

Caso Neurológico

Dulce Oliveira¹, Isabel Andrade¹, Isabel Fineza², Jorge M. Saraiva³, Nuno Andrade¹, Nuno Canto Moreira⁴

Criança do sexo masculino, pais consanguíneos, primos direitos (proporção de genes partilhados de 1/8); terceira gravidez (dois abortos espontâneos prévios), sem intercorrências. Cesariana às 40 semanas por sofrimento fetal agudo, índice APGAR 8/10. Internado no período neonatal por pneumonia congénita.

Antecedentes familiares irrelevantes.

Aos 13 meses é referenciado à consulta de neuropediatria, por apresentar atraso do desenvolvimento – “ainda não se senta”. Ao exame objectivo, aos 13 meses, de salientar: peso e perímetro craniano no percentil 50 e estatura no percentil cinco; sem dismor-

fismos; estrabismo convergente à esquerda e apraxia do olhar; hipotonia marcada, principalmente proximal, não controlava a cabeça, não se sentava; reflexos osteotendinosos presentes; não pegava em objectos nem se interessava pelo que o rodeava; galreava pouco, não imitava sons, nem dizia nenhuma palavra, não compreendia ordens simples e apresentava hipersensibilidade ao som. Era uma criança pouco sociável, com choro fácil, tornando o exame objectivo e avaliação do desenvolvimento difíceis, mas foi possível concluir que apresentava atraso marcado do desenvolvimento psicomotor.

Realizou exames complementares de diagnóstico de que se salienta:

doseamento de creatina fosfo cinase (CPK) normal; RMN com agenesia do vermis cerebeloso inferior e pedúnculos cerebelosos superiores com aspecto rectilinizado e hipertrofiado, criando o aspecto de dente molar do mesencéfalo (Fig.1).

Em resumo: criança do sexo masculino, 13 meses, filho de pais consanguíneos, com atraso do desenvolvimento psicomotor, hipotonia, estrabismo, apraxia do olhar e imagem de “dente molar” na RMN.

Qual o seu diagnóstico?

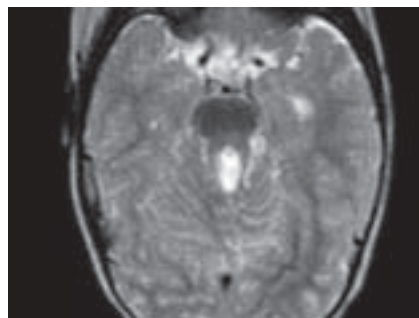


Figura 1 - Ressonância Magnética Nuclear crânio encefálica (RMN CE), plano axial; "Dente molar" do mesencéfalo.

¹ Serviço de Pediatria do Hospital de São Teotónio de Viseu

² Serviço de Neuropediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra

³ Serviço de Genética Médica do Hospital Pediátrico de Coimbra

⁴ Unidade de Neurorradiologia do Hospital de São Teotónio de Viseu

Com este quadro clínico e com estas alterações radiológicas estavam reunidos os critérios diagnósticos de síndrome de Joubert. Para melhor estudo da situação, nomeadamente a pesquisa de outras manifestações clínicas associadas, fez ecografia abdominal e renal que não revelou quistos renais nem alterações hepáticas, foi observado por oftalmologista que excluiu distrofia da retina, fez eletroencefalograma que não mostrou alterações, foi observado por genética e fez cariótipo - 46XY.

Após a primeira consulta iniciou estimulação do desenvolvimento com algum resultado positivo. Actualmente com três anos, mantém atraso do desenvolvimento psicomotor: apresenta marcha atáxica só com apoio, já se interessa mais pelo meio, desfolha um livro com a mão direita, brinca com legos, separa objectos pelas cores, mantém contacto social pobre com choro fácil; já imita sons e diz pai e mãe.

O síndrome de Joubert foi pela primeira vez descrito em 1969 por Joubert e colaboradores. É uma condição rara (tem prevalência estimada de 1:100000 a 1:150000), de hereditariedade autos-

sómica recessiva com risco de recorrência de 25%, sendo os genes causais ainda desconhecidos. Estudos genéticos identificaram até ao momento três cromossomas com possível ligação à síndrome de Joubert: 9, 11 e 6. No entanto, não foi possível demonstrar ligação aos locus em causa em algumas famílias com Síndrome de Joubert sugerindo uma maior heterogeneidade genética.^{2,3,9}

Designa-se por síndrome cérebro-oculo-renal (CORS) um grupo clínica e geneticamente heterogéneo de síndromes autossómicas recessivas onde se inclui o síndrome de Joubert.^{2,3,4}

Uma vez que as alterações clínicas e imagiológicas do síndrome de Joubert não são específicas é importante fazer o diagnóstico diferencial com outros síndromes, nomeadamente: Arima, Sénior-Loken, COACH (hipoplasia vermiana cerebelar, oligofrenia, ataxia congénita, coloboma, fibrose hepática), Dandy Walker, amaurose congénita de Leber, oro-facio-digital tipo II e VI.^{4,5}

O diagnóstico de síndrome de Joubert é clínico e radiológico. As manifestações isoladas são inespecíficas, por isso é importante valorizar a associação

de manifestações. O quadro I faz referência às possíveis manifestações deste síndrome.²

Os sinais cardinais para o diagnóstico são: atraso do desenvolvimento psicomotor com posterior desenvolvimento de ataxia, hipotonia, padrão respiratório anómalo (taquipneia e/ou apneia) e/ou movimentos oculares anormais (tipicamente apraxia). Outras anomalias descritas são: alterações renais, colobomas oculares, polidactilia, fibrose hepática e alterações endócrinas.^{1,2,4}

O síndrome de Joubert pode apresentar várias alterações a nível do sistema nervoso central. A alteração típica na RMN axial é a imagem de "dente molar" que tem grande valor de confirmação diagnóstica e é devida à associação de: fossa interpeduncular posterior mais profunda que o normal, pedúnculos cerebelosos superiores espessos e proeminentes e displasia ou hipoplasia vermiana inferior (Fig. 1).^{1,2,7}

O estudo a efectuar em crianças com suspeita de síndrome de Joubert, deve incluir, além da RMN, avaliação por neurologia, genética, oftalmologia, cariótipo com bandas de alta resolução, eco-

Quadro I
 Manifestações do síndrome de Joubert²

Comuns	
Tonus muscular	Hipotonia está presente em todos os pacientes. Pode ser importante nos períodos neonatal e lactente.
Equilíbrio	75% das crianças aprendem a sentar-se e 50% aprendem a caminhar. Necessitam de ajuda para se colocarem na posição de pé. Na posição de pé fazem eversão do calcâneo. Marcha instável.
Desenvolvimento	Todas as crianças apresentam atraso do desenvolvimento. São afectadas várias áreas de modo variável. A maioria das crianças são simpáticas, afáveis e socialmente bem integradas.
Neuroradiologia	Todas as crianças apresentam agenesia parcial ou total do vérmis cerebeloso. Na RMN no plano axial a imagem de "dente molar" é a alteração mais típica.
Alterações associadas	
Face	Algumas crianças apresentam fácies peculiar: Sobrancelhas altas e arredondadas, base do nariz alargada, epicantos medianos, narinas anteriorizadas, face triangular, boca aberta com protusão da língua, orelhas de conformação grosseira e implantação baixa.
Respiração	Hiperpnéia e / ou apneia episódicas estão presentes em 50% a 75%. Estas alterações são mais evidentes no período neonatal e lactente.
Olhos / oculomotor	Displasia da retina, colobomas, nistagmo, estrabismo, ptose, apraxia.
Renal	Microquistos, inflamação ou fibrose intersticial.
Incomuns	Polidactilia, macrocefalia, microcefalia, refluxo gastro esofágico, tumores dos tecidos moles da língua, epilepsia, cardiopatias congénitas, atresia duodenal, atresia das choanas, alterações hepáticas, pectus excavatum, doença de hirschsprung, paralisia das cordas vocais, meningocelo occipital.

grafia abdominal e reno-pélvica, função hepática e renal.^{3,9}

No acompanhamento destes doentes é importante a observação periódica. Esta avaliação deve ser essencialmente do ponto de vista neurológico, desenvolvimento psicomotor, renal, oftalmológico, endócrino, hepático, função oromotora, presença de apneia do sono, crescimento e maturação sexual.^{1,2}

O atraso do desenvolvimento atinge todas as áreas embora com gravidade variável. Cerca de 73% sentam-se aos 19 meses, 50% caminham aos quatro anos, 35% controlam os esfíncteres urinário e anal aos cinco anos, 24% vestem-se sozinhos aos sete anos, 61% dizem a primeira palavra aos dois anos e 75% são capazes de construir frases aos 3,5 anos.²

O acompanhamento destas crianças é importante não só para avaliar todas as manifestações clínicas associadas ao síndrome de Joubert, mas principalmente para estimular o desenvolvimento, fazendo com que estas crianças aproveitem ao máximo as capacidades que têm e possam ser felizes, apesar das suas limitações.⁸

Para o diagnóstico pré-natal não existem actualmente testes definitivos, mas os melhores indicadores são a ecografia e RMN fetal. No futuro os testes baseados no DNA darão melhores resultados.⁹

Nascer e Crescer 2004; 13 (4): 364-366

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Jorge M. Saraiva, Michael Baraitser. Joubert syndrome - A review. *Am J Med Genet.* 1992, 43: 726 -731.
- 2 - Bernard L. Maria, Eugen Boltshauser, Scott C. Palmer BA; Thang. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol.* Sept 1999; vol 14, nº 9; 583-591.
- 3 - Lesley C. Keeler, Sarah E. Marsh, Esther P. Leeflang, Christopher G. Woods, László Sztriha, Lihadh Al-Gazali, et al; Linkage analysis in families with Joubert syndrome plus oculo-renal involvement identifies the CORS2 locus on chromosome 11p12-q13.3. *Am. J. Hum. Genet.* 73:656 - 662, 2003.
- 4 - Phillip F. Chance, Laurent Cavalier, Daniel Stram Joan E Pellegrino; Michel Koening; William B Dobyns. Clinical

nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol;* Oct 1999; vol 14; Nº 10, 660 -666.

5 - Daniel Satran, Mary Ella M Pierpont, William B. Dobyns. Cerebello-oculo-renal syndromes including Arima, Senior-Loken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *J Child Neurol.* Oct 1999, V 14, N10, 628 - 635.

6 - 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.* Jun 1999; 14: 368 -376.

7 - Ronald G Quinling, A. James Barkovich, Bernard L. Maria. Magnetic resonance imaging features and classification of central nervous system malformations in Joubert syndrome. *J Child Neurol* Oct 1999; V 14, N 10, 628 -635.

8 - Giovanna M Spinella. Research directions: follow-up of the Joubert syndrome workshop, October 21, 1998. *J Child Neurol* Oct 1999 V14, N10, 667-668.

9 - Joseph G. Gleeson, Melissa A. Parisi, Bernard L. Maria, William B. Dobyns; Recommendations for evaluation and monitoring of patients with Joubert syndrome and related disorders; www.joubertsyndrome.org; Jan. 2005.