

Síndrome de Jacobsen (deleción parcial 11q) asociado a trombocitosis: presentación de un caso y revisión de la literatura científica

S. Ortiz Madinaveitia¹, R. Romero Gil¹, A. Peña Busto¹, M. Serrano Madrid¹, E. Bermejo-Sánchez^{2,3}, M.L. Martínez-Fernández²

¹Servicio de Pediatría. Hospital «Santa Bárbara». Soria. ²ECEMC. CIAC. Instituto de Salud «Carlos III». Madrid. ³Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud «Carlos III». Ministerio de Economía y Competitividad. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid

Resumen

Introducción: El síndrome de Jacobsen se debe a una deleción parcial del brazo largo del cromosoma 11. En un 85% de los casos, la deleción ocurre *de novo*. Los signos más comunes incluyen retraso en el crecimiento pre/posnatal, retraso psicomotor y malformaciones, así como una dismorfia facial característica. Con frecuencia, desde el nacimiento existe una función plaquetaria anormal, una trombocitopenia o una pancitopenia. Aproximadamente un 20% de los pacientes fallece durante los 2 primeros años de vida.

Caso clínico: Recién nacida a término, sin antecedentes familiares de interés, que presenta un fenotipo peculiar (pabellones auriculares pequeños, de implantación baja, puente nasal ancho, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, boca «en carpa», microrretrognatia), fisura palatina, lesiones de aspecto petequial en tórax y muslo derecho, asociado a himen imperforado. Cariotipo 46,XX,del(11)(q14.1q23.3)dn, el estudio de ambos progenitores fue normal. Desde las 2 semanas de vida, la niña presentó una importante trombocitosis, con nula adquisición de los ítems madurativos. La paciente falleció a los 3 meses de vida, tras un accidente cerebrovascular hemorrágico espontáneo.

Conclusiones: Las manifestaciones clínicas se relacionan con el tamaño de la deleción. Generalmente, el punto de rotura se localiza en 11q23.3. Entre las alteraciones hematológicas, la más frecuente es la trombopenia, aunque no fue así en esta paciente, que presentaba una trombocitosis. Esto parece deberse a que cuando la deleción afecta a la banda 11q24 se produce la pérdida del gen FLI-1, entre otros genes, que desempeñan un papel fundamental en la megacariopoyesis.

Fecha de recepción: 13/11/14. Fecha de aceptación: 4/03/15.

Trabajo presentado como comunicación oral en el IX Congreso Nacional de la SENEP, celebrado en Palma de Mallorca, los días 11-14 de junio de 2014.

Correspondencia: S. Ortiz Madinaveitia. Servicio de Pediatría. Hospital «Santa Bárbara». P.º Santa Bárbara, s/n. 42005 Soria. Correo electrónico: saturortizm@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Ortiz Madinaveitia S, Romero Gil R, Peña Busto A, Serrano Madrid M, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Fernández ML. Síndrome de Jacobsen (deleción parcial 11q) asociado a trombocitosis: presentación de 1 caso y revisión de la literatura científica. Acta Pediatr Esp. 2015; 73(7): e199-e207.

Palabras clave: Delección 11q23.3, síndrome de Jacobsen, malformaciones, hemorragia, trombocitopenia.

Abstract

Title: Jacobsen syndrome (partial 11q deletion) associated to thrombocytosis: report of a case and literature review

Introduction: Jacobsen syndrome is due to partial deletion of the long arm of chromosome 11. A *de novo* deletion occurs in 85% of cases. Most common signs include pre- and postnatal growth retardation, psychomotor delay, malformations and characteristic facial dysmorphism. Abnormal platelet function thrombocytopenia or pancytopenia are frequent from birth. Approximately, 20% of patients die during the first 2 years of life.

Case report: Newborn female born at term, without any family history of congenital anomalies, presenting with peculiar phenotype (small and low-set ears, broad nasal bridge, hypertelorism, downslanting palpebral fissures, micro-retrognathia), carp-like mouth, cleft palate, petechial-like lesion in thorax and right thigh, associated to imperforate hymen. Karyotype 46,XX,del(11)(q14.1q23.3)dn, being normal for both her parents. Since the age of 2 weeks she had a marked thrombocytosis, with no acquisition of developmental milestones. The patient died at 3 months after a spontaneous hemorrhagic cerebral-vascular accident.

Conclusions: Clinical manifestations of the syndrome are related to the size of the deletion. Generally, the breakpoint is located at 11q23.3. Among the hematological alterations the most frequent one is thrombopenia, unlike our patient, who had thrombocytosis. This seems to be due to the loss of FLI-1, among other genes with a key role in megakaryopoiesis, when the deletion affects the band 11q24.

Keywords: Deletion 11q23.3, Jacobsen syndrome, malformations, haemorrhage, thrombocytopenia.

Introducción

El síndrome de Jacobsen es una enfermedad de genes contiguos, causada por una delección parcial del brazo largo del cromosoma 11. Se han descrito más de 200 casos^{1,2}, y su prevalencia se estima en 1/100.000 nacimientos¹⁻³, con una ratio mujer/hombre de 2:1⁴. El tamaño de la delección varía entre ~7 y 20 megabases (Mb)^{1,3}, el punto de rotura se localiza generalmente en la sub-banda 11q23.3 y se extiende hasta el telómero⁴, dando lugar al fenotipo típico del síndrome^{4,5}. Las delecciones intersticiales se localizan en una región más próxima al centrómero, dando lugar a un fenotipo distinto^{6,7}. Los signos clínicos más frecuentes son los siguientes: retraso del crecimiento pre/posnatal, retraso psicomotor, trombocitopenia o pancitopenia y dismorfias craneofaciales, que incluyen deformidades craneales, hipertelorismo, ptosis palpebral, coloboma, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, pliegues epicánticos, puente nasal ancho,

nariz corta, boca en V invertida y orejas pequeñas de implantación baja. El 56% de los pacientes presenta malformaciones asociadas⁴, entre las cuales las cardíacas son las más frecuentes (95%)⁸, aunque también pueden asociarse anomalías auditivas, oculares, inmunológicas y hormonales^{1,3}. Alrededor de un 20% de estos pacientes fallece durante los 2 primeros años de vida, debido principalmente a complicaciones cardíacas y, con menos frecuencia, a sangrados⁴.

Se presenta el caso de una paciente con síndrome de Jacobsen y trombocitosis, asociación que no se ha encontrado descrita en la literatura médica.

Caso clínico

Recién nacida, primera hija de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. La gestación, de 39 semanas, transcurrió sin incidencias, siendo normales las ecografías prenatales. El parto fue eutócico, con puntuaciones en el test de Apgar de 9, 10 y 10, al cabo de 1, 5 y 10 minutos, respectivamente. El peso al nacimiento fue de 3.555 g (P75-90), longitud de 50 cm (P50-75) y perímetro cefálico 35 cm (P50-75). Presentaba una discreta hipotonía de predominio axial y un fenotipo peculiar, con pabellones auriculares pequeños de implantación baja, puente nasal ancho, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, boca «en carpa», microrretrognatia, fisura palatina con afectación de paladar duro y blando, lesiones de aspecto petequeal en tórax y muslo derecho, e himen imperforado. La auscultación cardiopulmonar fue normal.

En el periodo neonatal inmediato presentó hipoglucemia, que se resolvió tras administrarle aportes de glucosa por vía parenteral, con normalidad en las tres series hematológicas.

La ecografía transfontanelar, así como los potenciales evocados auditivos troncoencefálicos, fueron normales. La ecografía abdominal fue normal, salvo por la existencia en la zona pélvica de una colección retrovesical que se extendía hasta los genitales externos, compatible con un hidrometrocolpos. En el estudio cardiológico se observó un foramen oval permeable, sin otras alteraciones asociadas. El cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) fue 46,XX,del(11)(q14.1q23.3)dn (figura 1); el análisis de hibridación *in situ* con fluorescencia con la sonda específica para las regiones subteloméricas de brazo corto y largo de los cromosomas del par 11 fue normal, confirmando el diagnóstico de síndrome de Jacobsen por una delección intersticial del brazo largo (figuras 2 y 3). El cariotipo de ambos progenitores fue normal.

A los 14 días de vida, en la analítica de control, se constató una marcada trombocitosis, sin alteración en las demás series; estudio de coagulación, marcadores de infección e inmunoglobulinas resultaron normales. En sucesivos controles persistió una importante trombocitosis asociada a discreta anemia, que no precisó transfusiones (tabla 1).

Fue dada de alta a los 17 días de vida. En el seguimiento posterior presentó dificultades en la alimentación, asociadas a importante hipotonía de predominio axial, con nula adquisición de los ítems madurativos, por lo que se inició estimulación psicomotora y rehabilitación. La paciente falleció a los 3 meses de vida tras un accidente cerebrovascular hemorrágico espontáneo.

Discusión

La mayoría de los casos de síndrome de Jacobsen se debe a deleciones terminales del cromosoma 11q, aunque también se han descrito deleciones intersticiales (como en este caso), translocaciones y cromosomas en anillo, en los que se ha perdido parte del brazo largo del cromosoma 11^{2,3,8,9}. En un 85% de los casos son deleciones *de novo*⁴, el otro 15% suele ser el resultado de una segregación no equilibrada de una translocación familiar equilibrada o de otros reordenamientos cromosómicos¹⁰.

El punto de rotura más frecuentemente implicado en la delección (en el 70-80% de los casos)¹¹ se sitúa en la sub-banda 11q23.3, que era la afectada en el caso de esta paciente. En una minoría de pacientes, el punto de rotura se localiza muy cerca, en la zona FRA11B, una zona frágil sensible a folatos^{2,3,12,13}, debido a la amplia expansión por repetición del triplete CCG e hipermetilación de las islas CpG adyacentes. En más del 70% de los individuos normales, en esta región existen 11 copias del trinucleótido p(CCG)_n, pero se han descrito ascendientes de pacientes con síndrome de Jacobsen en los que este trinucleótido está repetido varios cientos de veces, con expresión del sitio frágil FRA11B^{2,8,14}. Por tanto, la presencia de la zona FRA11B frágil puede aumentar el riesgo de tener descendientes con síndrome de Jacobsen, pero no necesariamente ser causa de una delección en 11q⁴. En la mayoría de los pacientes las deleciones son distales a FRA11B. Se han identificado otras zonas frágiles dentro de la región asociada al síndrome, coincidentes con los puntos de rotura de casos de pacientes descritos en la literatura; sin embargo, dichas zonas frágiles no han sido identificadas en los padres de los pacientes^{1,11,13,14}.

La región 11q23-qter incluye 342 genes, y 174 se localizan en 11q24.1-qter, la mínima región establecida para la expresión del síndrome de Jacobsen^{4,15}. Este hecho explica que esta paciente, que presentaba una delección intersticial entre las bandas q14.1-q23.3 (figura 3), no muestre algunos de los rasgos clínicos que caracterizan este síndrome, como la trombocitopenia (tabla 2).

El síndrome de Paris-Trousseau (caracterizado por trombocitopenia neonatal que se suele resolver con el tiempo, y anomalías persistentes en la función plaquetaria) está presente en más del 90% de los pacientes con síndrome de Jacobsen. Este hecho sugiere que las anomalías plaquetarias en uno y otro síndrome^{16,17} se relacionan con la región crítica de 6,8 Mb en la porción terminal de 11q (distal a D11S1351)¹, donde se localizan 4 genes que intervienen en la hematopoyesis y la función plaquetaria (*ETS-1*, *FLI-1*, *NFRKB* y

JAM3). La delección de, al menos, 3 de esos 4 genes críticos parece ser la causa de la trombocitopenia¹⁸. En este caso, no fue posible el estudio de medula ósea por el precoz fallecimiento.

Otro de los rasgos distintivos ausente en esta paciente es la presencia de cardiopatía (que se relaciona con la región comprendida entre D11S707 y el telómero, donde parece que hay más de un gen implicado)^{1,6,18} o trigonocefalia³. Sin embargo, sí se ha descrito previamente¹⁹ su asociación con fisura palatina. De todas formas, no es raro que pacientes con delecciones intersticiales de diferente amplitud presenten diferencias en sus manifestaciones clínica¹⁸. El retraso psicomotor, común en estos pacientes, y el grado de discapacidad intelectual varían según el tamaño de la delección y los genes implicados^{1,20}, aunque también dependen del efecto de genes recesivos que pueden quedar en situación haploide, así como la variabilidad genética que existe en los distintos pacientes. Aproximadamente, un 20% fallece durante los 2 primeros años de vida, en la mayoría de las ocasiones debido a malformaciones cardíacas y, en menor medida, al sangrado⁴, como ocurrió en esta paciente. Por ello, el riesgo de sangrado no sólo depende del recuento plaquetario, sino también de las anomalías en la función plaquetaria.

Conclusiones

Debe considerarse este síndrome en todos los recién nacidos y lactantes que presenten un fenotipo peculiar, con retraso psicomotor, malformaciones y trombocitopenia/pancitopenia de causa no filiada. Este caso añade al espectro de manifestaciones del síndrome la trombocitosis, no descrita previamente en pacientes con síndrome de Jacobsen.

Agradecimientos

A la profesora María Luisa Martínez-Frías, por la revisión crítica de este artículo.

Bibliografía

1. Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet.* 2004; 129 Supl A: 51-61.
2. Pivnick EK, Velagaleti GV, Wilroy RS, Smith ME, Rose ME, Tipton RE, et al. Jacobsen syndrome: report of a patient with severe eye anomalies, growth hormone deficiency, and hypotiroidism associated with deletion 11 (q23q25) and review of 52 cases. *J Med Genet.* 1996; 33: 772-778.
3. Penny LA, Dell'Aquila M, Jones MC, Bergoffen J, Cunnif C, Fryns JP, et al. Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletion. *Am J Hum Genet.* 1995; 56: 676-683.
4. Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 7: 4-9.
5. Fernández González N. Delección terminal del 11q (síndrome de Jacobsen) asociada a atresia duodenal con páncreas anular. *An Esp Pediatr.* 2002; 57: 249-252.

6. Wenger SL, Grossfeld PD, Siu BL, Coad JE, Keller FG, Hummel M. Molecular characterization of an 11q interstitial deletion in a patient with the clinical features of Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet.* 2006; 140: 704-708.
7. Tyson C, Qiao Y, Harvard C, Liu X, Bernier FP, McGillivray B, et al. Submicroscopic deletions of 11q24-25 in individuals without Jacobsen syndrome: re-examination of the critical region by high-resolution array-CGH. *Mol Cytogenet.* 2008; 1: 23.
8. Leegte B, Kerstjens-Frederikse WS, Deelstra K, Begeer JH, Van Essen AJ. 11q-syndrome: three cases and a review of the literature. *Genet Couns.* 1999; 10: 305-313.
9. Palka G, Verrotti A, Peca S, Mosca L, Lombardo G, Verrotti M, et al. Ring chromosome 11. A case report and review of the literature. *Ann Genet.* 1986; 29: 55-58.
10. Jacobsen P, Hauge M, Henningsen K, Hobolth N, Mikkelsen M, Philip J. An(11;21) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. A clinical, cytogenetical, and gene marker study. *Hum Hered.* 1973; 23: 568-585.
11. Michaelis RC, Velagaleti GV, Jones C, Pivnick EK, Phelan MC, Boyd E, et al. Most Jacobsen syndrome deletion breakpoints occur distal to FRA11B. *Am J Med Genet.* 1998; 76: 222-228.
12. Voullaire LE, Webb GC, Leversha MA. Chromosome deletion at 11q23 in an abnormal child from a family with inherited fragility at 11q23. *Hum Gene.* 1987; 76: 202-204.
13. Tunnacliffe A, Jones C, Le Paslier D, Todd R, Cherif D, Birdsall M, et al. Localization of Jacobsen syndrome breakpoints on a 40-Mb physical map of distal chromosome 11q. *Genome Res.* 1999; 9: 44-52.
14. Jones C, Müllenbach R, Grossfeld P, Auer R, Favier R, Chien K, et al. Co-localisation of CCG repeats and chromosome deletion breakpoints in Jacobsen syndrome: evidence for a common mechanism of chromosome breakage. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 1.201-1.208.
15. Edelmann L, Spiteri E, McCain N, Goldberg R, Pandita RK, Duong S, et al. A common breakpoint on 11q23 in carriers of the constitutional t(11, 22) translocation. *Am J Hum Genet.* 1999; 65: 1.608-1.616.
16. Favier R, Jondeau K, Boutard P, Grossfeld P, Reinert P, Jones C, et al. Paris-Trousseau syndrome: clinical, haematological, molecular data of ten new cases. *Thromb Haemost.* 2003; 90: 893-897.
17. Krishnamurti L, Neglia JP, Nagarajan R, Berry SA, Lohr J, Hirsch B, et al. Paris-Trousseau syndrome platelets in a child with Jacobsen's syndrome. *Am J Med Haematol.* 2001; 66: 295-299.
18. Tyson C, Qiao Y, Harvard C, Liu X, Bernier FP, McGillivray B, et al. Submicroscopic deletions of 11q24-25 in individuals without Jacobsen syndrome: re-examination of the critical region by high-resolution array-CGH. *Mol Cytogenet.* 2008; 1: 23.
19. Ysunza A, Shaheen K, Aughton DJ, Micale MA, Merson R, Rutkowski K. Velopharyngeal insufficiency, submucous cleft palate and a phonological disorder as the associated clinical features which led to the diagnosis of Jacobsen syndrome. Case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77: 1.601-1.605.
20. Coldren CD, Lai Z, Shragg P, Rossi E, Glidewell SC, Zuffardi O, et al. Chromosomal microarray mapping suggests a role for BSX and Neurogranin in neurocognitive and behavioural defects in the 11q terminal deletion disorder (Jacobsen syndrome) *Neurogenetics.* 2009; 10: 89-95.

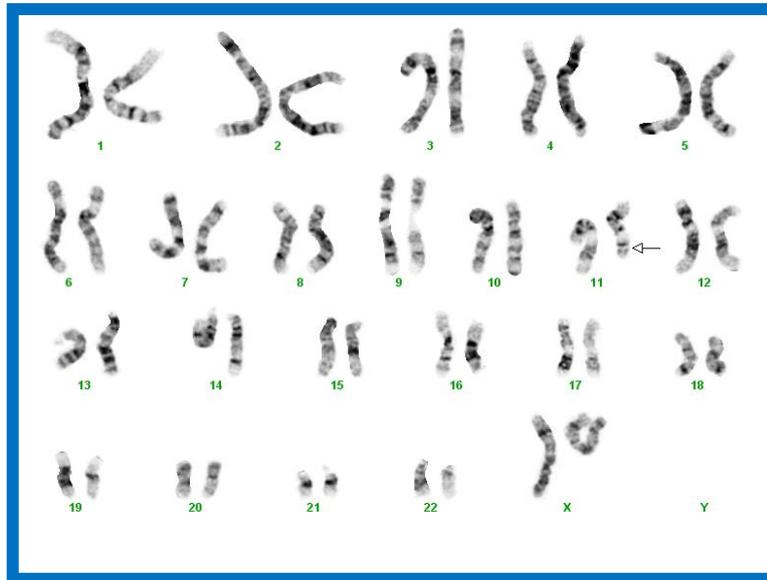


Figura 1. Cariotipo

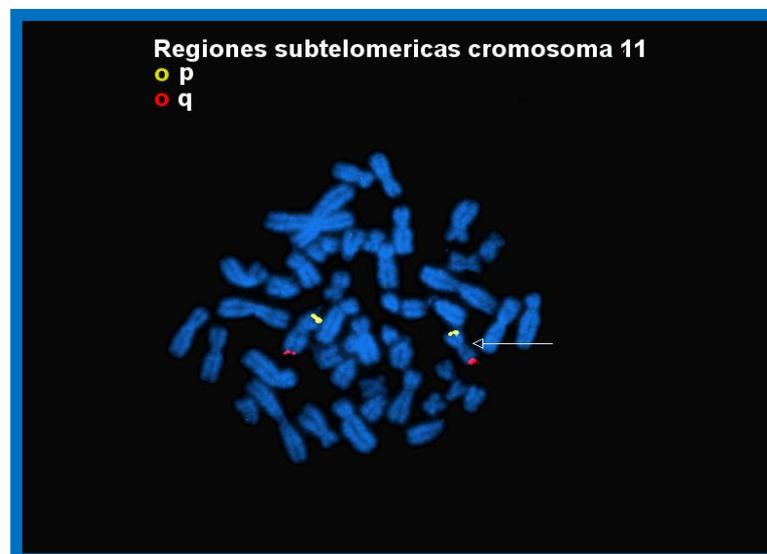


Figura 2. Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) de las regiones subteloméricas del cromosoma 11 (normal)

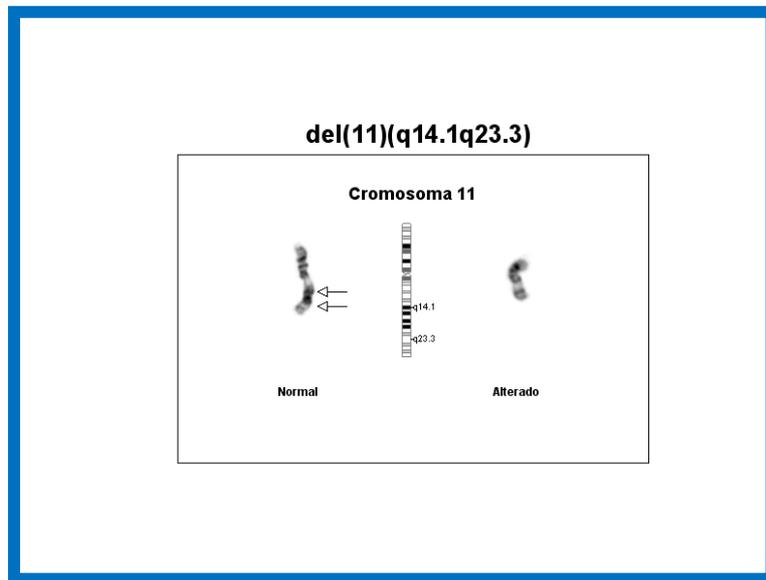


Figura 3. Delección del brazo largo del cromosoma 11

TABLA 1	Evolución de los parámetros hematológicos				
		6 días	14 días	47 días	58 días
	Plaquetas x 1.000/ μ L	431	944	889	840
	Leucocitos x 1.000/ μ L	11,82	32,73	33,11	16,54
	Hemoglobina (g/dL)	17,6	11,8	10,9	10,2

TABLA 2

Hallazgos clínicos del síndrome de Jacobsen

	<i>Hallazgos clínicos del paciente</i>	<i>Hallazgos (>50% casos) del síndrome de Jacobsen</i>
Anomalías craneofaciales		Macrocefalia, asimetría facial, frente prominente
Ojos	Hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia bajo	Hipertelorismo ocular, ptosis, fisuras palpebrales inclinadas hacia bajo, estrabismo, <i>epicantus</i> , cejas poco pobladas
Nariz	Puente nasal ancho	Corta, puente nasal plano/prominente, narinas antevertidas, columela prominente
Orejas	Pequeñas, implantación baja	Pequeñas, implantación baja, con giro posterior, lóbulo hipoplásico, malformaciones del oído externo
Boca	Microrretrognatia, boca «en carpa»	<i>Filtrum</i> plano/alargado, boca en forma de V, labio superior fino, retrognatia
Cuello		Corto
Manos		Sindactilia, dedos delgados con grandes articulaciones interfalángicas proximales, hipoplasia hipotenar, pliegues palmares anormales
Pies		Planos, clinodactilia, braquidactilia, sindactilia de II y III dedos, primer dedo grande y largo
Malformaciones viscerales	Fisura palatina, himen imperforado	Cardiacas
Alteraciones hematológicas	Trombocitosis	Trombocitopenia, pancitopenia
Retraso psicomotor/discapacidad intelectual	Presente	Presente (desde cuadros leves a severos)