

## Olgu Sunumu



# Joubert Sendromunun Nöroradyolojik Açıdan Değerlendirilmesi: Olgu Sunumu

Hanefi YILDIRIM<sup>a,1</sup>, Ayşe MURAT<sup>1</sup>, Mustafa AYDIN<sup>2</sup>, Derya BENZER<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

### ÖZET

Joubert sendromu anormal solunum düzeni ve göz hareketleri, hipotoni, ataksi, serebellum ve beyin sapının nöropatolojik anomalileri ile birlikte gelişimsel geriliğin olduğu, nadir görülen otozomal resesif bir sendromdur. Pitozis ve hipotonisite yakınması ile başvuran bir Joubert sendromu olgusu sunulmaktadır, literatür bilgileri ışığında, sendromun klinik heterojenitesi ve radyolojik bulgularını sunmayı amaçladık. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Joubert sendromu, BT, MRG

### ABSTRACT

#### Neuroradiologic Evaluation of Joubert's Syndrome: Case Report

Joubert syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by abnormal respiratory pattern and eye movements, hypotonia, ataxia, developmental retardation with neuropathologic abnormalities of cerebellum and brainstem. We aimed to point out the clinical heterogeneity and radiologic findings of JS. We presented a case of Joubert syndrome associated with ptosis and hypotonia. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Key words:** Joubert syndrome, CT, MRI

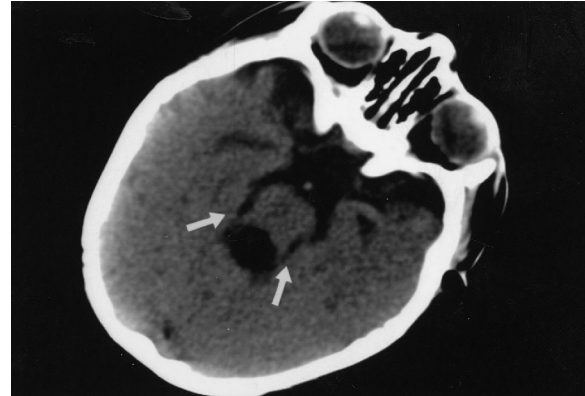
**J**oubert Sendromu (JS), anormal solunum düzeni ve göz hareketleri, hipotoni, ataksi, serebellum ve beyin sapının nöropatolojik anomalileri ile birlikte gelişimsel geriliğin olduğu, nadir görülen otozomal resesif bir sendromdur. JS; klinik, radyolojik ve genetik olarak heterojenite gösteren bir bozukluktur (1). Bu çalışmada, pitozis ve hipotonisite yakınması ile başvuran bir JS olgusu sunulmaktadır, literatür bilgileri ışığında, sendromun klinik heterojenitesi ve radyolojik bulgularını sunmayı amaçladık.

### OLGU

Beş aylık erkek hasta başını dik tutamama ve başının büyük olması şikayetleri ile hastanemiz çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğine getirildi. Anne ve baba arasında ikinci dereceden akrabalık olup, ailenin ilk çocuğu idi. Nörolojik muayenesinde; hipotonisite, sol göz kapağında pitozis, objeleri takip edememe ve başını dik tutamama gibi mental motor bulguları tespit edildi. Pupilleri eşit olup, ışığa yanıt veriyordu. Anormal göz hareketleri ve periyodik hiperventilasyon sadece çocuk uyanırken gözlemlendi. Baş çevresi 45 cm ve 97. persentilin üzerinde olduğu tespit edildi. Diğer sistemik muayene bulguları normal idi.

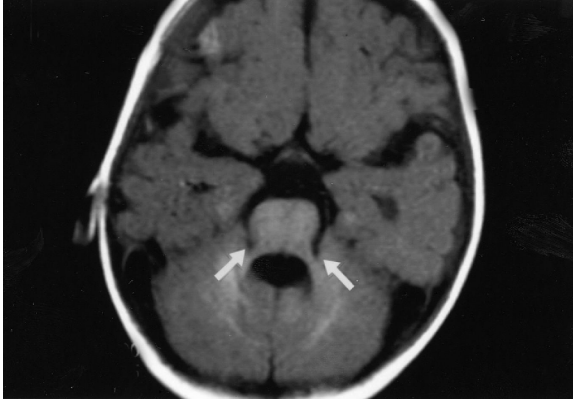
Kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde; serebellar vermis hipoplazisi, üçgen şeklinde 4. ventrikül görünümü ve 4. ventrikülün üst kısmında yarasa kanadı ve serebellar vermisde kleft saptandı. Mezensefalonun ön-arka çapı küçük olup, superior serebellar pedünküllerde kısmi molar diş görünümü tespit edildi (Şekil 1).

Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde; serebellar vermis hipoplazisi, 4. ventrikülde yarasa kanadı görünümü ve serebellar vermis klefti saptandı. T1 ağırlıklı sagittal kesitlerde, orta beyin ile serebellum arasında horizontal uzanan superior serebellar pedünküller belirgin olup, T2 ağırlıklı aksiyal kesitte, mezensefalik bileşkenin uzaması, incilmesi ve molar diş görünümü mevcuttu (Şekil 2 A,B,C).

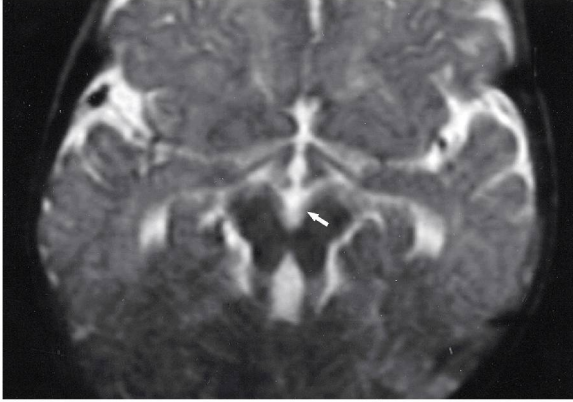


**Şekil 1.** Aksiyal BT'de ponto-mezensefalik bileşke ve kısmi molar diş görünümü izlenmektedir (oklar).

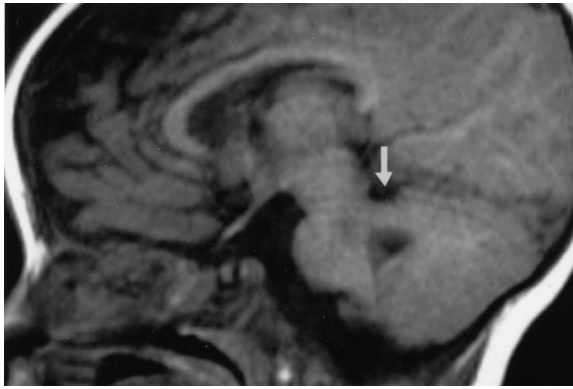
<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Hanefi Yıldırım, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ  
Tel: 0424 2333555 Faks: 0424 2376773 e-mail: hanefiyildirim@firat.edu.tr



**Şekil 2a.** T1 ağırlıklı aksiyal kesitte superior serebellar pedünküllerde kısmi molar diş görünümü ve vermisde hafif klef (oklar), T2 ağırlıklı aksiyal kesitte görünümü (ok).



**Şekil 2b.** T1 ağırlıklı aksiyal kesitte mezensefalon ön-arka çapında uzama, incelmeye ve molar diş görünümü (ok), T1 ağırlıklı sagittal kesitte görünümü (ok).



**Şekil 2c.** T1 ağırlıklı aksiyal kesitte orta beyin ile serebellum arasında horizontal uzanan superior serebellar pedünkül görünümü (ok).

## TARTIŞMA

Joubert sendromu, kötü prognoz ile birlikte nadir görülen ve muhtemelen olduğundan daha az oranda tanı alan bir sendromdur. İlk olarak 1969'da Marie Joubert ve ark. (2) 4 kardeş ve 1 sporadik olguda; epizodik hiperpne, anormal göz hareketleri, serebellar vermis agenezisi ile birlikte ataksi ve mental retardasyon bulgularını içeren bu sendromu

tanımladılar. Bu olguların %50'sinde retinal kolobom ve retinal distrofi, %30'un üzerinde dilde protrüzyon ve %15'den fazla polidaktili görüldüğü ve ayrıca retinal displastik özellikleri olan hastaların %30'unda multistik böbrek hastalığının eşlik ettiği belirtilmektedir (3).

JS'nun kalıtım olarak otozomal resesif olduğu düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalarda kromozom 9q'da haritalanan bir lokus varlığı ile birlikte, bu hastalığın genetik olarak heterojenöz bir bozukluk olduğu sonucuna varıldığı bildirilmiştir (4,5). Etiyolojide, serebellum gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülen birkaç aday gen üzerinde durulmuşsa da, hastalığın biyokimyasal ve moleküler temeli halen tam olarak bilinmemektedir (1,3).

JS'unda beyin sapının orta hat yapıları, hem yapısal ve hemde fonksiyonel defektlere sahiptirler (6). Nöropatolojik çalışmalar serebellar vermis agenezisini, birçok beyin sapı nükleuslarının hipoplazisi veya fragmentasyonunu ve ponto-mezensefalik bileşkedeki yapıların displastik olduğunu göstermiştir. Beyin sapı malformasyonları fizyopatolojik açıdan okülomotor apraksi ve hiperpneyi açıklayabilir (7).

Bazıları olgumuzda da mevcut olan JS'undaki görüntüleme bulguları: a-ponto-mezensefalik bileşkenin uzaması ve incelmeye, ve derin interpedünküler fossa olarak görülen isthmusun disgenезisi (pons ve inferior kollikuluslar arasında beyin sapının bir bölümü); b- superior serebellar pedünküllerin kalınlaşması; c- yetersiz lobulasyon ve büyümüş 4. ventrikül ile karakterize vermis hipoplazisi; d- aksiyal veya koronal MRG kesitlerinde görülen, sagittal bir vermik ayrıklığı oluşturan vermis kısımlarının yetersiz füzyonu şeklinde sıranabilir. İlk 3 özelliğin kombinasyonu, aksiyal MRG görüntülerinde, karakteristik "molar diş bulgusu" olarak tanımlanmaktadır (8,-10). Serebellar hemisferler genellikle normaldir. Her ne kadar olguların % 6 ile % 20'sinde atrofiye bağlı lateral ventriküllerde orta düzeyde bir büyüme ve % 6 ile % 10'nunda korpus kallozum disgenезisi tanımlanmışsa da bu olgularda beyin etkilenmemiştir (11).

Serebellar vermisin kısmi veya tam yokluğu izole bir anomali veya Dandy-Walker sendromu, Down sendromu veya JS'nun bir parçası olarak tanımlanmıştır. Dandy-Walker sendromlu hastalarda, posterior fossanın genişlemesine yol açan bir posterior fossa kisti mevcuttur. Down sendromu klinik olarak veya karyotipleme ile teşhis edilebilir. Serebellar vermis yokluğu normal serebellar hemisferlerin arasında bir orta hat yarığı meydana getirir. Serebellar pedünkül hipoplazilerinin kombinasyonu "molar diş bulgusu" ile sonuçlanır. Vermisin ciddi hipoplazisi, JS'na özgü olan 4. ventriküle yarası kanadı görünümü verir (12,13).

Dandy-Walker malformasyonunda görülen vermiyan bulguların tersine, JS'lu hastalar değişik derecelerde vermiyan displazi gösterirler. Posterior fossa anomalileri Dandy-Walker varyantı ve JS'unda bir çok benzerliklere sahiptir. Her iki durumda da serebellar hemisferler ve 4. ventrikül normal boyutlarda olabilir. Her iki bozuklukta da inferior ve posterior vermiyan displazi yaygın olarak görülür ve sisterna magna ile 4. ventrikül arasında bağlantı vardır. JS'na yönelik aile öyküsü bilinmediği zaman prenatal olarak Dandy-Walker varyant'dan ayırıcı tanı zor olabilir, o zaman teşhis yenidoğan dönemindeki klinik bulgulara dayanmaktadır (14).

JS'undan şüphelenilen çocukların değerlendirilmesinde; kraniyal MRG, retinal muayene, renal ultrasonografi (US), elektroretinogram ve karyotipleme yapılmalıdır (15,16). Mental retardasyon ile birlikte diğer tipik klinik özelliklerini

bulunmaması durumunda, BT ve MRG'de görülen vermiş hipoplazisi JS tanısı lehine değerlendirilmemelidir (17).

Bu sendromun erken teşhisi, prognoz ve genetik danışmanlık açısından önemlidir. JS tanısı için biyokimyasal ve genetik bir belirleyici olmadığından dolayı, tanıda klinik ve radyolojik bulgulardan yararlanılır (8). Hastalar gelişebilecek potansiyel komplikasyonlar açısından takip edilmelidirler. Bir hastaya JS tanısı konulduktan sonra, sonraki gebeliklerin US ile takibi yapılmalıdır (12). Retinal displazinin erken tanısı sıklıkla güçtür. Bu nedenle, düzenli göz taraması yapılmalıdır. Retinal anomalileri olan hastalarda kistik renal hastalığı saptamak için böbrek US yapılmalı ve renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir (3). JS'lu hastalar anestezik ajanların respiratuar depresan etkilerine karşı oldukça duyarlıdır. Bu yüzden bu ajanlardan kaçınılmalı ve yakın perioperatif respiratuar monitorizasyon gereklidir (18).

Hipotoni ve ciddi gelişimsel gerilik nedeniyle bu hastalığın prognozu genellikle kötüdür (19). JS'lu 19 çocuğun izlendiği bir çalışmada, üç çocuğun 3 yaşından önce öldüğü ve geriye kalanların ise nöromotor gelişimsel gerilik ve değişik düzeylerde azalmış kognitif gelişim gösterdikleri tespit edilmiştir (20).

JS'nun klinik, radyolojik, patolojik ve genetik olarak heterojenite göstermesi tanı yönünden şaşırtıcı olabilir. Olgumuzun ilk başvuru yakınmaları arasında olan pitozisin, JS ile birlikteliği klinik heterojeniteye ayrı bir örnektir. Geniş spektrumlu heterojenik bulgularından dolayı, gerçekte var olduğundan daha az oranda JS'u tanısı konulmaktadır. Bu nedenle klinik olarak JS düşünülen hastaların radyolojik bulguları dikkatle değerlendirilmelidir. JS'lu olgularının erken tanısının genetik danışmanlık ve olası tedavi ve/veya rehabilitasyona katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- 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: 190-196.
- Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia and retardation. *Neurology* 1969; 19: 813-825.
- Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome : a review. *Am J Med Genet* 1992; 43:726-731.
- Chance PF, Cavalier L, Satran D, et al. Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol* 1999; 14:660-666.
- Saar K, Al-Gazali L, Sztriha I, et al. Homozygosity mapping in families with Joubert syndrome identifies a locus on chromosome 9q34.3 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1666-1667.
- Saito Y, Ito M, Ozawa Y, et al. Changes of neurotransmitters in the brainstem of patients with respiratory-pattern disorders during childhood. *Neuropediatrics* 1999; 30:133-140.
- Yachnis AT, Rorke LB. Neuropathology of Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14:655-659.
- Barreirinho MS, Teixeira J, Moreira NC, et al. Joubert's syndrome: report of 12 cases. *Rev Neurol* 2001; 32: 812-817.
- Bruck I, Antoniuk SA, Carvalho Neto AD, Spessatto A. Cerebellar vermis hypoplasia - non progressive congenital ataxia: clinical and radiological findings in a pair of siblings. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 897-900.
- Quisling RG, Barkovich AJ, Maria BL. Magnetic resonance imaging features and classification of central nervous system malformations in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 628-635.
- Kendall B, Kingsley D, Lambert SR, Taylor D, Finn P. Joubert syndrome: a clinico-radiological study. *Neuroradiology* 1990; 31: 502-506.
- Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging* 2nd ed. New York, NY: Raven, 1995; 249-257.
- Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, et al. "Joubert syndrome" revisited : key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997; 12: 423-430.
- Ni Scanail S, Crowley P, Hogan M, Stuart B. Abnormal prenatal sonographic findings in the posterior cranial fossa: a case of Joubert's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 71-74.
- Brett EM. Ataxia. In: Brett Edward M. *Paediatric Neurology*. Third ed. Churchill Livingstone. New York 1997. pages:272-273.
- Spinella GM. Research directions. Follow up of the Joubert syndrome workshop, October 21, 1998. *J Child Neurol*, 1999; 14:667-672.
- Solomon R, Jana AK, Singh S, Biswas A. Joubert syndrome. *Indian Pediatrics* 2001; 38: 1045-1049.
- Habre W, Sims C, D'Souza M. Anaesthetic management of children with Joubert syndrome. *Paediatric Anaesth* 1997; 7: 251-253.
- Lloret Sempere T, Sariano Serrano M. Joubert syndrome. Study of a new case and review of the literature. *An Esp Pediatr* 1982; 17: 310-316.
- Steinlin M, Schmid M, Landau K, Boltshauser E. Follow-up in children with Joubert's syndrome. *Neuropediatrics* 1997; 28: 204-211.

*Kabul Tarihi: 30.06.2005*