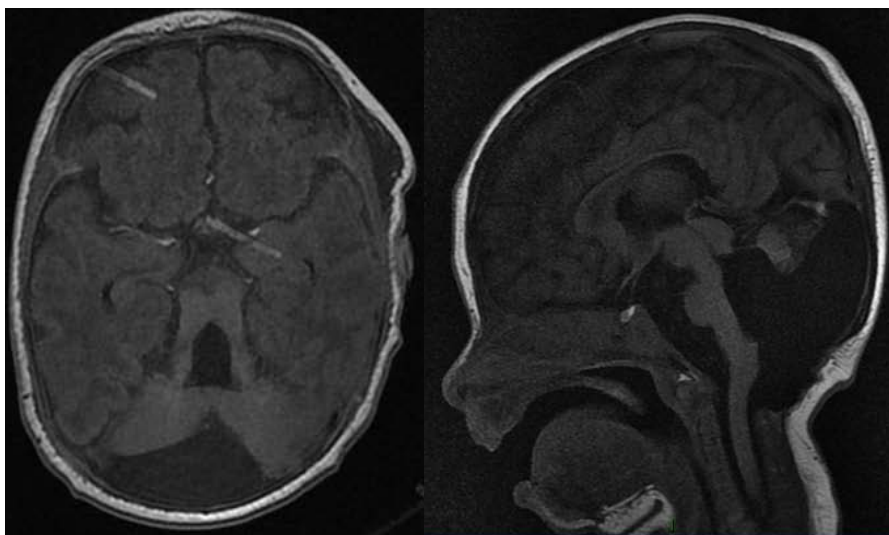


Figura 3 & 4. Corte Axial y Sagital RM.

CASO 3. Femenino de 1 mes de vida que ingresa por apneas. Sin antecedentes de importancia. Producto de la segunda gestación, madre de 35 años, con amenaza de aborto a las 6SDG, obtenida vía abdominal a las 40SDG, con pobre esfuerzo respiratorio, se reporta APGAR de 9 a los 5 minutos, peso de 3150gr, con múltiples dismorfias, alimentada con sonda por succión débil y alteración en la mecánica de la deglución e hipotonía generalizada. A la exploración con fontanela anterior y posterior amplias, hipertelorismo, ptosis palpebral bilateral, nistagmo horizontal agotable, con coloboma bilateral, filtrum corto, paladar alto, hipotonía e hiperreflexia generalizadas, requiriendo ventilación mecánica desde su ingreso por periodos prolongados de apnea. La TC cerebral con hipoplasia cerebelosa, hipoplasia de cuerpo calloso y megacisterna magna, USG abdominal, hepático y renal sin alteraciones, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) reportan hipoacusia profunda bilateral y los potenciales evocados visuales corticales (PEVC) con severa dispersión de la respuesta cortical bilateral. En el corte axial de la RM se evidencia el signo de la muela correspondiente a hipoplasia de vermis cerebeloso, hipoplasia peduncular de ambos hemisferios cerebelosos y megacisterna magna (Fig. 5 & 6). Por las dificultades para la alimentación, se realiza gastrostomía, además de traqueostomía por intubación prolongada, se logra retiro de ventilación mecánica a los 2 meses por automatismo respiratorio.



Figuras 5 & 6. Corte Axial y Sagital de RM.

CASO 4. Masculino de 5 meses, producto de la segunda gestación, madre de 21 años, embarazo normoevolutivo, se obtiene a las 38.5 semanas, vía abdominal por desproporción cefalopélvica, no llora ni respira espontáneamente, se dan maniobras de reanimación avanzadas, APGAR de 4 al minuto y 7 a los 5 minutos de vida, peso de 2,500gr, se mantiene hospitalizado y durante su estancia presenta paro cardiorrespiratorio reversible y enfermedad de membranas hialinas, durante el primer mes de vida con apneas, manejado con aminofilina sin mejoría, hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia, sepsis neonatal temprana, el USG transfontanelar con reporte de quiste aracnoideo y megacisterna magna, presenta crisis convulsivas y se maneja con fenobarbital, al mes de vida mejora el patrón respiratorio, ya no presenta apneas, se egresa con diagnósticos de síndrome dismorfológico, secuelas de encefalopatía hipóxico isquémica, epilepsia de difícil control, foramen oval permeable, persistencia de conducto arterioso, hipotonía generalizada y probable malformación de Dandy-Walker.

A la exploración, fontanela anterior amplia, frente prominente, hipertelorismo, movimientos oculares pendulares bilateral, hipoplasia macular bilateral, puente nasal ancho, paladar ojival, hipoactivo e indiferente al medio, sin seguimiento visual ni auditivo, sin sostén cefálico, no rodamiento, no sedestación, con hipertonía e hiperreflexia generalizadas. Se diagnostica enfermedad por reflujo gastroesofágico secundario a alteración en la mecánica de la deglución e incompetencia del esfínter esofágico inferior ameritando la realización de Gastrostomía y Nissen para asegurar alimentación y evitar microaspiraciones. El USG abdominal, hepático y renal sin alteraciones, en la RM se encuentra megacisterna magna con aspecto quístico e hipoplasia de cuerpo caloso, en cortes axiales el signo de la muela compatible con hipoplasia de vermis cerebeloso (Fig. 7, 8 & 9), se integra diagnóstico de SJ. Los PEATC reportan hipoacusia bilateral severa. Tiene múltiples internamientos por procesos infecciosos a nivel pulmonar y gastrointestinal, a los 5 meses, tras cumplir 55 días

de estancia intrahospitalaria presenta paro cardiorespiratorio irreversible, la causa del fallecimiento se atribuye a choque séptico de foco pulmonar.

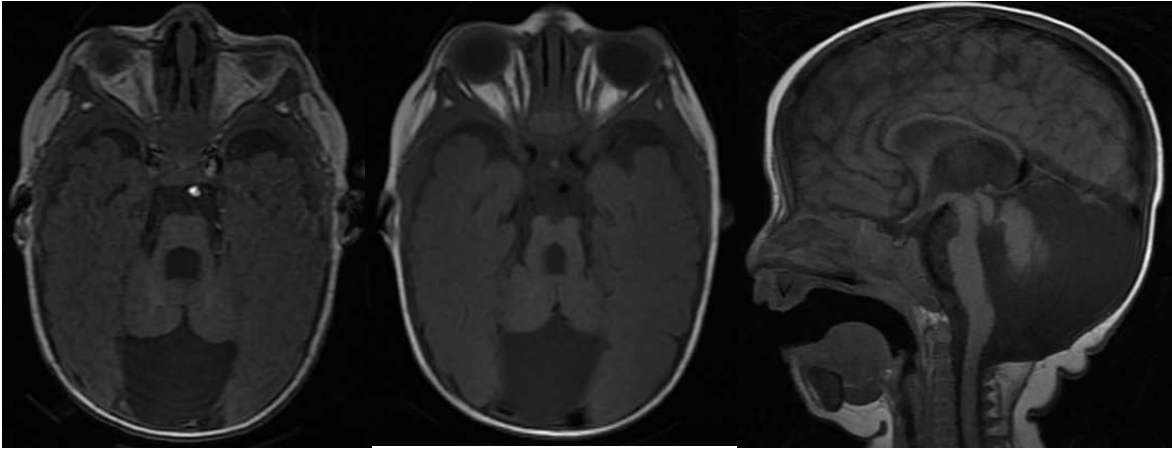
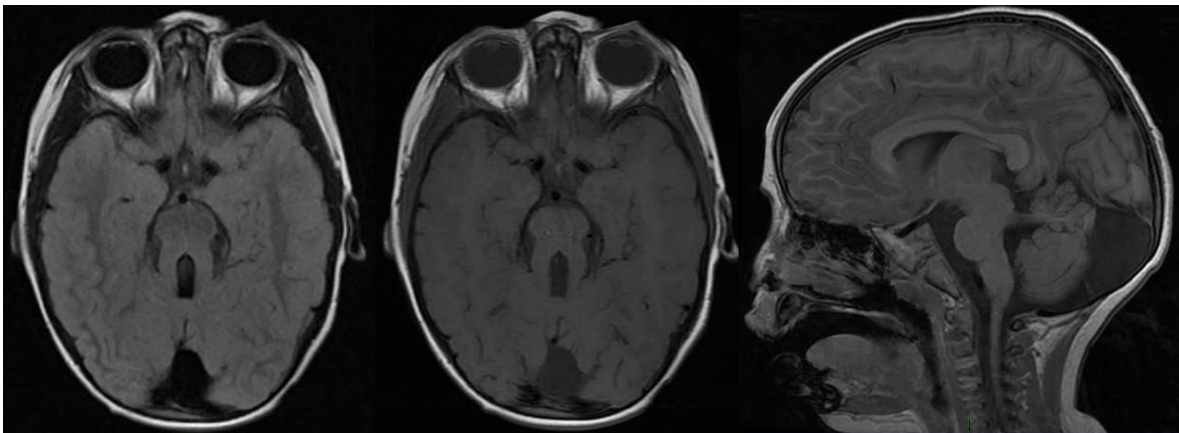


Figura 7, 8 & 9. Cortes Axiales y Sagital de RM.

CASO 5. Masculino de 2 años y 10 meses, producto de la primera gestación, madre de 25 años de edad, sin antecedentes familiares de importancia, embarazo normoevolutivo, vía vaginal de 40 semanas, con pobre esfuerzo respiratorio, se califica con APGAR de 7 al minuto y a los 5 minutos de vida, pero requiriendo solo maniobras básicas de reanimación, peso al nacer de 2,600gr, egresado a los 3 días como sano, se niegan alteraciones en el patrón respiratorio durante el periodo neonatal. A la exploración con frente amplia con hipertriosis, sinofridia, cejas triangulares, movimientos oculares normales, con estrabismo divergente de ojo izquierdo, seguimiento visual adecuado, retina sin alteraciones, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, cardiopulmonar y abdomen sin alteraciones, con tono muscular discretamente disminuido, marcha con ayuda con base de sustentación amplia. Durante su evolución se describe un desarrollo motor y del lenguaje con sonrisa social a los 8 meses, sostén cefálico 11 meses, sedestación 12 meses, bipedestación 3 años, a los 3 años y 5 meses logra marcha con ayuda, vocaliza a los 14 meses, monosílabos 2 años, bisílabos 2 años y 6 meses, se continua abordaje, USG abdominal, renal y hepático normal, PEATC con audición

normal, PEVC con alteración en la vía en forma bilateral de predominio en ojo izquierdo, TC reporta hipoplasia cerebelosa, la RM con el signo de la muela correspondiente a hipoplasia de vermis cerebeloso, ensanchamiento de los pedúnculos cerebelosos superiores y estrechez de la unión mesencefálica (Fig 9, 10 & 11), se diagnostica SJ. Actualmente de 8 años de edad, se encuentra cursando tercer año de primaria particular, conoce los colores y casi todas las letras, copia y escribe con dictado, cuenta hasta el 50, suma y resta de dos cifras, conoce esquema corporal, animales, dificultad para pronunciar el fonema “r”, realiza frases de varias palabras, cuenta historias, con adecuada convivencia social, con CI de 61-70, se baña y come solo; continua en seguimiento en nuestra institución.



Figuras 9, 10 & 11. Cortes Axiales y Sagital de RM.

Los datos clínico-radiológicos de los cinco pacientes se resumen en la tabla 3.

TABLA 3. PRESENTACION CLINICO-RADIOLOGICA DE LOS 5 PACIENTES.

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo	M	F	F	M	M
Edad al diagnostico	12 meses	4 años	1 mes	5 meses	2 años
Edad de inicio de los síntomas	Nacimiento.	Nacimiento.	Nacimiento.	Nacimiento.	8 meses.
Manifestaciones Clínicoradiológicas:					
HIPERPNEA-APNEA	-	X	x	x	-
RGND	x	X	x	x	x
HIPOTONIA	x	X	x	x	x
ALTERACIONES OFTALMOLOGICAS	x	X	x	x	x
ATAXIA	-	X	-	-	x
Signo de la muela	x	X	x	x	x

(x presentes, - no presentes durante su evolución).

[CONCLUSIONES]

- 1) El SJ se describe como una enfermedad de baja prevalencia seguramente subdiagnosticada, con importante morbi-mortalidad en los primeros 2 años de vida.
- 2) Nuestros pacientes cumplen con criterios de SJ clásico y son casos únicos.
- 3) En 4 pacientes se presentan alteraciones del patrón respiratorio en etapa neonatal.
- 4) Un paciente falleció por choque séptico secundario a neumonía.
- 5) Todos presentan alteraciones oftalmológicas, síndrome hipotónico y ataxia, 4 de 5 pacientes tuvieron RGND grave que no mejoró a pesar de la terapia de rehabilitación y solo un paciente con discapacidad leve que logró marcha independiente y desarrollo cognitivo que le permite asistir a educación regular, en 2 pacientes se reportó hipoacusia grave, un paciente presentó epilepsia de etiología mixta (secundario al propio SJ y a encefalopatía hipóxica isquémica).
- 6) El SJ debe sospecharse siempre en neonatos con alteraciones en el patrón respiratorio aunado a dismorfias y en niños mayores con hipotonía, movimientos oculares anormales y con el antecedente de alteraciones en la respiración en etapa neonatal.
- 7) La RM presentó hipoplasia de vermis cerebeloso en los 5 pacientes, así como atrofia de los hemisferios cerebelosos, la cual fue grave en un paciente, mismo que tenía afectación clínica importante y es el único que ha fallecido hasta el momento, secundario a complicaciones infecciosas.
- 8) Es importante conocer el espectro clínico-radiológico de esta patología para incrementar la sospecha en el personal de salud y completar el abordaje en estos niños, ya que un diagnóstico e intervención tempranos podrían modificar la evolución de estos pacientes.

9) Al tratarse de una enfermedad de causa genética, con un patrón de herencia ya identificado, es importante el consejo genético, pues en este caso como bien se conoce, el riesgo de expresión es de 25% en cada embarazo.

[BIBLIOGRAFIA]

1. Marie Joubert, et al. Familial agenesis of the cerebellar vermis: A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia and retardation. *Neurology* 1969;19(9):813-825.
2. Linda Merrit. Recognition of the clinical signs and symptoms of Joubert Syndrome. *Advances in Neonatal Care* 2003; 3(4):178-188.
3. Fennell EB et al. Cognition, behavior, and development in Joubert Syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14(9):592-6.
4. Mehmet Noyan Zenger et al. A Turkish Adulthood Joubert Syndrome and Review of the Literature. *Eur J Gen Med* 2009;6(2):119-122.
5. M. Carmen Torres, et al. Development of a child with Joubert Syndrome. *The Spanish Journal of Psychology* 2001; 1:72-78.
6. Maria BL, et al. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert Syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14(9): 583-90.
7. Dandy Walker F, et al. Internal hydrocephalus: An experimental, clinical and pathological study. *Amer. J. Dis. Child* 1914; 8:406.
8. S. Barreirinho, et al. Síndrome de Joubert: revision de 12 casos. *Rev Neurol* 2001 ;32(9) :812-17.
9. Jose A. Angemi, et al. Síndrome de Joubert : a propósito de cuatro hermanos adultos afectados. *Rev Neurol* 2012;54 (10): 609-12.
10. Rivero-Martínez E, et al. Síndrome de Joubert. Presentación de cuatro casos con evolución favorable. *Rev Neurol* 2002; 35:918-21.
11. Calleja-Pérez B, et al. Síndrome de Joubert: presentación de cinco casos. *Rev Neurol* 1998;26 (152):548-550.
12. Saraiva JM, et al. Joubert Syndrome: A review. *Am J Med Genet* 1991 ; 43:726-31.
13. Ibrahim A. Alorainy, et al. Brain Stem and Cerebellar Findings in Joubert Syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30 (1):116-121.

14. N. Bulakbasi, et al. MRI in Joubert Syndrome. Turk J Med Sci 2000;30: 195-197.
15. M. S. Zaki, et al. The molar tooth sign: A new Joubert Syndrome and related cerebellar disorders classification system tested in Egyptian families. Neurology 2008;70:556-565.
16. Alexandra Economou and Christos D. Katsetos. JChild Neurol 2012;27: 930-937.