

# Sindrome di Joubert e disordini correlati (JSRD)

## Sinonimi

Sindrome di Joubert-Boltshauser.

## Definizione

Si tratta di un gruppo di anomalie caratterizzate dall'alterato sviluppo di mesencefalo e romboencefalo, con ipoplasia quasi sempre severa fino all'assenza del verme cerebellare e con segni neurologici alla nascita quali ipotonia, atassia, deficit intellettivo, aprassia oculare e deficit respiratorio. Possono inoltre comparire ritardo di crescita, idrocefalia di grado variabile, polidattilia, fibrosi epatica e nefronoftisi. La trasmissione è autosomica recessiva anche se ci sono rari casi di trasmissione X-linked. Abbiamo sottolineato i segni post-natali perché la diagnosi definitiva della patologia in oggetto nella quasi totalità dei casi viene formulata solo dopo la nascita partendo dai segni clinici.

Si riconoscono sei fenotipi:

- Sindrome di Joubert (SJ) pura
- SJ con difetto oculare
- SJ con difetto renale
- SJ con difetto oculare e renale
- SJ con alterazione epatica
- SJ con difetto oro-faciale-digitale

Il segno patognomonico della malformazione rombo-mesencefalica è il "segno del dente molare" visibile alla risonanza magnetica in proiezione assiale dell'encefalo nella sequenza T1. Tale segno è dovuto a una mancata decussazione delle fibre del peduncolo cerebellare superiore che causa un allargamento dei peduncoli stessi. L'assenza di tali fibre comporta una riduzione del diametro anteroposteriore del mesencefalo e a una cisterna interpeduncolare infossata ed accentuata.

Si manifesta clinicamente con ritardo mentale, crisi apnoiche intervallate da iperpnea, anomali movimenti oculari, ipotonia ed atassia.

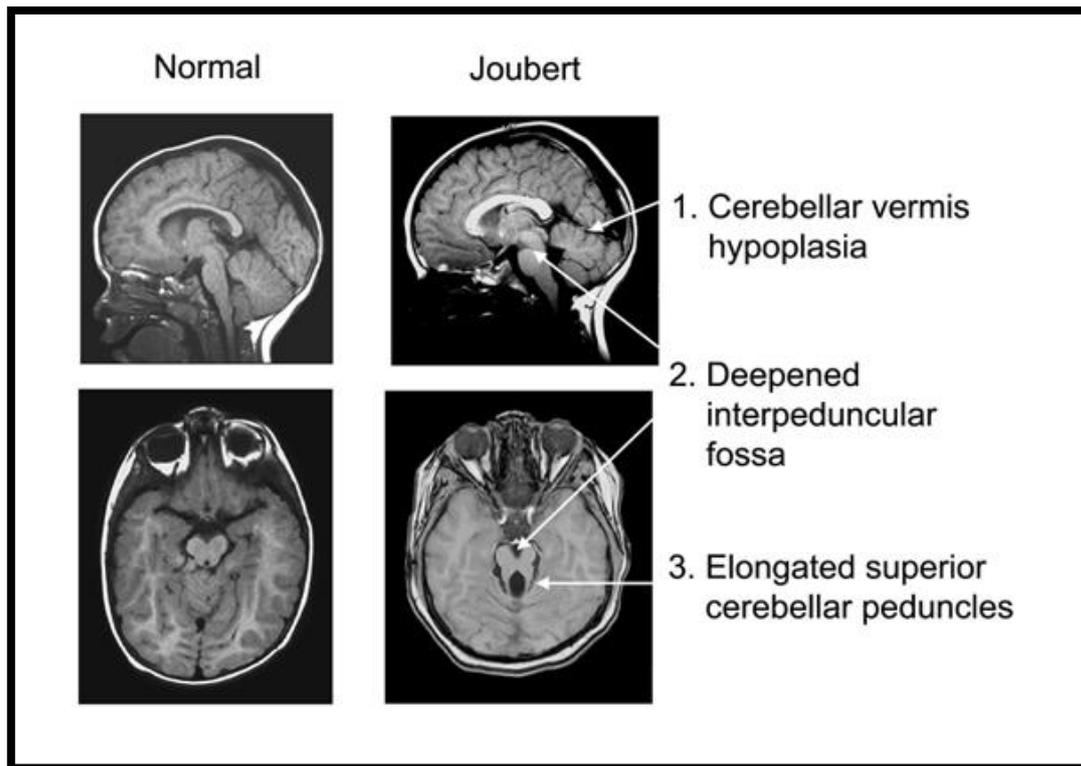


Figura 1 Differenze nelle scansioni sagittali e trasverse dell'encefalo: è possibile visualizzare l'ipoplasia del verme cerebellare (1), la fossa interpeduncolare infossata (2) e i peduncoli cerebellari superiori accentuati (3).

## Incidenza

È stimata tra 1/80.000 e 1/100.000 nati vivi.

## Segni ecografici

La diagnosi ecografica è possibile a partire dal tardivo secondo trimestre di gestazione. Solo in caso di familiarità è possibile eseguire la diagnosi molecolare partendo dalla mutazione nota in quella famiglia attraverso la villocentesi intorno alla 11° settimana. La risonanza magnetica permette una diagnosi definitiva con la identificazione del “segno del dente molare”. Tra i segni ecografici che pongono il sospetto di una sindrome di Joubert vi sono: agenesia del verme cerebellare, la forma anomala del cervelletto, la presenza di idrocefalo, la ploidattilia, le anomalie renali e facciali.

In una gravidanza a rischio specifico (anamnesi familiare positiva), la condizione può essere sospettata quando si osserva una comunicazione fra il IV ventricolo e la cisterna magna. Talvolta vi può essere un IV ventricolo di forma lievemente irregolare.

Una scansione ecografica eseguita troppo presto (prima delle 18 settimane) può comportare dei potenziali falsi positivi: il verme, infatti, può non coprire ancora il quarto ventricolo o, nel caso in cui la scansione sia eseguita appena sotto il livello degli emisferi cerebellari, dare l'erronea impressione di una agenesia o ipoplasia del verme.

## Note

La sindrome di Joubert si suddivide in 6 sottogruppi:

- Sindrome di Joubert (SJ) pura (con ipotonia o atassia, ritardo di sviluppo, anomalie nel movimento degli occhi, respiro irregolare e assenza di coinvolgimento retinico, renale o epatico);
- SJ con difetto oculare (deficit neurologici e presenza di distrofia retinica che comprende l'amaurosi congenita di Leber);
- SJ con difetto renale (segni neurologici si associano a nefronoftisi con assenza di coinvolgimento retinico);
- SJ con difetto oculare e renale (presenza di segni neurologici con distrofia retinica e nefronoftisi);
- SJ con alterazione epatica (fibrosi epatica congenita associata a segni neurologici);
- SJ con difetto oro-faciale-digitale (qui ai segni neurologici si rilevano polidattilia, lingua bifida o lobulata, multipli frenuli orali, assenza dell'ipotalamo).

Finora sono stati associati alla malattia dieci geni: AHI1 (6q23), NPHP1 (2q13), CEP290 (12q21), TMEM67 (8q22), RPGRIP1L (16q12), ARL13B (3p12.3-q12.3) e CC2D2A (4p15), WPP5E (9q34), TMEM216 (11q13), CXORF5 (Xp22.3). Tutti codificano per proteine del ciglio primario o per i centrosomi. La sindrome di Joubert, infatti, appartiene a una classe emergente di malattie chiamate ciliopatie, caratterizzate dall'alterazione di un meccanismo molecolare disfunzionale nelle strutture ciliari della cellula. Tali difetti influiscono negativamente sui pathway di sviluppo di più organi, in particolare dell'encefalo, del fegato e del rene.

Le ciliopatie conosciute includono: discinesia ciliare primaria, sindrome di Bardet-Biedl, rene policistico e fegato policistico, nefronoftisi, sindrome di Alström, sindrome di Meckel-Gruber e alcune forme di degenerazione retinica. E' pertanto normale che la sindrome di Joubert possa condividere con queste altre condizioni alcuni segni ecografici e clinici.

La sindrome di Meckel, condizione caratterizzata da encefalocele e difetti della fossa cranica posteriore, del fegato e del rene, condivide con la SJ delle mutazioni in almeno 5 geni in comune (*TMEM216*, *CEP290*, *TMEM67*, *RPGRIP1L* and *CC2D2A*). È interessante notare come questi geni nella sindrome di Meckel presentano mutazioni di tipo troncante (non-sense) mentre nella SJ sono nella maggior parte di tipo missense.

La diagnosi differenziale si basa sulla valutazione delle patologie correlate che presentano:

- Un segno del dente molare in risonanza magnetica nucleare:
  - Sindrome di Dekaban-Arima (qui vi è presenza di rene cistico displasico)
  - Sindrome COACH (si associa a fibrosi epatica congenita e difetti cerebellari)
  - Sindrome Varadi-Papp (con polidattilia e difetti orali)
  - Sindrome di Senior-Loken (si associa a cecità congenita e a nefronoftisi)
- Ipoplasi o agenesie del verme cerebellare:
  - Malformazione di Dandy-Walker (presente nel 10% dei casi)
  - Anomalie congenite della glicosilazione
  - Sindrome 3C
  - Sindrome di Meckel-Gruber
  - Sindrome oro-facio-digitale
  - Ipoplasi olivopontocerebellare

Alla nascita è necessario un approccio multidisciplinare. I programmi educativi, fisici, occupazionali e logopedici possono migliorare l'ipotonia e ridurre il ritardo nel raggiungimento dei traguardi motori.

La prognosi è variabile per le forme moderate della malattia mentre è molto scadente nelle forme più gravi.

## **Bibliografia**

- Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Jul 8;5:20.
- Buke B, Canverenler E, İpek G, Canverenler S, Akkaya H. Diagnosis of Joubert syndrome via ultrasonography. *J Med Ultrason* (2001). 2017 Apr;44(2):197-202.
- Chance PF, Cavalier L, Satran D, Pellegrino JE, Koenig M, et al, 1999: Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol* 14(10):660-6.
- Doherty D, Glass IA, Siebert JR, et al: Prenatal diagnosis in pregnancies at risk for Joubert syndrome by ultrasound and MRI. *Prenat Diagn* 21:4427,2005
- Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F, 1999: Familial agenesis of the cerebellar vermis: a syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. 1969. *J Child Neurol* 14(9):554-64.
- Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX, 1999: Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 14(9):583-90.
- Mittler MA, Keens TG, McComb JG, 1999: Image of the month: Joubert syndrome. *PediatrNeurosurg* 30(4):218.
- Quisling RG, Barkovich AJ, Maria BL, 1999: Magnetic resonance imaging features and classification of central nervous system malformations in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 14(10):628-35.
- Raynes HR, Shanske A, Goldberg S, Burde R, Rapin I, 1999: Joubert syndrome: monozygotic twins with discordant phenotypes. *J Child Neurol* 14(10):649-54.
- Spinella GM, 1999: Research directions: follow-up of the Joubert Syndrome. Workshop, October 21, 1998. *J Child Neurol* 14(10):667-72.
- Yachnis AT, Rorke LB, 1999: Neuropathology of Joubert syndrome. *J Child Neurol* 14(10):655-9.