

Joubert Sendromu

Joubert Syndrome: Case Report

Emine Esra KARACA,^a
Ahmet M. HONDUR^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 02.03.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 04.06.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Emine Esra KARACA
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
emineesra@yahoo.com

ÖZET Joubert sendromu (JS), serebellar vermisin kısmi ya da tam yokluğu ile karakterize, otozomal resesif geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın tanısı karakteristik klinik bulgular ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konulur. Aksiyel MRG'de tipik "molar diş" görünümü izlenir. Hastalığın değişken fenotipi sebebiyle tanı konulması güçtür. Klinik özelliklerin yenidoğan döneminde ortaya çıkmasına rağmen, tanı genellikle yıllar sonra konulabilmektedir. Klinik bulguları arasında ataksi, hipotoni, anormal göz hareketleri, nistagmus, hiperpne-apne epizodları ve mental motor gelişme geriliği gözlenir. Semptomatik ptosis ve şaşılık gibi oftalmolojik anormallikler cerrahi ile düzeltilebilir. Bu çalışmada, şaşılık şikâyeti ile başvuran 21 yaşındaki JS olgusunu literatürdeki klinik ve radyolojik bulgular ışığında sunmayı amaçlamaktayız.

Anahtar Kelimeler: Joubert sendromu; serebellar hastalıklar

ABSTRACT Joubert syndrome (JS) is an autosomal recessive disorder characterized by partial or complete agenesis of the cerebellar vermis. The diagnosis of JS is based on the presence of characteristic clinical features and magnetic resonance imaging (MRI). Typical "molar tooth sign" is seen in axial MRI. This syndrome is difficult to diagnose clinically because of its variable phenotype. Even though the clinical features of the disorder are present in the newborn period, the correct diagnosis is often made several years after birth. Clinical features include ataxia, hypotony, abnormal eye movements, nystagmus, hyperpne-apne episodes and mental motor retardation. In this study, we aim to present a 21-year-old female patient with JS through clinical and radiological findings.

Key Words: Joubert syndrome; cerebellar diseases

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2012;21(4):248-51

Joubert sendromu (JS), ataksi, hipotoni, anormal göz hareketleri, nistagmus, anormal solunum düzeni, serebellum ve beyin sapının nöropatolojik anomalileri ile birlikte mental motor gelişimsel geriliğin olduğu, nadir görülen otozomal resesif bir sendromdur.^{1,2} Radyolojik olarak vermisin tam veya kısmi yokluğu, hipoplastik serebellar pedinküller ve buna bağlı oluşan 4. ventrikül deformitesi, ponto mezansفالik bileşkede uzama, inceleme ve interpedinküler fossada derinleşme izlenir. Ayrıca vermis hipoplazisine bağlı olarak serebellar pedinküllerde kalınlaşma ve 4. ventrikülde lobulasyon ve genişleme görülür. Bu üç bulgu manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de "molar diş" bulgusunu oluşturur. Tanı, klinik bulgular ve patognomonik MRG bulguları ile konulmaktadır.^{3,4}

OLGU SUNUMU

Yirmi bir yaşında kadın hasta, şaşılık şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın doğumdan kısa bir süre sonra göz hareketlerinde bozukluk fark edilmiş, 3 yaşından itibaren yüksek miyopi sebebiyle gözlük kullanmaya başlamıştı. Hastanın postnatal döneminde herhangi bir mental motor gerilik bulunmuyordu. Anne babası arasında akrabalık yoktu ve ailede benzer şikâyeti olan başka kimse bulunmuyordu.

Oftalmolojik muayenesinde; uzak ve yakında 40 prizim diyoptri alternan ekzotropya ve sol gözde 16 prizim diyoptri hipotropya mevcuttu (Resim 1). Sağa bakışta horizontal nistagmus mevcuttu. Göz hareketlerini başlatmada gecikmeyle birlikte yukarı bakışta kısıtlılığı vardı (Resim 2). Görme keskinlikleri sağ ve sol gözde -18 diyoptri (D) tashihle 0,3 düzeyindeydi. Pupilleri eşit olup ışık refleksleri doğaldı. Fundus muayenesinde dejeneratif miyopiye sekonder Korioretinal atrofi mevcuttu.

Nörolojik muayenesinde; derin tendon refleksleri doğaldı, mental motor gerilik ya da ataksi yoktu. Rutin hematolojik ve biyokimya testleri, diğer sistemik muayene bulguları normaldi.

Kraniyal manyetik rezonans görüntülem (MRG) tetkikinde; serebellumda dismorfik görünüm, superior serebellar pedinkülde elongasyon ve incelme, 4. ventrikülde deformasyon saptandı ve bu bulgular molar diş görünümü olarak değerlendirildi. Dördüncü ventrikül yarasa kanadı konfigürasyonundaydı (Resim 3, 4). Hasta klinik ve radyolojik bulguları ile JS tanısı aldı.

Hastanın tek seansta sağ ve sol lateral rektus kasları 8 mm ve sol inferior rektus kası 5 mm geriletildi. Hastanın ameliyattan sonraki 6 aylık takibi süresince ortoforik olduğu gözlemlendi. Açma kapama ve alternan açma kapama testlerinde heteroforya izlenmedi (Resim 5).

TARTIŞMA

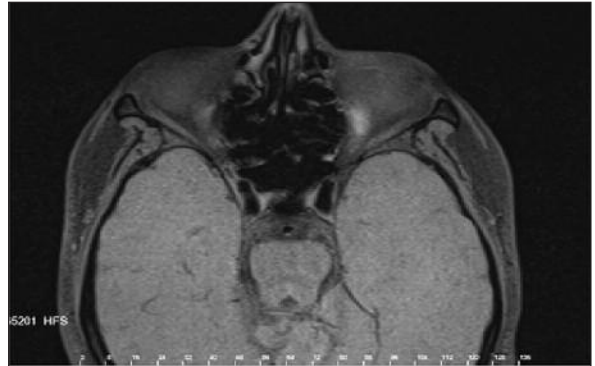
Joubert sendromu, ilk kez 1969 yılında Fransız nörolog Maria Joubert ve ark. tarafından 5 çocukta tanımlanmıştır.⁵ Bu olgularda epizodik hiperpne, anormal göz hareketleri, serebellar vermis agenezisi, ataksi ve mental retardasyon bulguları mev-



RESİM 1: Primer pozisyonda ekzotropya ve sol hipotropya. (Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

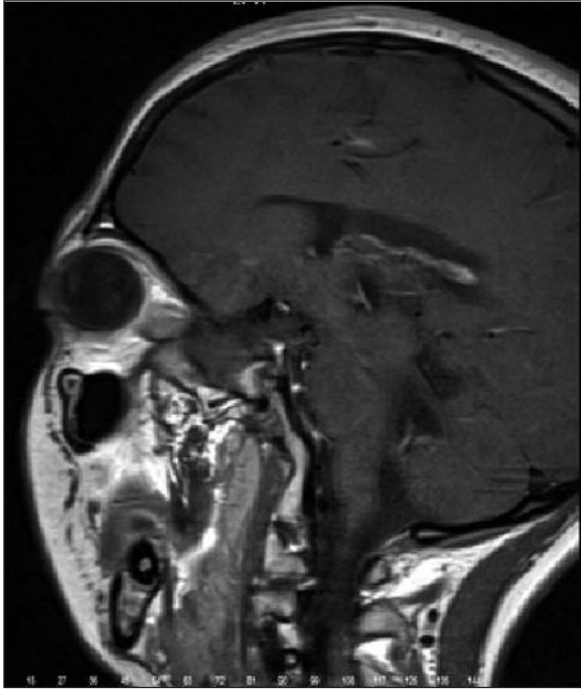


RESİM 2: Hastanın sol gözünde yukarı bakışta kısıtlılık. (Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 3: T1 ağırlıklı aksiyel kesitte vermis hipoplazisi ve molar diş görünümü.

cuttu. JS, nadir görülen ve muhtemelen olduğundan daha az tanı alan otozomal resesif geçişli bir sendromdur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kromozom 9q, 11p ve 6q mutasyonları gösterilmekle beraber hastalığın moleküler temeli tam olarak bilinmemektedir.^{1,6,7} 9q'da oluşan mutasyonlar serebellar ve orta-arka beyin bileşkesinin tutulumu ile karakterize klasik JS ile sonuçlanırken; 6q'daki mutasyonlar özellikle polimikrogri gibi kortikal anomalilerle birlikte. 11p mutasyonlarında ise klasik JS özellikleri ile birlikte böbrek, karaciğer ve göz gibi değişik organ tutulumları bulunmaktadır.^{1,7}



RESİM 4: T1 ağırlıklı aksiyel kesitte vermis hipoplazisi ve serebellar pedinkülde uzama.



RESİM 5: Ameliyattan 1 hafta sonra hasta primer pozisyonda ortoforik izlenmektedir.

(Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

Klasik JS'de klinik olarak hipotoni, mental motor gerilik, ataksi, hiperpne-apne epizodları, anormal göz hareketleri gözlenir.^{8,9} Dilde ritmik protruzyon, oksipital meningoensefalosel, polidaktili, nefronofitizis veya böbreğin kistik displazisi, hepatik fibrozis klinik bulgulara eşlik edebilir.⁶

Beyin sapında göz hareketlerini sağlayan nörolojik bağlantılarda patoloji mevcuttur ve bu patoloji anormal okülomotor bulgulara sebep olur.¹⁰ JS'de görsel uyarana karşı anormal yavaş salınım hareketi ve sakkadik hareketi başlatmada gecikme görülebilmektedir. Sakkadların kontrolünden serebral ve serebellar bölgeler sorumludur. Serebellar kontrol merkezinin lezyonlarında dismetrik ve

yavaş sakkadlar görülmektedir. Ayrıca fiksasyon zayıflığı, konjuge göz hareketlerinde zayıflık, bakış pozisyonunu devam ettirebilmede güçlük, retinal kolobom, retinal distrofi, okulomotor apraksi, görme kaybı, pigmenter retinopati, ptozis, strabismus, III. kranial sinir felci de klinik bulgulara eşlik edebilir.^{11,12} Bu çalışmadaki olgumuzda, alternan ekzotropya ve sol gözünde hipotropya mevcuttu. Sağa bakışta horizontal nistagmus, göz hareketlerini başlatmada gecikmeyle birlikte yukarı bakış kısıtlılığı vardı. Fundus muayenesinde belirgin dejeneratif miyopiye bağlı Korioretinal atrofi mevcuttu.

Joubert sendromunda radyolojik bulgular vermisin tam veya kısmi yokluğu, hipoplastik serebellar pedinküller ve buna bağlı oluşan 4. ventrikül deformitesidir. Ponto mezensefalik bileşkede uzama, incelleme ve interpedinküler fossada derinleşme izlenir. Ayrıca vermis hipoplazisine bağlı olarak serebellar pedinküllerde kalınlaşma, 4. ventrikülde lobulasyon ve genişleme görülür. Bu üç bulgu MRG'de "molar diş" görünümünü oluşturur. Molar diş görünümü JS'ye spesifik olmamakla birlikte JS'li olguların tamamında gözlenmesi açısından ayrı bir önem arz etmektedir.¹³ Hastamızın kranial MRG tetkikinde; serebellumda dismorfik görünüm, superior serebellar pedinkülde elongasyon ve incelleme, 4. ventrikülde deformasyon saptandı ve bu bulgular molar diş görünümü olarak değerlendirildi. Dördüncü ventrikül yarasa kanadı konfigürasyonundaydı.

Serebellar vermisin tam veya kısmi yokluğu JS dışında Dandy-Walker malformasyonu ve Down sendromunda da görülebilir. Dandy-Walker sendromlu hastalarda, posterior fossanın genişlemesine yol açan bir posterior fossa kisti mevcuttur. Down sendromu klinik olarak veya karyotipleme ile teşhis edilebilir. Ayrıca serebro-okülo-renal sendromlu hastalarda da JS'ye benzer klinik bulgular olabilir. Yine MRG'de tespit edilen molar diş bulgusu bu hastalarda da bildirildiğinden ayırıcı tanı güçleşmektedir.^{14,15}

JS'den şüphelenilen hastalarda kranial MRG, renal ultrasonografi (USG), elektoretinogram ve karyotipleme yapılabilir.¹⁶ JS tanısı için biyokimya-

sal ve genetik bir belirleyici olmadığından tanıda klinik ve radyolojik bulgulardan yararlanılır.¹⁷ Pigmenter retinopati hastalarda kistik renal hastalığı saptamak için renal USG yapılmalı ve renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir. JS'li hastalar anestezi ajanlarının respiratuar depresan etkilerine karşı oldukça duyarlıdır. Bu yüzden bu ajanlardan kaçınılmalı ve yakın perioperatif respiratuar monitörizasyon gereklidir.¹⁸ Hastalığın prognozu hipotoni ve şiddetli gelişme geriliği olan hastalarda kötüdür.

JS'nin klinik ve radyolojik bulguları oldukça heterojendir. Bu nedenle radyolojik bulguların tanımlanması önem taşımaktadır.^{19,20} Bu çalışmadaki olgumuzda, şaşılıkla beraber görülen sağa bakışta horizontal nistagmus, göz hareketlerini başlatmada

gecikme ve yukarı bakış kısıtlılığı bulgularıyla, JS ön tanısı ile kraniyal MRG istenmiştir. Esasen müphem karakterde olan bu bulgular, JS'nin bulgularının heterojenitesine işaret etmeleri bakımından özelliklidir.

Geniş spektrumlu heterojenik bulgularından dolayı, gerçekte var olduğundan daha az oranda JS tanısı konulmaktadır. Bu nedenle klinik olarak JS düşünülen hastaların radyolojik bulguları dikkatli değerlendirilmelidir. JS tanısı konulduğunda hastalığa multidisipliner yaklaşılmalıdır. Semptomatik ptosis, şaşılık, ambliyopi gibi oftalmolojik problemler varlığında cerrahiden kaçınılmamalıdır. JS'li olguların erken tanısı genetik danışmanlık ve olası tedavi modalitelerine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Louie CM, Gleeson JG. Genetic basis of Joubert syndrome and related disorders of cerebellar development. *Hum Mol Genet* 2005;14(Spec No. 2):R235-42.
- Blair IP, Gibson RR, Bennett CL, Chance PF. Search for genes involved in Joubert syndrome: evidence that one or more major loci are yet to be identified and exclusion of candidate genes EN1, EN2, FGF8, and BARHL1. *Am J Med Genet* 2002;107(3):190-6.
- Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, Mancuso AA, Hamed LM, Quisling RG, et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997;12(7):423-30.
- Holroyd S, Reiss AL, Bryan RN. Autistic features in Joubert syndrome: a genetic disorder with agenesis of the cerebellar vermis. *Biol Psychiatry* 1991;29(3):287-94.
- Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology* 1969;19(9):813-25.
- Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE, Louie CM, Scott LC, Gururaj A, et al. Mutations in the AHI1 gene, encoding joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet* 2004;75(6):979-87.
- Lagier-Tourenne C, Boltshauser E, Breivik N, Gribaa M, Bétard C, Barbot C, et al. Homozygosity mapping of a third Joubert syndrome locus to 6q23. *J Med Genet* 2004;41(4):273-7.
- Boltshauser E, Isler W. Joubert syndrome: episodic hyperpnea, abnormal eye movements, retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis. *Neuropadiatrie* 1977;8(1):57-66.
- Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;14(9):583-90; discussion 590-1.
- Betz R, Rensing C, Otto E, Mincheva A, Zehnder D, Lichter P, et al. Children with ocular motor apraxia type Cogan carry deletions in the gene (NPHP1) for juvenile nephronophthisis. *J Pediatr* 2000;136(6):828-31.
- Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, Mancuso AA, Hamed LM, Quisling RG, et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997;12(7):423-30.
- Whitsel EA, Castillo M, D'Cruz O. Cerebellar vermis and midbrain dysgenesis in oculomotor apraxia: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(4 Suppl):831-4.
- Harting I, Kotzaeridou U, Poretti A, Seitz A, Pietz J, Bendszus M, et al. Interpeduncular heterotopia in Joubert syndrome: a previously undescribed MR finding. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(7):1286-9.
- Maria BL, Quisling RG, Rosainz LC, Yachnis AT, Gitten J, Dede D, et al. Molar tooth sign in Joubert syndrome: clinical, radiologic, and pathologic significance. *J Child Neurol* 1999;14(6):368-76.
- Fluss J, Blaser S, Chitayat D, Akoury H, Glanc P, Skidmore M, et al. Molar tooth sign in fetal brain magnetic resonance imaging leading to the prenatal diagnosis of Joubert syndrome and related disorders. *J Child Neurol* 2006;21(4):320-4.
- Spinella GM. Research directions: follow-up of the Joubert Syndrome Workshop, October 21, 1998. *J Child Neurol* 1999;14(10):667-8; discussion 669-72.
- Barreirinho MS, Teixeira J, Moreira NC, Bastos S, Gonçalves S, Barbot MC. [Joubert's syndrome: report of 12 cases]. *Rev Neurol* 2001;32(9):812-7.
- Habre W, Sims C, D'Souza M. Anaesthetic management of children with Joubert syndrome. *Paediatr Anaesth* 1997;7(3):251-3.
- Karakurum B, Karataş M, Pelit A, Yıldırım T, Arlier Z, Giray S. [Joubert syndrome with seesaw nystagmus: case report]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23(1):56-9.
- Paşaoğlu L, Paşaoğlu E, Aksoy Y, Koparal S. [Joubert's syndrome: computed tomography findings: a case report]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(2):310-2.