

سیدمحسن حسینی نژاد^۱، دکتر بارانک صفایان^۲، دکتر سیداحمد حسینی^{۳*}

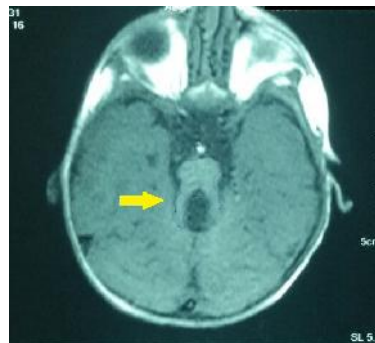
۱- دانشجوی رشته پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

۲- فوق تخصص نرولوژی کودکان، استادیار، مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

۳- فوق تخصص نرولوژی کودکان، استادیار، مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.



شکل ۲



شکل ۱

شیرخوار پسر ۲۰ ماهه هایپوتونی با سابقه تولد پره‌ترم در ۳۲ هفتگی، تشنج ژنرالیزه ثانویه در نوزادی و شیر خوارگی، مورد هایپوتیروییدی ($T4=2$, $TSH=14$) و با تاخیر در تکامل حرکتی و کلامی، آتاکسی خفیف و نارسایی کلیه (CKD : chronic kidney disease) به درمانگاه تخصصی مرکز آموزشی درمانی طالقانی گرگان در سال ۱۳۹۳ مراجعه نمود.

در معاینات بیشتر، بیمار از نظر چشمی *Fix and Follow* نداشت و چشم چپ دچار مالفورماسیون مادرزادی در سر عصب بینایی همراه با آتروفی عصب بود؛ اما به نظر می‌رسید چشم راست پروگنوز بینایی دارد و فقط مسیر عصب کمی رنگ پریده است. از نظر کلیوی هم در سونوگرافی به عمل آمده افزایش اکوی جنرال که مطرح کننده اختلالات پارانشیمی و یا مادرزادی کلیه است؛ مشاهده گردید و انجام دیالیز توصیه شد که به دلیل عدم رضایت خانواده بیمار انجام نپذیرفت. از مغز شیرخوار تصویر (MRI magnetic resonance imaging) در برش آگزیا با دستگاه MRI ۱/۵ تسلا به عمل آمد (شکل ۱). نشانه دندان مولار ($molar\ tooth\ sign$: MTS) در تصویربرداری مغز مشاهده شد (شکل ۲).

تشخیص چیست؟

* نویسنده مسؤول: دکتر سیداحمد حسینی، پست الکترونیکی parnianah@yahoo.com

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوزادان، تلفن ۰۱۷-۳۲۲۲۶۰۱۳، نمابر ۳۲۳۴۸۰۷۰

وصول مقاله: ۱۳۹۳/۱۲/۱۳، اصلاح نهایی: ۱۳۹۴/۱۲/۲۶، پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۱۲/۲۶

مرکزی مانتور شوند (۲).

در برخورد درمانی با اختلالات مرتبط با سندرم ژوبرت می‌توان در انتظار مشکلات تبیک بود و استفاده از تست‌های ژنتیکی در تعیین پیش‌آگهی کمک کننده است. به‌علت این که بعضی از نوزادان در نتیجه آپنه فوت کرده‌اند؛ لذا تا برطرف شدن این دوره زمانی که معمولاً تا یک‌سالگی است؛ مراقبت تنفسی حیاتی است. بیماران شناخته شده در واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان بایستی از نظر آپنه مانتورینگ شوند. درمان با کافئین ممکن است در ایجاد تحریک تنفسی کمک کننده باشد. به‌علت هتروژن بودن این شرایط، پیشنهاد می‌شود بیماران توسط یک متخصص ژنتیک ارزیابی شوند و غربالگری برای مشکلات طبی موجود صورت گیرد. این موارد شامل MRI مغز، پلی‌سوموگرام، اکوکاردیوگرام، ارزیابی دیس مرفولوژیک دقیق و ارزیابی شبکه‌ی چشم و مانتورینگ سالیانه با تست‌های کبدی و سونوگرافی کلیه است (۱ و ۲). تشخیص قبل از تولد به چند روش انجام می‌گیرد. سندرم ژوبرت یکی از اختلالاتی است که در موارد تعیین هیپوپلازی مخچه‌ای به‌وسیله سونوگرافی قبل از تولد به آن مشکوک شده و به دنبال آن در MRI مغز جنین تشخیص اختصاصی داده می‌شود. به‌طور جایگزین، تشخیص قبل از تولد را می‌توان به‌واسطه ژنتیک اثبات کرد. تعیین جهش ژنی مخصوصی در بیماران می‌تواند در تشخیص قطعی انواع زیرگروه‌های این سندرم و پیش‌بینی محدوده درگیری اندام‌ها کمک کننده باشد (۲ و ۶).

درمان این بیماری عمدتاً درمان حمایتی است. برای مواردی با اشکال در تنفس از محرک‌های تنفس نظیر کافئین، اکسیژن، حمایت مکانیکی استفاده می‌شود و یا در موارد نادر تراکتوستومی انجام می‌گردد. سایر مداخلات شامل گفتاردرمانی برای مواردی با اختلال دهانی - حرکتی (اوروموتور)، کاردرمانی و فیزیوتراپی، فراهم نمودن تسهیلات آموزشی در موارد با مشکل بینایی و برقراری راه تغذیه‌ای مانند لوله گاستروتومی است. جراحی در موارد پلی‌داکتیلی، تویس و استریسم علامت‌دار انجام می‌شود. موارد نفرولیتایزس، نارسایی کلیوی و کبدی نیز نیازمند رویکردهای استاندارد است (۹).

برای بیمار مورد مطالعه، درمان‌های حمایتی و ضدتشنج شامل محلول شول (۳۰ سی سی روزانه)، فروس سولفات (۲۰ قطره)، قرص کلسیم کرنات (۲ عدد روزانه) و فنوباریتال ب (۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در دو قسمت) تجویز گردید.

References

- Louie CM, Gleason JG. Genetic basis of Joubert syndrome and related disorders of cerebellar development. *Hum Mol Genet*. 2005 Oct; 14(2): R235-42.
- Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF. Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2012; p: 164.
- Braddock SR, Henley KM, Maria BL. The face of Joubert syndrome: a study of dysmorphology and anthropometry. *Am J Med Genet A*. 2007 Dec; 143A(24): 3235-42.
- Van Beck EJ, Majoie CB. Case 25 Joubert syndrome. *Radiology*. 2000; 216: 379-82.

تشخیص: سندرم ژوبرت

اختلال مشاهده شده در تصویر برداری از مغز، نشانه دندان مولار است و بیمار مورد اشاره مبتلا به سندرم مخچه‌ای - چشمی - کلیوی است که دارای جهش ژنی TMEM216 در هسته 11q12.2 است (۱). سندرم ژوبرت با شیوع یک در ۱۰۰ هزار مورد شایع‌ترین علت مالفورماسیون مادرزادی مخچه‌ای وراثتی است. اختلالات مرتبط با سندرم ژوبرت یک گروه از وضعیت‌های با آتاکسی مادرزادی مغلوب اتوزومال هستند که معمولاً با هیپوتونی نوزادی، ریتم نامنظم تنفس، هیپوپلازی ورمیس مخچه، آپنه / هایپرپنه، آپراکسی اکولوموتور و در ادامه با کندذهنی تظاهر می‌یابد (۵-۲) و زیرگروه‌های زیادی دارد که در آنها یک طیف وسیع از علائم و نشانه‌ها شامل درگیری کلیه، رتین و کبد همراه با پلی‌داکتیلی و دیس مرفیسم صورت وجود دارد. نشانه دندان مولار (molar tooth sign: MTS) در تصویربرداری مغز یک یافته پاتوگنومونیک در اختلالات مرتبط با سندرم ژوبرت است. MTS در نتیجه هیپوپلازی ورمیس مخچه، پیک‌های فوقانی مخچه‌ای ضخیم شده و بدجهت دار شده و یک حفره بین پایکی عمیق غیرطبیعی ایجاد می‌شود که مجموعه تغییرات فوق‌باهم منجر به تشکیل ظاهر دندان مولار می‌شود (۳ و ۶) (شکل ۲).

اختلالات مرتبط با سندرم ژوبرت شامل هیپوپلازی/آپلازی ورمیس مخچه - الیگوفرنی - آتاکسی - کلوبومی چشمی - فیروز کبدی (سندرم COACH) (cerebellar vermis hypoplasia, oligophrenia, ataxia, COACH) - کلوی (CORS) (cerebello-oculo-renal syndrome)، سندرم دهانی - صورتی - انگشتی تیپ ۶ (orofacioidigital VI: OFD-VI) است. یافته‌های دیس مرفولوژیک در سندرم ژوبرت شامل صورت دراز، پیشانی برجسته، باریک شدن بین دو آهیانه، پتوز، برجسته شدن پل و نوک بینی، پروگناتیسم، ناهنجاری‌های ابرو، دهان تراپزویید شکل، لب پایین برگشته و لوب‌های ضخیم شده گوش است (۱ و ۷ و ۸). بعضی بیماران بیماری نسبتاً خفیفی خواهند داشت. به طوری که آتاکسی مادرزادی و تاخیر در راه‌رفتن تا سن ۴-۵ سالگی با افزایش سن کمتر می‌شود؛ در حالی که از سایر جهات طبیعی هستند. دسته‌ای از بیماران دچار کوری مادرزادی و نارسایی کلیه خواهند شد که نیاز به دیالیز و پیوند کلیه خواهند داشت. در زمان تظاهرات بیماری مهم است که نوع اختلالات مرتبط با سندرم ژوبرت تعیین گردد و سپس بیماران به‌طور دوره‌ای برای ایجاد نشانه‌های خارج از سیستم عصبی

- Barkovich A. Pediatric Neuroimaging. 3rd ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins. 2002; pp: 345-6.
- Choh SA, Choh NA, Bhat SA, Jehangir M. MRI findings in Joubert syndrome. *Indian J Pediatr*. 2009; 76(2): 231-5.
- Merritt L. Recognition of the clinical signs and symptoms of Joubert syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2003 Aug; 3(4): 178-86.
- Tynan J, Szkup P. A 7-year-old female with hypotonia and ataxia. *Br J Radiol*. 2005 Sep; 78(933): 869-70.
- Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome and Related Disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325>

Photoclinic

Hosseininejad SM¹, Safaeian B (M.D)², Hosseini SA (M.D)*³

¹Student of Medicine, Student Research Committee, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

²Assistant Professor, Pediatric Nephrologist, Neonatal and Children Health Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ³Assistant Professor, Pediatric Neurologist, Neonatal and Children Health Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.



Figure 1



Figure 2

Case presentation: A 20 month-old hypotonic boy with a history of preterm labor at 32 weeks of gestational age, secondary generalized seizures in infancy, hypothyroidism (T4: 2, TSH: 14); motor and speech developmental delay, mild ataxia and renal failure (chronic kidney disease: CKD) was presented to the clinic of Taleghani pediatric hospital in Gorgan, Northern Iran during 2015. In further evaluation, the patient did not have fix and follow ocularly and the head of the left optic nerve was atrophic and congenitally malformed although it seemed the visual prognosis for the right eye was even good with just a slightly pale nerve. The renal ultrasonography showed an increase of general echo which was suggestive for congenital or parenchymal abnormalities. Dialysis was ordered but the patient's family declined. The Image of the infant brain in axial cut using MRI 1.5 Tesla marked molar tooth sign (MTS) (Figure 1). The schematic view is also given (Figure 2). Conservative treatment including Scholl, anti-convulsant solution, (30 cc daily), ferrous sulfate (20 drops), calcium tablets carbonate (2 per day) and phenobarbital (5 mg/kg/bw divided in two parts) was administered for the patient.

Diagnosis: Classic Joubert syndrome subtype: CORS (11q12.2 TMEM216)

Joubert syndrome is a rare autosomal recessive disorder affecting the cerebellum and characterized by abnormal respiratory pattern and eye movements, hypotonia, ataxia, developmental retardation with neuropathological defects of cerebellum and brainstem comprising inherited hypoplasia or aplasia of vermis. This clinical entity is possibly under-reported with a prevalence of less than 1 per 100,000. This syndrome is prototype of congenital vermian hypoplasia. Treatment for Joubert syndrome is symptomatic and supportive. Infant stimulation and physical, occupational, speech and hearing therapy may benefit some patients. Infants with abnormal breathing patterns must be monitored.

* **Corresponding Author:** Hosseini SA (M.D), E-mail: parnianah@yahoo.com

Received 4 Mar 2015

Revised 16 Mar 2016

Accepted 16 Mar 2016