

Joubert Sendromu: Üç Olgu Sunumu

Pediatric Uzmanı, Klinik Şef Yardımcısı, Dr. F. Genel
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İZMİR

Pediatric Asistanı, Dr. D. Özdemir
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İZMİR

Pediatric Nöroloji Uzmanı, Dr. N. Uran
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İZMİR

Klinik Şefi, Doç. Dr. F. Atlıhan
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İZMİR

İletişim:

Dr. Ferah Genel

Cemal Gürsel Cad. No: 182 Daire:2

35600 Karşıyaka- İZMİR

Tel: 0.232. 3233582

Joubert Sendromu: Üç Olgu Sunumu

ÖZET Joubert sendromu serebellar vermian disgenезisi, hipotoni, ataksi, anormal göz hareketleri, mental retardasyon, hiperpne ve apne atakları ile karakterize nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Klinik ve radyolojik bulguları ile Joubert sendromu tanısı alan ikisi erkek, biri kız olmak üzere toplam üç olgu sunulmuştur. Tüm ol-

gulara ciddi gelişme geriliği, hipotoni, nistagmus ve serebellar vermis disgenезisine ait radyolojik bulgular mevcut idi. Bir olguda karakteristik yüz görünümü ve bir diğerinde ise iki aylık iken gözlenen hiperpne ve apne atakları ile karakterize solunum patern öyküsü mevcut idi. Bu makalede olgular literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: ataksi, gelişme geriliği, hipotoni, Joubert Sendromu, serebellar vermis disgenезisi.

Joubert Syndrome: A Report of Three Cases

ABSTRACT Joubert syndrome is a rare autosomal-recessive condition characterized by dysgenesis of the cerebellar vermis, hypotonia, ataxia, abnormal eye movements, mental retardation, hyperpnea and apnea. Three children, two males and one female, with the diagnosis of Joubert syndrome by the clinical and radiological findings

are reported. All patients had severe developmental delay, hypotonia, nystagmus and radiologic evidence of dysgenesis of the cerebellar vermis. One patient had a characteristic facial appearance and the other patient had the history of a respiratory pattern of alternating tachypnea and apnea at two months of his age. In this article, the cases were discussed in the view of literature.

Key Words: Ataxia, developmental delay, hypotonia, Joubert Syndrome, cerebellar vermis dysgenезis.

GİRİŞ

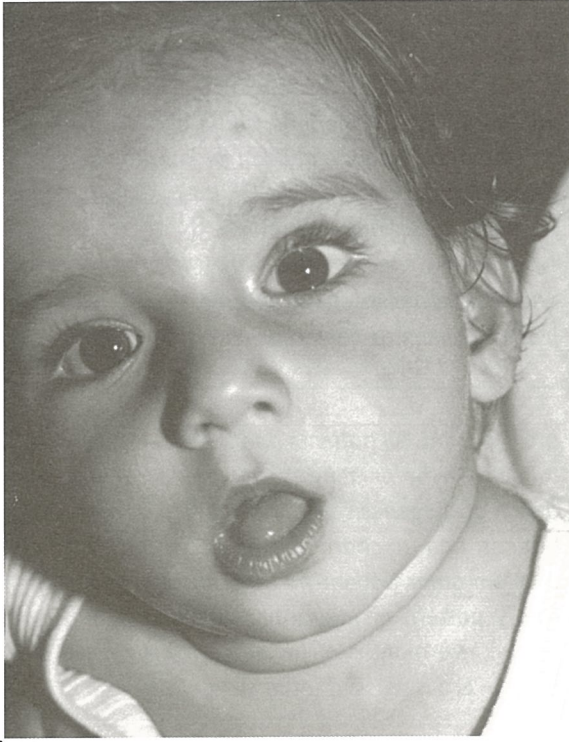
Joubert Sendromu ilk olarak 1969 yılında Joubert ve ark tarafından 6 çocuklu bir ailenin etkilenen 4 üyesinde epizodik hiperpne, anormal göz hareketleri, ataksi ve retardasyon ile karakterli ailevi serebellar vermis agenezisi olarak tanımlanmıştır.⁵ Orijinal tanımlamayı izleyen tüm raporlar bu bozukluğun, orta hat serebellum anormalliklerine sahip olduklarını göstermiştir. Joubert sendromu otozomal resesif kalıtım özelliğindedir ve erkek cinsiyette iki kat daha sık görülmektedir.^{6,7,8,9,12} Saar ve ark Joubert sendromlu ailelerde yaptıkları genetik çalışmalarda kromozom 9'da bir lokus olduğunu ancak sendromun genetik olarak heterojenite gösterdiğini bildirmişlerdir.¹³

Bu makalede hastanemize gelişme geriliği nedeniyle yapılan araştırma sonucunda klinik ve radyolojik bulgularla Joubert sendromu tanısı konan üç olgu literatür eşliğinde tartışılmıştır.

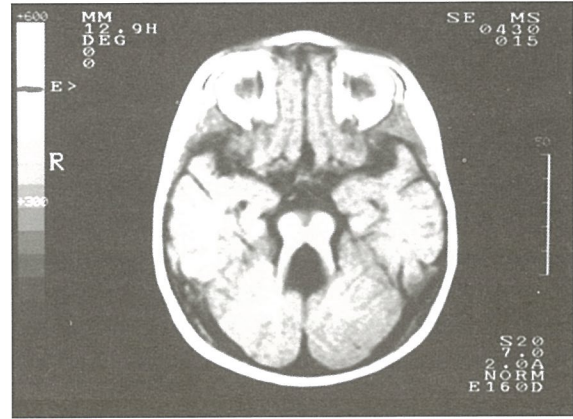
OLGU SUNUMU

Olgu 1: Büyüme gelişme geriliği, ateş ve öksürük yakınmaları ile getirilen 10 aylık erkek olgunun 34 yaşındaki annenin altıncı gebeliğinden evde ebe yardımı ile vajinal yolla doğduğu öğrenildi. Gülümsemeye 3-4 ayda, baş tutmaya 7. ayda başladığı ve henüz destekli oturamadığı bildirildi. Anne-baba arasında ikinci dereceden akrabalık mevcut idi. Bir kız kardeşin ölü doğduğu, 13 yaşındaki erkek kardeşte ise motor ve mental retardasyon bulunduğu belirtildi.

Fizik muayenede; vücut ağırlığı 9300 gr (50p), boy 70 cm (25p), baş çevresi 46.5 cm (75p) idi. Çıkık alın, geniş burun kökü, belirgin burun delikleri, dil protrüzyonu ve ritmik dil hareketlerinin eşlik ettiği açık ağız şeklinde yüz görünümü mevcuttu (Resim 1). Kardiyak nabız 120/dakika, TA 80/50 mmHg, kalpte tüm odaklarda 1/6 dereceden sistolik üfürüm tespit edildi. Batın bakısında karaciğer 2 cm palpabl idi. Nörolojik bakıda hipotonisite ve göz-



Resim 1: Olgu 1'e ait çocuk alın, geniş burun kökü, belirgin burun delikleri, dil protuzyonu ve ritmik dil hareketlerinin eşlik ettiği açık ağız şeklinde yüz görünümü.



Resim 2: Olgu 1'e ait kraniyal MRG'de "molar diş belirtisi" görünümü.

lerde nistagmus saptandı. Göz dibi ve diğer sistem bakıları ise olağan bulundu.

Laboratuvar incelemelerinde, rutin idrar normal, Hb 11.3gr/dl, Htc %33.8, lökosit 14300/mm³, trombosit 339000/mm³, periferik yaymada % 80 polimorf nüveli lökosit, % 20 lenfosit, trombositler yeterli olarak saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı 60mm/h, CRP 1.19mg/dl idi. Akciğer grafisinde sağ akciğer orta lobda pnömonik infiltrasyon tespit edildi. Elektroensefalografi (EEG), elektrokardiyografi (EKG), ekokardiografi (EKO) ve batin ultrasonografisi (USG) normal bulundu. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebellar vermis displazik, 4. ventrikül tabanı normalden yukarıda ve geniş görünümde, posterior interpediküler fossa normalden daha derin olduğu ve "molar diş belirtisi" saptandı (Resim 2).

Motor ve mental gelişme geriliği mevcut olan olguda ailede motor mental retarde kardeş öyküsünün olması, fizik muayenede tipik

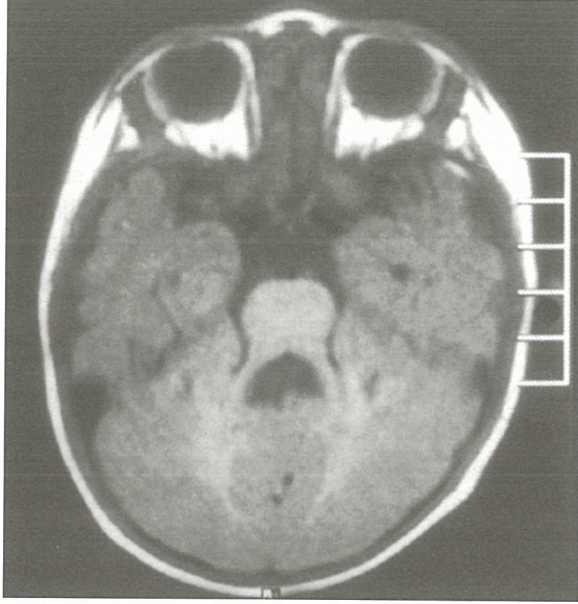
yüz görünümü, nistagmus ve hipotoni varlığı, radyolojik değerlendirmede serebellar vermis displazisi ve molar diş belirtisinin saptanmasıyla Joubert sendromu tanısı konuldu. Akciğer enfeksiyonuna yönelik tedaviyle yanıt alınan olgu fizik tedavi programına alındı.

Olgu 2: Dokuzbuçuk aylık kız olgu gelişme geriliği nedeniyle getirildi. 28-30 haftalık gestasyonel yaş ile 1300 gr olarak 40 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden doğduğu ve prematüre servisinde izlendiği belirlendi. İki aylık iken bronkopnömoni nedeniyle hospitalize edildiği dönemde apne ve hiperpne ataklarının olduğu ve apne nedeniyle aminofilin kullanıldığı öğrenildi. Motor mental retarde bir kız kardeşin 1.5 yaşında ve motor mental retardasyon ile birlikte böbrek hastalığı tespit edilen bir erkek kardeşin ise 4 yaşında eksitus olduğu öğrenildi.

Olgunun fizik muayenesinde vücut ağırlığı 6000 gr (3p altı), boy 60 cm (3p altı), baş çevresi 41cm (3p altı) idi. Nörolojik bakıda hipotonisite, baş tutma ve destekli oturmanın olmadığı tespit edildi. Bilateral vertikal ve horizontal nistagmus saptanan olgunun diğer sistem bakıları olağan olarak değerlendirildi.

Laboratuvar incelemelerinde; hemogram, rutin idrar tetkiki, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda bulundu. EEG, EKG, EKO ve batin USG'si normal olarak değerlendirildi. Kraniyal

MRG'de serebellar vermis hipoplazik, serebellar hemisferler arasında kleft ve "molar diş belirtisi" saptandı (Resim 3).



Resim 3: Olgu 2'ye ait kraniyal MRG'de "molar diş belirtisi" görünümü.

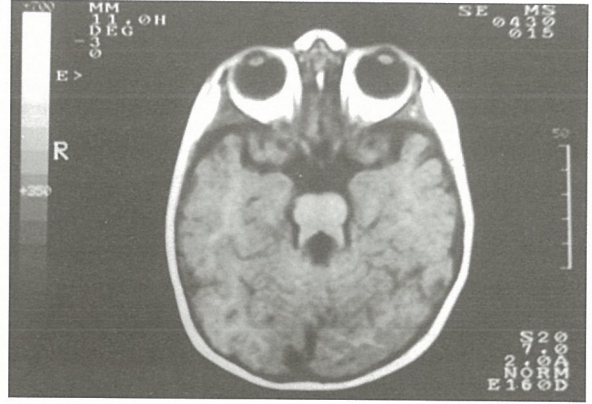
Motor ve mental gelişme geriliği saptanan bu olguda, motor ve mental gelişme geriliği olan kardeş öyküsünün olması, iki aylık iken apne ve hiperpne ataklarının tariflenmesi, fizik muayenede hipotoni ve nistagmus varlığı ve radyolojik bulguları ile Joubert sendromu tanısı konularak fizik tedavi programına alındı.

Olgu 3: On aylık erkek hasta ateş yüksekliği ve gelişme geriliği yakınmaları ile getirildi. Yirmidört yaşındaki annenin birinci gebeliğinden 3750 gr olarak miyadında doğduğu ve anne baba arasında üçüncü dereceden akrabalık olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede, vücut ağırlığı 7000gr (3p), boy 69 cm (10-25p), baş çevresi 44 cm (10-25p), farinks ve tonsiller hiperemik bulundu. Nörolojik bakıda hipotoni ve vertikal ve horizontal bakışta nistagmus tespit edildi. Diğer sistem bakıları doğal bulundu.

Laboratuvar incelemelerinde; hemogram, rutin idrar tetkiki, serum elektrolitleri, karaci-

ğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. EEG, EKG, EKO ve batın USG'sinde patoloji saptanmadı. Kraniyal MRG'de posterior interpediküler fossa normalden daha derin, serebellar vermis hipoplazik, dördüncü ventrikülün anormal konfigürasyonda olduğu ve "molar diş belirtisi" saptandı (Resim 4).



Resim 4: Olgu 3'e ait kraniyal MRG'de "molar diş belirtisi" görünümü.

Motor ve mental gelişme geriliği, hipotoni ve nistagmus tespit edilen olguda radyolojik bulguların eşliğinde Joubert sendromu tanısı konuldu. Üst solunum yolu enfeksiyonuna yönelik tedavi verilen olgu fizik tedavi programına alındı.

TARTIŞMA

Joubert ve arkadaşları tarafından yayınlandığından bu yana yaklaşık 200 olgu bildirilmiştir. Saraiva ve Baraitser yayınlanan 101 olguyu gözden geçirerek tanı kriterleri olarak vermis hipoplazisi, hipotoni, gelişme geriliği ve anormal solunum ile göz hareketlerini tarif etmişlerdir.¹⁴ Ardından Steinlin ve ark, nöroradyolojik bulguları, erken hipotoniyi takiben gelişen ataksi, kognitif gelişme geriliği ve tipik yüz görünümünü tanı kriterleri olarak bildirmişlerdir.¹⁷ 1999'da Maria ve ark yayınlanan olguları gözden geçirerek tanı kriterlerini güncelleştirmeyi önermişlerdir.⁷ Buna göre hipotoni, ataksi, genel gelişme geriliği ve radyolojik olarak molar diş belirtisinin varlığı, sık gözlenen anormallikler olarak; tipik yüz görünümü, so-

lunum problemleri, oküler ve okülomotor anomaliler ile renal ve eşlik eden diğer nadir anormallikler olarak tanımlanmıştır.

Hipotoni, Joubert sendromunun en önemli klinik bulgularından biridir ve tüm olgularda görülmektedir. Denge bozukluğu ve ataksi diğer önemli bir klinik bulgudur. Dengesiz, geniş tabanlı ataksik yürüyüş görülmektedir. Maria ve ark izledikleri 15 olgunun %93'ünde trunkal ataksi bildirmişlerdir.⁸ Joubert sendromunun üçüncü anahtar klinik özelliği gelişme geriliğidir. Bildirilen tüm olgularda tarif edilmiştir ve genellikle ağır seyretmektedir. Sosyal davranış, motor, dil ve genel gelişmeyi kapsamaktadır.^{3,4,10} Maria ve ark olguların tümünde ağır gelişme geriliği bildirmişlerdir.⁹ Yuvarlanma olguların %91'inde 10±1.5 ayda, oturma %73'ünde 19.2±2.7 ayda, yürüme %50'sinde 47.4±8.3 ayda, kendi kendine giyinme %24'ünde 91.3±16.2 ayda ve tuvalet eğitimi %35'inde 62.6±12.3 ayda başarılabilmiştir. Joubert sendromlu hastalarda kognitif fonksiyonların gelişimi değişken olabilmektedir. Maria ve ark olgularının %61'inin 26. ayda ilk kelimeyi ve %75'inin 44. ayda bileşik kelimeleri söyleyebildiğini bildirmişlerdir.⁹ Joubert sendromlu olgularda görme, motor ve konuşmada belirgin disfonksiyonun varlığı, olguların çevreden gelen uyarımları almalarını ve öğrenme yeteneklerini engellemektedir. Bizim üç olgumuzda da gelişme geriliği ve hipotoni tespit edildi. Olguların motor gelişimindeki belirgin gerilik nedeniyle ataksik yürüyüş gözlemlenemedi.

Joubert sendromlu küçük çocuklarda tipik olarak büyük baş, çıkık alın, yüksek yuvarlak kaşlar, hafif epikantus, geniş burun kökü, belirgin burun delikleri, dil protrüzyonu ve ritmik dil hareketlerinin eşlik ettiği üçgen şekilli açık ağız görünümü mevcuttur. Bu fasiyal özellikler yaş ilerledikçe daha az belirgin hale gelmektedir.⁷ Birinci olgumuzda çıkık alın, geniş burun kökü, belirgin burun delikleri, dil protrüzyonu ve ritmik dil hareketlerinin eşlik ettiği açık ağız şeklinde Joubert sendromuna özgü yüz görünümü mevcut iken, diğer iki olguda bu fenotipik özellikler görülmedi.

Solunumsal anormallikler Joubert ve arkadaşları tarafından tanımlanan 4 olgunun hep-

sinde saptanmasıyla önceleri klasik bir bulgu olarak düşünülmüştü. Ancak daha büyük serilerde daima varolan bir özellik olmadığı tespit edilmiştir. Kendal ve ark %44, Pellegrino ve ark %68, Maria ve ark %71 oranında bildirmişlerdir.^{6,9,11} Yachnis ve ark Joubert sendromlu olguların nöropatolojik değerlendirmesinde serebellar vermis aplazisine ek olarak multipl beyin sapı yapılarında malformasyonlar saptayarak bunların solunum düzensizliği ve okülomotor apraksiden sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir.²⁰ Anormal solunum paterninin başlangıcı tipik olarak neonatal periyotta olmakta ve yaşın ilerlemesiyle düzelme göstermektedir.¹ Anormal solunum paterni takipne ve apne atakları olmak üzere iki komponentten oluşur. Takipneik atakta solunum sayısının dakikada 230'a kadar ulaştığı görülmüştür. Prematür doğum öyküsü olan ikinci olgumuzda iki aylık iken bronkopnömoni nedeni ile hospitalize edildiği dönemde apne ve hiperpne ataklarının olduğu öğrenildi. İlerleyen aylarda bu bulgunun gerilediği ifade edildi. Diğer iki olguda ise öyküde ve klinik izlemde anormal solunum paterni saptanmadı.

Oküler ve okülomotor anomaliler Joubert sendromunda % 70-100 oranında görülmekte ve tanısal yönden yardımcı olmaktadır. Nistagmus, strabismus, okülomotor apraksi ve vertikal bakış paralizisi saptanabilen anormal göz hareketleridir. Retinal problemler olarak konjenital retinal distrofi, pigmenter retinopati, fundus flavus, korioretinal kolobom, perimaküler ve retinal körlük görülebilir. Bizim üç olgumuzun tümünde vertikal ve horizontal bakışlarda nistagmus olacak şekilde anormal göz hareketleri saptandı. Tüm olguların göz dibi bakıları olağan olarak değerlendirildi. Retinal disfonksiyon, Joubert sendromunu taklit eden Arima ve Senior-Loken sendromu gibi sendromlarda da görülebilmektedir. Retinal tutulum olan olgularda böbrek tutulumu yönünden riskin arttığı belirtilmiş ve bu tür olguların farklı bir grup olarak tanımlanabileceği bildirilmiştir.^{2,15,18,19} Böbreklerde mikrokistler ve bazen böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilen interstisyel kronik inflamasyon ve fibrozis şeklinde patolojilerin varlığı rapor edilmiş-

tir.^{14,16} Polidaktili, makrosefali, mikrosefali, özofageal reflü, dilde yumuşak doku tümörleri, epilepsi, konjenital kalp defekti, duodenal atrezi, koanal atrezi, oküler fibroz, karaciğer anomalileri, pektus ekskavatum ve oksipital meningesel daha nadir olarak rapor edilmiş olan anomalilerdir.⁷ Eşlik edebilecek ek anomaliler yönünden olgularımızı taradığımızda herhangi bir bulgu elde edilmedi.

Nöroradyolojik değerlendirmelerden MRI da tipik özellikler; normalden daha derin posterior interpediküler fossa, belirgin veya kalın superior serebellar pedinkül, serebellar vermis hipoplazisi veya displazisinin varlığıdır.¹² Bu anormallikler toplamı aksiyel MRG'de Maria BL ve arkadaşları tarafından ilk olarak molar diş belirtisi olarak tanımlanmıştır.⁸ Sagittal MRG kesitleri 4. ventrikülün anormal şekil ve yer değişimini gösterir. Nöropatolojik değerlendirmelerde serebellar vermis hipoplazisi veya displazisi kaudal ortabeyin tegmentumda elongasyon ve kaudal medullada belirgin displazi saptanmıştır.²⁰ Bizim tüm olgularımızda Joubert sendromuna yönelik radyolojik bulgular

ve molar diş belirtisi belirlenerek tanılar desteklendi.

Ülkemizde akraba evliliklerinin yüksek oranda gerçekleşmesi herediter hastalıkların ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. Üç olgumuzun ikisinin anne ve babaları arasında akrabalık olması bunu göstermektedir. İki olgunun büyük kardeşlerinde motor mental retardasyon öyküsü mevcut idi ve tanısal herhangi bir değerlendirme yapılmadığı öğrenildi. Joubert sendromunun temel özellikleri olarak tanımlanan motor mental gelişme geriliği, hipotoni ve radyolojik bulgular her üç olgumuzda da tespit edildi. Diğer bulgulardan nistagmus tüm olgularda mevcut iken tipik yüz görünümü bir olguda izlendi. Anormal solunum paterni ise bir olgumuzun öyküsünden alınabildi. Diğer organ anomalileri ise hiçbir olguda tespit edilmedi (Tablo I). Görüldüğü gibi motor mental gelişme geriliği saptanan olguların eşlik eden diğer patolojik bulgular ile birlikte değerlendirilmesi doğru tanıya ulaşmakta önemli rol oynamaktadır.

Tablo 1. Olgularımızda Joubert Sendromuna ait bulgular

	Olgu I	Olgu II	Olgu III
Hipotoni	+	+	+
Ataksi	?	?	?
Gelişme geriliği	+	+	+
Radyolojik bulgular	+	+	+
Tipik yüz görünümü	+	-	-
Solunum problemleri	-	+	-
Oküler ve okülomotor anomaliler	+	+	+
Diğer organ anomalileri	-	-	-

KAYNAKLAR

1. Andermann F, Andermann E, Ptito A, et al. History of Joubert syndrome and a 30 year follow up of the original proband. *J Child Neurol* 1999; 14: 565-569.
2. Chance PF, Cavalier L, Satran D, et al. Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol* 1999; 14: 660-666, discussion 669-672.
3. Fennell EB, Gitten JC, Dede DE, et al. Cognition, behavior, and development in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 592-596.
4. Gitten J, Dede D, Fennell E, et al. Neurobehavioral Development in Joubert Syndrome. *J Child Neurol* 1998; 13: 391-397.
5. Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, et al. Familial Agenesis of the Cerebellar Vermis: A Syndrome of Episodic Hyperpnea, Abnormal Eye Movements, Ataxia and Retardation. *Neurology* 1969; 19: 813-825.
6. Kendal B, Kingsley D, Jambert SR et al. Joubert syndrome: A clinico-radiological study. *Neuroradiology* 1997; 31: 502-506.
7. Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, et al. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 583-590.
8. Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ et al. Joubert syndrome revisited: Key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997; 12: 423-430.
9. Maria BL, Quisling RG, Rosainz LC et al. Molar tooth sign in Joubert syndrome: Clinical radiologic and pathologic significance. *J Child Neurol* 1999; 14: 368-376.
10. Ozonoff S, Williams BJ, Gale S, et al. Autism and autistic behavior in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 636-641.
11. Pellegrino JE, Lensch MW, Muenki M, et al. Clinical and molecular analysis in Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 72: 59-62.
12. Quisling RG, Barkovich AJ, Maria BL. Magnetic resonance imaging features and classification of central nervous system malformations in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 628-635, discussion 669-672.
13. Saar K, Al-Gazali L, Sztriha L, et al. Homozygosity Mapping in Families with Joubert Syndrome Identifies a Locus on Chromosome 9q34.3 and Evidence for Genetic Heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1666-1671.
14. Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: A review. *Am J Med Genet* 1992; 43: 726-731.
15. Satran D, Pierpont ME, Dobyns WB. Cerebello-oculorenal syndromes including Arima, Senior-Loken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 86: 459-469.
16. Silverstein DM, Zacharowicz L, Edelman M, et al. Joubert syndrome associated with multicystic kidney disease and hepatic fibrosis. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 746-749.
17. Steinlin M, Schmid M, Landau K, et al. Follow up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics* 1997; 28: 204-211.
18. Sztriha L, Al Gazali LI, Aithala GR. Joubert's syndrome: new cases and review of clinicopathologic correlation. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 274-281.
19. Tusa RJ, Hove MT. Ocular and oculomotor signs in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 621-627.
20. Yachnis AT, Rorke LB. Neuropathology of Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 655-9; discussion 669-672