

Data de Submissão: 17/05/2018

Data de Aprovação: 01/09/2018

RELATO DE CASO

Síndrome de Joubert - um relato de caso

Joubert syndrome - case report

Carolina Araújo Faber da Silva Machado¹, Ana Carolina Gaudard^{2,3}, Rodrigo David Pereira¹, Ana Lucia Hanke Kaiel Nassif¹

Palavras-chave:

Rim Displásico
Multicístico,
Hipotonia Muscular,
Manifestações Oculares,
Manifestações
Neurológicas,
Vérnis Cerebelar.

Resumo

A síndrome de Joubert é uma desordem autossômica recessiva caracterizada por hipoplasia de vérnis cerebelar, com pedúnculo cerebelar superior proeminente, o que leva ao “sinal do dente molar” em cortes axiais na ressonância magnética de crânio, sendo um critério mandatório para o diagnóstico da síndrome. Essa entidade mostra uma associação de alteração neurológica com envolvimento variável de múltiplos sistemas, como no ocular, renal e esquelético. Dentre as manifestações clínicas, há hipotonia muscular ainda no período neonatal ou na infância; ataxia de marcha e desequilíbrio também são achados frequentes; episódios de hiperpneia alternados com apneia, atrasos no desenvolvimento motor e de linguagem. Dentre os múltiplos sistemas acometidos, a doença renal é descrita em 25% a 30% dos indivíduos acometidos pela síndrome de Joubert e pode ser como displasia cística ou nefronofitose juvenil. Esse trabalho tem como objetivo descrever um caso clínico de síndrome de Joubert com manifestações clínicas, principalmente renais, em lactente de 1 ano e 4 meses, do gênero feminino, com rim displásico multicístico visualizado em ultrassonografia obstétrica morfológica. Após o nascimento, aos 3 meses de idade, hipotonia generalizada da menor, com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, além de alteração do campo visual e movimentos oculares incoordenados, sugeriram o diagnóstico. Ressonância magnética de crânio evidenciou proeminente espessamento dos pedúnculos cerebrais superiores (molar tooth sign) associado a alteração morfológica do quarto ventrículo (bat wing) e agenesia do vérnis cerebelar.

Keywords:

Multicystic
Dysplastic Kidney,
Muscle Hypotonia,
Eye Manifestations,
Neurologic
Manifestations,
Cerebellar Vermis.

Abstract

Joubert Syndrome is an autosomal recessive disorder characterized by cerebellar vermis hypoplasia with prominent superior cerebellar peduncle, which leads to the “molar tooth signal” in axial sections on the cranial magnetic resonance. It's a very important criterion for the diagnosis of the syndrome. This entity shows an association of neurological disorder with variable involvement of multiple systems, like ocular, renal and skeletal systems, for example. Among the clinical manifestations, there is muscular hypotonia still in the neonatal period or in infancy; gait ataxia and instability are also frequently found; episodes of hyperpnea alternated with apnea, delays in motor and language development. Among the multiple systems that are involved, renal disease is described on 25-30% of the individuals that are affected by Joubert syndrome; and it can be like juvenile cystic dysplasia and nephronophthisis. This work aims to describe a clinical case of Joubert syndrome with clinical manifestations, principally renal, on a 1 year and 4 months old female lactating with multicystic dysplastic kidney, visualized on morphological ultrasonography. After birth, at 3 months old, generalized hypotonia of the child, with delay of the neuropsychomotor development, alteration of the field of vision and uncoordinated ocular movements have suggested the diagnostic. In the magnetic resonance imaging of the skull, there was a prominent thickening of the molar tooth sign associated to the morphological disorder of the fourth ventricle (“bat wing”) and agenesis of the cerebellar vermis.

¹ Fundação Municipal Hospitalar de Macaé, Médico Residente em Pediatria - Macaé - Rio de Janeiro - Brasil.

² Prefeitura de Macaé, Pediatra-assistente - Macaé - Rio de Janeiro - Brasil.

³ Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa, Especialista em Preceptoria de Residência Médica - São Paulo - São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência:

Carolina Araújo Faber da Silva Machado.

Prefeitura Municipal de Macaé. AV. Presidente Sodrê, 534, Centro. CEP: 27913-080. Macaé. RJ, Brazil.

E-mail: carolinaafs@yahoo.com.br

Residência Pediátrica 2018;8(3):137-140.

DOI: 10.25060/residpediatr-2018.v8n3-07

INTRODUÇÃO

A síndrome de Joubert e desordens relacionadas (*Joubert syndrome and related disorders - JSRD*) é uma doença de origem genética autossômica recessiva, caracterizada por malformação de tronco cerebral, hipoplasia ou agenesia de vérmis cerebelar. Radiologicamente, o sinal do “dente molar” é observado em todos os pacientes com a síndrome. A apresentação clínica dessa desordem abrange ampla variabilidade fenotípica e acomete diversos sistemas, como neuromotor, ocular, renal e esquelético; neste último, com manifestações como polidactilia, lábio leporino e escoliose.

O trabalho a seguir tem como objetivo relatar um caso de JSRD, apresentando alterações renais, oculares e neuropsicomotoras que devem sinalizar para a suspeição da síndrome, além de demonstrar a importância do diagnóstico precoce precedido de um adequado rastreio e puericultura para devido manejo e seguimento da criança.

CASO CLÍNICO: RELATO

Lactente de 1 ano e 4 meses, do gênero feminino, deu entrada no pronto atendimento com queixa de febre há 5 dias (picos febris de 38,4 °C) associada a urina com odor desagradável. Ao exame físico, a paciente apresentava-se com queda do estado geral, eupneica, eucárdica, com o exame neurológico caracterizado anormal por hipotonia e movimentos oculares anormais. Mãe negava história prévia de infecção do trato urinário.

Os exames laboratoriais iniciais revelaram uma leucocitose com neutrofilia, sendo 26.730 leucócitos com 5% bastões e 65% segmentados; e proteína C reativa de 28,1. O exame de elementos e sedimentos anormais da urina revelou proteinúria (+++), hematúria (+++), presença de leucócitos e nitrito negativo, com piócitos incontáveis e flora bacteriana aumentada. A urinocultura foi negativa, porém colhida após início do esquema antibiótico. Foi iniciada antibioticoterapia para infecção do trato urinário febril com ceftriaxona (100 mg/kg/dia) e mantida por 7 dias. Durante a internação hospitalar, foi solicitada ultrassonografia do aparelho urinário que revelou rim direito de aspecto ecográfico normal e rim esquerdo com vários cistos de paredes lisas, não sendo visualizado córtex renal (Figura 1). Mãe relatou que a filha estava sendo acompanhada no ambulatório de nefrologia pediátrica e de neurologia pediátrica. Foram solicitados exames pré e pós-natais para registro.

Segunda filha de pais não consanguíneos, nascida de parto cesárea com 40 semanas e 1 dia de idade gestacional, peso ao nascer de 3.875 g, considerada grande para a idade gestacional, 51 cm de comprimento e 36 cm de perímetro cefálico. Apresentou Apgar de 8 e 9, no 1º e 5º minutos de vida, respectivamente, sem intercorrências ao nascimento. Em ultrassonografia obstétrica realizada com 31 semanas e 3 dias de gestação, foi evidenciado rim fetal esquerdo com aumento de volume sem diferencial corticomedular, em que se observou múltiplas imagens anecoicas que não se comunicavam entre

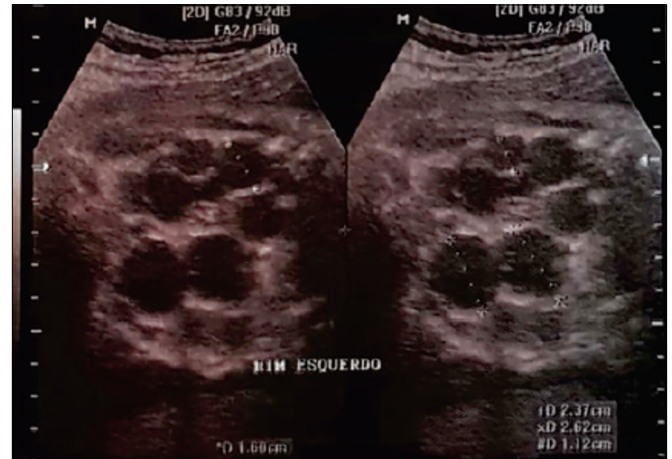


Figura 1. USG morfológica mostrando rim fetal esquerdo displásico multicístico.

si, medindo entre 9 e 14 mm (sugestivo de rim displásico multicístico). Realizado acompanhamento ecográfico renal, com ultrassonografia obstétrica até 40 semanas. Após alta da maternidade, a lactente foi encaminhada para acompanhamento ambulatorial de nefrologia pediátrica, quando foi solicitada cintilografia renal com Tc-DTPA e DMSA, cuja conclusão foi: rim direito normofuncionante e exclusão funcional de rim esquerdo. Prescrito uso contínuo de sulfametoxazol+trimetoprima como profilaxia para infecção do trato urinário.

Aos 3 meses de vida, a mãe percebeu que sua filha mantinha olhar para cima e flacidez muscular, não sustentando a cabeça. Procurou atendimento pediátrico que confirmou, no exame físico, alteração ocular sugestiva de redução no campo visual, hipotonia generalizada, sem sustentação de tronco, caracterizando atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Foi encaminhada para neuropediatria que solicitou ultrassonografia transfontanela, sem alterações.

Com 1 ano e 3 dias de vida, mantinha atraso do desenvolvimento neuropsicomotor: sentava apenas com apoio, apresentava movimentos incoordenados e hipotonia de membros, sem desenvolvimento da fala, além de mantida alteração visual. Pela neuropediatria, foi requerido um exame de ressonância magnética de crânio que evidenciou proeminente espessamento dos pedúnculos cerebrais superiores (*molar tooth sign*) associado a alteração morfológica do quarto ventrículo (*bat wing*) e agenesia do vérmis cerebelar (Figura 2). Foi encaminhada para o serviço de genética para estudo genético e confirmar possível diagnóstico de síndrome de Joubert.

Aos 14 meses de vida, realizado eletroencefalograma que concluiu normalidade para a faixa etária; e ecocardiograma que também não apresentou alteração cardíaca, sendo programado novo exame aos 3 a 4 anos.

Esse trabalho está isento de avaliação do comitê de ética, por se tratar de um caso isolado e com termo de consentimento livre e esclarecido assinado pela mãe, responsável pela menor acima citada.

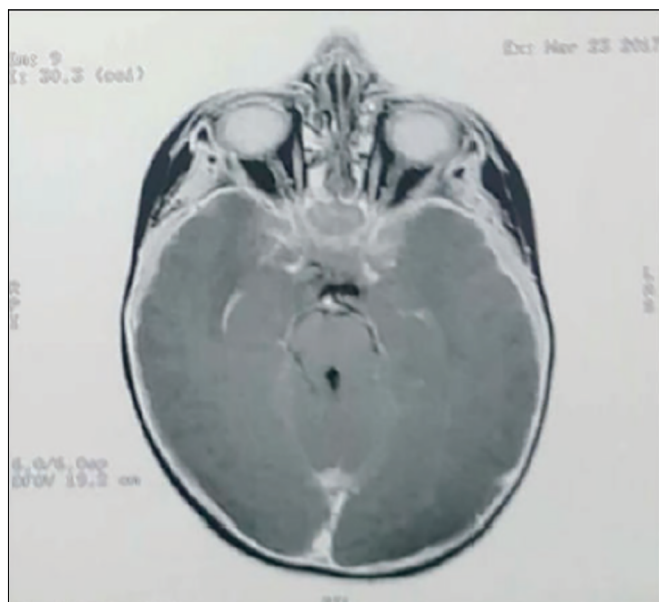


Figura 2. Ressonância magnética de crânio revelando espessamento dos pedúnculos cerebrais posteriores (“sinal do dente molar”).

COMENTÁRIOS

A JSRD é uma desordem autossômica recessiva caracterizada por hipoplasia de vérmis cerebelar, com pedúnculo cerebelar superior proeminente, o que leva ao “sinal do dente molar” em cortes axiais na ressonância magnética de crânio, e que cursa clinicamente com presença de hipotonia, retardo de desenvolvimento neuropsicomotor, movimentos anormais oculares e ritmo respiratório irregular com hiperpneia/apneia, que podem ser percebidos desde o período neonatal. O “sinal do dente molar” em imagem neurológica é um critério mandatório para o diagnóstico de JSRD^{1,2}.

Síndrome de Joubert é a uma entidade de doenças heterogêneas do ponto de vista clínico e genético, havendo uma associação de alteração neurológica com envolvimento variável de múltiplos sistemas, como no ocular, renal e esquelético. Mutações em pelo menos sete genes diferentes podem estar associadas aos diferentes tipos da síndrome, resultando em uma variabilidade fenotípica. De acordo com estudos, pelo menos sete mutações são conhecidas, como AHI1 em 6q23, NPHP1 em 2q13, CEP290 (NPHP6) em 12q21.32, TMEM67 em 8q21, RPGRIP1L em 16q12.2, e em dois outros genes: 9q34 e 11p12-q13³⁻⁵. Sabe-se que alguns desses genes são conhecidos por desempenhar papéis fundamentais no desenvolvimento e funcionamento de vários tipos de células, incluindo fotorreceptores da retina, neurônios, túbulos renais e ductos biliares⁵.

As desordens consideradas variantes associam-se a variações no quadro clínico clássico, tais como: outras anormalidades do sistema nervoso central, como encefalocele e outras anormalidades de fossa posterior; síndrome de Meckel; defeitos no esqueleto, sendo prevalente a polidactilia e, mais raras, alterações orofaciais; e como complicação, a escoliose. Coloboma ocular e distrofia retiniana também são relatadas,

e doença renal incluindo displasia cística e nefronoftise⁶.

Precocemente, é observada em quase todos os portadores da síndrome a hipotonia, ainda no período neonatal ou na infância; ataxia de marcha e desequilíbrio também são achados frequentes. Dessa forma, pacientes que se apresentem com tais alterações devem ser submetidos a um estudo de imagem com ressonância magnética de crânio, considerando essa possibilidade diagnóstica. Dentre as anormalidades respiratórias, pode-se encontrar na JSRD episódios de hiperpneia alternados ou não com apneia, que normalmente desaparecem aos 6 meses de vida. Uma forma respiratória grave caracteriza-se por períodos de apneia prolongados, indicando necessidade de tratamento intensivo e suporte ventilatório^{7,8}.

O desenvolvimento neuropsicomotor pode revelar-se comprometido, com atrasos no desenvolvimento motor e de linguagem, principalmente, mas não mandatório para o diagnóstico da síndrome. Há relatos de irmãos diagnosticados com síndrome de Joubert com atraso no desenvolvimento motor e intelectual em diferentes graus. Dessa forma, pode-se ter pacientes com intelecto normal⁸.

A retina é um dos órgãos mais envolvidos na JSRD, principalmente na forma de distrofia retiniana, devido à degeneração progressiva das células fotorreceptoras. Dentre as anormalidades oculares, estão presentes a movimentação irregular dos olhos, incluindo o nistagmo horizontal, vertical ou pendular, o estrabismo, apraxia do oculomotor, ptose palpebral ou, em casos mais severos, o comprometimento da acuidade visual, podendo chegar à cegueira – amaurose congênita de Leber⁶.

A doença renal é descrita em 25% a 30% dos indivíduos acometidos pela síndrome de Joubert e pode ser dividida em dois subtipos: displasia cística e nefronoftise juvenil. A displasia cística é caracterizada pela presença de múltiplos cistos de dimensões variáveis, visualizados em ultrassom de rins e vias urinárias e podem estar presentes desde o nascimento. O achado de displasia cística é característico da variante JSRD conhecida como síndrome de Dekaban- Arima^{3,7}.

A nefronoftise juvenil é caracterizada por distúrbio estrutural tubulointersticial, com microcistos em túbulos renais, causando defeitos na concentração urinária. Manifesta-se com polidipsia, poliúria, anemia e déficit de crescimento, podendo evoluir para insuficiência renal, normalmente na segunda década de vida, requerendo diálise ou transplante renal. Na evolução da doença é possível observar diminuição das dimensões renais, bem como presença de cicatrizes em parênquima renal, por meio de exame de ultrassonografia^{3,4}.

Essa paciente apresentou achados característicos da síndrome de Joubert, que compreendem o sinal do dente molar em imagem de crânio, retardo no desenvolvimento neurológico, além das malformações renais, caracterizando a síndrome de Dekaban-Arima, e alterações oculares sugestivas de redução no campo visual e estrabismo.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, considerando a heterogeneidade e caráter multissistêmico da JSRD, alterações neuropsicomotoras, algumas notáveis desde o nascimento, associadas a alterações oculares e esqueléticas, além de achados ecográficos de alterações renais, devem apontar para tal hipótese diagnóstica. Ressonância magnética de crânio deve ser solicitada, evidenciando aplasia do vérmis cerebelar, com “sinal do dente molar” que caracteriza a síndrome. Alguns pacientes podem evoluir para doença renal terminal, indicando-se, assim, apurada investigação das malformações renais e avaliação da função renal sempre que houver suspeita da síndrome, para manejo adequado e melhor prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Leão EKE, et al. Article Joubert syndrome: large clinical variability and a unique neuroimaging aspect. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010; 68(2).
2. Akhondian J, Ashrafzadeh F, Beiraghi TM, Moazen N, Mohammadpoor T, Karimi R. Joubert syndrome in three children in a family: a case series. *Iran J Child Neurol*. 2013 winter; 7(1):39-42.
3. Weiss AP, Andrade MC, Carvalhaes JTA. Manifestações renais na síndrome de Joubert. *Rev Paul Pediatr*. 2009; 27(2):220-4.
4. Ben-Salem S, et al. Review article: mutation spectrum of Joubert syndrome and related disorders among arabs. *Hum Gen Var*. 2014; 14020.
5. Brancati F, et al. MKS3/TMEM67 mutations are a major cause of COACH syndrome, a Joubert syndrome related disorder with liver involvement. *Hum Mutat*. 2009 fev; 30(2):E432-E42. doi:10.1002/humu.20924.
6. Parisi MA, Doherty D, Chance PF, Glass IA. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *Eur J Hum Gen*. 2007; 15:511-21.
7. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the “molar tooth”. *Lancet Neurol*. Author manuscript; available in PMC 2014 September 01.
8. Lamônica DAC, et al. Linguagem, comportamento e neurodesenvolvimento na síndrome de Joubert: relato de caso. *CoDAS*. 2016; 28(6):823-7.