



Síndrome de Joubert: serie de 3 casos y propuesta del abordaje en rehabilitación pediátrica

Joubert syndrome: series of 3 cases and proposal for an approach in pediatric rehabilitation

Zaira Gutiérrez Roque,* Pablo Emerson Yáñez Muñoz‡

Palabras clave:

Ciliopatía, síndrome de Joubert, rehabilitación pediátrica, signo del molar, enfermedad autosómica recesiva.

Keywords:

Ciliopathy, Joubert syndrome, pediatric rehabilitation, molar sign, autosomal recessive disease.

RESUMEN

El síndrome de Joubert se considera una enfermedad neurológica de origen genético, también conocida como ciliopatía, causada por una malformación a nivel de cerebro y cerebelo provocando imágenes patognomónicas para su diagnóstico a nivel de la fosa posterior conocida como el «signo del molar». Es una patología de presentación autosómica recesiva y clínicamente heterogénea, la cual abarca desde una hipotonía axial o central, ataxia, retraso generalizado del desarrollo, alteraciones respiratorias y visuales, entre otras. El abordaje suele ser diverso, complejo y multidisciplinario, para ello requerimos el uso de herramientas que nos permitan dar seguimiento objetivo a su evolución.

ABSTRACT

Joubert's syndrome is considered a neurological disease of genetic origin, also known as ciliopathy, caused by a malformation at the level of the brain and cerebellum causing pathognomonic images for diagnosis at the level of the posterior fossa known as the «molar sign». It is an autosomal recessive and clinically heterogeneous presentation, ranging from axial or central hypotonia, ataxia, generalized developmental delay, respiratory and visual alterations, among others. The approach is usually diverse, complex and multidisciplinary, for this we require the use of tools that allow us to objectively monitor its evolution.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Joubert es una ciliopatía rara de transmisión autosómica recesiva con diversas manifestaciones clínicas. A continuación se presentarán tres casos con el objetivo de remarcar la nosología para llegar a un diagnóstico temprano y pronóstico, contemplando el posible compromiso multiorgánico, y con ello recordar la importancia de un abordaje integral para así brindar opciones de tratamiento y rehabilitación enfocada en objetivos a nuestros usuarios, esto debido a la escasez de literatura médica al respecto.

Los usuarios ingresaron al servicio de valoración de la Clínica de Lesión Cerebral del Centro de

Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón de Puebla, durante el tercer cuatrimestre de 2019.

Caso 1

Masculino de cuatro años:

Antecedentes prenatales. Producto de la segunda gesta, con embarazo previo aborto espontáneo a las nueve semanas, inició control prenatal a partir del primer mes de la gestación. Se realizaron cinco ultrasonidos obstétricos reportados normales; en los dos primeros meses cursó con amenazas de aborto asociados a infección urinaria manejada con reposo, permaneció en vigilancia y tratamiento antibiótico no especificado, con percepción de movimientos fetales al quinto mes.

* Médico Especialista en Rehabilitación, Alta Especialidad en Rehabilitación Pediátrica. Subdirectora Médica de Clínica.

‡ Biomédico. Auxiliar en Electroneurodiagnóstico.

Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón de Puebla.

Recibido:
septiembre, 2020

Aceptado:
octubre, 2020

Citar como: Gutiérrez RZ, Yáñez MPE. Síndrome de Joubert: serie de 3 casos y propuesta del abordaje en rehabilitación pediátrica. Rev Mex Med Fis Rehab. 2020; 32 (1-2): 19-24. <https://dx.doi.org/10.35366/98515>

Antecedentes natales. Se obtuvo producto pretérmino de 36.5 semanas de gestación (SDG) por parto; peso: 2,700 g, talla: 50 cm, respiró y lloró al nacer de manera espontánea, no requirió de maniobras de reanimación neonatal avanzadas, APGAR desconocido.

Antecedentes postnatales. Egresó al cuarto día de vida. Inició lactancia al segundo día con adecuada succión, llanto fuerte. No se le realizó tamiz metabólico y auditivo. Sin ictericia, no hubo presencia de crisis convulsivas. En el primer mes de vida se le diagnosticó enfermedad por reflujo gastroesofágico, fue manejado con ranitidina, remitido en el segundo mes de vida.

Desarrollo psicomotor. Motor grueso: sin sostén cefálico, en prono no logra extender el cuello, a los tres años y cuatro meses realizó rodamientos de supino a prono y de prono a supino, no logra sedestación independiente. Motor fino: sin fijación de mirada y seguimiento visual, a los dos años y diez meses logró llevar manos a la boca, no realiza prensiones y transferencias. Lenguaje: no realiza balbuceos, comunicación predominantemente con gritos y llanto. Personal, social y adaptativo: adquirió sonrisa social a los tres años, no reconoce extraños, sin control de esfínteres.

Padecimiento actual. Lo inició a los tres meses de vida cuando presentó infección respiratoria, acudió a valoración por pediatra, quien informó que no fija la mirada y refiere a oftalmología pediátrica donde se observó inmadurez visual, se indicó realizar tomografía de cráneo y se informó a la familia que podría cursar con diagnóstico de síndrome de Joubert. Por tal motivo, se envió a Hospital de Tercer Nivel para realizar potenciales evocados visuales (julio de 2016) en los que se reportó que no se integran componentes visuales, se le dio diagnóstico de ceguera y fue derivado a neurología pediátrica; acudieron a servicio particular donde se indicó resonancia magnética de cráneo (febrero de 2017), la cual reportó hipoplasia de tallo cerebral y agenesia de vermis cerebeloso, confirmando a sus familiares el síndrome de Joubert, con indicación de valoración por parte de rehabilitación, por lo cual recibe terapia física, de lenguaje y psicológica desde los cinco meses de vida hasta la actualidad. Valoración por genética: la tomografía de tórax (octubre de 2016) mostró crecimiento mediastinal a expensas de lesión sólida dependiente de mediastino anterior a descartar hiperplasia tímica versus origen mieloproliferativo. En la resonancia magnética cerebral (febrero de 2017) se encontraron las imágenes descritas para la fosa posterior y en general para el encéfalo en relación con el síndrome de Joubert, que aparentemente también se asocia a hipoplasia del tallo cerebral. Signo del molar. Ausencia total del vermis cerebeloso. Ambos hemisferios cerebrales

son normales sin alteraciones morfológicas congénitas, en particular del cuerpo caloso. Perfil metabólico ampliado (febrero de 2017) en rangos normales. El usuario se clasifica con diagnóstico de síndrome de Joubert, cariotipo normal; se explica a los padres que existen varios genes involucrados en la etiología, por lo que el diagnóstico es clínico, con herencia autosómica recesiva. El pronóstico es malo en general.

Caso 2

Femenino de dos años y dos meses:

Antecedentes prenatales. Producto de la primera gesta, con edad de la madre al momento de la gestación de 25 años, con producto no planeado, sí deseado. Conocimiento de la gesta al primer mes, con atención médica por sangrado transvaginal que remitió con reposo. Toma de ultrasonidos mensuales, al quinto mes se reportó alteración de cierre a nivel de cerebelo.

Antecedentes natales. Nació a las 38 semanas vía cesárea electiva. La madre se percató de llanto y respiración inmediata, tuvo un peso de 2,900 g, talla de 50 cm, APGAR 9/10, se egresó como binomio sano al día siguiente.

Antecedentes postnatales. A los ocho días de vida la madre se percató de alteraciones en la masticación y deglución, además de presencia de apneas, y a los cuatro meses se agregó retraso en las habilidades motoras. Acudió a DIF donde se sugirió valoración por neurología; recibió diagnóstico de síndrome de Joubert por medio de tomografía de cráneo. Se derivó al Servicio de Rehabilitación donde ha continuado hasta la fecha.

Desarrollo psicomotor. Motor grueso: adquirió control cefálico a los seis meses, sedente a los ocho meses, al año de edad con gateo, no camina. Motor fino: a los 26 meses inicia con coordinación ojo-mano-boca. Lenguaje: balbuceo y señas. Personal, social y adaptativo: adaptable.

Padecimiento actual. Inició a los cuatro meses de edad, los padres notaron que presentaba apneas y movimientos oculares anormales, acudieron con neuropediatra, quien indicó resonancia magnética de cráneo (febrero de 2018), en la cual se reportó malformación congénita en el tronco cerebral e hipoplasia del vermis cerebeloso, electroencefalograma sin alteraciones, se informó a la familia que cumple con criterios clínicos de síndrome de Joubert, por lo que se indicó recibir terapia física y estimulación múltiple, acudiendo a CREE-DIF donde recibe terapia física, ocupacional y de lenguaje, desde los ocho meses de vida hasta la actualidad. Valoración por genética: usuario con probable síndrome de Joubert, a la exploración física sin dismorfia, se sugirió realizar cariotipo/exoma, los padres

refieren que es poco posible realizarlo, por lo que reciben asesoramiento empírico de riesgo de recurrencia.

Caso 3

Masculino de un año y un mes:

Antecedentes prenatales. Producto de la primera gesta, con antecedente de embarazo normoevolutivo.

Antecedentes natales. Nació vía cesárea sin complicaciones; peso de 2,800 g, talla de 49 cm, APGAR: 9/9, sin eventualidades. Egresó como sano y estable.

Antecedentes postnatales. Retraso del neurodesarrollo, acudió a estimulación temprana. Se presentó antecedente de ictericia sin complicaciones, la madre (de profesión fisioterapeuta) notó alteraciones del neurodesarrollo en sedente, no realizaba gateo, no contó con tratamientos previos y acudió a servicio particular de neuropediatría, genética y oftalmología donde integraron diagnóstico de síndrome de Joubert.

Desarrollo psicomotor. Motor grueso: adquirió sostén cefálico a los seis meses, cambios de decúbito a los nueve meses, arrastre a los 13 meses. Motor fino: desfasado, no realiza resto de actividades. Lenguaje: llanto. Personal, social y adaptativo: conoce familiares los ubica por nombre, se muestra irritable ante extraños.

Padecimiento actual. Estable con seguimiento en forma particular, con alteración en neurodesarrollo, no logra arrastre, sedente, no logra resto de actividades; al año de edad la madre nota retraso psicomotor, acude con neuropediatra, quien le solicitó resonancia magnética, la cual detectó hipoplasia de vermis, en oftalmología se detectó coloboma de retina bilateral (confirmado por retinólogo) sin afectación para la visión, ultrasonido abdominal sin alteraciones, perfil tiroideo sin alteraciones, tamiz metabólico ampliado y auditivo sin alteraciones, electroencefalograma sin alteraciones. Fue valorado por genética donde tuvo asesoría y seguimiento clínico, se sugirió realizar estudio de exoma.

En la *Tabla 1* se describen los principales datos clínicos, hallazgos y valoraciones de los tres usuarios con diagnóstico de síndrome de Joubert.

DISCUSIÓN

Marie Joubert en 1969 (neuróloga y pediatra que investigó la enfermedad en Quebec, Canadá) describió un síndrome a partir de la asociación de manifestaciones clínicas como la apnea episódica, movimientos oculares anormales, hipotonía axial, movimientos atáxicos y retraso

mental, aunadas a manifestaciones radiológicas como malformaciones cerebelosas. En 1977, Boltshauser e Isler describieron esta afección, denominándola síndrome de Joubert–Boltshauser cuyo diagnóstico incluyó los hallazgos clínicos previamente descritos por Marie Joubert con imágenes características a nivel de la fosa posterior, además de otros hallazgos entre los que están la polidactilia, la fibrosis hepática, los tumores de lengua, la distrofia congénita de retina, anomalías del nervio motor ocular común y enfermedad quística del riñón^{1,2}. Desde entonces y hasta la fecha existen aproximadamente reportes de 200 casos en la literatura especializada.

Para el síndrome de Joubert se reporta una prevalencia de 1/80,000 a 1/100,000 nacidos vivos, con una proporción 2:1 entre hombres y mujeres; no obstante, la estimación parece ser baja, ya que este síndrome posee una amplia gama de características y signos clínicos, por lo que es posible que sea infradiagnosticado^{2,3}.

El síndrome de Joubert (SJ) se manifiesta desde la etapa prenatal con reportes de poca movilidad, con alteraciones de polihidramnios por acentuada debilidad en la capacidad de deglución del líquido amniótico; en la etapa neonatal con trastornos en el ritmo respiratorio, nistagmus y alteraciones en la deglución. En el lactante predomina la hipotonía y posteriormente la ataxia cerebelosa. Se puede encontrar apraxia oculomotora, coloboma y epilepsia. Dentro de los rasgos faciales distintivos se encuentran la frente prominente, epicanto, ptosis palpebral y baja implantación de pabellones auriculares. Para hacer una diferenciación clínica se puede dividir en subgrupos: SJ puro, SJ con defecto ocular (distrofia retiniana), SJ con defectos renales (no asociados a patología retiniana), SJ con defectos oculorrenales, SJ con defecto hepático y SJ con defectos orofaciocdigitales (lengua bífida, hamartomas múltiples, múltiples frenillos orales y polidactilia). Se llega a asociar también hamartoma hipotalámico y ausencia congénita de glándula pituitaria¹⁻³. Estos pacientes suelen presentar un rostro característico: cabeza grande, frente prominente, cejas altas y redondeadas, pliegues del epicanto, ptosis, nariz respingona, boca abierta, movimientos rítmicos de protrusión de la lengua (sacar la lengua espontáneamente) y, en ocasiones, orejas de implantación baja³.

A pesar de que clínicamente hay diversidad en la presentación clínica, los estudios imagenológicos, específicamente la resonancia magnética cerebral, encuentran datos muy similares ante la presencia de displasia cerebelosa, a nivel de mesencéfalo representado por el «signo del molar», lo que puede acompañarse de diferentes grados de hipoplasia de los hemisferios cerebelosos, así como de aumento de tamaño del IV ventrículo^{3,4}.

Tabla 1: Síndrome de Joubert: características clínicas, hallazgos y valoraciones.

Casos	1	2	3
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino
Edad de diagnóstico (meses)	5	4	12
Inicio de sintomatología	3 meses	8 días	5 meses
Edad de ingreso al CRIT	4 años	2 años y dos meses	1 año y un mes
Hallazgos clínicos:			
Apnea	+	+	-
Dismorfias	+	-	-
Hipotonía	+	+	+
Insuficiencia respiratoria	+	-	-
Oculares	+	+	+
Retraso psicomotor	+	+	+
Otros	Polidactilia de pie derecho, cariotipo normal	Pie valgo bilateral, cariotipo pendiente	Estudio de exoma pendiente
Tamiz metabólico	Normal	-	Normal
Hallazgos radiológicos (RM de cráneo)	Hipoplasia de tallo cerebral y agenesia de vermis cerebeloso	Signo del molar, alteración focal en el desarrollo de la corteza cerebral de ambos lóbulos temporales (predominio izquierdo). Deformidad del tallo cerebral a nivel de la unión mesencéfalo-pontina. Dilatación del IV ventrículo	Hipoplasia de vermis
Hallazgos de electroneurodiagnóstico	PEV, lesión de vía visual; No. EEG	PEV pendiente; EEG con trazo dentro de límites normales	No PEV, EEG con trazo dentro de límites normales
CIE-10	Q878	Q61.9	-
CIF-IA	b147.3, s110.388, d450.3, e570+1	b.147.2, s110.388, d450.3, e310+3	-
GMFSC	V	-	-
WeeFIM	18	27	18
Pronóstico	Malo para la función y la vida	Bueno para la marcha	Bueno para la marcha
Evolución	Cuatro años y seis meses, sin cambios, estable, alto riesgo de complicaciones respiratorias	Dos años y siete meses, estable, alto riesgo de complicaciones respiratorias	No realizada por cambio a otra institución para su atención

CRIT = Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, (+) = presente, (-) = ausente, RM = resonancia magnética, PEV = potenciales evocados visuales, EEG = electroencefalograma, CIE-10 = clasificación internacional de enfermedades 10ª edición. CIF-IA = clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud, versión para la infancia y la adolescencia, WeeFIM = medición de la independencia funcional en niños, GMFSC = sistema de clasificación de la función motora gruesa.

El síndrome de Joubert es una ciliopatía de transmisión genética, autosómica recesiva, se han descrito 34 genes asociados², los cuales provocan alteraciones en proteínas ciliares primarias que están asociadas con el buen funcionamiento de los cilios primarios. Estos organelos juegan un papel fundamental en el funcionamiento de fotorreceptores retinianos y en la señalización implicada en la proliferación celular neuronal, en las células del túbulo renal y de los conductos biliares. A nivel cerebral, durante

el desarrollo del cerebelo, específicamente del vermis y del tallo encefálico, los cilios primarios regulan algunas vías embrionarias implicadas en los principales procesos del desarrollo de proliferación neuroblástica y migración axonal, incluyendo la diferenciación de las células de Purkinje y neuronas granulares^{3,4}. Las múltiples funciones de estos cilios en diferentes órganos y tejidos explican por qué las mutaciones en estos genes pueden estar asociadas con diversas manifestaciones y variantes clínicas^{2,3}.

El asesoramiento genético es fundamental al tener presente que la enfermedad es transmitida de forma autosómica recesiva con un riesgo de recurrencia de 25%¹⁻³. Además, la importancia de diagnosticar el síndrome de Joubert de forma precoz² está en relación con su pronóstico: la posibilidad de mejorar la calidad de vida del paciente por medio del manejo multidisciplinario, ofrecer un consejo genético para la prevención en familias con un caso previo, una atención especial hacia los problemas respiratorios y alimenticios en neonatos y niños, siendo, en ocasiones, necesario monitorizar estrechamente la función respiratoria⁵.

No existe una cura ni un tratamiento específico para el síndrome de Joubert. Lo habitual es tratar los síntomas y las patologías subyacentes de la enfermedad^{5,6}. Por lo general, se suele intervenir farmacológicamente para atenuar los síntomas físicos más incapacitantes, así como estimulación temprana, tanto a nivel físico como cognitivo⁷. También es recomendable realizar una evaluación neuropsicológica, cognitiva y comportamental, con el objetivo de proveer a los pacientes más jóvenes de las herramientas necesarias para poder llevar a cabo una rehabilitación integral⁸. Por otra parte, identificar y controlar aspectos asociados como degeneración ocular, las complicaciones renales y el resto de trastornos asociados al síndrome, debe ser prioritario y ha de realizarse lo antes posible para poder ajustar las medidas terapéuticas a las necesidades específicas del paciente¹⁻³.

La prescripción de los servicios en medicina de rehabilitación, ante la presencia del síndrome de Joubert, debe llevar un sentido profiláctico, derivación oportuna a consejo genético y un sentido terapéutico para atención a los datos clínicos que sean hallados, o bien una finalidad inclusiva también conocida como prevención terciaria⁹.

La atención debe ser contemplada y plantearse como un modelo holístico con referencia en la literatura científica y medicina basada en evidencia¹⁰. La condición compleja de la prescripción de servicios va de la mano con múltiples objetivos, los cuales se tienen que priorizar por jerarquía o necesidades, y a su vez éstos deben apoyarse de escalas objetivas ante cada acción (motricidad, deglución, entre muchas otras), lo que permitirá mejorar el plan de tratamiento, ofreciendo a la familia del usuario una explicación amplia y detallada del trabajo en equipo enfocado a objetivos, siempre con el cuidado de no brindar falsas expectativas y logrando con ello un pronóstico real ante la evolución clínica del paciente, lo cual permite a la vez tener una adherencia terapéutica a través de su atención por parte del equipo de rehabilitación y ante los programas de casa aprendidos⁹.

La mortalidad de estos pacientes, por lo general, se da por infecciones respiratorias y por problemas asociados en su alimentación, el pronóstico no es muy alentador y la supervivencia es alrededor de 50% a los cinco años; hay casos que han llegado a vivir 10 años donde el pronóstico global varía considerablemente entre los subgrupos del síndrome de Joubert dependiendo de la magnitud y gravedad de los órganos implicados, así como las alteraciones en la morfología del bulbo y mesencéfalo, mientras que la falla renal se asocia en su mayoría a las defunciones para los grupos de mayor edad^{1,11}.

CONCLUSIÓN

El conocimiento del síndrome de Joubert y sus datos clínicos permite lograr la detección temprana al comienzo sintomatológico y establecer un abordaje temprano; además, hay que considerar que muchos de los pacientes que cuentan con hipotonía son subdiagnosticados ante esta enfermedad genética autosómica recesiva, por lo que no hay que omitir los estudios de diagnóstico diferencial como la imagen de resonancia magnética (IRM) de cráneo, con la cual podemos demostrar los hallazgos neurológicos patognomónicos para esta patología («signo del molar»), entre otros, a nivel del mesencéfalo.

Se debe establecer un tratamiento en rehabilitación multidisciplinario, resaltando la asesoría genética y la utilización de escalas como el sistema de clasificación de la función motora gruesa (GMFCS, por sus siglas en inglés) y medición de la independencia funcional en niños (WeeFIM, por sus siglas en inglés) para tener una objetividad ante la evolución del tratamiento, lo que facilita el pronóstico y optimiza el alcance de los objetivos individualizados, mejorando la adherencia al tratamiento sin falsas expectativas de resolución y con el propósito de ampliar las herramientas propuestas para el seguimiento de alcance de metas y mejora de la calidad de vida del paciente respecto a sus necesidades.

Conflicto de intereses: ninguno.

REFERENCIAS

1. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 20.
2. Parisi M, Glass I. *Joubert syndrome*. In: Adam M, Ardinger H, Pagon R, editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2003 (Updated 2017 Jun 29).
3. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 894-905.

4. Poretti A, Snow J, Summers AC, Tekes A, Huisman TAGM, Aygun N et al. Joubert syndrome: neuroimaging findings in 110 patients in correlation with cognitive function and genetic cause. *J Med Genet.* 2017; 54: 521-529.
5. Sghir M, Salah AH, Toulguim E, Rekik M, Jerbi S, Kessomtini W. The management of Joubert Syndrome in Physical Medicine and Rehabilitation department. *JMR.* 2016; 2 (4): 94-96.
6. Ipek Ö, Akyolcu Ö, Bayar B. Physiotherapy and rehabilitation in a Child with Joubert syndrome. *Case Reports in Pediatrics.* 2017; 2017(8076494).
7. Cusin DA, da Costa C, Richieri-Costa A, Giacheti CM. Language, behavior and neurodevelopment in Joubert syndrome: a case report. *CoDAS.* 2016; 28 (6): 823-827.
8. Gagliardi C, Brenna V, Romaniello R, Arrigoni F, Tavano A, Romani M et al. Cognitive rehabilitation in a child with Joubert syndrome: developmental trends and adaptive changes in a single. *Res Dev Disabil.* 2015; 47: 375-384.
9. Seijas VA, Lugo LH, Cano B, Escobar LM, Quintero C, Nugraha B et al. Understanding community-based rehabilitation and the role of physical and rehabilitation medicine. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018; 54 (1): 90-99.
10. Pollock A, van Wijck F. Cochrane overviews: how can we optimize their impact on evidence-based rehabilitation? *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019; 55 (3): 395-410.
11. Dempsey J, Phelps I, Bachmann-Gagescu R, Glass I, Tully H, Doherty D. Mortality in Joubert syndrome. *Am J Med Genet.* 2017; 173 (5): 1237-1242.

Dirección para correspondencia:

Dra. Zaira Gutiérrez Roque.

Avenida Perseo Núm. 5320, Reserva Territorial
Atlixcáyotl, 72830. San Andrés Cholula, Puebla.

Tel: (22) 2303-6970, ext. 6933.

E-mail: zgutierrez@teleton-pue.org.mx

www.medigraphic.org.mx