

Síndrome de Joubert-Boltshauser con asociación a malformación Dandy-Walker. Reporte de dos casos

*Joubert-Boltshauser Syndrome associated to Dandy-Walker malformation.
Report of two cases*

Peña-Landín Dora Maricela,* Carmona-Vázquez Carlos Raúl,* Medina-Crespo Violeta,* Gómez-Garza Gilberto,* Dávila-Gutiérrez Guillermo*

* Instituto Nacional de Pediatría; Ciudad de México, D.F., México.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome de Joubert-Boltshauser (SJB) es una entidad poco frecuente con un patrón de herencia autosómico recesivo. Menos de 10% de los casos de SJB tienen un quiste retrocerebeloso o colecciones anormales de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el cuarto ventrículo o en la fosa posterior, asociado a malformación de Dandy-Walker (MDW). El síndrome se incluye en el espectro de disgenesias de los síndromes cerebelo-óculo-renales originados por ciliopatías.

CASOS CLÍNICOS: Describimos las características clínicas y de imagen de dos casos con SJB en asociación con MDW mediante un estudio observacional y descriptivo. Ambos casos cursaron con retraso psicomotor, alteraciones en el ritmo respiratorio, hipotonía y nistagmus. Las resonancias magnéticas del encéfalo (RME) demostraron: hipoplasia del vermis cerebeloso con elongación de los pedúnculos cerebelosos superiores “signo del molar” y otras disgenesias. Comparamos las características clínicas y de imagen con lo informado hasta el momento en la literatura.

CONCLUSIÓN: El SJB asociado a MDW es infrecuente y poco reconocido, su diagnóstico se puede realizar desde la gestación mediante ultrasonografía de alta resolución o resonancia magnética fetal. Sugerimos posibles mecanismos que expliquen la asociación.

Palabras clave: Ciliopatías, malformación de Dandy-Walker, síndrome cerebelo-óculo-renal, síndrome de Joubert-Boltshauser, “signo del molar”.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The Joubert-Boltshauser syndrome (JBS) is an uncommon condition, with autosomal recessive inheritance pattern. Less than 10% show retrocerebellar cyst or abnormal collections of cerebrospinal fluid in the fourth ventricle or the posterior fossa associated to Dandy-Walker Malformation (DWM). The JBS is included in the dysgenesis spectrum of cerebellar-oculo-renal syndromes associated to ciliopathies.

CASE REPORTS: We describe two cases of JBS with DWM. Both cases progressed with global psychomotor delay, abnormal breathing pattern, hypotonia and nistagmus. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed cerebellar vermis hypoplasia and elongation of the superior cerebellar peduncles “molar sign” and other dysgenesis. We compare the clinical and imaging features so far reported in the literature.

CONCLUSION: The JBS associated with Dandy -Walker malformation is uncommon and poorly recognized, the prenatal diagnosis by high-resolution ultrasound and fetal MRI is also possible. Suggesting possible mechanisms to explain the association.

Key words: Boltshauser-Joubert syndrome, cerebellar oculo-renal syndromes, ciliopathies, Dandy-Walker malformation, molar “thoot” sign.

INTRODUCCIÓN

En 1968 Marie Joubert informó el primer caso de síndrome de Joubert-Boltshauser (SJB) como un trastorno clínico, genético y radiológicamente heterogéneo.¹ Dos

familias con un fenotipo similar: agenesia del vermis cerebeloso, alteraciones respiratorias episódicas, movimientos oculares anormales, ataxia, retraso mental y encefalomeningocele occipital en uno de ellos. Describió en 1977 por Boltshauser e Isler, denominándose SJB.^{2,3} En 1992 Saravia y Baraitser descri-

Correspondencia: Dr. Guillermo Dávila Gutiérrez y Dra. Dora Maricela Peña Landín.
Insurgentes Sur 3700, Letra C. Col. Insurgentes Cuicuilco, Deleg. Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F.
Correo electrónico: gdavilagtz@hotmail.com, landin_p@hotmail.com

Artículo recibido: Marzo 10, 2014.
Artículo aceptado: Abril 24, 2014.

bieron 101 pacientes con SJB, identificando dos grupos y postulando criterios de diagnóstico. En 1997 María, *et al.* describen “el signo molar”, que no es patognomónico del SJB.^{4,6} El SJB tiene una prevalencia de 1/100,000 a 150,000 nacidos vivos y al menos 200 casos han sido informados. En México desconocemos su incidencia y prevalencia.^{1,7,8} Por lo menos 21 genes mutados están implicados, la mayoría con patrón de herencia autosómico recesivo, representando una de las causas más frecuentes de ataxia, hipotonía y trastornos respiratorios congénitos de expresión variable.^{1,3,6} Se manifiesta desde la etapa neonatal con trastornos en el ritmo respiratorio, nistagmo y alteraciones en la deglución. En el lactante predomina la hipotonía y posteriormente la ataxia cerebelosa. La cognición y el neurodesarrollo se afectan en grado variable. Puede haber apraxia oculomotora, nistagmo, coloboma y epilepsia. La frente es prominente, cejas altas y redondeadas, epicanto, ptosis palpebral, narinas prominentes, boca entreabierta de forma rómbica o triangular, movimientos rítmicos de protrusión lingual, baja implantación de pabellones auriculares. También se ha descrito distrofia retiniana, nefronoptisis y polidactilia.^{3,5} Bracati, *et al.* describen seis subgrupos clínicos: SJB puro, SJB con defecto ocular, SJB con defecto renal, SJB con defecto oculorrenal, SJB con defecto hepático (COACH) y SJB con defecto orofaciocigital. Los estudios de imagen pueden mostrar:

hipoplasia vermiana, pedúnculos cerebelosos displásicos, encefalocele occipital, polimicrogiria cortical, hidrocefalia, agenesia de cuerpo calloso, retraso en la mielinización, hamartoma hipotalámico, heterotopías nodulares periventriculares, agenesia o disgenesia hipofisiaria y malformación de Dandy Walker (MDW). La tractografía demuestra falta de decusación de fibras pedunculares cerebelosas superiores y del tracto corticoespinal en la médula.^{8,9} Se describen las características clínicas y de imagen en dos pacientes con la asociación antes descrita sugiriendo posibles mecanismos responsables.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Femenino de dos meses de edad, producto de un primer embarazo normoevolutivo, de padres no consanguíneos. Parto a las 38 semanas de la gestación, obtenida por vía abdominal por falta de progresión de trabajo de parto. Peso al nacimiento 3,150 g, talla de 51 cm, tardó en llorar y respirar sin requerir intubación. Desde los primeros días de vida presentó: hipotonía, succión débil, trastornos en la deglución, taquipnea, apneas y neumonías que originaban internamientos recurrentes. Ingresó a urgencias por apneas requiriendo apoyo ventilatorio. Exploración física: perímetro cefálico de 35.5 cm, colpocefalia, fontanela anterior amplia normotensa, frente pro-

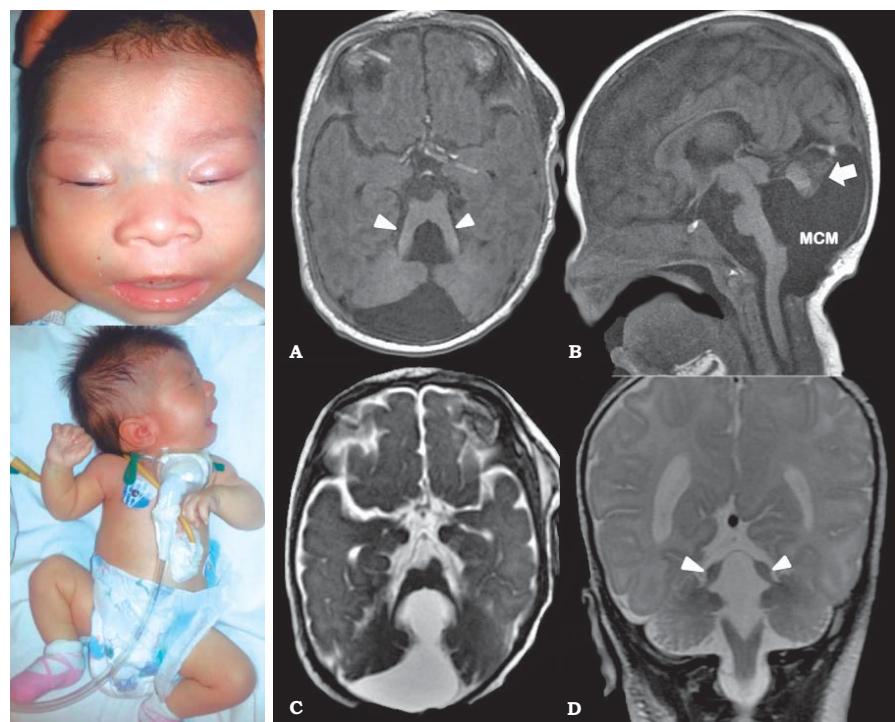


Figura 1. Caso 1. Foto clínica: La frente es prominente, con cejas escasas, hipertelorismo, puente nasal plano, narinas antevertidas, labio superior delgado, obsérvese la actitud del paciente con hipotonía, manteniendo las extremidades inferiores en abducción. RME: **A)** Secuencia T1 axial: con el “signo molar” por elongación de pedúnculos cerebelosos superiores (cabezas de flecha). **B)** Secuencia T1 sagital: mostrando vermis cerebeloso hipoplásico, rotado en sentido rostral (flecha gruesa) y una megacisterna magna de aspecto quístico (MCM). **C)** Secuencia T2 axial con “signo molar”. **D)** El vermis cerebeloso hipoplásico, y elongación de pedúnculos.

minente, cejas escasas, nistagmo horizontal bilateral, reflejo nauseoso disminuido, hipotonía axial, hiperreflexia global (*Figura 1*). Por ventilación mecánica prolongada requirió traqueostomía y gastrostomía. Electroencefalograma (EEG): actividad de base lenta sin grafoelementos paroxísticos. Tomografía computada cerebral (TCC) con: hipoplasia del vermis cerebeloso, cisterna magna quística, hipoplasia de cuerpo calloso, signo "molar". Resonancia magnética de encéfalo (RME) con: gliosis periatrial y displasias de la fosa posterior con hipoplasia del vermis, megacisterna magna, atrofia del cuerpo calloso y signo "molar positivo" (*Figura 1*). Potenciales provocados de tallo (PPT) con: hipoacusia severa para tonos altos bilaterales. Potenciales provocados visuales (PPV) con: severa dispersión de la respuesta cortical bilateral. Ultrasonido renal (USR) sin alteraciones. Su evolución no fue satisfactoria y continuó con períodos de taquipnea y apneas, hipotonía con nuevas infecciones respiratorias. Por sus condiciones generales se otorgaron medidas de comodidad y se egresó a su domicilio por máximo beneficio (*Tablas 1 y 2*).

Caso 2

Masculino de tres meses de edad de padres no consanguíneos. Producto de la segunda gestación que se complicó a los ocho meses con hipomotilidad fetal, diagnosticándose doble circular de cordón al cuello. Nace de término, por vía abdominal, sin llanto, ni respiración inmediatas, flácido, cianótico, con Apgar de 4-7, Silverman de 4, peso al nacimiento de 2,500 g, talla al nacimiento de 49 cm. Ameritó dos ciclos de presión positiva, colocación de CPAP nasal durante siete días. Desde el nacimiento presentó hipotonía y eventos de apneas. Por cursar con hiperbilirrubinemia multifactorial y sepsis requirió fototerapia durante 72 h y antibióticos. Ingresó

a urgencias por apneas y taquipneas. Se agregaron: gastroenteritis, neumonía y acidosis metabólica. Ameritó apoyo ventilatorio fase III por 24 h y durante su estudio se demostraron: alteraciones de la mecánica de deglución, neumopatía crónica por microaspiraciones, crisis epilépticas parciales con generalización, por lo que se le realizó gastrostomía y funduplicatura. Exploración física: perímetrocefálico de 40.5 cm, frente prominente, eminencias frontales prominentes, sutura metópica abierta, cejas escasas, puente nasal ancho, fontanela anterior amplia normotensa, paladar ojival, reflejo nauseoso disminuido, hipotonía axial e hiperreflexia global (*Figura 2*). En el EEG se observó ritmo lento generalizado y de baja amplitud, asimétrico de predominio en hemisferio cerebral izquierdo, sin integrar grafoelementos de sueño. En forma ocasional se registraron hipopneas de 3 a 10 segundos de duración. TCC con hipoplasia del vermis cerebeloso, megacisterna magna y signo "molar". La RME demostró: cisterna magna de aspecto quístico comunicada con el cuarto ventrículo, ausencia de vermis, desplazamiento ventral del tallo cerebral y puente de aspecto plano. Discreta ventriculomegalia supratentorial y proporcional a una mayor amplitud de espacios subaracnoideos, cuerpo calloso atrófico, heterotopías subependimarias nodulares en cuerpo, atrio y asta occipital del ventrículo lateral derecho. Signo "molar" presente (*Figura 2*). PPT demostrando hipoacusia severa para tonos agudos bilaterales. PPV con alteración por dispersión temporal del componente cortical bilateral. USR demostrando riñón derecho 5.6 x 2.1 cm, izquierdo 5.5 x 2.3 cm, con lobulaciones fetales y prominencia de pirámides sin dilatación de sistemas colectores o lesiones focales. Su evolución fue tórpida complicándose con infecciones intrahospitalarias, insuficiencia respiratoria y fallece a los cinco meses de edad (*Tablas 1 y 2*).

Tabla 1. Características clínicas encontradas en dos casos de SJB.

Variable	Caso 1	Caso 2
Sexo	Femenino	Masculino
Edad	Dos meses	Tres meses
Estado nutricional	Desnutrición moderada	Desnutrición leve
Comorbilidad desencadenante	Neumonía	Neumonía y gastroenteritis
Apneas	Sí	Sí
Taquipnea	Sí	Sí
Insuficiencia respiratoria	Sí	Sí
Dismorfias	Sí	Sí
Retraso psicomotor	Global	Global
Hipotonía	Sí	Sí
Crisis convulsivas	No	Sí
Reflejos	Hiperreflexia	hiperreflexia
Oftalmológico	No	Hipoplasia macular bilateral
Movimientos oculares	Anormales	No
Cardiológico	No	FOP 3 mm/PCA 3x2x5mm
TC craneo	Anormal	Anormal
Resonancia magnética	Anormal	Anormal
Tamiz metabólico	Normal	Normal
USG renal	Normal	Normal
Tratamiento	Traqueostomía Gastrostomía	Gastrostomía
Evolución	Alta, medidas de confort.	Defunción

SJB: Síndrome de Joubert-Boltshauser. **FOP:** Foramen oval permeable. **PCA:** Persistencia del conducto arterioso.

Tabla 2. Anormalidades observadas en RME en dos casos con SJB.

Estructura	Caso 1	Caso 2
Corteza cerebral	Normal	Normal
Sustancia blanca/gris periventricular	Gliosis periatrial	Heterotopias subependimarias
Ganglios basales	Normales	Normales
Cuerpo calloso	Atrofia	Atrofia
Mesencéfalo	Signo "molar"	Signo "molar"
Cerebelo	Hipoplasia vermis	agenesia vermis e hipoplasia hemisferios cerebelosos
Asociación a DW	Sí	Sí
Otras	Megacisterna magna	Megacisterna magna

RME: Resonancia magnética del encéfalo. **SJB:** Síndrome de Joubert-Boltshauser. **DW:** DandyWalker

DISCUSIÓN

El SJB es un trastorno heterogéneo por involucro multisistémico y fenotipos variables.^{1,3,5} Entre los genes implicados se incluyen; AHI1 (6q23), NPHP1 (2q13), CEP290 (12q21), TMEM67 (8q22), TMEM216,¹¹ OFD1 (Xp22), KIF7 (15q26), TCTN2 (12q24), CEP41 (7q32), RPGRIP1L (16q12), FTM (16q), INPP5E (9q34), ARL13B (3q11.1), CC2D2A (4p15), JBTS1 (9q34) y CORS2/JBTS2 (11p12-q13).^{3,5} Estos genes codifican para proteínas expresadas en los cilios primarios que al alterarse originan anormalidades de la retina, túbulos renales y de la migración neuroblástica, dando lugar a síndromes complejos conocidos como "ciliopatías", entre ellos se incluye el SJB y los trastornos relacionados al SJB.^{1,3}

Los cilios primarios son organelos sofisticados localizados en diversos tejidos, incluyendo el epitelio tubular renal, conductos biliares, fotorreceptores de la retina y neuronas.^{3,10} Diferentes proteínas interaccionan para formar complejos necesarios para la formación de los cilios, que a su vez tienen varias funciones, por ejemplo: en el epitelio renal sirven como sensores celulares (osmolaridad urinaria), intervienen en la proliferación y polaridad celular; una alteración a este nivel conlleva la formación de quistes. A nivel encefálico, durante el desarrollo del cerebelo, específicamente del vermis y tallo encefálico, los cilios primarios regulan algunas vías embrionarias (Wnt y Sonic Hedge-hog), implicadas en los principales procesos del desarrollo de proliferación neuroblástica y migración axonal incluyendo la diferenciación de las células de Purkinje y neuronas granulares.^{3,5,11} Las múltiples funciones de estos cilios en diferentes órganos y tejidos explica el porqué diversas mutaciones en estos genes pueden estar asociados con diversas variantes clínicas.^{3,8}

El diagnóstico de SJB se sospecha en cualquier niño con hipotonía, movimientos oculares anormales y retraso en el neurodesarrollo. La presentación de anormalidades en el patrón respiratorio (apneas e hiperpneas) refuerzan la sospecha clínica de la enfermedad.

En estos pacientes, el estudio de RME es suficiente para confirmar o excluir el diagnóstico, basado en la identificación del "signo molar", que es la consecuencia de la hipoplasia del vermis cerebeloso con una fosa interpeduncular pronunciada a nivel del istmo y del alongamiento y horizontalización de los pedúnculos cerebelosos medios.^{3,6,8} Los principales hallaz-

gos de imagen incluyen: la ausencia parcial o completa del vermis cerebeloso, pedúnculos cerebelosos hipoplásicos, deformidad del cuarto ventrículo y el signo "molar". Además se ha informado ventriculomegalia debido a atrofia cerebral en 6-20% de los casos y disgenesia del cuerpo calloso en 6-10% de los pacientes.¹² Senocak, *et al.* encontraron disgenesias del cuerpo calloso en 80% de sus casos.¹³ En nuestros dos pacientes observamos el "signo molar" y displasia del cuerpo calloso. El segundo caso presentó ventriculomegalia supratentorial asociada a atrofia cerebral. El tamaño de la fosa posterior es variable, 10% de los casos presentan un quiste retrocerebeloso o colecciones anormales de LCR en el cuarto ventrículo o fosa posterior asociado a MDW.^{1,11,13} En ambos casos documentamos una megacisterna magna de aspecto quístico (*Figuras 2 y 3*). El diagnóstico de SJB con MDW se realizó con base en los hallazgos clínicos y de neuroimagen: hipotonía, retraso en el neurodesarrollo y patrones respiratorios anormales desde los primeros meses de vida. Sólo en el caso 1 se identificaron movimientos oculares anormales. Como lo informan Maria, *et al.*⁶ la hipotonía se identificó desde el nacimiento en ambos casos. Las taquipneas alternando con apneas se describen en 44 a 71% de los casos^{6,10,14} y estuvieron presentes en los dos casos desde la etapa neonatal, ameritando ventilación mecánica asistida.

La importancia de diagnosticar el SJB está relacionada con su pronóstico, la posibilidad de ofrecer un consejo genético y prevención del mismo en familias con un caso previo. Las alteraciones en el gen MEM237 se relaciona con SJB y trastornos asociados como: encefalocele, hidrocefalia y anomalías de fosa posterior.¹ La displasia retiniana se correlaciona con la enfermedad quística renal originando un pronóstico desfavorable en términos de sobrevida, se ha relacionado a mutaciones en el gen CEP90 codificante para la proteína centrosomal.¹⁵ Realizado el diagnóstico se inicia un estudio multisistémico (*Figura 3*). La revisión oftalmológica incluye valoración de: agudeza visual, movimientos oculares, fundoscopia y electrorretinograma. La valoración renal y hepática incluye estudios bioquímicos, depuración renal, ultrasonido abdominal para determinar si existen quistes en ambos órganos, inadecuada diferenciación cortico medular en riñones o fibrosis hepática. Se debe descartar además cardiopatía y establecer el grado de discapacidad para establecer un programa de fisioterapia y estimulación múltiple.^{5,14}

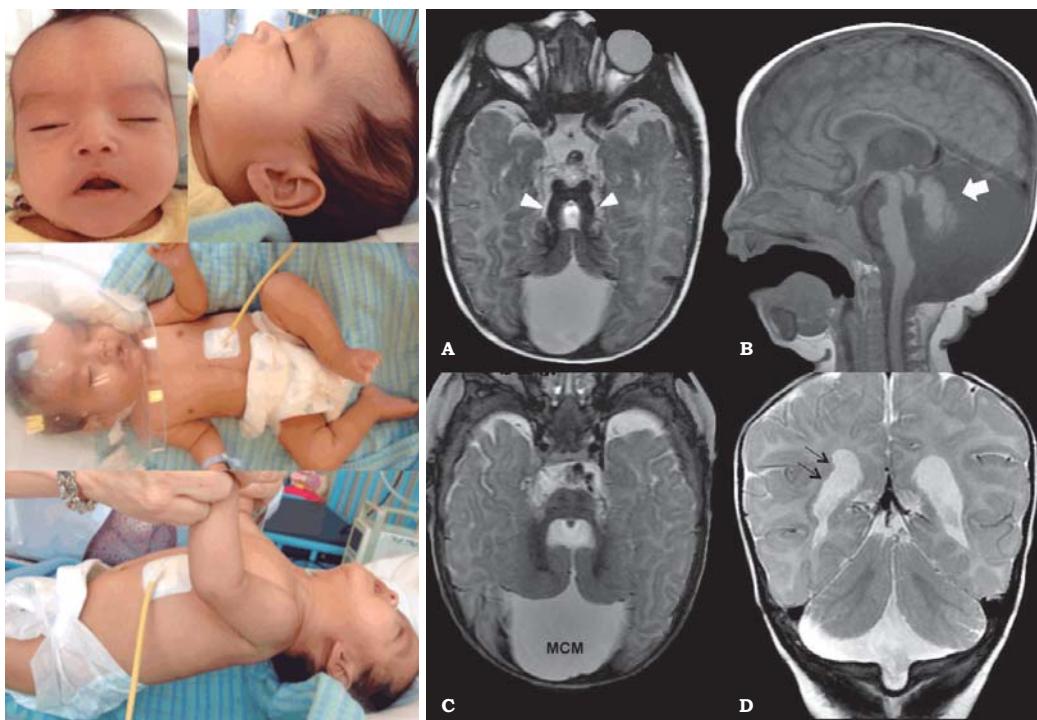


Figura 2. Caso 2. Foto clínica: Dolicocefalia, con frente prominente, cejas escasas, puente nasal plano y ancho, narinas antevertidas, aperturas palpebrales horizontalizadas y pequeñas, hipotonía y caída de la cabeza en gota. RME: **A**) secuencia T2 axial: signo molar, señalándose la elongación de los pedúnculos cerebelosos superiores, megacisterna de aspecto quístico. **B**) Secuencia T1 sagital: hemisferios cerebelosos hipoplásicos, rotado en sentido rostral (flecha gruesa). **C**) Megacisterna magna de aspecto quístico (MCM). **D**) Heterotopias subependimarias laminares (flechas delgadas).

El diagnóstico de SJB durante la etapa fetal es posible mediante análisis moleculares y estudios de imagen (ecografía tridimensional de alta resolución y resonancia magnética). El “signo molar” está presente desde la semana 24 ± 4 de la gestación y es de gran utilidad cuando no es posible realizar el estudio molecular. Sin embargo Lachmann, *et al.* informan que es posible determinar con ultrasonido fetal, malformaciones de la fosa posterior como las que se presentan en la MDW ya desde la semana 11-13 de la gestación, al originar deformidad del complejo entre el cuarto ventrículo y la cisterna magna.^{1,15-17}

La asociación de SJB con MDW es infrecuente, pero no parece fortuita, la explicación de esta asociación es especulativa, pero probable. Para algunos autores existe confusión en la literatura para definir los criterios de la MDW. Entre los criterios consistentes encontramos en ambos casos: una fosa posterior quística y comunicada al cuarto ventrículo, hipoplasia del vermis y desplazamiento anterolateral de los hemisferios cerebelosos, que se complementan con criterios inconstantes: desplazamiento superior del tentorio y aumento de volumen de la fosa posterior. La MDW se ha descrito en la trisomía 9,13 y 18; en triploidías y en delecciones en el locus 13q22-q33, relacionadas con la familia de genes Z1C1 y Z1C4.¹⁸ También se ha reconocido la asociación de SJB y otros síndromes como Meckel Gruber y el síndrome oro-facio-digital tipo VI por mutaciones alélicas C5orf42. Este mismo mecanismo puede ocurrir en la asociación de SJB y MDW.¹⁹ Para Sarnat y Sarnat varias fami-

lias de genes, en particular la proteína ósea morfogénética, la familia Wingless (WNT), varios genes homeobox (PAX) y de la familia Zinc finger (Z1C2), se relacionan con la expresión del gradiente dorsoventral que interviene en la formación de las estructuras dorsales y las regiones ventrales del tubo neural; así, estas familias de genes regulan la dorsalización dentro de este eje y variantes en la secuencia de estos genes pueden causar romboencefalosinapsis, SJB y MDW.²⁰

CONCLUSIONES

El SJB es subdiagnosticado en nuestro país. Es una causa de muerte en la etapa de recién nacido o lactante. Las características clínicas antes comentadas permiten su diagnóstico oportuno. El SJB es un potencial evento de aparente amenaza a la vida. La asociación entre SJB y MDW no es fortuita, se ha informado por lo menos en 10% de los casos de SJB y puede ser explicada como disgenesias que son el resultado de alteraciones de la neurogénesis temprana donde alteraciones de los genes relacionados con la expresión del gradiente dorsoventral sufren mutaciones.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

No existen potenciales conflictos de intereses para ninguno de los autores en este informe científico.

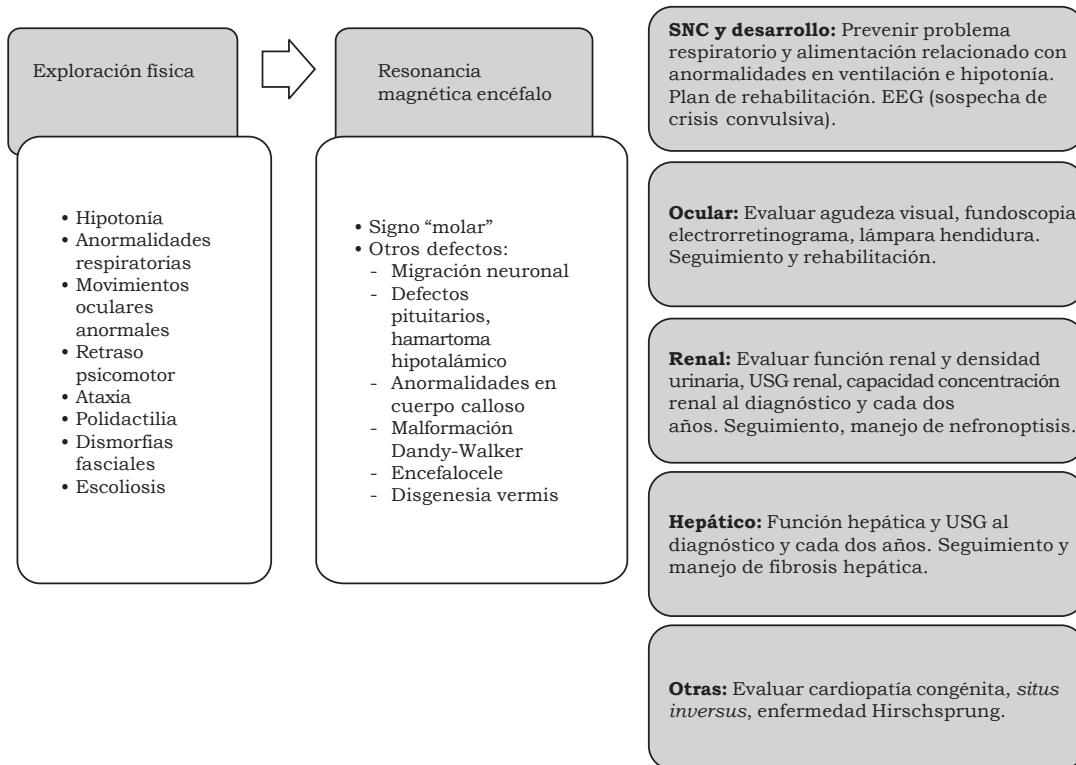


Figura 3. Protocolo de diagnóstico en SJB. (Modificado de: Brancati, 2010).⁸

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

REFERENCIAS

1. Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome and Related Disorders. In: Pagon R, Adam M, Bird T, Dolan C, Fong C, Stethens K (eds.). Gene Reviews. Seattle Washington: University of Washington; 2003: 1993-2013.
2. 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: 813-25.
3. Valente E, Dallapiccola B, Bertini E. Joubert syndrome and related disorders: 1879-1888. In: Dulac O, Lassonde M, Sarnat H. Handbook of clinical neurology. Pediatric Neurology Part III. 1a. Ed. Paris: Elsevier B; 2013.
4. Maria BL, Hoang K, Tusa R. Joubert syndrome revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. J Child Neurol 1997; 12: 423-30.
5. Maria BL, Boltshauser E, Palmer S. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. J Child Neurol 1999; 14: 583-90.
6. Nag C, Gosh M, Das K, Ghosh T. Joubert syndrome: the molar tooth sign of the mid-brain. Ann Med Health Sci Res 2013; 3: 291-4.
7. Angemi JA, Zuccotti J. Actualizaciones sobre Síndrome de Joubert. Revista Argentina Clínica de Neuropsiquiatría 2012; 18: 25-37.
8. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 20.
9. Sturm V, Leiba H, Menke MN, Valente EM, Poretti A, Landau K, et al. Ophthalmological findings in Joubert syndrome. Eye (Lond) 2010; 24: 222-5.
10. Inceci F, Hergüner MO, Altunbaşak S, Gleeson JG. Joubert syndrome: report of 11 cases. Turk J Pediatr 2012; 54: 605-11.
11. Basson MA, Richard J. Wingate. Congenital hypoplasia of the cerebellum: developmental causes and behavioral consequences. Frontiers in Neuroanatomy 2013; 7: 2.
12. Patel S, Barkovich AJ. Analysis and classification of cerebellar malformations. AJNR Am J Neuroradiol 2002; 23: 1074-87.
13. Senocak EU, Oðuz KK, Haliloðlu G, Topçu 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.
14. Poretti A, Huisman T, Scheer I, Boltshauser E. Joubert Syndrome and related disorders: spectrum of neuroimaging findings in 75 patients. AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32: 1459-63.
15. Drivas TG, Holzbaur EL, Bennett J. Disruption of CEP290 microtubule/membrane-binding domains causes retinal degeneration. J Clin Invest 2013; 123: 4525-39.

16. Pugash D, Godwin K, Robinson A, Byrne A, Van Allen M, Osiovich. Sonographic molar tooth sign in the diagnosis of Joubert syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 598-602.
17. Lachmann R, Sinkouskaya E, Abuhamada A. Posterior Brain in fetuses with Dandy Walker Malformation with complete agenesis of the cerebellar vermis at 11-13 weeks: A pilot Study. *Prenat Diagn* 2012; 32: 765-9.
18. Boltshauser E. Disorders of segmentation of the neuronal tuve "Cerebellar hipoplasia". In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab D (eds.). *Malformations of the nervous system. Handbook of clinical neurology*. 1a. Ed. Amsterdam: Elsevier B; 2008, p. 115-17.
19. Santori S, Ludwig K, Fortuna M, Marzocchi C, Calserone M, Toldo I, et al. Dandy Walker malformation masking the molar tooth sign. An illustrative case with magnetic resonance imaging follow-up. *J Child Neurol* 2010; 11: 1419-22.
20. Sarnat LF, Sarnat H. Axes and gradient of neuronal tuve for a morphological /molecular genetic classification of nervous system malformations. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab D. *Malformations of the nervous system. Handbook of clinical neurology*. 1a. Ed. Amsterdam: Elsevier B; 2008, p. 3-11.