

سندرم ژوبرت: گزارش یک مورد ابتلا در شیرخوار دختر ۸ ماهه

مجید ملکی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، تبریز: نویسنده رابط

E mail: madjidmalaki@gmail.com

یلدا اصغری کلیدر: گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
میررضا قایمی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۳/۲۵، پذیرش: ۸۷/۹/۲۶

خلاصه

سندرم ژوبرت اختلال نادری است که خود را با طیفی از علائم عصبی، تنفسی، کلیوی، چشمی و رادیولوژیکی نشان می‌دهد. در این گزارش مورد شیرخوار دختر ۸ ماهه‌ای معرفی می‌شود که در بدو تولد به علت نارسایی تنفسی در بیمارستان بستری بوده و از آن زمان هیپوتون است. در معاینه چشمی دیسترونی رتین جهت وی مطرح گردیده است. در ۴ ماهگی دچار عفونت ادراری می‌گردد و در بررسی‌ها دارای کلیه دیسپلاستیک یکطرفه است. در سن ۸ ماهگی مجدداً با علائم تب هیپرپنه و آپنه به بیمارستان مراجعه می‌کند. در ظاهر شیرخوار دختر شل با رشد فیزیکی نرمال و تاخیر تکامل واضح پیشانی بلند، فاصله زیاد چشم‌ها، نیستگموس افقی و عمودی، ناحیه تمپورال فرورفته، پل بینی عمیق و دهان باز و ترشح فراوان بزاق و افت درصد اشباع اکسیژن به دنبال تجویز فنوباریتال است. آزمایشات خونی و ادراری وی نرمال است اما دارای آژنزی ورمیس و نمای دندان مولار در کلیشه MRI می‌باشد.

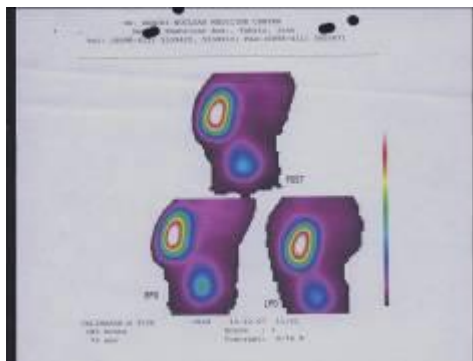
کلید واژه‌ها: سندرم ژوبرت، آژنزی ورمیس، بیماری دیسپلاستیک کلیه، هیپوتونی

مقدمه

بررسی در نژاد آلمانی، شیوع این بیماری ۱/۱۰۰۰۰۰ ذکر گردیده و متوسط آژنزی AHI به عنوان یک علت مهم در تعدادی از موارد سندرم ژوبرت که همراه دیسترونی رتین و کیست کلیه بوده مطرح گردیده است (۱۱-۱۲-۱۳). یافته‌های عکسبرداری به طور ثابت نشان دهنده‌ی عدم وجود Vermis به طور کامل یا ناقص است یا هیپوپلازی پایک‌های مخچه‌ای و دفورمیتی بطن چهارم است که فقدان ورمیس و هیپوپلازی پایک‌های مخچه‌ای باعث ایجاد علامت دندان مولار (۴) و هیپوپلازی شدید ورمیس باعث ایجاد نشانه بال خفاش در بطن چهارم می‌گردد (۱۶). تمام این نشانه‌ها پیشنهاد کننده قوی برای سندرم ژوبرت است. گرچه گشادی متوسط بطن‌های طرفی مغز به علت آتروفی مغزی در ۶ تا ۲۰٪ موارد دیده می‌شود و دیسنژنزی کورپوس کالوزوم در ۶ تا ۱۰٪ موارد وجود دارد (۶-۱۴). در موارد گزارش شده اختلالات سوپرا تتوریال مشاهده نشده و توضیحی برای بزرگ بودن دور سر آنها

سندرم Joubert یک اختلال با انتقال اتوزومال مغلوب است که اولین بار توسط یک نورولوژیست فرانسوی در سال ۱۹۶۹ معرفی گردید (۱-۳). وی این بیماری را با علائم اختلال تنفسی به صورت هیپرپنه اختلال حرکت چشم و عقب افتادگی ذهنی آتاکسی و عقب افتادگی ذهنی و آژنزی ورمیس توصیف کرد (۴-۷).

اختلال کلوبوما و دیسترونی رتین در ۵۰٪ موارد ممکن است دیده شود و بیرون آمدن زبان در ۳۰٪، بیماری مولتی سیستیک کلیه در ۳۰٪ و پلی داکتلی نیز در ۱۵٪ موارد گزارش گردیده است (۳-۹). یک تقسیم بندی بر اساس وجود یا عدم دیسترونی رتین انجام شده است که در گروه واجد دیسترونی رتین میزان بیماریهای کیستیک کلیه بالاتر و دارای پیش آگهی بدتری می‌باشد (۳). محل واقعی ژن مختل در این سندرم مشخص نیست (۳-۱۰) اما اخیراً ارتباط آن با بازوی بلند کروموزوم ۹ مشخص شده است. در یک



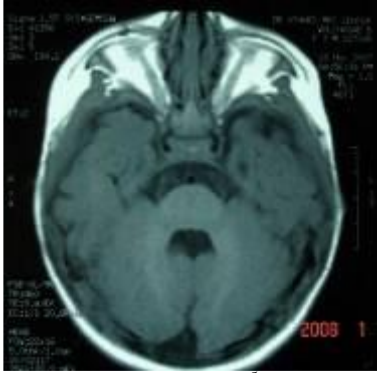
شکل شماره ۱: عدم جذب در کلیه راست و هیپرتروفی جبرانی و جذب یکنواخت در کلیه مقابل.

در ۴ ماه بعد از عفونت ادراری عدم عملکرد کلیه راست و عملکرد قشری نرمال در سمت چپ مشهود بود. در آخرین مراجعه در سن ۸ ماهگی کودک دچار تب بالا می‌گردد و جهت بررسی تب وارد عفونت راجعه ادراری در اورژانس بستری گردید. بیمار در اورژانس دچار حمله تاکی‌پنه می‌گردد و در هنگام عکسبرداری از سینه دچار حمله آپنه می‌گردد و در بخش اورژانس با توجه به حرکت غیرطبیعی چشمها و خروج کف از دهان و بیحالی و با شک به تشنج پس از بررسی اولیه و رد کردن علل عفونی مغز و با توجه به عکس سینه نرمال با تجویز فنوباریتال و آنتی‌بیوتیک جهت بررسی و ادامه درمان در بخش کلیه بستری می‌گردد. در بخش بیمار تکرار علائم آپنه را نداشت؛ بیمار شدیداً وابسته به اکسیژن بود. پس از قطع کردن فنوباریتال و شروع فنی توین علائم تنفسی و هوشیاری وی بهبود یافت و نیاز به اکسیژن به تدریج کاهش یافت و مراقبت‌های نگهدارنده با شروع تغذیه از طریق لوله معدی ادامه یافت. ویتامین‌های گروه ب (تیامین ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه، ریبوفلاوین ۱۲/۵ میلی‌گرم روزانه، بیوتین ۱۰ میلی‌گرم) و کارنی‌تین (۵۰ میلی‌گرم بازی وزن روزانه) جهت وی شروع می‌گردد. در ابتدای درمان شیرخوار کاملاً هیپوتون بود، گردن نمی‌گرفت و صداهای Highpitch نامفهوم داشت و رفلکسهای تاندونی افزایش یافته بود و شیرخوار قادر به حرکت در تخت بستری نبود. بتدریج با بهبودی ارتباط عاطفی با مادر و مادر بزرگ و پدر ایجاد می‌کرد با شروع ویتامین‌های گروه ب و کارنی‌تین در دوره نقاهت، تونیسیتی بیمار تا حدی بهبود یافت و Salivation کاهش یافت و لوله تغذیه معده خارج گردید و بیمار شروع به تغذیه از پستان مادر کرد. با درمان دارویی بیمار در آخر هفته بهبودی قابل توجهی داشت. تصویر برداری مغزی از بیمار علائم دندان مولار و بال خفاش در بطن ۴ همراه هیپوپلازی ورمیس را نشان می‌دهد (شکل ۲ الف و ب و ۳) و در بررسی چشم جهت بیمار، تشخیص Leber amauresis مطرح گردید که عبارت از دیستروپی سلول‌های مخروطی و میله‌ای در لایه رتین شبکیه یا باصطلاح دیستروپی رتین است. بیمار پس از ۸ روز مرخص گردید. در پیگیری یکماه بعد، نمای ظاهری صورت دارای

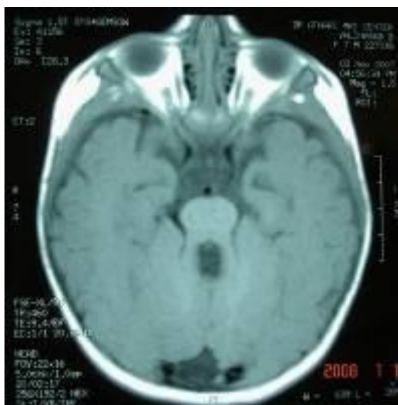
نیز وجود ندارد. گرچه فقدان ورمیس ممکن است به تنهایی یا همراه بعضی سندرمها مثل سندرم داون، دندلی واکر یا سندرم ژوبرت مشاهده شود (۱۵-۱۶) اما در بیماران دندلی واکر وجود کیست در حفره خلفی باعث اتساع این بخش از مغز می‌گردد و در سندرم داون علائم کلینیکی تریزومی ۲۱ وجود دارد. ارزش تشخیصی سندرم ژوبرت در تعیین پیش آگهی این بیماران نیز می‌باشد به طوری که در یک پی‌گیری در ۱۹ مورد از این کودکان ۳ کودک قبل از ۳ سالگی فوت کردند و بقیه کودکان نیز درجاتی از عقب ماندگی ذهنی و تکاملی و مشکلات شناختی داشتند (۷). تشخیص وجود دیستروپی رتین در ابتدا کار مشکلی است اما بررسی مکرر و منظم لازم است و در موارد مشاهده آنومالی‌های رتین انجام سونوگرافی کلیه و مشاهده بیماری‌های سیستمیک کلیه و تعیین عملکرد کلیه ضروری است (۳). با توجه به نحوه انتقال این بیماری که به صورت اتوزومال مغلوب منتقل می‌گردد مشاوره ژنتیکی و تشخیص قبل از تولد از طریق انجام سونوگرافی قبل از تولد ضروری به نظر می‌رسد (۱۶) و با توجه به مخاطرات بیهوشی در این بیماران تشخیص این بیماران حیاتی است (۱۷). زیرا این بیماران به شدت به اثرات سرکوب تنفسی ایجاد شده توسط مواد مخدر و اکسید نیترو حساس هستند. لذا از مصرف این مواد اجتناب گردد و مانیتورینگ تنفسی در این بیماران درحین و بعد از اعمال جراحی ضروری است.

گزارش مورد

بیمار دختر شیرخوار ۸ ماهه‌ای است که تولد وی به صورت ترم از پدر و مادر غیر منسوب که بشکل سزارین بدنیا آمده و از بدو تولد به علت دیسترس تنفسی و تاکی‌پنه در NICU بستری بوده (بدون سابقه قبلی از بیماری مادرزادی در افراد فامیل). مادر از دوره نوزادی متوجه هیپوتونی کودک و حرکت غیرطبیعی به صورت حرکت پاندولی چشم وی گردیده است. بیمار نشانه‌ای از تپوز و علائم تشنجی نداشت. در اندام‌ها پلی‌داکتلی یا علائم بیماری کبدی مانند زردی یا بزرگی اندازه کبد نداشت. و از نظر معیارهای تکامل به عنوان عقب افتاده ذهنی تحت بررسی و درمان‌های حمایتی بود. از نظر رشدی در ۸ ماهگی دارای وزن ۸/۳۰۰ (بالای صدک ۵۰٪) قد ۷۴ سانتی متر (بالای صدک ۵۰٪) و دور سر ۴۶ سانتیمتر (بالای صدک ۹۸٪) بود. آزمایشات متابولیک (شامل اسید آمینه‌های خون و ادرار و مواد احیاء‌کننده ادرار و لاکتات سرم) نرمال بود. در سن ۵ ماهگی بدنبال تب بالا به علت عفونت ادراری در بررسی سونوگرافی کلیه سیستمیک و دیسپلاستیک آتروفیه سمت راست با سایز ۳۴×۷ میلی‌متر همراه با هیپرتروفی جبرانی کلیه چپ گزارش گردید. در نمای سیستمی سونوگرافی با ماده حاجب از مثانه، رفلکس ادراری وجود نداشت ولی باقی‌مانده ادراری و عدم تخلیه کامل ماده حاجب مشخص گردید و در اسکن (DMSA: dimercapto succinic acid) انجام شده (شکل ۱).



شکل ۳: تصویر T1 در مقطع آگزیکال از سطح میانی پل مغزی نمای بال خلفاش به همراه هیپوپلازی ورمیس را نشان می‌دهد. در این مقطع سقف بطن ۴ بجای تونسیل‌های مخچه‌ای بایستی با ورمیس پوشانیده می‌شد.



شکل ۴: تصویر T1 در مقطع آگزیکال در سطح پایک‌های فوقانی مخچه نشان دهنده علامت دندان مولار می‌باشد. به پایک‌های مخچه ای طویل به همراه بطن ۴ بزرگ دقت کنید.

بحث

سندرم ژوبرت، یک عارضه نادر همراه با تشخیص بالینی دشوار و پروگنوز بد است. زمانی که برای اولین بار ماری ژوبرت در سال ۱۹۶۹ علایم آن را هیپرپنه دوره‌ای آتاکسی حرکات غیر طبیعی چشم و عقب افتادگی ذهنی توصیف کرد آنزیمی ورمیس در ۴ مورد گزارش شده توسط وی به صورت خانوادگی بود و در ۱ مورد دیگر اسپورادیک بود (۱).

بیمار ما نیز تنها فرزند از پدر و مادر غیر منسوب بود که در بررسی شجره نامه‌ای از والدین موردی یافت نگردید. از بروز علایم وی تا تشخیص ۸ ماه طول کشید و ویزیت متخصصین نوزادان و اعصاب و چشم و کلیه و رادیولوژیست جهت وی انجام گردید. این بیمار در نوزادی به علت هیپرپنه ۷ روز بستری گردید و با تشخیص سپسیس مرخص گردید. سپس در ویزیت اعصاب با تشخیص عقب افتادگی ذهنی و هیپوتونی به عنوان عوارض حین زایمان یا بیماری متابولیک تحت بررسی قرار گرفت و متخصص چشم در بررسی چشم وی مشکوک به Leber amauresis گردید. گرچه از زمان ژوبرت تا کنون بیش از ۱۰۰ مورد از این بیماری گزارش شده، نحوه توارث آن به شکل اتوزومال مغلوب ذکر

دور سر بزرگ، پیشانی برجسته، فاصله زیاد دو چشم، پل بینی فرورفته، دهان باز و ناحیه تمپورال فرورفته بود (شکل ۵).



شکل شماره ۵: پیشانی برجسته، فاصله دو چشم افزایش یافته، پل بینی فرورفته، گوش‌های پایتر از حد چشم و دهان باز و فرورفتگی در ناحیه گیجگاهی مشخص است.

او در سن اواخر ۹ ماهگی قادر به گرفتن گردن در حد ۸ تا ۱۰ ثانیه و ایجاد صدای برخی حروف به صورت معنا دار شده بود؛ خنده بلند می‌کرد و می‌توانست با کمک بنشیند. مادر از وضعیت پیشرفت وی احساس رضایت می‌کند.



شکل ۱ الف:



شکل ۲ ب:

شکل ۱ الف و ب: تصاویر T2 در مقطع کروئال: هیپوپلازی ورمیس مخچه را بدون کیست حفره خلفی نشان می‌دهد که مشخصه سندرم ژوبرت است.

فوتیپ خاص نظیر پایین بودن لاله گوش پل بینی عمیق دور سر بزرگ پیشانی برجسته و دهان باز و بزرگ (۱۵) و بیرون زدگی زبان در زمینه تومور بافت نرم دهان گزارش گردیده است (۲۵). بیمار ما دارای دور سر بزرگ بود که دور سر وی در ۸ ماهگی حدود ۴۶ سانتیمتر بود که معادل ۹۸٪ منحنی دور سر برای سن وی می‌باشد. همچنین فاصله چشمهای زیاد با پیشانی برجسته و پل بینی عمیق بود و لاله گوش او پایتتر از حد چشمها بود. اما بزرگی زبان و اختلال اندامها نظیر پلی داکتلی را نداشت.

گرچه نشانه‌های این بیماری و علائم رادیولوژیکی از مغز در این عارضه دارای تشخیص افتراقی با بیماریهای دیگری است اما از این بیماریها مواردی که می‌توانند درگیری کلیوی و رتین همراه علامت Molar tooth sign در تصویر برداری مغز بدهند دو بیماری Dekaban Arima و سندرم Senior laken ذکر شده است (۲۶). این دو بیماری پیشرفت خزنده بسمت نارسایی کلیوی همراه کلیه‌های کوچک و کیست‌های متعدد و اسکروز و نفریت بینایی و شکایات پلی اوری و پلی دیپسی دارند که بیمار ما علائمی از پلی اوری پلی دیپسی نداشت و هیپرتروفی جیرانی کلیه مقابل همراه با سطح کراتینین نرمال نشان دهنده عدم وجود بیماری در کلیه سالم وی می‌باشد (۲۷). از موارد دیگر توجه به مصرف داروهایی است که باعث سرکوب تنفس در این بیماران می‌گردد زیرا این بیماران به اثرات این داروها حساس هستند و باعث ایجاد مخاطرات به خصوص حین عمل جراحی این بیماران می‌گردد (۱۷). چنان‌که در بیمار ما نیز پس از مصرف فنوباریتال وضعیت تنفسی و هوشیاری وی افت و واضحی داشت که با تغییر دارو این مشکل حل گردید.

نتیجه‌گیری

سندرم ژوبرت اختلال نادری همراه با علائم و نشانه‌های متنوع بالینی است اما انجام رادیوگرافی در تایید تشخیص ضروری است. در تمام بیماران مراجعه کننده با کلیه سیستمیک توجه به سیستم بینایی و عصبی ضروری است و بالعکس. گرچه در هیچ موردی از مقالات ذکر شده به وجود رفلاکس ادراری و عفونت ادراری به عنوان علت مراجعه بیماران توجه نشده اما انجام سیستموگرافی برای رد کردن رفلاکس ادراری در این بیماران نیاز به مطالعات وسیع‌تری دارد و با توجه به اختلالات متنوع عصبی طرح اختلال عملکرد مثانه‌ای در این بیماران جای توجه بیشتری دارد که در بررسی‌های طولانی مدت و در کودکان با سن بالاتر قابل بررسی است. گرچه ارتباط واضحی بین این بیماری و اختلال میتوکندری تعیین نشده ولی با توجه به پاسخ مناسب این بیمار درمان با داروهایی مثل کارنیتین و ویتامین‌های گروه ب نیاز به بررسی طولانی مدت تر و در سطح بیماران بیشتری دارد.

گردید و در مطالعات اخیر باین نتیجه رسیدند که این بیماری از نظر ژنتیکی اختلال هتروژن است و اختلال در ناحیه‌ای روی کروموزم ۹ برای آن پیشنهاد شده است (۱۲و۱۱).

گرچه در یک آنالیز DNA که در سال ۲۰۰۷ در هلند انجام شده شیوع آن در هلند ۱/۱۰۰۰۰۰ گزارش شده در ۲۵ مورد بررسی انجام شده فقط در ۴ مورد موتاسیون ژن AHI1 دیده شده و در هیچ کدام از ۲۵ مورد حذف موتاسیون NPHP1 و CYCLIN D1 مشاهده نشد (۱۳).

در یک بررسی موتاسیون ژن WTNI در بیمارانی که دارای علائم پلی داکتلی یا کلوبوما یا تومور بافت نرم یا کیستهای کلیه بودند بررسی گردید و با توجه به این که شیوع این عوارض در این سندرم بین ۲ تا ۸ درصد است. اما در نهایت هیچ موتاسیونی از این ژن در بیماران مبتلا به سندرم ژوبرت مشاهده نشد (۱۸).

در بررسی بالینی این بیماری در سال ۱۹۹۷ همراهی این سندرم با بیماری سیستمیک کلیه و فیروز کبدی مطرح گردید (۱۹). گرچه بیمار ما علائم فیروز کبدی را درسونوگرافی، علائم بالینی و آزمایشات خونی نداشت. در گزارش دیگری ارتباط آن با پتوز یکطرفه و leber amaurosis و پلی داکتلی گزارش گردید (۲۰) که بیمار ما نشانه‌های دیستروفی رتین را داشت و در معاینه نشانه‌ای از اختلال اندامها نداشت. در یک بررسی از بیماران آزمایش لاکتات و پیرووات انجام گردید و در بیوپسی عضلات وجود ارتباط اشکالی از این بیماری با اختلال میتوکندری مطرح گردید (۲۱). در بیمار ما نیز سطح پیرووات و لاکتات در حد نرمال بود.

در تقسیم بندی که در سال ۱۹۹۳ انجام شد و بیماران به دو گروه با دیستروفی رتین و بدون دیستروفی رتین تقسیم‌بندی شدند (۲۲) و گروه با دیستروفی در موارد فامیلی بیماری و همیشه همراه بیماری کیستیک کلیه است و در بیمار ما گرچه دیستروفی رتین همراه بیماری کیستیک کلیوی داشت اما والدین غیر منسوب بودند و در سابقه فامیلی هیچ موردی ذکر نمی‌شد. در گزارش دیگر نیز وجود گروه کوچکی از بیماران با سندرم ژوبرت تعریف گردید که دارای بیماری کیستیک کلیه و دیستروفی رتین بودند (۲۳).

بررسی‌هایی که جهت پی‌گیری و پروگنوز این بیماران در ۲۹ بیمار در عرض ۱۵ سال صورت گرفت محققین به این نتیجه رسیدند که بررسی آزمایشگاهی از نظر متابولیک در بیماران نرمال بوده و از ۱۵ مریض که سن بالای ۵ سال داشتند ۵ نفر توانستند به مدرسه بروند و ۱۲ بیمار توانستند شروع به راه رفتن کنند که سن حرکت متغیر بود و این سن بین ۲۲ ماه تا ۱۰ سال ذکر گردیده و اختلال تکامل رفتاری در این بیماران قابل توجه بود (۲۴) در بیمار ما نیز اختلال رشد وجود نداشت اما از نظر تکامل در ۹ ماهگی قدرت ارتباط با اشیاء و افراد بجز والدین را نداشت و تنها می‌توانست با کمک اطرافیان بنشیند و گردن را برای مدت محدودی حفظ می‌کرد و قدرت تکلم وی در حد حروف یک سیلابه ق و گ بود. از نظر ظاهر نیز بیماران گزارش شده دارای

References:

1. Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP. Familial agenesis of the vermis: a syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology* 1969; **19**:813-825
2. Boltshauser E, Isler W. Joubert syndrome: episodic hyperpnea, abnormal eye movements, retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis. *Neuropaediatric* 1977; **8**:57-66.
3. Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992; **43**:726-731.
4. 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.
5. King MD, Dudgeon J, Stephenson JB. Joubert's syndrome with retinal dysplasia: neonatal tachypnoea as the clue to a genetic brain-eye malformation. *Arch Dis Child* 1984; **59**:709-718
6. Kendall B, Kingsley D, Lambert SR. Joubert syndrome: a clinico-radiological study. *Neuroradiology* 1990; **31**:502-506
7. Steinlin M, Schmid M, Landau K. Follow-up in children with Joubert's syndrome. *Neuropediatrics* 1997; **28**:204-211 .
8. Lindhout D, Barth PG, Valk J. The Joubert syndrome associated with bilateral chorioretinal coloboma. *Eur J Pediatr* 1980; **134**:173-176.
9. Ivarsson SA, Bjerre I, Brun A, Ljungberg O, Maly E, Taylor I. Joubert syndrome associated with Leber amaurosis and multicystic kidneys. *Am J Med Genet* 1993; **45**:542-547.
10. Hildebrandt F, Nothwang HG, Vossmerbaumer U, et al. Lack of large, homozygous deletions of the nephronophthisis 1 region in Joubert syndrome type B. *Pediatr Nephrol* 1998; **12**:16-19.
11. Chance PF, Cavalier L, Satran D. Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol* 1999; **14**: 660- 666.
12. Saar K, Al-Gazali L, Sztriha L, et al. Homo-zygosity 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.
13. Kroes HY, Van Zon PH, Van de Putte, DNA analysis of AHI1, NPHP1 and CYCLIN D1 in Joubert syndrome patients from the Netherlands. *Eur J Med Genet* 2007; **43**:334-9.
14. Adamsbaum C, Moreau V, Bulteau C. Vermian agenesis without posterior fossa cyst. *Pediatr Radiol* 1994; **24**:543-546.
15. Keogan MT, DeAtkine AB, Hertzberg BS. Cerebellar vermian defects: antenatal sonographic appearance and clinical significance. *J Ultrasound Med* 1994; **13**:607-611
16. Barkovich AJ *Pediatric neuroimaging* 2nd ed. New York, NY *Raven* 1995:249-57.
17. Habre W, Sims C, D'Souze M. Anaesthetic management of children with Joubert syndrome *Paediatric Anaesth* 1997; **7**:251-253
18. Pellegrino JE, Lensch MW, Muenke M. Clinical and molecular analysis in Joubert syndrome; *Am J Med Genet* 1997; **72**:59-62.
19. Silverstein DM, Zacharowickz L, Edelman M. Joubert syndrome associated with multicystic kidney disease and hepatic fibrosis; *Pediatric Nephrol* 1997; **11**:746-9
20. Houdou S, Ohno K, Takashima S. Joubert syndrome associated with unilateral ptosi and Leber congenital amaurosis; *Pediatric Neurol* 1986; **2**:102-5
21. Wakakura M, Hatona N, Tateno S; Cerebello-oculo-hepato-renal syndrome with possible mitochondrial dys-function. *Jpn J Ophthalmol* 1993; **37**:62-9.
22. Baraitser M, Saraiva JM: Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1993 ; **46**:732.
23. Boltshauser E, Forster I, Deonna T, Willi U; Joubert syndrome: are kidneys involved ; *Neuropediatrics*. 1995; **26**:320-1
24. Hodgkins PR, Harris CM, Shawkat FS. Joubert syndrome: long-term follow-up; *Dev Med Child Neurol*; 2004; **46**:694-9
25. Kumandas S, Akcakus M, Coskun A, Gumus H. Joubert syndrome: review and report of seven new cases; *Eur J Neurol* 2004; **11**:505-10
26. Gleeson JG, Keler LC, Parisi MA et al. Molar tooth sign of the midbrain-hindbrain junction: occurrence in multiple distinct syndromes. *Am J Med Genet* 2004; **125**:125-34
27. Kumada S, Havashi M, Arima K; Renal disease in Arima syndrome is nephronophthisis as in other Joubert-related Cerebello-oculo-renal syndromes; *Am J Med Genet* 2004 ; **131**:71-6.