

# Zespół Joubert

**Kod Orpha: 475 Kod OMIM: 617622**

## Opis choroby \*

### Definicja

A rare, autosomal recessive congenital cerebellar ataxia characterized by congenital malformation of the brainstem and agenesis or hypoplasia of the cerebellar vermis leading to an abnormal respiratory pattern, nystagmus, hypotonia, ataxia, and delay in achieving motor milestones.

### Dane

#### Klasyfikacja

Zespół wad wrodzonych

#### Synonimy

CPD IV  
Cerebelloparenchymal disorder IV  
CPD IV  
Czysty zespół Joubert  
Klasyczny zespół Joubert  
Zespół Joubert i Boltshausera  
Zespół Joubert typu A  
Cerebelloparenchymal disorder IV  
Classic Joubert syndrome  
Joubert syndrome type A  
Joubert-Boltshauser syndrome  
Pure Joubert syndrome  
Poszczególne podtypy zespołu Joubert określane są jako wątrobowy zespół Joubert JS-H  
zespół COACH  
zespół Joubert z cechami ustno-twarzowo-palcowymi  
zespół Joubert z chorobą nerek JS-Ren lub siatkówki JS-Ret

#### Kod ORPHA

475

#### Kod OMIM

617622,213300

#### Kod ICD10

Q04.3

#### Kod ICD11

LD20.00

---

\*Źródło

orphanet

## Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Joubert

### Synonimy:

Zespół Joubert-Boltshauser, cerebelloparenchymal disorder IV (Joubert syndrome, JS).  
Poszczególne podtypy zespołu Joubert określane są jako wątrobowy zespół Joubert JS-H, zespół COACH, zespół Joubert z cechami ustno-twarzowo-palcowymi (JS-OFD, oral-facial-digital syndrome type IV, type VI, Mohr-Majewski), zespół Joubert z chorobą nerek JS-Ren lub siatkówki JS-Ret.

OMIM: 213300

ORPHA kod: 475

ICD-10: Q04.3

### Definicja choroby

Zespół Joubert jest zaburzeniem neurorozwojowym z grupy ciliopatii, charakteryzującym się typową wadą robaka mózdzku i pnia mózgu: hipoplazją/aplazją robaka, grubymi i poziomo przebiegającymi konarami górnymi mózdzku oraz głębokim dołem międzykonarowym. W wyniku badania MRI głowy na przekrojach poprzecznych występuje wówczas tzw. objaw zęba trzonowego (molar tooth sign). Etiopatogenetycznie, z zespołem powiązanych zostało ponad 40 genów kodujących białka wchodzące w skład rzęski pierwotnej – struktury komórkowej niezbędnej do prawidłowego przekazywania sygnałów w trakcie rozwoju. Spektrum objawów, oprócz typowych wad OUN, obejmuje anomalie narządu wzroku, nerek, wątroby oraz układu kostno-szkieletowego.

**Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia**

Choroba jest uwarunkowana głównie w sposób autosomalny recesywny (uwarunkowanie sprzężone z chromosomem X w przypadku mutacji genu OFD1 oraz

autosomalne dominujące dla mutacji genu *SUFU*). Istnieje znaczna heterogenność kliniczna i genetyczna zespołu Joubert, przy czym najsilniejsze korelacje genotypowo-fenotypowe dotyczą mutacji genu *TMEM67* oraz wrodzonego zwłóknienia wątroby. Mutacje w genach powiązanych z zespołem Joubert opisywane są również w innych ciliopatiach (np. mutacje *CEP290* są powiązane z wieloma schorzeniami z tej grupy bez wyraźnych korelacji; identyczna homozygotyczna delecja w genie *NPHP1* została opisana w izolowanej nefronoftyzie jak i zespole Joubert). W niektórych przypadkach zespołu sugerowany jest model dziedziczenia oligogenowego, co jednak nie zostało jak dotąd ostatecznie potwierdzone.

## Epidemiologia

Częstość występowania choroby w populacji dziecięcej szacowana jest na 1,7:100.000 osób.

## Opis kliniczny

Choroba ujawnia się w wieku noworodkowym w postaci hipotonii, nieprawidłowości gałkoruchowych - głównie apraksji okoruchowej (również oczopląsu poziomego, rzadziej obrotowego; zeza) oraz nieprawidłowości toru oddechowego (naprzemiennych epizodów tachypnoë-apnoë – przyspieszony oddech-bezdech lub samych epizodów bezdechów). Apraksja oraz oczopląs mogą ulec poprawie wraz z wiekiem.

Na dalszym etapie ujawnia się ataksja mózdkowa, dochodzi do opóźnienia rozwoju psychoruchowego i następnie różnego stopnia niepełnosprawności intelektualnej (w niewielkiej grupie pacjentów brak cech niepełnosprawności). Występuje dysharmonia pomiędzy rozumieniem mowy, a jej ekspresją, dodatkowo komplikowaną przez współwystępującą apraksję oralną. U ponad 10% chorych występuje padaczka (bez charakterystycznego dla zespołu typu napadów). Występują zaburzenia neuropsychiatryczne (opozycyjno-buntownicze, zaburzenia ze spektrum autyzmu, zachowania autoagresywne, halucynacje słuchowe).

Poza nieprawidłowościami budowy mózdku stwierdzane są inne wady OUN (np. agenezja ciała modzelowatego, ogniska heterotopii, polimikrogyria, wentrikulomegalia).

Ze względu na zajęcie innych narządów wyróżnianych jest kilka podtypów zespołu. Obecne są nieprawidłowości dotyczące narządu wzroku (od asymptomatycznych

dystrofii siatkówki po wrodzoną ślepotę Lebera; różnie nasiloną coloboma), wątroby (wrodzone zwłóknienie z zachowaną funkcją i ryzykiem rozwoju nadciśnienia wrotnego – zespół COACH), nerek (najczęściej nefronoftyza mogąca prowadzić do niewydolności nerek, rzadziej torbielowatość przypominająca fenotypowo wielotorbielowatość nerek typu recesywnego), szkieletu (polidaktylia; jeśli towarzyszą jej cechy dysmorfii, np. rozszczep wargi, bruzdowanie i hamartoma języka stanowi to podstawę do rozpoznania zespołu ustno-twarzowo-palcowego typu VI). Wtórnie do hipotonii może dochodzić do rozwoju skoliozy.

## Diagnostyka

W przypadku obecności klasycznych objawów (hipotonia, apraksja okoruchowa, nieprawidłowości toru oddechowego) rozpoznanie umożliwia identyfikacja objawu zęba trzonowego w obrazowaniu OUN metodą rezonansu magnetycznego.

Z racji nielicznych potwierdzonych korelacji genotypu z fenotypem najefektywniejszą metodą wykrycia mutacji jest sekwencjonowanie nowej generacji (panel genów powiązanych z zespołem Joubert lub sekwencjonowanie eksomowe/genomowe).

Wykrycie wariantów powiązanych z zajęciem konkretnych narządów może pomóc zdecydować o dostosowaniu intensywności i rodzaju opieki specjalistycznej.

## Leczenie

Dzieci z zespołem Joubert powinny zostać objęte wczesnym wspomaganie rozwoju (w szczególności jest to wsparcie rozwoju motorycznego, rozwoju mowy oraz funkcjonowania społecznego). Z racji znacznie lepszego rozumienia mowy niż mowy czynnej oraz wolnego tempa przetwarzania informacji wskazane jest badanie stanu poznawczego za pomocą skali uwzględniających te nieprawidłowości.

Wskazane jest objęcie opieką psychiatryczną w sytuacji wystąpienia problemów behawioralnych i zaburzeń psychiatrycznych.

Opieka okulistyczna powinna obejmować badania wykrywające nieprawidłowości siatkówki (elektroretinografia, OCT). Zwłaszcza wysoka krótkowzroczność powinna być korygowana przez dobór odpowiednich okularów. Wskazane są kontrolne badania dna oka z powodu ryzyka odwarstwienia siatkówki. Ptoza rzadko utrudnia widzenie.

Badanie USG nerek jest wskazane celem wykrycia zajęcia tego narządu. Rola powtarzanych badań kontrolnych jest niejasna, z racji braku korelacji między obrazem oraz nasileniem przewlekłej choroby nerek. U części pacjentów może wystąpić polidypsja i poliuria (mogące wskazywać na nefronoftyzę), nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowe wzrastanie i problemy z karmieniem. Może wystąpić niedokrwistość o nasileniu większym niż przewidywane dla nasilenia choroby nerek.

U wielu pacjentów występuje stałe podwyższenie poziomu transaminaz wątrobowych oraz GGTP. Wrodzone zwłóknienie wątroby może rzadko być przyczyną nadciśnienia wrotnego z powikłaniem w postaci krwawienia z żyłaków przełyku. Wskazane jest monitorowanie poziomu płytek krwi oraz kontrolne badania USG w poszukiwaniu splenomegalii.

### Szczepienia ochronne

U wszystkich pacjentów wskazane jest szczepienie przeciwko HAV oraz HBV.

### Zalecenia szczególne

Wskazane jest unikanie leków nefrotoksycznych.

Zaburzenia oddychania powinny być uwzględnione podczas sedacji/znieczulenia ogólnego

link do ulotki w języku angielskim OrphanAnesthesia z podsumowaniem zespołu:

<https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/joubert-syndrome/1606-joubert-syndrome-3/file.html>

Konieczność konsultacji psychiatrycznej w przypadku zaburzeń neuropsychiatrycznych.

Alkohol może nasilać dysfunkcję mózdzku i objawy ataksji.

## Rokowanie

Zespół Joubert wiąże się ze zróżnicowanym rozwojem (od niepełnosprawności intelektualnej różnego stopnia po normę intelektualną).

Niewydolność nerek wydaje się być wiodącą przyczyną zgonu u dzieci powyżej 1 roku życia (choć może wystąpić wcześniej), stąd wskazane jest wykonywanie co najmniej raz w roku badań (USG, pomiar ciśnienia tętniczego, kreatynina, BUN, morfologia krwi) celem wykrycia choroby nerek.

W badaniach retrospektywnych niewydolność oddechowa była wiodącą przyczyną zgonu w wieku poniżej 1 roku. Wskazane jest monitorowanie zaburzeń oddychania (o charakterze bezdechów centralnych lub obturacyjnym) i jakości snu, z racji wpływu na pogorszenie problemów behawioralnych.

<https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/joubert-syndrome/1606-joubert-syndrome-3/file.html>

## Organizacje pacjenckie

Rodzice Dzieci z Zespołem Joubert

<https://www.facebook.com/groups/196338997071465>

## Ważne strony internetowe

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=475](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=475)

<https://www.omim.org/entry/213300?search=joubert%20syndrome&highlight=joubert%20syndrome%20syndromic>

<https://www.facebook.com/groups/196338997071465>

## Ośrodki eksperckie

Ośrodek Wczesnej Diagnostyki Chorób Rzadkich w ramach Centrum Doskonałości Chorób Rzadkich i Niezdiagnozowanych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

## Ośrodki referencyjne chorób rzadkich

## Autorzy opisu

Student Jan Szumlicki oraz dr hab. n. med. Krzysztof Szczałuba. Zakład Genetyki Medycznej WUM oraz Ośrodek Wczesnej Diagnostyki Chorób Rzadkich w ramach Centrum Doskonałości Chorób Rzadkich i Niezdiagnozowanych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

## Data opisu

20.05.2023

---

**Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.**