



Mi Universidad

SÍNDROME DE JACOBSEN

Alumnos:

Rodolfo Alejandro Santiago Gómez

Materia: Genética humana

Parcial: IIII

Grado: 3

Grupo: A

Docente: Q.F.B. Hugo Nájera Mijangos

Comitán de Domínguez Chiapas a 18 de noviembre de 2024

Síndrome de Jacobsen

El síndrome de Jacobsen es un trastorno genético poco frecuente que se caracteriza por la pérdida de material genético en el cromosoma 11, específicamente en el brazo largo de este cromosoma (11q). Se trata de una enfermedad rara que afecta tanto a hombres como a mujeres, pero cuya prevalencia es extremadamente baja, con una estimación de uno de cada 100,000 nacimientos. El síndrome fue descrito por primera vez en 1973 por el genetista danés Poul Jacobsen, de ahí su nombre, aunque también se le conoce como "síndrome de la delección 11q".

La base genética de este trastorno radica en una delección parcial en el cromosoma 11, que puede variar en tamaño y extensión, y cuya localización exacta tiene una gran influencia en la variedad de síntomas que puede presentar una persona afectada. Esta alteración cromosómica genera un espectro de manifestaciones clínicas que afectan múltiples sistemas del cuerpo, aunque las características más comunes incluyen retraso en el desarrollo psicomotor, discapacidades intelectuales, anomalías cardíacas y faciales, así como alteraciones en el sistema hematológico, como la trombocitopatía (bajos niveles de plaquetas sanguíneas).

2. Clínica:

- Características Faciales:

Las personas con síndrome de Jacobsen suelen presentar rasgos faciales distintivos, aunque estos no son exclusivos del síndrome. Entre los más comunes se encuentran:

- Ptosis palpebral :(caída del párpado superior).
- Hipoplasia del arco cigomático :(desarrollo incompleto de los pómulos).
- Manchas en la piel o petequias: (pequeñas manchas rojas que resultan de hemorragias puntuales bajo la piel)
- Boca amplia y labios gruesos.
- Nariz pequeña o con un puente nasal aplanado.
- Orejas de implantación baja o con forma inusual.



1.1. *Rasgos faciales del síndrome de Jacobsen. Con presencia de ptosis palpebral*

- Retraso en el Desarrollo y Discapacidad Intelectual:

Una de las características más prominentes del síndrome de Jacobsen es el retraso en el desarrollo psicomotor e intelectual:

- Retraso en el lenguaje y la comunicación.
- Retraso en el desarrollo motor, lo que afecta habilidades como caminar, correr o coordinar movimientos finos.
- Discapacidad intelectual variable, generalmente en el rango de moderada a grave, aunque algunos individuos pueden presentar un cociente intelectual dentro del rango bajo o medio.

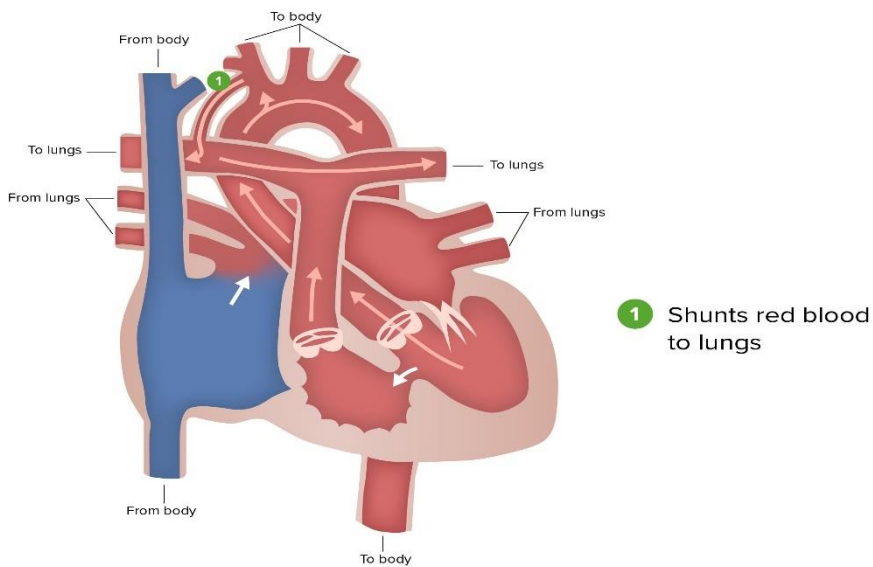


1.2. *Desarrollo psicomotor*

- Anomalías Cardíacas:

Una de las complicaciones médicas más frecuentes es la presencia de malformaciones cardíacas congénitas, que pueden incluir:

- Defectos del tabique auricular: (comunicaciones anormales entre las cavidades del corazón).
- Defectos del tabique ventricular.
- Insuficiencia cardíaca o problemas con las válvulas cardíacas.
- Conducto arterioso persistente: (cuando el conducto entre la arteria pulmonar y la aorta no se cierra correctamente después del nacimiento).

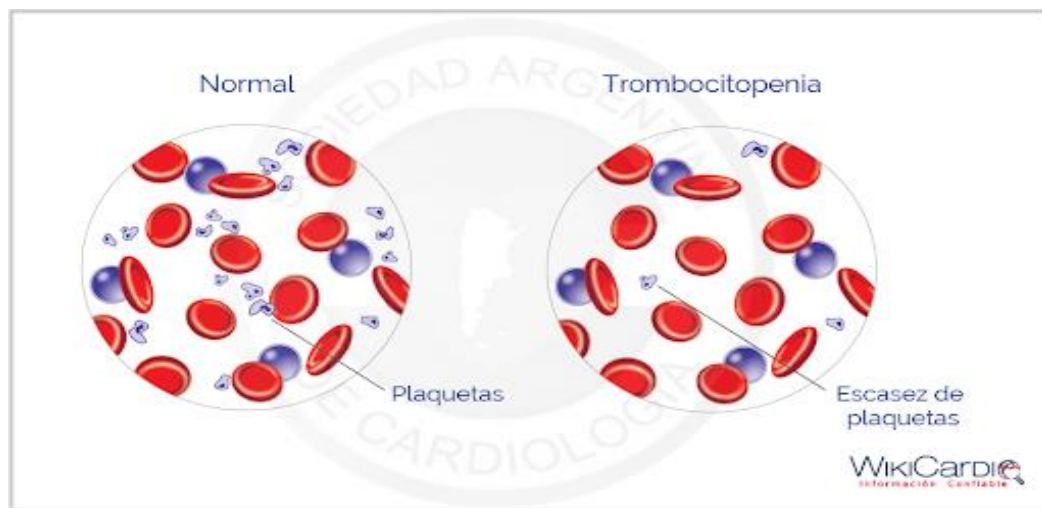


1.3. *Síndromes cardíacos del síndrome de Jacobsen*

- Trastornos Hematológicos:

Un rasgo característico del síndrome de Jacobsen es la trombocitopenia, que se manifiesta como:

- Plaquetas sanguíneas bajas (trombocitopenia), lo que incrementa el riesgo de sangrados espontáneos o moretones fácilmente.
- Coagulación deficiente, lo que puede llevar a sangrados excesivos o dificultades con la cicatrización de heridas.



1.4. *Trombocitopenia (Plaquetas sanguíneas bajas en sangre)*

- Trastornos del Comportamiento y Psicosociales:

El síndrome de Jacobsen también se asocia con una mayor incidencia de trastornos conductuales y emocionales, que incluyen:

- Trastornos del espectro autista (TEA), como dificultades en la interacción social o comportamientos repetitivos.
- Trastornos de ansiedad o trastornos de conducta.
- Dificultades en la regulación emocional y problemas con el control de impulsos.



1.5. *Trastorno del aspecto autista*

- Trigenocefalia:

Es una malformación congénita del cráneo que se caracteriza por una frente estrecha o puntiaguda y una apariencia triangular en la parte superior de la cabeza:

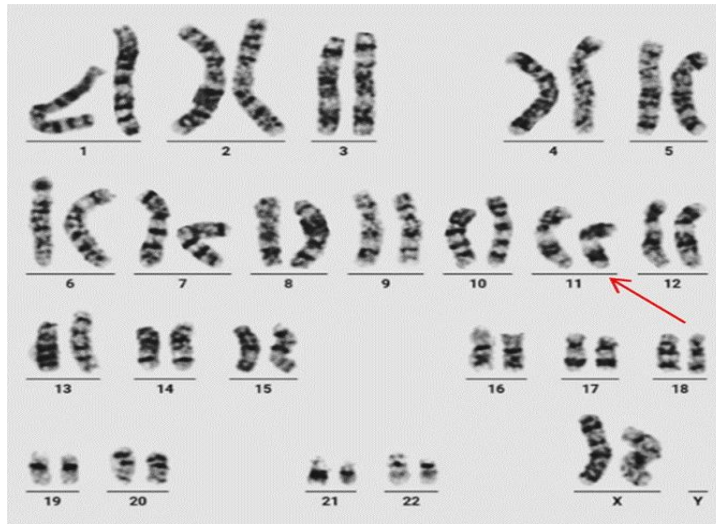


1.6. *Trigenocefalia*

3. Dx de laboratorio:

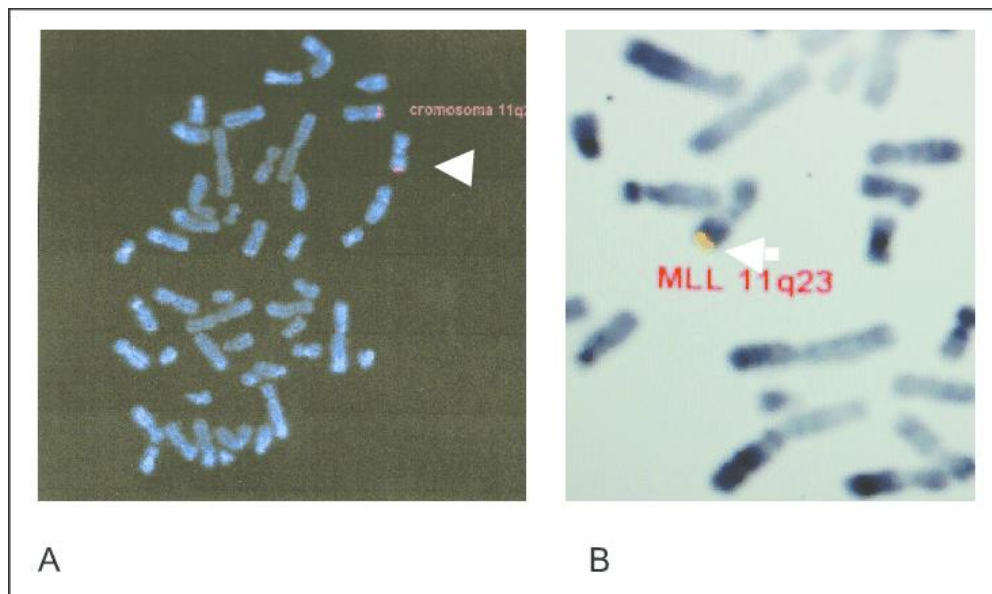
Citogenética clásica (cariotipo):

1. Se realiza un análisis cromosómico (cariotipo) para detectar la deleción en el cromosoma 11q. Este es el estándar inicial para la identificación de la anomalía cromosómica. Sin embargo, la deleción puede ser pequeña, por lo que este método puede no siempre ser sensible para detectarla.



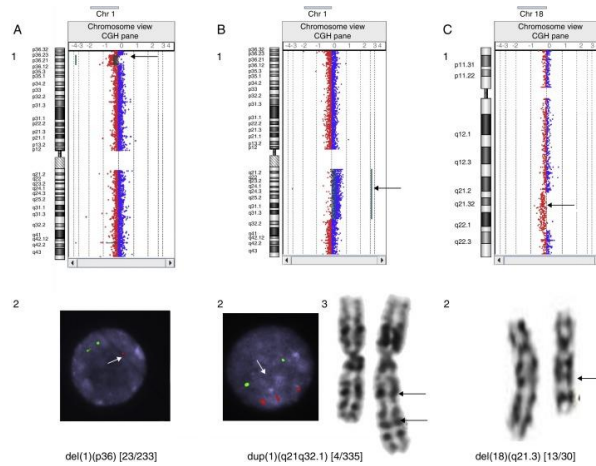
FISH (hibridación fluorescente in situ):

- Esta técnica se utiliza para detectar deleciones más pequeñas que podrían no ser visibles en un análisis de cariotipo convencional. Utiliza sondas específicas para el cromosoma 11q, lo que permite identificar una posible pérdida de material genético en esa región.



Microarreglos (CGH array):

- La hibridación genómica comparativa (CGH) por microarreglos es una técnica más avanzada que permite identificar pérdidas o ganancias de material genético en todo el genoma, incluidas las deleciones pequeñas o submicroscópicas, que pueden no ser detectadas por FISH o cariotipo convencional. Esta técnica tiene una mayor sensibilidad y es útil para el diagnóstico del síndrome de Jacobsen.



4. Tratamiento:

El tratamiento del síndrome de Jacobsen es principalmente sintomático y de soporte, ya que no existe una cura específica para la condición.

Este síndrome es un trastorno genético causado por la deleción del cromosoma 11q, lo que conlleva una amplia variedad de manifestaciones clínicas. El manejo se adapta a las necesidades individuales de cada paciente y puede involucrar diferentes especialidades médicas, dependiendo de los síntomas que presente la persona.

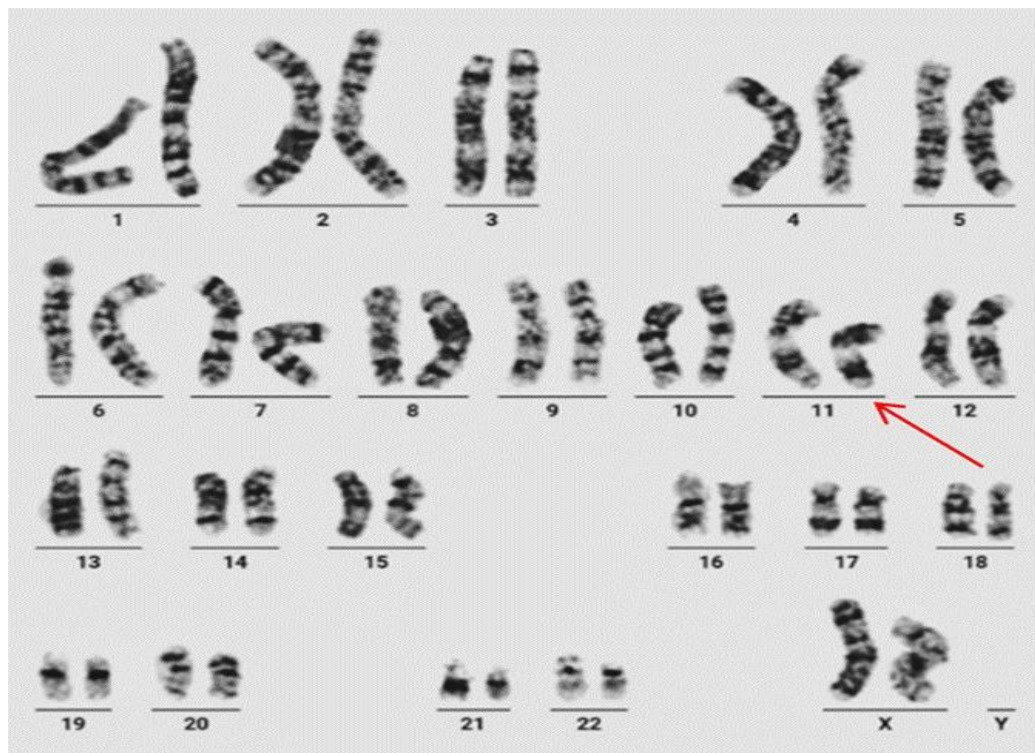
5. Cariotipo:

- Cariotipo típico:

46,XX,del(11)(q23.3) (en mujeres) o 46,XY,del(11)(q23.3) (en hombres), lo que indica que hay una pérdida de material genético en el cromosoma 11q, específicamente en la región 11q23.3 o en una región cercana.

Detalles del Cariotipo:

- Deleción 11q: El tamaño de la deleción varía entre los pacientes, y puede afectar diferentes partes del brazo largo del cromosoma 11, generalmente en la región que va desde el q23.3 hacia el final del cromosoma. Esta variabilidad puede influir en la gravedad de las manifestaciones clínicas.
- Tamaño de la deleción: Las deleciones en el síndrome de Jacobsen pueden variar en tamaño, y en algunos casos son pequeñas, por lo que pueden no ser detectables en un análisis de cariotipo convencional. Esto hace que otras pruebas más sensibles, como la FISH (hibridación fluorescente in situ) o los microarreglos genéticos (CGH array), sean más útiles para detectar la deleción en casos en los que no se observa en el cariotipo estándar.



Diagnóstico Genético:

- Cariotipo: El análisis cromosómico estándar (cariotipo) puede detectar la deleción en casos en los que la pérdida de material genético es lo suficientemente grande como para ser visible al microscopio.
- FISH o CGH Array: Si la deleción es pequeña o no es visible en el cariotipo, se pueden usar estas técnicas más avanzadas para confirmar el diagnóstico. El FISH usa sondas específicas para la región 11q, mientras que el CGH array permite detectar pérdidas de material genético en todo el genoma, incluyendo las pequeñas deleciones.

6. 1 artículo científico

Descripción y evolución del primer caso de síndrome de Jacobsen diagnosticado en Argentina, su analogía con anemia de Fanconi

Palabras clave: pancitopenia,
anemia de Fanconi,
síndrome de Jacobsen.

Keywords: pancytopenia,
Fanconi anemia,
Jacobsen syndrome.

Resumen

Descripción del primer caso de síndrome de Jacobsen en Argentina y su evolución. Se evaluó una paciente de un año y medio con pancitopenia congénita, dismorfias y manchas en la piel. Se descartaron causas infecciosas y toxicológicas. Inicialmente se sospechó de anemia de Fanconi (AF). El test de diepoxibutano (DEB) dio negativo, ecocardiograma y radiografías normales. En el cariotipo se observó una delección *de novo* en la región 11q23 compatible con el síndrome de Jacobsen. Este síndrome es causado por una delección de genes contiguos y se caracteriza por déficit intelectual, retraso del crecimiento pre y postnatal, rasgos faciales característicos, trombocitopenia o pancitopenia. Además pueden presentar malformaciones del corazón, riñón, tracto gastrointestinal, genitales, sistema nervioso central, esqueléticas y anomalías inmunológicas. Se realizó el estudio de micromatriz precisando el punto de ruptura en la región 11q24.1 y el tamaño de la delección de 13,133 Mb.

system, skeletal and immunological abnormalities. The microarray study was performed specifying the breakpoint in the 11q24.1 region and the size of the deletion of 13,133 Mb.

Introducción

La pancitopenia (disminución del valor por debajo de lo normal para la edad de todas las series sanguíneas) es un frecuente motivo de consulta en Hematología y Genética. Las causas incluyen: trastornos autoinmunes, fallos medulares, patologías genéticas, infecciosas, desnutrición, déficit de vitamina B12 y ácido fólico, hiperesplenismo, embarazo, tratamientos del cáncer o exposición a ciertas toxinas, sustancias químicas o medicamentos.

La anemia de Fanconi (AF) es un trastorno multisistémico de base genética y poco frecuente caracterizado por pancitopenia progresiva con insuficiencia medular, malformaciones congénitas variables y predisposición al desarrollo de tumores hematológicos o sólidos. La AF es genéticamente heterogénea y las variantes implicadas están asociadas a la reparación del ADN y a la estabilidad genómica. Más del 90% de los pacientes presenta mutaciones de los genes *FANCA*, *FANCC*, *FANCG* o *FANCD2*. El 10% restante se reparte entre otros 18 genes descritos⁽¹⁻³⁾.

El síndrome de Jacobsen es un trastorno de genes contiguos que da lugar a anomalías congénitas y discapacidad intelectual causado por una pérdida o deleción parcial en el brazo largo del cromosoma 11. Las características clínicas más comunes incluyen retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso del desarrollo psicomotor, rasgos faciales característicos, malformaciones del corazón, riñón, tracto gastrointestinal, genitales, sistema nervioso central, esqueléticas⁽⁴⁾ y anomalías inmunológicas⁽⁵⁾. Alrededor del 50 % de los pacientes con deleción 11q y síndrome de Jacobsen también muestran problemas de conducta compatibles con el trastorno del espectro autista⁽⁶⁾.

El objetivo de este trabajo es describir cómo se arribó al diagnóstico y la evolución clínica de una paciente con pancitopenia y sospecha de anemia de Fanconi que reveló una anomalía cromosómica definiendo el primer caso de síndrome de Jacobsen en Argentina.

Materiales y métodos

Paciente femenina de 14 meses que concurrió a la consulta con Genética por derivación de la hematóloga. Nació a las 32 semanas de embarazo, con un peso de 1200 gr. En Neonatología presentó un cuadro compatible con sepsis por trombocitopenia severa y

sangrado intestinal. Requirió transfusión de plaquetas y tres transfusiones de glóbulos rojos por anemia severa sintomática. A los 3 meses (al alta de Neonatología) consultó a Hematología presentando pancitopenia con leucopenia y plaquetopenia moderadas, anemia arregenerativa y macrocítica, sin requerimiento transfusional y en tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico por vía oral. Con los meses evolucionó hacia la estabilidad de su plaquetopenia.

Se observó mejoría del recuento reticulocitario, plaquetario, neutropenia, retraso madurativo moderado, mal progreso de peso y facies peculiar por lo que fue derivada a Genética.

Al examen físico se observó frente prominente, orejas de implantación baja con rotación posterior, hipertelorismo, labios finos, epicanto, mácula rosácea en región frontal, cejas despobladas, nariz larga, filtrum liso, cara triangular y mácula café con leche de 1 x 1 cm en antebrazo derecho. Inicialmente impresionaba posición anormal del pulgar, lo cual junto con la mácula y la pancitopenia generaron la sospecha diagnóstica de anemia de Fanconi (Figura 1).

Estudios solicitados

Laboratorio. Debido a la sepsis se estudiaron posibles infecciones virales y se evaluó también genotoxicidad. Se realizó un laboratorio de rutina, serología para toxoplasmosis, Chagas, sífilis, hepatitis B, C y A, VIH, Epstein Barr, citomegalovirus y parvovirus.

Para evaluar el posible diagnóstico de anemia de Fanconi se realizaron: radiografía de mano, ecografía abdominal y renal, doppler de vasos abdominales y ecocardiograma. Se solicitaron en Genética los siguientes estudios: el test de DEB para evaluar anemia de Fanconi⁽⁷⁾, test de micronúcleos para evaluación de genotoxicidad⁽⁸⁾ y estudio citogenético con la técnica de Moorhead modificado⁽⁹⁾. Este último se realizó por duplicado en dos cultivos de linfocitos en sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina y posterior técnica de bandedo GTG. También se evaluaron cariotipos parentales. Posteriormente se solicitó el estudio de hibridación in-situ fluorescente (FISH) del gen *MLL* utilizando la sonda *break apart* de Lexel Médica⁽¹⁰⁾.

A fin del año 2020 se logró obtener el estudio de micromatriz de la paciente. El mismo fue realizado en la unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Genéticas del Centro Regional de Referencia de Catania, Italia.

El estudio de micromatriz se realizó en ADN genómico aislado de linfocitos de sangre periférica que se amplificó, fragmentó e hibridizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante utilizando el estándar Agilent SurePrint G3 Human CGH+SNP 4 × 180K Microarray (Agilent Technologies, California, EE. UU.), con una mediana general de espacio entre sondas de 25,3 Kb. La imagen de la matriz se adquirió con el escáner láser de Agilent G5761A (Agilent Technologies, California, EE. UU.) y fue analizado con el programa de Agilent Cytogenomics (v.5.0.2.5). Las coordenadas genómicas se informaron de acuerdo con el genoma de referencia GRCh37/hg19.

Resultados

Todos los resultados serológicos dieron negativos (toxoplasmosis, VDRL, HBV, HCV, HAV, HIV, EBV, CMV y parvovirus). Las imágenes también fueron normales (radiografía de mano, ecografía abdominal, renal, vesical y de vasos abdominales, así como el ecocardiograma).

El test de DEB dio un valor normal (0,18 vs 0,07 rup/cél) descartando el diagnóstico de anemia de Fanconi.

El test de micronúcleos arrojó un resultado negativo descartando genotoxicidad.

El estudio citogenético reveló un cariotipo patológico con una delección en el brazo largo del cromosoma 11 a nivel de la región q23 en un total de 20 células analizadas (Figura 2). Para confirmar que la delección hallada no fuera heredada se realizaron cariotipos parentales los cuales resultaron normales (cariotipo de la madre: 46,XX[20]; cariotipo del padre: 46,XY[20]).

Debido a que en la región involucrada se encuentra el gen *MLL*, responsable del 6% de los casos de leucemia linfocítica aguda (LLA) se quiso descartar alteración en el mismo. El resultado del estudio de FISH para el gen *MLL* dio normal en 400 núcleos interfásicos (nuc.ish(MLLx2)[400]).

El estudio de micromatriz precisó el punto de ruptura en la región 11q24.1 y el tamaño de la deleción de 13,133 Mb (ArrGRCh37/[hg19] 11q24.1-q25(121.801.090-134.934.196)x1 tamaño: 13.133.106 pb) (Figura 3).

Se compararon los estudios y el fenotipo de la paciente contra un paciente con anemia de Fanconi. La AF se caracteriza por anomalías físicas, falla de la médula ósea y mayor riesgo de cáncer. Las anomalías físicas, presentes en aproximadamente el 75% de las personas afectadas, incluyen una o más de las siguientes anormalidades: estatura baja, pigmentación anormal de la piel, malformaciones esqueléticas de las extremidades, microcefalia y anomalías oftalmológicas y genitourinarias. La insuficiencia progresiva de la médula ósea con pancitopenia se presenta típicamente en la primera década, a menudo inicialmente con trombocitopenia o leucopenia. La incidencia de leucemia mieloide aguda es del 13% a los 50 años. Los tumores sólidos, particularmente de cabeza y cuello, piel y tracto genitourinario son más comunes en personas con anemia de Fanconi (Tabla 1).

Dada la alteración citogenética encontrada en la región 11q23 sumada al fenotipo peculiar se reveló que estábamos frente al primer caso de síndrome de Jacobsen de la Argentina (2013).

Luego de 5 años del diagnóstico la niña evolucionó con múltiples infecciones de causa respiratoria, rinorrea crónica, broncoespasmos a repetición y dermatitis atópica, por lo cual se evaluó por Inmunología. Desde el aspecto hematológico se diagnosticó hipoplasia medular por biopsia de médula ósea con pancitopenia moderada. Se detectó hipogammaglobulinemia (IgA 38, IgG 487 e IgM 18), linfopenia global con inversión CD4/CD8 (CD4 143, CD8 205) y linfopenia CD4 severa. Se diagnosticó como inmunodeficiencia en tratamiento con profilaxis antibiótica con buenos resultados. Actualmente se encuentra en seguimiento por los Servicios de Inmunología, Genética, Pediatría y Hematología, recibe tratamiento interdisciplinario en el área psicológica desde el año 2014 y realiza distintas terapias de estimulación artística y cognitiva como equinoterapia, musicoterapia y natación. (Figura 4).

Actualmente la niña aprendió a colaborar con el proceso de vestimenta, controla esfínteres, se conecta con el entorno, comunica sus necesidades, tiene producción verbal, presta atención cuando se le habla, sostiene la mirada, acepta límites, ofrece disculpas y puede manejarse en la vía pública.

Discusión

El síndrome de Jacobsen es un trastorno de genes contiguos que da lugar a anomalías congénitas y discapacidad intelectual causado por una pérdida o deleción parcial en el brazo largo del cromosoma 11. Hasta el momento, se han descrito alrededor de 300 casos. Se estima una prevalencia de 1/100.000 nacimientos, con una tasa mujer/hombre de 2:1^(11,12).

Normalmente se presenta al nacimiento como una trombocitopenia o pancitopenia. Pueden presentar malformaciones del corazón, riñón, tracto gastrointestinal, genitales, sistema nervioso central y esqueléticas. También anomalías inmunológicas, hormonales, de la audición y oculares. Las anomalías cardíacas pueden ser muy graves y requerir intervención quirúrgica en el período neonatal. Alrededor de un 20% de los niños fallecen durante los dos primeros años de vida, principalmente por complicaciones de la cardiopatía congénita y, con menor frecuencia, por complicaciones hemorrágicas⁽¹²⁾.

El tamaño de la deleción varía de 7 a 20 Mb, con el punto de ruptura proximal en la sub-banda 11q23.3, extendiéndose generalmente hasta el final del cromosoma. Esta deleción es *de novo* en el 85 % de los casos y en el 15% restante puede deberse a una segregación desbalanceada de una translocación familiar recíproca balanceada o a otros reordenamientos cromosómicos.

Se observa una gran diversidad de fenotipos en los pacientes reportados⁽¹³⁾. Si bien inicialmente se creía que las deleciones más grandes generaban cuadros clínicos más severos, la deleción en nuestra paciente (que es de 13,3 Mb e incluye unos 140 genes descritos hasta el momento) es bastante extensa para el cuadro clínico que presenta. Si bien tiene autismo, dice algunas palabras, camina, puede relacionarse, interactuar y realizar tareas de la vida cotidiana.

Los resultados resaltan la importancia de realizar estudios de citogenética clásica para descartar anemia de Fanconi, en todos aquellos niños que padecen pancitopenia, rasgos dismórficos y/o discapacidad intelectual. Esto permitiría detectar anomalías estructurales que llevan a la identificación de posibles síndromes genéticos, permitiendo un adecuado asesoramiento personal y familiar.

Luego de 9 años la paciente se encuentra en buen estado general, realizando múltiples terapias de estimulación (fonoaudiología, musicoterapia, equinoterapia y natación) las

cuales junto con el apoyo, contención y aceptación familiar permiten tanto una evolución clínica favorable como una mejor calidad de vida.

En junio de 2018 se crea la Fundación 11q Latinoamérica-Síndrome de Jacobsen.

Hasta el momento de esta publicación se han descrito en Latinoamérica: 10 casos en Argentina, 10 en Colombia, 4 en Chile, 4 en Uruguay, 6 en Perú, 5 en México, 2 en Ecuador, 2 en Venezuela, 3 en Guatemala, 1 en Cuba y 35 en Brasil.

Este estudio resalta la importancia del trabajo de un equipo multidisciplinario así como la interacción conjunta de la familia y el equipo de salud para un mejor asesoramiento y el bienestar del paciente.

Agradecimientos.

A Cecilia Schiaretti por los aportes y la colaboración constante para la realización de este trabajo y a Yamila Trincherro y Gisela Suárez por el trabajo técnico realizado.

Tabla 1. Cuadro comparativo entre patologías según la paciente en estudio.

	<u>Síndrome de Jacobsen</u>	<u>Anemia Fanconi</u>
Incidencia	1/100000	1/160000
Etiología	Delección genes contiguos	Multigénica
Herencia	Autosómica dominante/de novo	recesiva
Facies peculiares	SÍ	SÍ
Trigonocefalia y dismorfia facial	SÍ	NO (otras)
Retraso psicomotor	SÍ	SÍ (16%)

Alteraciones esqueléticas	NO	SÍ
Pigmentación anormal	NO/SÍ	SÍ
Defectos cardíacos	SÍ	SÍ (13%)
Alteraciones hematológicas	SÍ	SÍ
Alteraciones cromosómicas	del(11)(q23)	NO
Sitio frágil 11B	SÍ	NO
Rupturas / Testde DEB	NEGATIVO	POSITIVO
Genes de reparación	NO	(13 genes <i>FANC</i>)
Desarrollo a LMA	NO	SÍ

Síndrome de Jacobsen

Anemia de Fanconi

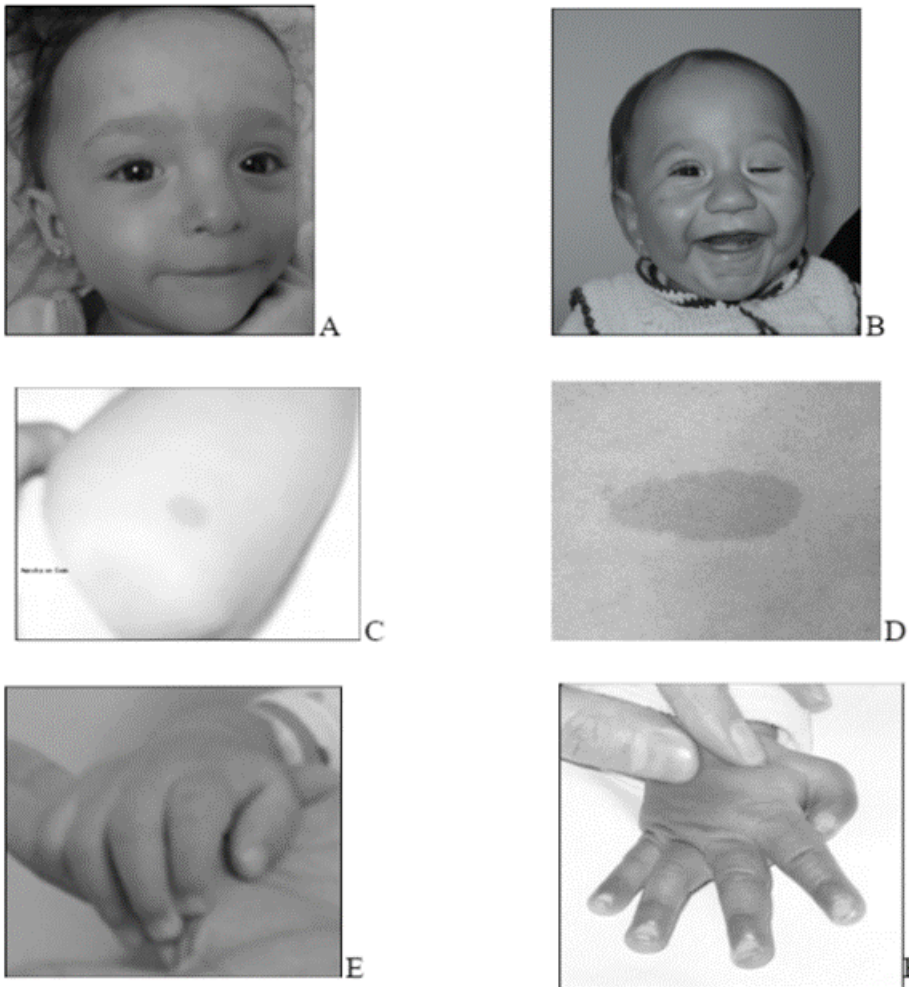
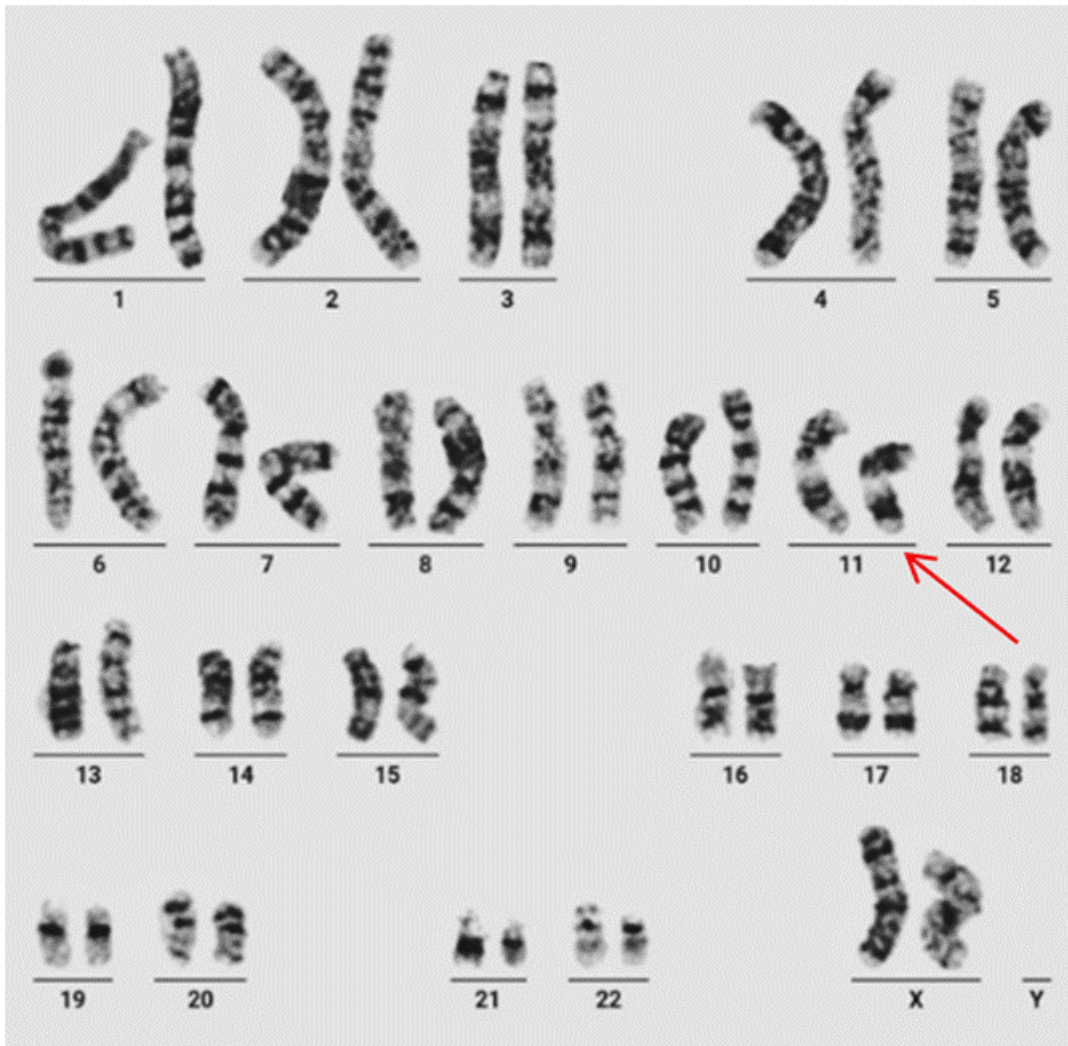


Figura 1. Fotos de la paciente en estudio (Jacobsen) a la izquierda vs anemia de Fanconi. **Facies de paciente con Jacobsen:** frente prominente, hipertelorismo, labios finos, epicanto, mácula rosácea en región frontal, cejas despobladas, nariz larga, filtrum liso, cara triangular. **B. Facies de paciente con anemia de Fanconi:** frente prominente, hipotelorismo, nariz de base ancha, cejas despobladas, labios finos, filtrum liso y corto, orejas de implantación baja. **C. Mácula hiperocrómica en paciente con Jacobsen.** **D. Mácula hiperocrómica en paciente con anemia de Fanconi la cual es más grande e hiperpigmentada.** **E. mano de paciente con Jacobsen,** se observaba leve desviación del pulgar la cual resultó ser posicional y no se condecía con alteración en las radiografías. **F. Mano de paciente con anemia de Fanconi en la cual se observa clara desviación cubital del pulgar.**



Figu

ra 2. Cariotipo de la paciente en estudio 46,XX,del(11)(q23)[20]. Se indica la deleción del cromosoma 11 con flecha.

delección pura 11q de 13,133 Mb

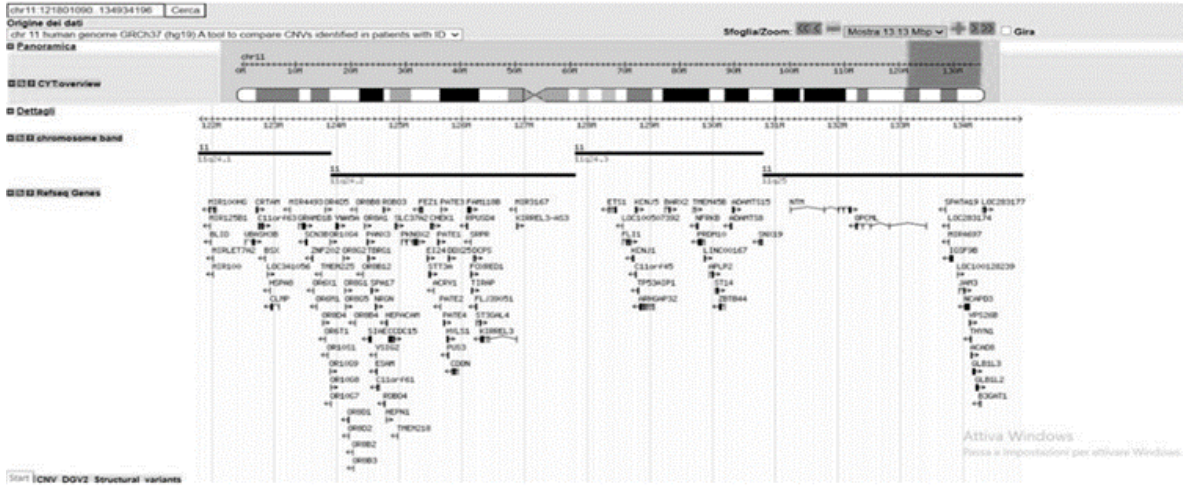
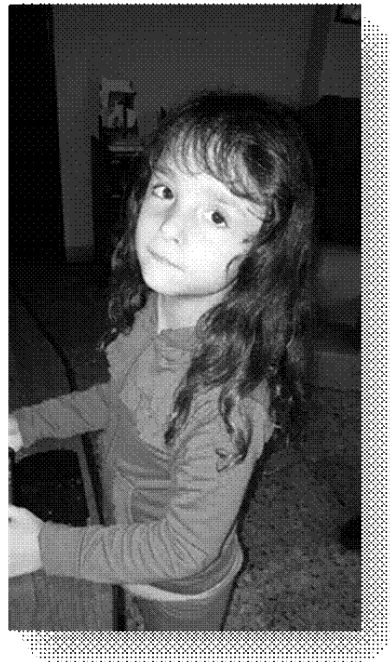


Figura 3. Segmento representativo de la delección del cromosoma 11 a nivel de la región q24.1 con un tamaño de 13,133 Mb. Se incluyen en la figura algunos de los genes delecionados.

Figura 4. Foto de la paciente a los 8 años de edad.

Bibliografía:

- 1.



Bibliografía

1. Fernández González, N., Prieto Espuñes, S., Ibáñez Fernández, A., Fernández Colomer, B., López Sastre, J., & Fernández Toral, J. (2006). Deleción terminal del 11q (síndrome de Jacobsen) asociada a atresia duodenal con páncreas anular. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*, 65(3), 249–252.
<https://www.analesdepediatría.org/es-deleción-terminal-del-11q-síndrome-artículo-13035405>