

## NOVOROĐENČE S JOUBERTOVIM SINDROMOM- PRIKAZ SLUČAJA

Jerko Brzica, Marjana Jerković Raguž, Željka Pree, Katrina Šoljić  
Klinika za dječje bolesti, Klinički odsjek za neonatologiju, Sveučilišna klinička bolnica  
Mostar, 88000 Mostar, Bosna i Hercegovina

*Rad je primljen 06.03.2022. Rad je recenziran 28.03.2022. Rad je prihvaćen 09.04.2022.*

### SAŽETAK

Uvod: Joubertov sindrom predstavlja genetski uzrokovano oboljenje primarno središnjeg živčanog sustava (SŽS) karakterizirano hipoplazijom vermisa, često i agenezom corpusa calosuma i ostalim malformacijama SŽS (ventrikulomegalija, poremećaji vidnog živca itd.). Ostale značajke su epizode dispneje, nistagmusa i odgođeni motorički razvoj. Patologija povezana s funkcijom bubrega utječe na više od 25 % oboljelih od Joubertovog sindroma. Joubertov sindrom javlja se prevalencijom od 1:100 000 živorođene djece. Dijagnozu je moguće postaviti genskom analizom, a češće se postavlja radiološki. Karakterizira ju "molar tooth" znak na MRI mozga. Liječenje koje se upotrebljava u Joubertovom sindromu je simptomatsko.

Cilj rada: Ukazati na važnost rane (ako je moguće i intrauterine) dijagnostike Joubertovog sindroma.

Prikaz slučaja: Riječ je o ženskom novorođenčetu GD 39+1/7 tjedana rođenom prirodnim putem. Ultrazvučno se tijekom trudnoće zabilježi proširenje komora radi čega je 34. tj. učinjen MRI fetalnog mozga kojim se evidentira „molar tooth“ znak te se postavi dijagnoza Joubertovog sindroma. Zbog mogućnosti poremećaja drugih organskih sustava pridruženih sindromu konzultiraju se gastroenterolog, nefrolog, kardiolog i oftalmolog. Nefrološkom obradom uočeno je proširenje kanalnog sustava bubrega u smislu hidronefroze prvog stupnja obostrano. Ehokardiografski je nađeno zadebljanje prednjeg i stražnjeg zida srčanih kaviteta, obje AV valvule inserirane u istoj razini i gracilna descendna aorta. Neuropedijatrijskim UZV mozga jasno su uočene anomalije stražnje lubanjske jame te ageneza corpusa calosuma.

Zaključak: Ovim prikazom slučaja želimo skrenuti pozornost na važnost ranog prepoznavanja i dijagnostike Joubertovog sindroma, budući da se i dalje ova bolest dijagnosticira kada uznapreduju pridružene renalne i oftalmološke bolesti ili dođe do komplikacija uslijed anestezioloških procedura zbog njihove preosjetljivosti na anesteziološke preparate s nuspojavom depresije disanja.

Ključne riječi: *Joubertov syndrome, Molar tooth znak, fetalni mozak*

Autor za korespondenciju :

Dr. med. Jerko Brzica, pedijatar

j.brzica@gmail.com

## UVOD

Joubertov sindrom (JS) je rijedak autosomno recesivno nasljedan genetski poremećaj primarno karakteriziran hipoplazijom cerebelarnog vermisa sa složenom malformacijom moždanog debla koja uključuje znak molarnog zuba na aksijalnoj magnetskoj rezonanciji (1).

Sindrom je 1969. godine prvi opisao i objavio neuropedijatar Marie Joubert opisavši ga kao poremećaj karakteriziran dispnejom, okulomotornim poremećajima, hipotonijom, ataksijom, kašnjenjem u neuromotornom razvoju s dokazanom patologijom cerebeluma i moždanog debla (2). Mnogi znaci i simptomi JS javljaju se veoma rano u djetinjstvu, a najčešće se karakteriziraju kašnjenjem u grubim motoričkim vještinama. Iako se drugi znakovi i simptomi uvelike razlikuju od pojedinca do pojedinca, oni općenito spadaju pod obilježje zahvaćenosti malog mozga. Posljedično, najčešće značajke uključuju ataksiju, tahipneju apneju u snu, abnormalne pokrete očiju i jezika te hipotoniju u ranom djetinjstvu. Mogu se pojaviti i druge malformacije kao što su polidaktilija, rascjep usne ili nepca, abnormalnosti jezika i cerebralni napadaji. Kašnjenja u razvoju, uključujući i kognitivna, uvijek su prisutna u određenoj mjeri (3). Iako su kliničke značajke poremećaja prisutne u razdoblju novorođenčeta, ispravna dijagnoza se često ne postavlja nekoliko mjeseci ili godina nakon rođenja (4). Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je 33 mjeseca (5). Stanja koja su ponekad povezana s JS i nazivaju se Joubertovim sindromom i povezanim poremećajima (engl. Joubert Syndrome Related Disorders, JSRD) uključuju značajke kao što su druge anomalije središnjeg živčanog sustava, polidaktilija, okularni kolobom, distrofija retine, bubrežna bolest uključujući cističnu displaziju ili nefronoftiza i fibrozu jetre. Neki od ovih nalaza nisu vidljivi pri rođenju (3). Prevalencija JS se kreće od 1/80 000-1/100 000 živorođene djece, ali je vjerojatno podcijenjena zbog nedostatka prepoznavanja kliničkih

znakova ili nalaza magnetske rezonancije te neuspjeha u dijagnosticiranju stanja u osoba s blažim oboljenjima (6). Iako se dijagnoza JS i dalje postavlja klinički i neuroradiološki za sada je otkriveno i 30 gena uključenih u nastanak JS i JSRD. Ovisno o zahvaćenim genima kliničkom slikom će dominirati različiti pridruženi poremećaji (7).

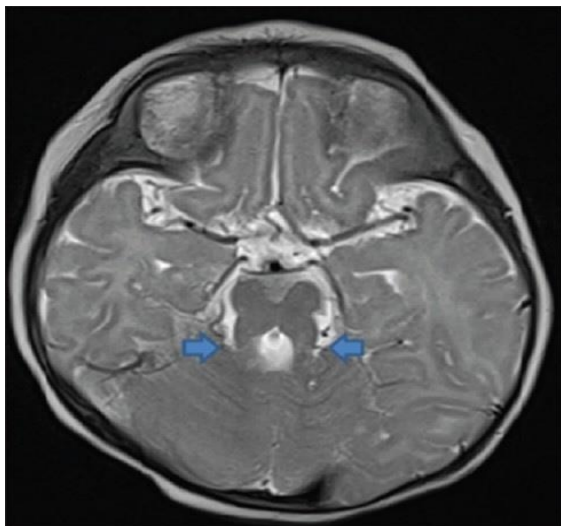
Liječenje svakog pojedinca s JS mora biti individualizirano na temelju njegovih/njezinih specifičnih medicinskih potreba i pridruženih poremećaja.

Na temelju dosadašnjih iskustava za pacijente oboljele od JS preporuča se godišnja pedijatrijska i neurološka procjena za praćenje sistemskih ili motoričkih odstupanja. Također se preporuča i godišnje praćenje rasta i spolnog sazrijevanja s endokrinološkom procjenom. Uputno je godišnje tijekom prvih 20 godina života obavljati pregled nefrologa s kontrolom urina, krvnog tlaka, diureze i ostalih nefroloških parametara. Oftalmološke abnormalnosti mogu biti progresivne. Stoga se preporuča godišnji pregled mrežnice počevši od trenutka postavljanja dijagnoze. Godišnja ultrazvučna (UZV) kontrola jetre i koagulograma počevši od trenutka postavljanja dijagnoze (8).

## PRIKAZ SLUČAJA

Riječ je o ženskom novorođenčetu zaprimljenom na naš odjel u 1. satuzivota, GD 39+1/7 tjedana rođenom prirodnim putem. Treće dijete iz četvrte trudnoće kojem je tijekom trudnoće UZV zabilježeno proširenje moždanih komora i postavljena sumnja na Dandy –Walker sindrom, radi čega je u 34. tjednu trudnoće učinjena magnetna rezonancija (engl. Magnetic Resonance Imaging, MRI) fetalnog mozga kojim se evidentira „molar tooth“ znak te se postavi dijagnoza Joubertovog sindroma (slika 1). Izuzev navedenog trudnoća je bila urednog tijeka. Nakon poroda novorođenče je bilo urednih vitalnih znakova, rodna masa 3270g/rodna duljina 50cm te se izmješta na našu

kliniku radi nadzora i obrade. Laboratorijska obrada koja je učinjena po prijemu (krvna slika, glukoza, bilirubin i minerali u serumu) bila je unutar referentnog intervala za dob. Zbog mogućnosti postojanja poremećaja drugih organskih sustava pridruženih sindromu konzultirani su gastroenterolog, nefrolog, kardiolog i oftalmolog. Nefrološkom obradom uočeno je proširenje kanalnog sustava bubrega usmislju hidronefroze prvog stupnja obostrano. Ehokardiografski je nađeno zadebljanje prednjeg i stražnjeg zida srčanih kaviteta, obje AV valvule inserirane u istoj razini i gracilna descedentna aorta. Neuropedijatrijskim UZV mozga jasno su uočene anomalije stražnje lubanjske jame te ageneza corpora callosa.



Slika 1. „Molar tooth sign“ na MRI mozga (T2W). Preuzeto iz: Singh P, Goraya JS, Sagar K, Ahluwalia A. A report of Joubert syndrome in an infant, with literature review. J Pediatr Neurosci 2011;6:44-47.

## RASPRAVA

Defekti u razvoju cerebelarnog vermisa klasificirani su u sljedeće kategorije: jednostavna aplazija, Joubertov sindrom, Dandy-Walkerova malformacija i tektocerebelarni disrafizam s okcipitalnom encefalocelom (9). Svaki od ovih sindroma razlikuje se klinički te patološki iako preklapanja postoje. Među klasičnim kliničkim nalazima JS-a su hipotonija, ataksija, mentalno-motorička retardacija i respiratorni nalazi kao na primjer apneja/tahipneja i oftalmološki

nalazi kao okulomotorna apraksija (5). Iako se JS uglavnom nasljeđuje autosomno recesivno, ipak postoji istraživanja koja ostavljaju mogućnost X-vezanog nasljeđivanja stoga je potrebo praćenje svih trudnoća obitelji u kojima se javlja JS (10).

Do sada je u svijetu prikazano nešto više od 200 slučajeva Joubertovog sindroma sa različitim kliničkim manifestacijama (11).

Našoj pacijentici je ehokardiografskim pregledom utvrđena insercija atrio-ventrikularnih (AV) valvula u istoj ravni čime je postavljena visoka sumnja visoku sumnju na atrioventikularni septalni defekt kojeg su u svojem radu iz 2007. objavili Elamli i suradnici (12).

Jedna trećina pacijenata uključena u studiju iz 2017., koju su proveli Fleming i suradnici, imala je renalne tegobe udružene uz Joubertov sindrom. Našoj pacijentici dijagnosticirana je obostrana hidronefroza prvog stupnja za razliku od 60 % ispitanika iz navedene studije gdje su nefronoftiza i cistična bolest bubrega bile dominantne karakteristike bubrežne komponente oboljenja (13).

Ageneza corpora callosa, koja je kod naše pacijentice potvrđena UZV, prisutna je kod 6-10 % oboljelih od Joubertova sindroma, a ranije su je u svom radu opisali Zamponi i suradnici 2002. godine (14).

Budući da je dijagnoza našoj pacijentici postavljena u prvim danima života ispoljavanje ostalih manifestacija Joubertova sindroma ostalo je za praćenje na daljnjim kontrolama i praćenjima multidisciplinarnog tima uključenog u zbrinjavanje ovakvih pacijenata.

## ZAKLJUČAK

Ova bolest s kliničkom slikom neuroloških, somatskih i psihičkih simptoma zahtijeva blisku suradnju dječjeg neurologa, fizijatra, pedijatra i ginekologa radi što ranije dijagnoze i probira. Nužno je dijagnosticirati Joubertov sindrom što je prije moguće, najbolje prije 24. tjedna trudnoće. Ovim prikazom slučaja želimo

skrenuti pozornost na važnost ranog prepoznavanja i dijagnosticiranja Joubertovog sindroma, budući da i dalje oboljela djeca/pacijenti bivaju prepoznati kada uznapreduju pridružene renalne i oftalmološke bolesti ili dođe do komplikacija uslijed anestezioloških procedura zbog njihove preosjetljivosti na anesteziološke preparate s nuspojavom depresije disanja.

## LITERATURA

1. Singh P, Goraya JS, Saggat K, Ahluwalia A. A report of Joubert syndrome in an infant with literature review. *J Pediatr Neurosci*. 2011;6:44-47.
2. 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;19:813-25.
3. Parisi MA, Doherty D, Chance PF, Glass IA. Joubert syndrome (and related disorders). *European Journal of Human Genetics*. 2007;15:511-21.
4. Akcakus M, Gunes T, Kumandas S, Kurtoglu S, Coskun A. Joubert syndrome: Report of a neonatal case. *Paediatr Child Health*. 2003;8:499-502.
5. 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;14:368-76.
6. Choh SA, Choh NA, Bhat SA, Jehangir M. MRI findings in Joubert syndrome. *Indian J Pediatr*. 2009;76:231-5.
7. Valente EM, Salpietro DC, Brancati F. Description, nomenclature, and mapping of a novel cerebello-renal syndrome with the molar tooth malformation. *Am J Hum Genet*. 2003;73: 663-670.
8. Steinlin M, Schmid M, Landau K, Boltshauser E. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics*. 1997;28:204-11.
9. Friede RL. Uncommon syndromes of cerebellar vermis aplasia. *Dev Med Child Neurol*. 1978;20:764-72.
10. Coene KL, Roepman R, Doherty D, Afroze B, Kroes HY, Letteboer SJ, et al. OFD1 is mutated in X-linked Joubert syndrome and interacts with LCA5-encoded lebercilin. *Am J Hum Genet*. 2009;85:465-81.
11. Ranđelović D, Mikić-Ranđelović T, Laketić D. The molar tooth sign - Joubert syndrome. *Acta Medica Medianae*. 2015;54:74-77.
12. Elmali M, Ozmen Z, Ceyhan M, Tokatlioglu O, Incesu L, Diren B. Joubert syndrome with atrial septal defect and persistent left superior vena cava. *Diagn Interv Radiol*. 2007 13:94-6.
13. Fleming LR, Doherty DA, Parisi MA et al. Prospective Evaluation of Kidney Disease in Joubert Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1962-1973.
14. Zamponi N, Rossi B, Messori A, Polonara G, Regnicolo L, Cardinali C. Joubert syndrome with associated corpus callosum agenesis. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2002; 6:63-6.

# A NEWBORN WITH JOUBERT SYNDROME-A CASE REPORT

Jerko Brzica, Marjana Jerković Raguž, Željka Prce, Katrina Šoljić  
Clinic for Pediatrics, Department of Neonatology, University Clinical Hospital Mostar  
88000 Mostar, Bosnia and Herzegovina

## ABSTRACT

**Introduction:** Joubert syndrome is a genetic disorder of the primary central nervous system (CNS) characterized by vermian hypoplasia, often agenesis of the corpus callosum and other CNS malformations (ventriculomegaly, optic nerve disorders, etc.). Other characteristics are episodes of dyspnea, nystagmus, and delayed motor development. Pathology associated with renal function affects more than 25% of patients with Joubert syndrome. Joubert syndrome occurs with a prevalence of 1:100,000 live births. The diagnosis can be made by genetic analysis, but it is more often made by radiological analysis. It is characterized by a molar tooth sign on MRI. The treatment for Joubert syndrome is symptomatic.

**Objective:** Indicate the importance of early (if possible intrauterine) diagnosis of Joubert syndrome.

**Case report:** A female newborn born at 39+1 weeks of gestation through natural birth. The ultrasound shows ventricular dilatation during pregnancy; MRI of the fetal brain was performed at 34 weeks of gestation; it recorded the molar tooth sign and diagnosed the Joubert syndrome. Due to the possibility of disorders of other organ systems associated with the syndrome, a gastroenterologist, nephrologist, cardiologist and ophthalmologist were consulted. The renal examination revealed an enlargement of the renal canal system in terms of first-degree bilateral hydronephrosis. Echocardiography revealed thickening of the anterior and posterior walls of the heart cavities, insertion of both AV valves, and a descending aorta forming a graceful arc. Neuropediatric ultrasound of the brain clearly showed anomalies of the posterior cranial fossa and agenesis of the corpus callosum.

**Conclusion:** This case report draws attention to the importance of early detection and diagnosis of Joubert syndrome, as this disease is still diagnosed when associated renal and ophthalmic diseases progress or complications with anesthesia procedures due to their hypersensitivity to anesthetics with respiratory depression.

**Key words:** Joubert syndrome, molar tooth sign, fetal brain