

## Síndrome de Joubert. Una revisión de la literatura

M. IGLESIAS RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, V. NAVARRO ABIA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Interno Residente de 4º año de Pediatría; <sup>2</sup>Licenciada especialista de área de Pediatría, Neurología Pediátrica. Hospital Universitario de Burgos.

### RESUMEN

**Introducción.** El síndrome de Joubert es una ciliopatía caracterizada por la presencia del signo del diente molar en resonancia magnética o tomografía computerizada. La afectación clásica consiste en hipotonía, retraso del neurodesarrollo, ataxia, apraxia oculomotora y patrón respiratorio anómalo.

**Desarrollo.** Descrito por primera vez en 1969, el espectro del síndrome de Joubert se ha visto ampliado en las últimas décadas a raíz de las técnicas de secuenciación de nueva generación y la mejoría de las técnicas de neuroimagen. Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, incluso dentro de un mismo genotipo y misma familia, y en la mayoría de los pacientes combinan síntomas neurológicos con afectación multisistémica a diversos niveles. Su diagnóstico es clínicorradiológico, con confirmación genética. No existe un tratamiento específico, y el manejo suele ser complejo e implica involucrar a diversos especialistas.

**Conclusiones.** El síndrome de Joubert es una entidad infradiagnosticada, y es fundamental el conocimiento de sus manifestaciones clínicorradiológicas para poder detectar los casos. El papel del diagnóstico genético es clave para ofrecer consejo a las familias, así como para orientar la posible evolución en determinados genotipos. A la hora del manejo en la práctica clínica, es necesario un enfoque multidisciplinar para poder abordar las distintas esferas en las que estos pacientes pueden presentar problemas de salud.

**Palabras clave:** Agenesia del vermis cerebeloso; Ataxia; Ciliopatías; Enfermedades cerebelosas; Hipotonía.

### JOUBERT SYNDROME. A REVIEW OF THE LITERATURE

#### ABSTRACT

**Introduction.** Joubert syndrome is a ciliopathy characterized by the presence of the molar tooth sign in magnetic resonance imaging or computed tomography. The classic involvement consists of hypotonia, neurodevelopmental delay, ataxia, oculomotor apraxia and abnormal respiratory pattern.

**Development.** Described for the first time in 1969, the spectrum of Joubert syndrome has expanded in recent decades based on the next-generation sequencing techniques and improvements in neuroimaging techniques. The clinical manifestations are very heterogeneous, even within the same genotype and family, and in most of the patients, neurological symptoms are combined with multisystem involvement on various levels. Diagnosis is clinical-radiological, with genetic confirmation. There is no specific treatment, and management is often complex and involves several different specialists.

**Conclusions.** Joubert syndrome is an underdiagnosed entity, and knowledge of its clinical and radiological manifestations is essential to detect cases. The role of genetic diagnosis is key in order to offer advice to families, as well as to guide the possible evolution in certain genotypes. When it is being managed within the clinical practice, a multidisciplinary approach is necessary to approach the different areas in which these patients may present health problems.

**Keywords:** Cerebellar vermis agenesis; Ataxia; Ciliopathies; Cerebellar diseases; Hypotonia.

Correspondencia: [marioiglesias9532@gmail.com](mailto:marioiglesias9532@gmail.com) (M. Iglesias Rodríguez)

© 2024 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Joubert (SJ) es una enfermedad genética del grupo de las ciliopatías<sup>(1)</sup> caracterizada por alteraciones a múltiples niveles del organismo y una malformación particular a nivel del mesencéfalo: el signo del diente molar o MTS<sup>(2)</sup>. El espectro clínico es muy variable, incluso en pacientes de la misma familia con la misma mutación<sup>(3)</sup>, pero existen unos rasgos comunes<sup>(4)</sup>: hipotonía y ataxia precoces, junto a patrones respiratorios anómalos (tanto hiperpnea como apneas) y apraxia oculomotora<sup>(2)</sup>. La mayoría de los pacientes asocian también retraso del desarrollo y discapacidad intelectual en grado variable. Las manifestaciones neurológicas son constantes en este síndrome, al guardar relación con la alteración estructural en el sistema nervioso central de base<sup>(5)</sup>. Existen otros signos y síntomas que pueden verse en la mayoría de estos pacientes, como problemas endocrinológicos, renales o hepáticos, y presenta un solapamiento importante con otras ciliopatías con MTS<sup>(1)</sup>, constituyendo el concepto “síndrome de Joubert y trastornos relacionados”, aunque hoy se acepta el término de “SJ” para todas las entidades que cursan con signo del diente molar<sup>(5)</sup>.

## OBJETIVOS

Con la presente revisión, se pretende:

- Recoger la historia del síndrome de Joubert y cómo esta se ha visto influenciada por avances en técnicas de imagen y la secuenciación de nueva generación.
- Reflejar las bases genéticas conocidas del síndrome de Joubert.
- Ofrecer perspectivas de diagnóstico y tratamiento actualizadas.

## EVOLUCIÓN HISTÓRICA

El síndrome de Joubert fue descrito por primera vez en 1969, por parte de Marie Joubert y su equipo, a raíz de una serie de casos similares en 4 hermanos<sup>(6)</sup>. Observaron que presentaban una serie de características clínicas comunes: agenesia del vermis cerebeloso total o parcial, asociada a retraso del desarrollo, ataxia e hipotonía, así como alteraciones oculomotoras, todos en grado variable. Además, describieron un patrón respiratorio característico, con periodos de hiperpnea alternos con apneas. La variabilidad de expresividad clínica entre los 4 hermanos, así como la ausencia de otros familiares afectos, les llevó a suponer que se trataba de una entidad autosómica recesiva con expresividad variable<sup>(6)</sup>,

que posteriormente recibiría su nombre, siendo conocida como “síndrome de Joubert”.

En 1997, Maria et al. publicaron un artículo en el que estudiaban una cohorte de pacientes con SJ mediante resonancia magnética craneal, hallando en el 82% de estos una alteración a nivel del mesencéfalo que describieron como signo del diente molar (*molar tooth sign*, MTS). En el resto de pacientes en los que no se encontró MTS sí se encontraron lesiones equivalentes que apoyan la disfunción a nivel mesencefálico como principal origen de la clínica neurológica del SJ<sup>(7)</sup>.

Más adelante se observó que existía una variedad de entidades, clínicamente muy heterogéneas, con sintomatología parcialmente superponible y en las que también se presentaba el MTS, previamente consideradas no relacionadas con el SJ. Estas entidades se caracterizan por presentar un conglomerado de síntomas que afectan a varios aparatos y sistemas. En algunos casos aparecen anomalías oculares (como la amaurosis congénita de Leber, colobomas coriorretinianos, reducción de la agudeza visual...) y renales, con nefronoptosis o displasia quística renal. Estos casos constituían lo que antes se conocía como síndrome ocularrenal, que actualmente está englobado en el concepto de SJ<sup>(5)</sup>.

Todas estas entidades tienen como base fisiopatológica alteraciones en el cilio primario. Este es una organela celular que hasta finales de la primera década del siglo XXI se pensaba que era vestigial<sup>(1)</sup>. Participa en la simetría derecha-izquierda durante la embriogénesis, la señalización celular por medio de la vía Sonic Hedgehog, entre otras vías, y en la transducción de señales<sup>(8)</sup>. La mayoría de las proteínas codificadas por los genes relacionados con el SJ interactúan entre ellas formando grandes complejos situados a nivel de la base del cilio o en la zona de transición de este. De estos complejos, el más importante en la patogénesis parece ser el complejo tectónico o B9.

## EPIDEMIOLOGÍA

Existe una probable infraestimación de la prevalencia del SJ, que algunos autores estiman que radica en insuficiente conocimiento del signo guía fundamental: el MTS, además de la similitud con otros síndromes<sup>(1)</sup>. La estimación es de 1 de cada 80.000-100.000 recién nacidos vivos, aunque se dispara en poblaciones aislacionistas como los judíos Ashkenazi y los huteritas debido al efecto fundador<sup>(9)</sup>.

## BASES GENÉTICAS

El primer gen asociado al SJ fue descubierto por Ferland et al. en 2004<sup>(10)</sup>, tratándose del gen *AHI1* en 6q23.2-q23.3.

Desde entonces se han descubierto más de 40 genes relacionados (tabla I), todos codificantes de proteínas implicadas en la estructura y/o funcionamiento del cilio primario. Muchos de estos genes presentan un solapamiento con otras enfermedades como el síndrome de Meckel, pudiendo ocasionar ambas patologías<sup>(11)</sup>. Según las series, los genes identificados explican entre el 62% y el 94% de los casos de síndrome de Joubert<sup>(12)</sup>.

En la mayoría de los casos, la herencia del síndrome de Joubert es autosómica recesiva, aunque existen algunos casos descritos, como los que se relacionan con mutaciones en el gen *OFD1*, en los que la herencia es recesiva ligada al cromosoma X. Existen asimismo algunas mutaciones en las que se propone una herencia autosómica dominante como la del gen *ZNF423*, también asociado a *situs inversus*<sup>(13)</sup>, aunque para algunos autores estas supuestas herencias autosómicas dominantes son consecuencia de una insuficiente investigación de los familiares del caso índice<sup>(4,8)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los datos clínicos fundamentales del síndrome de Joubert son tres: la malformación característica a nivel de cerebelo y troncoencéfalo conocida como signo del diente molar, hipotonía y retraso en el neurodesarrollo<sup>(14)</sup>. A menudo podemos ver asociados otros datos como alteraciones del patrón respiratorio, ataxia de tronco y movimientos oculares anómalos<sup>(15)</sup>. La mayoría de los pacientes con SJ van a presentar afectación extraneural, estando muchas alteraciones y síntomas presentes desde la infancia<sup>(6)</sup>.

Fenotípicamente, la facies de los pacientes con SJ puede estar alargada, con prognatismo, frente prominente con estrechamiento facial temporal, lóbulos de los pabellones auditivos gruesos o boca trapezoidal con eversión del labio inferior. Sin embargo, no existe un patrón característico del SJ a nivel de malformaciones faciales que permita su sospecha directa<sup>(16)</sup>.

En general, las alteraciones propias del SJ muestran una gran heterogeneidad entre individuos, incluso dentro de la misma familia, con diversos grados de afectación.

## MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Es típica la presencia de alteraciones estructurales del sistema nervioso central, fundamentalmente aplasia o hipoplasia del vermis cerebeloso, que es un criterio diagnóstico al producir el MTS. Pueden presentar heterotopia de sustancia gris, polimicrogiria, aumento del tamaño de los hemisferios cerebelosos, disgenesia del cuerpo calloso y encefalocele occipital<sup>(6,17)</sup>.

Cognitivamente, la capacidad intelectual puede variar entre normal a discapacidad intelectual grave, aunque la mayoría van a mostrar una discapacidad moderada<sup>(18,19)</sup>. Por lo general, el retraso del desarrollo es global<sup>(20)</sup>, pero suele ser más acusado a nivel motor, con hipotonía central desde fases muy precoces. Los pacientes van desarrollando de forma progresiva ataxia truncal, que, junto a la hipotonía, contribuye a un retraso en la adquisición de hitos motores<sup>(22)</sup>. Sin embargo, están descritos casos de predominio en otras áreas<sup>(21)</sup>.

Los pacientes suelen presentar apraxia del lenguaje, con disparidad entre las capacidades de producción verbal y de comprensión verbal<sup>(23)</sup>. Otras manifestaciones presentes en algunos pacientes son problemas del comportamiento y del control de las emociones<sup>(24)</sup>.

Según un estudio con más de 100 pacientes con síndrome de Joubert, el grado de discapacidad intelectual, así como el de retraso del desarrollo guardan correlación con el grado de aplasia de vermis cerebeloso<sup>(25)</sup>.

Al menos un 10% de pacientes presentan anomalías epileptiformes en el electroencefalograma, y parecen relacionarse con un peor nivel cognitivo<sup>(22)</sup>. Las crisis epilépticas, de presentarlas, no tienen un patrón concreto, y su respuesta al tratamiento difiere de la de pacientes epilépticos no síndrómicos<sup>(26)</sup>.

Los trastornos del sueño se ven en aproximadamente el 50% de pacientes, y pueden empeorar el pronóstico neuroconductual si no son adecuadamente tratados<sup>(26)</sup>. Además, estos trastornos se ven influidos por la presencia de apneas e insuficiencia respiratoria.

## MANIFESTACIONES EXTRANEURALES

### Oftalmológicas

Es típica la presencia de nistagmo horizontal, torsional o pendular rotatorio al nacimiento<sup>(22)</sup>, con resolución progresiva con la edad. Sin embargo, lo fundamental a este nivel es la apraxia oculomotora. Una manifestación descrita muy frecuente son las sacudidas en el plano horizontal de la cabeza a 3-4 Hz, conocidas como temblor de negación<sup>(20)</sup>, como compensación de la apraxia oculomotora. Este es un signo precoz de síndrome de Joubert si se observa en lactantes hipotónicos<sup>(27)</sup>.

Los pacientes con SJ pueden presentar disminución de la agudeza visual en grado variable, con posibilidad de mejoría con la maduración visual. En aquellos casos en los que se asocia distrofia de retina o coloboma (14%), la afectación será más grave y con menor posibilidad de mejora<sup>(26)</sup>. Los pacientes con afectación retiniana (en torno al 30%) pueden presentar disminución de la agudeza visual desde el nacimiento o tener una pérdida progresiva. Otras manifestacio-

TABLA I. Genotipos y fenotipos descritos en el síndrome de Joubert.					
Localización	Fenotipo	Herencia	Gen/Locus	MIM fenotipo	MIM gen
1p36.32	Síndrome de Joubert 25	AR	<i>CEP104</i>	616781	616690
2q13	Síndrome de Joubert 4	AR	<i>NPHP1</i>	609583	607100
2q33.1	Síndrome de Joubert 14	AR	<i>TMEM237</i>	614424	614423
2q37.1	Síndrome de Joubert 30	AR	<i>ARMC9</i>	617622	617612
2q37.1	Síndrome de Joubert 22	AR	<i>PDE6D</i>	615665	602676
3q11.1-q11.2	Síndrome de Joubert 8	AR	<i>ARL13B</i>	612291	608922
4p15.32	Síndrome de Joubert 9	AR	<i>CC2D2A</i>	612285	612013
5p13.2	Síndrome de Joubert 17	AR	<i>CPLANE1</i>	614615	614571
5q23.2	Síndrome de Joubert 31	AR	<i>CEP120</i>	617761	613446
6q23.3	Síndrome de Joubert 3	AR	<i>AHI1</i>	608629	608894
7q32.2	Síndrome de Joubert 15	AR	<i>CEP41</i>	614464	610523
8q13.1-q13.2	Síndrome de Joubert 21	AR	<i>CSPP1</i>	615636	611654
8q22.1	Síndrome de Joubert 6	AR	<i>TMEM67</i>	610688	609884
9p21.2	Síndrome de Joubert 40	AR	<i>IFT74</i>	619582	608040
9q34.3	Síndrome de Joubert 1	AR	<i>INPP5E</i>	213300	613037
10q22.2	Síndrome de Joubert 36	AR	<i>FAM149B1</i>	618763	618413
10q24.1	Síndrome de Joubert 18	AR	<i>TCTN3</i>	614815	613847
10q24.32	Síndrome de Joubert 32	AR	<i>SUFU</i>	617757	607035
10q24.32	Síndrome de Joubert 35	AR	<i>ARL3</i>	618161	604695
11q12.2	Síndrome de Joubert 16	AR	<i>TMEM138</i>	614465	614459
11q12.2	Síndrome de Joubert 2	AR	<i>TMEM216</i>	608091	613277
11q24.2	Síndrome de Joubert 39	AR	<i>TMEM218</i>	619562	619285
12q21.32	Síndrome de Joubert 5	AR	<i>CEP290</i>	610188	610142
12q24.11	Síndrome de Joubert 13	AR	<i>TCT1/TCTN1</i>	614173	609863
12q24.31	Síndrome de Joubert 24	AR	<i>TCTN2</i>	616654	613846
13q21.33-q22.1	Síndrome de Joubert 33	AR	<i>PIBF1</i>	617767	607532
14q21.2	Síndrome de Joubert 37	AR	<i>TOGARAM1</i>	619185	617618
14q23.1	Síndrome de Joubert 23	AR	<i>KIAA0586</i>	616490	610178
15q26.1	Síndrome de Joubert 12	AR	<i>KIF7</i>	200990	611254
15q26.1	Síndrome acrocalloso	AR	<i>KIF7</i>	200990	611254
16p12.1	Síndrome de Joubert 26	AR	<i>KATNIP</i>	616784	616650
16q12.1	Síndrome de Joubert 19	AD, AR	<i>ZNF423</i>	614844	604557
16q12.1	Nefronoptisis 14	AD, AR	<i>ZNF423</i>	614844	604557
16q12.2	Síndrome de Joubert 7	AR	<i>RPGRIP1L</i>	611560	610937
16q23.1	Síndrome de Joubert 20	AR	<i>TMEM231</i>	614970	614949
17p13.1	Síndrome de Joubert 38	AR	<i>KIAA0753</i>	619476	617112
17p13.1	Síndrome de Joubert 29	AR	<i>TMEM107</i>	617562	616183
17p13.1	Síndrome de Meckel 13	AR	<i>TMEM107</i>	617562	616183
17p11.2	Síndrome de Joubert 27	AR	<i>B9D1</i>	617120	614144
17q22	Síndrome de Joubert 28	AR	<i>MKS1</i>	617121	609883
19q13.2	Síndrome de Joubert 34	AR	<i>B9D2</i>	614175	611951
19q13.2	Síndrome de Meckel 10	AR	<i>B9D2</i>	614175	611951
Xp22.2	Síndrome de Joubert 10	XLR	<i>OFD1</i>	300804	300170

Adaptado a partir de: O'Neill MJF, McKusick VA. Joubert syndrome 1; JBTS1 [Internet]. OMIM.org<sup>(4)</sup>.

nes oculares menos frecuentes son la miopía (con casos de miopía magna) y la ambliopía.

### Alteraciones respiratorias y del sistema esquelético

Es frecuente la alternancia entre apnea central y taquipnea en periodo neonatal, aunque algunos pacientes solo presentan una. Por lo general, la apnea mejora con la edad, y puede desaparecer<sup>(7)</sup>, aunque algunos pacientes pueden precisar soporte ventilatorio domiciliario<sup>(28)</sup>. El riesgo de apneas que precisen ventilación domiciliar es mayor en pacientes que asocian obesidad.

La insuficiencia respiratoria es la principal causa de fallecimiento en pacientes con SJ menores de 1 año, y continúa siendo una importante causa de morbimortalidad en el resto de las edades<sup>(29)</sup>. Algunos pacientes pueden presentar displasias esqueléticas<sup>(26)</sup>, que podrían comprometer la función respiratoria si afectan a la pared torácica. Por otro lado, al existir una hipotonía, existe riesgo de alteraciones posturales como la escoliosis, que puede alterar la mecánica ventilatoria. Algunos fenotipos de SJ se asocian a un cuadro similar a la disfunción ciliar primaria, presentando riesgo elevado de infecciones respiratorias graves<sup>(30)</sup>.

### Manifestaciones endocrinometabólicas y renales

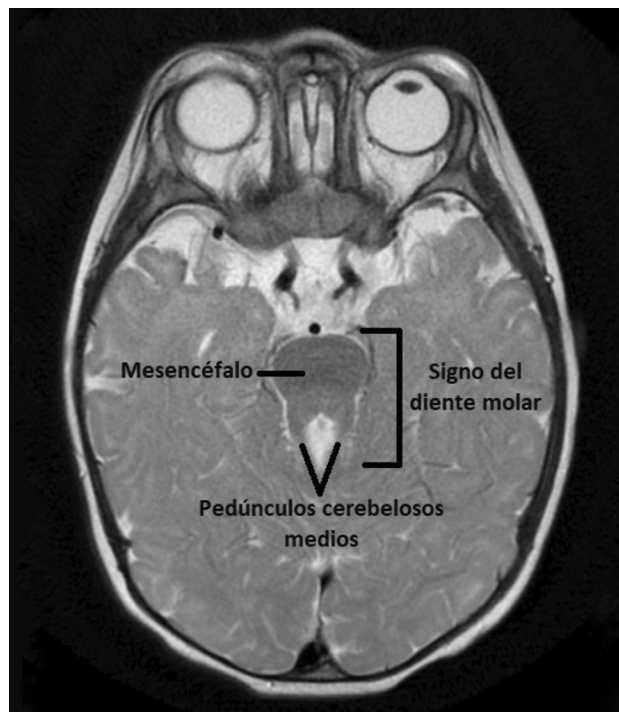
Algunas alteraciones endocrinológicas presentan una incidencia mayor en pacientes con SJ. Estas son: panhipopituitarismo, diabetes insípida, talla baja con déficit de GH y pubertad precoz<sup>(31)</sup>. En pacientes con SJ que presenten una alteración electrolítica, está indicada la búsqueda de una disfunción endocrinológica o renal.

Nefrológicamente se describen dos formas: displasia quística y nefronoptosis, que parecen ser parte de un mismo continuo de afectación renal. Algunos genotipos se asocian a poliquistosis renal similar a poliquistosis renal autosómica recesiva. En conjunto, la afectación renal es frecuente en el SJ, estando presente en hasta un 30% de pacientes<sup>(32)</sup>.

### Manifestaciones gastrointestinales

Se han descrito casos de fibrosis hepática grave con desarrollo de hipertensión portal en hasta un 18% de pacientes<sup>(33)</sup>. Esta no impide la función hepática, y no existe mayor riesgo con medicación hepatotóxica en estos pacientes<sup>(34)</sup>. La mayoría presentan elevación mantenida de transaminasas y gammaglutamil transpeptidasa, sin repercusión sobre la capacidad funcional del hígado<sup>(35)</sup>.

Parece existir una correlación entre enzimas persistentemente elevadas y un mayor riesgo de desarrollar hipertensión portal<sup>(36)</sup>. No se ha descrito enfermedad de Caroli en el SJ, a diferencia de otras ciliopatías, por lo que no parece existir un aumento de riesgo de colangitis. Pueden aparecer proble-



**Figura 1.** Signo del diente molar en resonancia magnética cerebral ponderada en T2. Fuente: paciente propia de nuestro centro. Se trata de una niña de 8 años con diagnóstico síndrome de Joubert. En ese momento presentaba discapacidad intelectual, ataxia e hipotonía y un antecedente de apraxia oculomotora. Se observa el elongamiento de los pedúnculos cerebelosos medios con hipoplasia del vermis cerebeloso, dando un aumento de tamaño del cuarto ventrículo y el aspecto característico como de diente molar.

mas deglutorios secundarios a disfunción bulbar, precisando en ocasiones la colocación de un sistema de alimentación enteral para asegurar una adecuada nutrición. También son frecuentes la sialorrea y el estreñimiento, asociado en raras ocasiones a enfermedad de Hirschsprung<sup>(29)</sup>.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha de SJ podría plantearse ante la combinación clásica de hipotonía, retraso del neurodesarrollo, ataxia, apraxia oculomotora y patrón respiratorio anómalo junto con hipoplasia vermiana. Esta hipoplasia vermiana puede verse en ecografías fetales antenatales y confirmarse mediante resonancia magnética, aunque el diagnóstico suele ser posnatal<sup>(26)</sup>.

Para el establecimiento del diagnóstico de síndrome de Joubert, Bachmann-Gagescu et al. indican que debe demostrarse la presencia del MTS en un corte axial de resonancia magnética o tomografía computerizada de calidad óptima. Este MTS (figura 1) se forma como consecuencia de la aplasia



o hipoplasia de vermis, dando lugar a un mesencéfalo pequeño con una hendidura vermiana y pedúnculos cerebelosos superiores engrosados y elongados<sup>(7,37)</sup>. Por esto, un experto en neurorradiología pediátrica y con conocimiento del SJ es clave en el diagnóstico.

El diagnóstico genético se establece mediante el estudio de los genes vinculados a SJ (ver [tabla I](#)), idóneamente mediante un panel específico de genes conocidos o un exoma. En poblaciones con mutaciones de efecto fundador descritas se puede comenzar por un estudio dirigido a estas. No obstante, los genes *AHI1*, *CC2D2A*, *CEP290*, *CPLANE1*, *KIAA0586* y *TMEM67* han sido descritos como responsables de entre el 40-70% de casos de SJ, por lo que su estudio inicial podría ser una alternativa razonable en función de los recursos<sup>(35)</sup>. El estudio genético es importante no solo por la confirmación diagnóstica, sino de cara al consejo genético<sup>(26)</sup>.

## TRATAMIENTO Y RECOMENDACIONES DE MANEJO

Actualmente no existe tratamiento curativo para el SJ, y no existen a conocimiento de los autores ensayos con nuevas terapias moleculares dirigidos a esta patología. Por este motivo cobra, si cabe, más importancia el manejo sintomático de las comorbilidades.

Una vez establecido el diagnóstico de SJ, debe establecerse un plan multidisciplinar individual de manejo, en función de los síntomas. En general, será necesario un seguimiento periódico e individualizado, por neurólogo, neumólogo, endocrinólogo y gastroenterólogo pediátricos, además de por oftalmólogo y médico rehabilitador. En caso de ser necesario, se deberá recurrir a otros especialistas.

Es fundamental la estimulación precoz y la derivación a programas de Atención Temprana para fomentar el neurodesarrollo, así como el manejo del resto de comorbilidades que puedan interferir. Se recomienda un seguimiento oftalmológico rutinario y el tratamiento de los defectos de la refracción asociados.

Dado el riesgo de insuficiencia respiratoria y apneas, se recomienda la realización de polisomnografía ante la sospecha de apneas. La función respiratoria debe ser evaluada en cada visita, y plantearse el uso de ventilación mecánica no invasiva en pacientes con alto índice de apneas. Deben manejarse aquellas comorbilidades que influyan en la mecánica respiratoria, favoreciendo el normopeso mediante hábitos saludables y el tratamiento de las deformidades torácicas que generen restricción ventilatoria.

A nivel endocrinológico y metabólico, es necesario un seguimiento estrecho con vigilancia de las curvas de ganancia ponderal y estatural, clínica de déficit hormonal y de la pre-

sencia de poliuria/oligurias desproporcionadas. Se instaurarán los tratamientos sustitutivos necesarios en cada caso. Además, dado el riesgo de enfermedad renal, se llevará a cabo un control al menos anual de la función renal. Debe educarse en el uso con precaución de antiinflamatorios no esteroideos<sup>(26)</sup>.

Se recomienda la monitorización de las cifras de plaquetas de forma periódica para detectar tendencias descendentes y la realización de ecografías abdominales de control cada 2-3 años buscando datos de aumento de la presión portal<sup>(34)</sup>, así como un control rutinario anual de enzimas hepáticas, excepto si hubiese alteraciones, que deberá individualizarse.

Es importante un buen seguimiento nutricional, valorando en caso de ser necesaria la colocación de una gastrostomía, así como garantizar el tránsito intestinal adecuado, evaluando en busca de un posible megacolon agangliónico ante estreñimiento refractario.

En aquellos casos en los que haya problemas del comportamiento o de la atención, deberá realizarse una derivación y seguimiento por personal de salud mental con experiencia.

## CONCLUSIONES

El SJ constituye una entidad infrecuente, pero infradiagnosticada. Es fundamental el conocimiento acerca de las manifestaciones clínicas y radiológicas de este síndrome para neurólogos pediátricos y radiólogos con experiencia en neurorradiología pediátrica para poder detectar todos los casos. La participación del radiólogo es fundamental para el diagnóstico y para ofrecer datos pronósticos, pues la afectación mesencefálica en imagen se correlaciona con la gravedad.

El diagnóstico genético es necesario para poder ofrecer consejo genético, así como para individualizar el seguimiento en función del fenotipo más frecuentemente asociado con el genotipo detectado, aunque esta relación es muy heterogénea, incluso en la misma familia.

Al tratarse de un trastorno que en la mayoría de las pacientes va a cursar con manifestaciones en múltiples aparatos y sistemas el manejo multidisciplinar de estos pacientes va a ser clave de cara a ofrecer la mejor atención sanitaria posible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol*. 2013; 12(9): 894-905.
2. Joubert syndrome: MedlinePlus Genetics [Internet]. MedlinePlus. [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/joubert-syndrome/>

3. Raynes HR, Shanske A, Goldberg S, Burde R, Rapin I. Joubert syndrome: Monozygotic twins with discordant phenotypes. *J Child Neurol.* 1999; 14(10): 649-54.
4. O'Neill MJF, McKusick VA. Joubert syndrome 1; JBTS1 [Internet]. OMIM.org. 2021 [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/213300>
5. Gana S, Serpieri V, Valente EM. Genotype-phenotype correlates in Joubert syndrome: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022; 190(1): 72-88
6. Joubert M, Eisenring JJ, Preston J, 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.
7. 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.
8. Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Transl Sci Rare Dis.* 2019; 4(1-2): 25-49.
9. Wallace SE, Bean LJ. Resources for Genetics Professionals — Genetic disorders associated with founder variants common in the Hutterite population [Internet]. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2020 [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556767/>
10. Ferland RJ, Eyaid W, Collura RV, Tully LD, Hill RS, Al-Nouri D, et al. Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in *AHI1* in Joubert syndrome. *Nat Genet.* 2004; 36(9): 1008-13.
11. Radha Rama Devi A, Naushad SM, Lingappa L. Clinical and molecular diagnosis of Joubert Syndrome and related disorders. *Pediatr Neurol.* 2020; 106: 43-9.
12. Phelps IG, Dempsey JC, Grout ME, Isabella CR, Tully HM, Doherty D, et al. Interpreting the clinical significance of combined variants in multiple recessive disease genes: Systematic investigation of Joubert Syndrome yields little support for oligogenicity. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2018; 20(2): 223-33.
13. Chaki M, Airik R, Ghosh AK, Giles RH, Chen R, Slaats GG, et al. Exome capture reveals *ZNF423* and *CEP164* mutations, linking renal ciliopathies to DNA damage response signaling. *Cell.* 2012; 150(3): 533-48.
14. Yachnis AT, Rorke LB. Neuropathology of Joubert syndrome. *J Child Neurol.* 1999; 14(10): 655-9.
15. 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.
16. Braddock SR, Henley KM, Maria BL. The face of Joubert syndrome: A study of dysmorphology and anthropometry. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A(24): 3235-42.
17. Gunny RS. Paediatric Neuroradiology. En: Adam A, Dixon AK, Gillard JH, Goh V, Grainger AJ, Jäger R, et al., editores. *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology* [Internet]. 7<sup>th</sup> ed. Polonia: Elsevier; 2021 [citado 3 de abril de 2022]. p. 1984-2045. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/book/3-s2.0-B9780702075247000768?scrollTo=%23hl0001214>
18. Poretti A, Dietrich Alber F, Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM, Boltshauser E. Normal cognitive functions in joubert syndrome. *Neuropediatrics.* 2009; 40(6): 287-90.
19. Bulgheroni S, D'Arrigo S, Signorini S, Briguglio M, Di Sabato ML, Casarano M, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral features in Joubert syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016; 170(12): 3115-24.
20. Hodgkins PR, Harris CM, Shawkat FS, Thompson DA, Chong K, Timms C, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol.* 2004; 46(10): 694-9.
21. Lamônica DAC, Ribeiro C da C, Richieri-Costa A, Giacheti CM. Language, behavior and neurodevelopment in Joubert syndrome: a case report. *CoDAS.* d2016; 28(6): 823-7.
22. Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome [Internet]. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2017 [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/>
23. Braddock BA, Farmer JE, Deidrick KM, Iverson JM, Maria BL. Oromotor and communication findings in joubert syndrome: further evidence of multisystem apraxia. *J Child Neurol.* 2006; 21(2): 160-3.
24. Farmer JE, Deidrick KM, Gitten JC, Fennell EB, Maria BL. Parenting stress and its relationship to the behavior of children with Joubert syndrome. *J Child Neurol.* 2006; 21(2): 163-7.
25. 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(8): 521-9.
26. Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Bulgheroni S, Chen ML, D'Arrigo S, Glass IA, et al. Healthcare recommendations for Joubert syndrome. *Am J Med Genet A.* 2020; 182(1): 229-49.
27. Poretti A, Christen HJ, Elton LE, Baumgartner M, Korenke GC, Sukhudyen B, et al. Horizontal head titubation in infants with Joubert syndrome: a new finding. *Dev Med Child Neurol.* 2014; 56(10): 1016-20.
28. Wolfe L, Lakadamyali H, Mutlu GM. Joubert syndrome associated with severe central sleep apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2010; 6(4): 384-8.
29. Dempsey JC, Phelps IG, Bachmann-Gagescu R, Glass IA, Tully HM, Doherty D. Mortality in Joubert syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017; 173(5): 1237-42.
30. Hannah WB, DeBrosse S, Kinghorn B, Strausbaugh S, Aitken ML, Rosenfeld M, et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 7(9): e911.
31. Stephen J, Vilboux T, Mian L, Kuptanon C, Sinclair CM, Yildirimli D, et al. Mutations in *KIAA0753* cause Joubert syndrome associated with growth hormone deficiency. *Hum Genet.* 2017; 136(4): 399-408.
32. Doherty D. Joubert syndrome: insights into brain development, cilium biology and complex disease. *Semin Pediatr Neurol.* 2009; 16(3): 143-54.

33. Doherty D, Parisi MA, Finn LS, Gunay-Aygun M, Al-Mateen M, Bates D, et al. Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A and RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis). *J Med Genet.* 2010; 47(1): 8-21.
34. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman Gershtein M, Piwnica-Worms K, Choyke P, et al. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterology.* 2013; 144(1): 112-121.e2.
35. Vilboux T, Doherty DA, Glass IA, Parisi MA, Phelps IG, Cullinane AR, et al. Molecular genetic findings and clinical correlations in 100 patients with Joubert syndrome and related disorders prospectively evaluated at a single center. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2017; 19(8): 875-82.
36. Strongin A, Heller T, Doherty D, Glass IA, Parisi MA, Bryant J, et al. Characteristics of liver disease in 100 individuals with Joubert syndrome prospectively evaluated at a single center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(3): 428-35.