

# Síndrome de Jacobsen (delección 11q): a propósito de un caso

S. Congost Marín<sup>(1)</sup>, P. Sanz de Miguel<sup>(1)</sup>, M. Vara Callau<sup>(2)</sup>, P. Lalaguna Mallada<sup>(3)</sup>, B. Chapí Peña<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital San Jorge de Huesca

<sup>(2)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Miguel Servet de Zaragoza

<sup>(3)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital de Barbastro

<sup>(4)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Reina Sofía de Tudela

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2020; 50: 139-142]

## RESUMEN

El síndrome de Jacobsen es una cromosomopatía infrecuente, causada por una delección parcial en la región terminal del brazo largo del cromosoma 11. Los pacientes con este síndrome presentan un amplio espectro de rasgos fenotípicos. Lo más característico es el retraso psicomotor, retraso del crecimiento y la dismorfia facial típica<sup>(1)</sup>. Más del 50% tiene defectos cardíacos congénitos graves, y las infecciones recurrentes respiratorias son frecuentes. Otras anomalías incluyen trastornos hematológicos, principalmente la trombopenia; defectos renales, genitourinarios y gastrointestinales<sup>(2)</sup>. Son, por lo general, casos esporádicos. Presentamos el caso de una niña de 4 años con antecedentes de prematuridad, retraso psicomotor moderado y pondoestatural, trombopenia en periodo neonatal y CIV. Tiene rasgos craneofaciales típicos del síndrome de Jacobsen. En el estudio genético realizado se encontró un cariotipo 46XX, del(11) (q24.1-q25), que confirmó el diagnóstico.

## PALABRAS CLAVE

Síndrome de Jacobsen, delección 11q, cardiopatía congénita, malformaciones nefrourológicas.

## *Jacobsen syndrome (deletion 11q): about a case*

### ABSTRACT

*Jacobsen syndrome is an uncommon chromosomopathy, caused by a terminal deletion of the long arm of chromosome 11. The main clinical features are psychomotor and growth retardation, trigonocephaly and characteristic facial dysmorphism, but there are many associated alterations.*

*The craniofacial dysmorphism is characterized by trigonocephaly, hypertelorism, palpebral antimongoloid clefts, epicanthus, ptosis, broad nasal bridge, anteverted nostrils, fine upper lip, V-shaped mouth, and ogival palate. More than 50% have severe congenital heart defects, and recurrent respiratory infections are frequent. Other associated anomalies include renal, genitourinary, hematological and gastrointestinal defects. Most cases are sporadic and of unknown cause. We present the case of a 4-year-old girl with a history of prematurity, thrombocytopenia and interventricular communication who presented typical craniofacial features of Jacobsen syndrome, with moderate and constitutional psychomotor retardation. In the study carried out, a 46XX karyotype was found, del(11) (q24.1-q25) that confirmed the diagnosis.*

### KEYWORDS

*Jacobsen Syndrome, deletion 11q, congenital heart disease, Congenital anomalies of the Kidney and urinary tract (CAKUT).*

**Correspondencia:** Sofía Congost Marín  
Hospital General San Jorge, Servicio de Pediatría  
Avda. Martínez de Velasco, 36. 22004 Huesca (España)  
Teléfono: (+34) 974 24 70 00  
scongostm@salud.aragon.es  
Recibido: junio de 2019. Aceptado: noviembre de 2019

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Jacobsen es una cromosopatía poco frecuente, causada por una deleción terminal del brazo largo del cromosoma 11. Los principales rasgos clínicos son retraso psicomotor y del crecimiento, trigonocefalia y dismorfia facial característica, además de otras anomalías congénitas asociadas<sup>(1)</sup>.

En 1973, el genetista danés Petrea Jacobsen describió por primera vez a un paciente con características dismórficas, cardiopatía congénita y discapacidad intelectual que presentaba una supresión terminal al final del brazo largo del cromosoma 11 (11q). Desde entonces, más de 200 pacientes han sido descritos<sup>(3)</sup>. La incidencia estimada es de 1/100.000 nacimientos. Es más común en niñas que en niños, ratio 2:1<sup>(4)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña de 4 años de edad controlada desde el periodo neonatal por retraso psicomotor y convulsiones, con facies peculiar. Sin antecedentes familiares de interés. Primera hija de padres sanos, la madre de 19 años.

Como antecedentes personales destaca prematuridad de 36 semanas, peso 2.140 g y talla 44,5, adecuados a la edad gestacional, Apgar 9/10, ectasia piélica derecha leve (diagnóstico prenatal), CIV perimembranosa subaórtica con hipertensión pulmonar al nacimiento. Presenta plaquetopenia aloimmune sin objetivarse anticuerpos maternos en periodo neonatal.

A los 2 años presentó una crisis tónico-clónica generalizada en contexto de gastroenteritis y posteriormente otros dos episodios de movimientos tónico-clónicos generalizados.

En la exploración física, peso y talla están en p5, tiene fenotipo peculiar (figuras I y II), con frente amplia, hipertelorismo, narinas anchas, raíz nasal ancha, raíz de pelo posterior, angioma plano centofacial y estrabismo convergente. En la exploración neurológica a los 5 años llama la atención la hipertoniá de gemelos, ROT aumentados, sin aumento de área reflexógena, no espasticidad y marcha normal.

Tiene retraso psicomotor manifestado desde los primeros meses de vida, retraso en el sostén cefálico, sedestación al año de vida, marcha autónoma a los 23 meses, a los 4 años pronuncia palabras sueltas, la comprensión oral es adecuada, aunque responde con monosílabos. Tiene dificultad para la manipulación fina.



Figura I. Paciente de 7 años con fenotipo Jacobsen



Figura II. Visión lateral de nuestra paciente.

Se pide análisis genético para completar el estudio de retraso psicomotor y fenotipo peculiar, se solicitan Arrays CGH (hibridación genómica comparada) encontrándose una delección terminal en el brazo largo del cromosoma 11, afectando a las bandas cromosómicas 11q24.1-q25, que altera la dosis de más de un centenar de genes (S. Jacobsen), asociada a RPM, anomalías cardíacas, función plaquetaria anormal y fenotipo peculiar. Se solicita estudio genético familiar, que fue normal.

En el seguimiento posterior se aprecia moderado retraso psicomotor. La paciente es controlada en el Servicio de Rehabilitación y Atención Temprana. Controles cardiológicos normales. Ha presentado de manera intermitente anemia ferropénica, sin volver a manifestar trombopenia.

## DISCUSIÓN

La zona terminal del 11q incluye más de cien genes. Diversos puntos de rotura pueden originar gran variabilidad fenotípica. Sin embargo, la ausencia de la subbanda q24.1 parece ser crítica para la expresión del síndrome de Jacobsen, pues delecciones distales a este punto producen un fenotipo diferente. No obstante, existen distintos fenotipos, incluso entre pacientes con un punto de rotura común, lo que implicaría la existencia de otros factores influyentes, como genes moduladores a distancia y factores ambientales. Por otro lado, la mayor parte de los pacientes son mujeres y los diferentes puntos de rotura parecen asociarse preferentemente con un determinado origen parental<sup>(1)</sup>. El 85% se debe a mutaciones de novo; el resto se debe a traslocaciones familiares balanceadas.

El tamaño de las delecciones va desde los 7 a los 16 Mb, con la eliminación de múltiples genes que contribuyen al fenotipo clínico, es decir, compatible con un trastorno genético contiguo<sup>(5)</sup> o síndromes por microdelección; la mayor parte causa manifestaciones desde la infancia y provoca, entre otros síntomas, retraso en el desarrollo mental. Así, los pacientes con delecciones terminales más pequeñas, se puede considerar que tienen un fenotipo de «síndrome de Jacobsen parcial». Se ha relacionado la pérdida del gen FLP-1 con la alteración plaquetaria del síndrome de Paris-Trousseau<sup>(3)</sup>, el gen RICS (ARHGAP32) con el autismo y la inmunodeficiencia con el gen ETS1, que también se relacionó con la cardiopatía junto con otros genes. El grado de retraso mental se corresponde con el tamaño de la delección.

Los rasgos clínicos más frecuentes son la dismorfia craneofacial, que se caracteriza por trigonocefalia, hiper-

telorismo, hendiduras palpebrales antimongoloides, epicantho, ptosis, puente nasal ancho, narinas antevertidas, labio superior fino, boca en V y paladar ojival, así como anomalías en las manos como la sindactilia. También se asocia, como nuestro caso, a retraso psicomotor moderado-grave. Menos del 3% tiene un desarrollo normal. El grado de deficiencia mental, ya comentado, se relaciona directamente con el tamaño de la delección. Además, otros pacientes manifiestan problemas de comportamiento, el más frecuente es el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, y también autismo. Las convulsiones se han descrito aunque son infrecuentes. El peso y la talla se encuentran por debajo del P10 hasta en el 75% de los casos.

Otras malformaciones asociadas son las cardíacas, en un 56%. Las más frecuentes son defectos del septo ventricular y malformaciones obstructivas del corazón izquierdo. La hipoplasia de cavidades izquierdas ocurre en un 5% de casos. A nivel gastrointestinal ocurren, en un 18%, estenosis de píloro y anomalías anales. También aparecen anomalías funcionales, como dificultad para la alimentación y estreñimiento. A nivel genitourinario se registran displasia renal, doble uréter o hidronefrosis<sup>(6)</sup>.

Más del 90 por ciento de estos pacientes tiene síndrome de Paris-Trousseau, caracterizado por trombocitopenia y disfunción plaquetaria. Presentan una trombopenia neonatal que generalmente se normaliza con el tiempo, persistiendo la disfunción plaquetaria, caracterizada por plaquetas gigantes con gránulos alfa<sup>(7)</sup>. Por tanto, en estos pacientes con varias comorbilidades asociadas es necesario un tratamiento multidisciplinar (cardiología, hematología...).

La mortalidad durante los 2 primeros años hasta en el 20% de los casos es debida a malformaciones cardíacas, aunque también se debe a complicaciones por la trombocitopenia. Los pacientes que sobreviven a este periodo tienen una esperanza de vida que desconocemos en este momento.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico del síndrome de Jacobsen incluye el examen físico y la historia clínica, basado en el retraso psicomotor, el dismorfismo facial y la aparición de trombocitopenia. El análisis citogenético confirmará la delección del cromosoma 11.

El conocimiento de este síndrome facilita la búsqueda de patología asociada, principalmente cardíaca que es la

principal causa de muerte en los primeros años, por lo que puede ayudar a mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. Realizar un ecocardiograma, una ecografía renal, análisis de la función plaquetaria y evaluaciones del desarrollo neurológico completarán la evaluación de estos pacientes.

La realización de estudio genético en los casos de retraso psicomotor asociado a fenotipo peculiar permite confirmar el diagnóstico de estos pacientes y el asesoramiento genético pertinente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández N, Prieto S, Ibáñez A, Fernández B, López J, Fernández T. Deleción terminal del 11q (síndrome de Jacobsen) asociada a atresia duodenal con páncreas anular. *An Esp Pediatr*. 2002; 57(3): 249-52.
2. Bacino CA Síndromes de microdeleción (cromosomas 1 a 11): Uptodate. 2019 [consulta el 29 de septiembre de 2019]. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
3. Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, Grossfeld P. Jacobsen syndrome: advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am Gener Part C*. 2015; 169: 239-50.
4. Mittina T, Perrota CS, Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009; 4: 9.
5. Herencia mendeliana en línea en el hombre, OMIM®. Universidad Johns Hopkins, Baltimore, MD. Número MIM: {# 147791}; {08/05/2013}; URL de la World Wide Web: <https://omim.org/>
6. Ye M, Xu L, Fu M, Chen D, Mittina T, Zufardi O, et al. Gene-targeted deletion in mice of the Ets-1 transcription factor, a candidate gene in the Jacobsen syndrome kidney «critical región», causes abnormal kidney development. *Am J Med Genet*. 2019; 179 A: 71-7.
7. Grossfel P. Brain hemorrhages in Jacobsen syndrome: a retrospective review of six cases and clinical recommendations. *Am Genet Part A*. 2017; 173: 667-70.