

# Deleción terminal del 11q (síndrome de Jacobsen) asociada a atresia duodenal con páncreas anular

N. Fernández González<sup>a</sup>, S. Prieto Espuñes<sup>a</sup>, A. Ibáñez Fernández<sup>a</sup>,  
B. Fernández Colomer<sup>a</sup>, J. López Sastre<sup>a</sup> y J. Fernández Toral<sup>b</sup>

Departamento de Pediatría. Servicios de <sup>a</sup>Neonatología y <sup>b</sup>Genética. Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

El síndrome de Jacobsen es una cromosopatía infrecuente, causada por una deleción terminal del brazo largo del cromosoma 11. Los principales rasgos clínicos son el retraso psicomotor y del crecimiento, trigonocefalia y dismorfia facial característica, pero existen muchas alteraciones asociadas.

Presentamos el caso de un neonato pretérmino con sospecha ecográfica prenatal de atresia duodenal. Al nacimiento presentaba rasgos craneofaciales típicos del síndrome de Jacobsen, equimosis y Petequias generalizadas y pies zambos. En el hemograma se objetivó pancitopenia. La ecografía abdominal mostró agenesia renal izquierda y confirmó la atresia duodenal. La tomografía computarizada (TC) cerebral y el electroencefalograma (EEG) fueron normales, así como el estudio cardiológico. En la intervención quirúrgica de la atresia duodenal se observó la presencia de un páncreas anular. El cariotipo fue 46,XY,del(11)(q23.2 → qter), con lo cual se confirmó el diagnóstico de síndrome de Jacobsen.

Los distintos rasgos clínicos asociados al síndrome de Jacobsen se relacionan con el fragmento cromosómico delecionado. Nuestro paciente presenta atresia duodenal con páncreas anular, manifestación no descrita previamente en la bibliografía.

## Palabras clave:

*Síndrome de Jacobsen. Deleción 11q. Trigonocefalia. Pancitopenia. Pies zambos. Agenesia renal.*

## DELETION 11q23 → qter (JACOBSEN SYNDROME) ASSOCIATED WITH DUODENAL ATRESIA AND ANNULAR PANCREAS

Jacobsen syndrome is a rare chromosomal disorder due to terminal 11q deletion. Prominent features are growth and psychomotor retardation, trigonocephaly and a characteristic facial dysmorphism, but many different abnormalities have been reported.

We present the case of a preterm male. Prenatal ultrasonography was suspicious for duodenal atresia. At birth, the boy presented the craniofacial features typical of Jacobsen syndrome, together with diffusely spread petechiae and talipes equinovarus. Hemogram revealed pancytopenia. Ultrasound examination showed left renal agenesis and confirmed the duodenal atresia. Cerebral computed tomography scan, electroencephalogram and cardiac studies showed no abnormalities. Annular pancreas was found during surgery to correct the duodenal atresia. The karyotype was 46,XY,del(11)(q23.2 → qter), which confirmed Jacobsen syndrome.

A wide spectrum of clinical features is described in Jacobsen syndrome, with phenotype-karyotype correlation. This is the first report of duodenal atresia and annular pancreas.

## Key words:

*Jacobsen syndrome. 11q deletion. Trigonocephaly. Pancytopenia. Talipes equinovarus. Renal agenesis.*

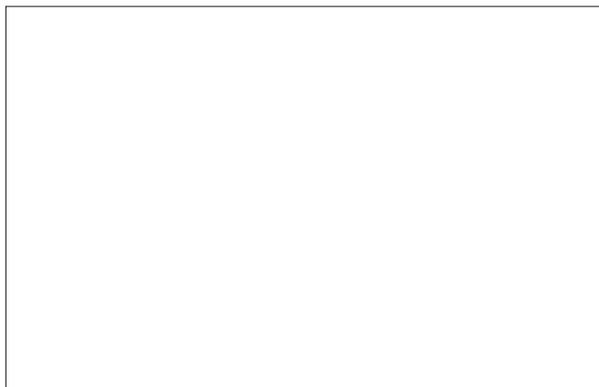
## INTRODUCCIÓN

El síndrome 11q se debe a una deleción parcial en la región terminal del brazo largo del cromosoma 11. Es una alteración cromosómica infrecuente descrita por primera vez en 1973 por Jacobsen et al<sup>1</sup> y de la que actualmente se encuentran publicados más de 90 casos en el mundo. Los pacientes con este síndrome presentan un amplio espectro de rasgos fenotípicos. Los más característicos son el retraso psicomotor y del crecimiento, la trigonocefalia y una dismorfia craneofacial característica<sup>1-3</sup>.

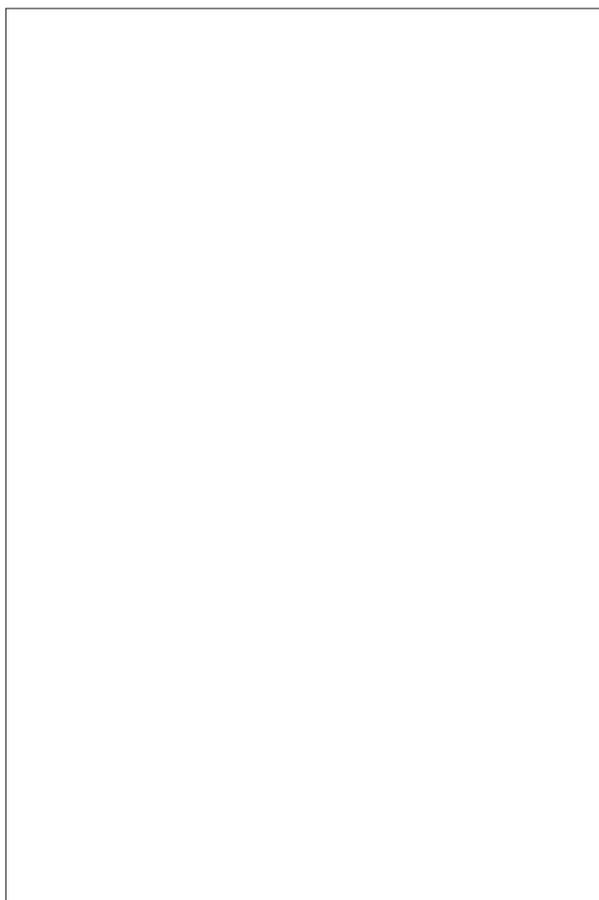
La mayor parte de los casos son esporádicos y de causa desconocida. Habitualmente el punto de rotura se localiza en 11q23, pero la deleción puede producirse en otras bandas y tener tamaño variable<sup>3,4</sup>, lo cual explica

**Correspondencia:** Dra. B. Fernández Colomer.  
Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias.  
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. España.  
Correo electrónico: bcolomer@arakis.es

Recibido en agosto de 2001.  
Aceptado para su publicación en mayo de 2002.



**Figura 1.** Recién nacido con síndrome de Jacobsen: dismorfia craneofacial característica.



**Figura 2.** Radiografía abdominal con imagen de doble burbuja, sugestiva de atresia duodenal, en paciente con síndrome de Jacobsen.

en parte la variabilidad de los rasgos clínicos. No obstante, la región crítica para la expresión fenotípica del síndrome parece ser la subbanda q24.1<sup>2-7</sup>.

Se presenta el caso de un paciente con síndrome de Jacobsen y atresia duodenal con páncreas anular, asociación que no se ha encontrado descrita hasta ahora en la literatura médica.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacido varón, primer hijo de padres jóvenes no consanguíneos. El padre era asmático y fumador y la madre se encontraba sana y era secundigesta (aborto previo de 6 semanas). La gestación, de 34 semanas, había cursado con infección urinaria en la semana 32; en las ecografías prenatales se observó dilatación de la pelvis renal derecha, imagen de doble burbuja en abdomen, dudoso defecto del tabique interventricular (no confirmado posteriormente) y pies zambos. El parto fue vaginal espontáneo y el test de Apgar de 7, 8 y 9 a los minutos 1, 5 y 10, respectivamente. El peso al nacimiento fue de 1.720 g (P<sub>10-25</sub>), longitud 42 cm y perímetro cefálico 30,5 cm (P<sub>25-50</sub>). Presentaba equimosis en manos y pies y petequias en el resto del cuerpo junto con trigonocefalia, orejas y pelo de implantación baja y una cara peculiar, con hipertelorismo, raíz nasal ancha, hendiduras palpebrales oblicuas hacia abajo y hacia fuera, labio superior fino, “boca de carpa” y paladar ojival (fig. 1). Se apreciaba en las manos pliegue de los 4 dedos, y ambos pies eran zambos. La auscultación cardiopulmonar fue normal y a la palpación abdominal se detectó masa dura en fosa renal derecha.

Se constató persistentemente una marcada trombopenia, sin alargamiento del tiempo de sangrado, que no respondió al tratamiento con gammaglobulina intravenosa (administrada ante la sospecha de trombopenia aloinmune). El recuento de hematíes y leucocitos estaba también por debajo de los límites normales, precisando varias transfusiones de plaquetas y concentrados de hematíes. El estudio de la medula ósea no ofreció resultados concluyentes.

En la radiografía simple de abdomen se observó una imagen de doble burbuja sugestiva de atresia duodenal (fig. 2). Ecográficamente se demostró riñón único derecho con leve dilatación del sistema pielocalicial y dudosa dilatación del sistema ventricular cerebral, sin otras alteraciones. La TC cerebral no confirmó la dilatación ventricular. El EEG fue normal, así como el estudio cardiológico y la gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) Tc<sup>99</sup>. El cariotipo 46,XY,del(11)q23.2 → qter sin translocación balanceada confirmó el diagnóstico de síndrome de Jacobsen (fig. 3). El cariotipo de los padres fue normal.

Se colocaron férulas de yeso para iniciar la corrección de los pies zambos y se realizó intervención quirúrgica de la atresia duodenal, observándose la presencia de páncreas anular. La alimentación oral pudo establecerse a los 20 días de la intervención.

Con los diagnósticos principales de síndrome de Jacobsen asociado a atresia duodenal y páncreas anular, fue alta hospitalaria a los 67 días de vida. En el seguimiento posterior se aprecia un moderado retraso psicomotor, por lo que se inicia rehabilitación motora y estimulación psicomotora. La anemia y plaquetopenia persisten, aunque con menor intensidad y está pendiente de la corrección quirúrgica del defecto de los pies.

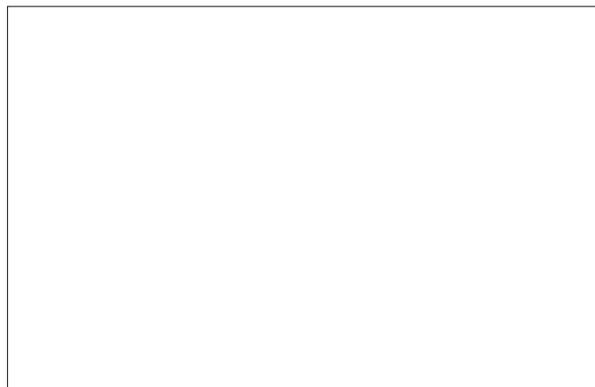
## DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de síndrome de Jacobsen se deben a deleciones terminales del cromosoma 11q, pero también se han descrito deleciones intersticiales, translocaciones y cromosomas en anillo<sup>1,3,4</sup>. Aunque suelen ser mutaciones *de novo*, como parece suceder en nuestro paciente, cierto número de casos tienen su origen en translocaciones familiares balanceadas<sup>2,4,5,8</sup>. Por ello resulta recomendable estudiar el cariotipo de los padres en vistas al consejo genético. La zona de rotura más frecuente es la banda 11q23<sup>2-7,9</sup>, la afectada en nuestro caso.

En los últimos años se han encontrado pruebas de que algunas deleciones cromosómicas se deben a ciertas secuencias de nucleótidos que inestabilizan estructuralmente los cromosomas en esos puntos<sup>10</sup>. En el caso del síndrome de Jacobsen podría estar implicada una repetición expandida del trinucleótido p(CCG)<sub>n</sub> en la llamada zona FRA11B o zona frágil sensible a los folatos<sup>1,4,10</sup>. En condiciones normales este trinucleótido, situado en la subbanda 11q23.3, está repetido menos de 50 veces, pero en cultivos celulares *in vitro* de ascendientes de algunos pacientes con síndrome de Jacobsen, cuyos puntos de rotura se encuentran en intervalos que incluyen esa zona FRA11B se observa que ese trinucleótido está repetido hasta cientos de veces; además, si se asocia deficiencia de folatos la labilidad en ese punto es mayor de lo habitual<sup>1,4,10</sup>. Aunque la mayoría de las deleciones de estos pacientes son distales a FRA11B, se han identificado también otras zonas frágiles p(CCG)<sub>n</sub> dentro de la región asociada a este síndrome, que coinciden con los puntos de rotura de varios pacientes descritos en la bibliografía<sup>11</sup>. Todo esto apoya que estas zonas frágiles podrían ser hereditarias y causarían los diferentes puntos de rotura cromosómica existentes en este síndrome<sup>10</sup>.

La zona terminal del 11q incluye más de 100 genes distintos<sup>10</sup>, por lo que distintos puntos de rotura pueden originar una gran variabilidad fenotípica. Sin embargo, la ausencia de la subbanda q24.1 parece ser crítica para la expresión del síndrome de Jacobsen, pues deleciones distales a este punto producen un fenotipo diferente<sup>1,2,5-7</sup>. No obstante, existen distintos fenotipos, incluso entre pacientes con un punto de rotura común<sup>3</sup>, 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>3,4,9</sup>. Esto podría indicar que la expresión de la deleción 11q está determinada de algún modo por el sexo cromosómico<sup>4</sup>. Son necesarios más estudios para explicar por completo esta cuestión.

Los rasgos clínicos más frecuentes y que configuran el fenotipo característico del síndrome de Jacobsen son una dismorfia craneofacial característica, malformaciones cardíacas y oculares, anomalías de extremidades y alteraciones hematológicas. También se asocia retraso del creci-



**Figura 3.** Cariotipo 46,XY con deleción 11q(23.2 → qter) sin translocación balanceada.

miento y retraso psicomotor moderado-grave<sup>3,5</sup>. La dismorfia craneofacial se caracteriza por trigonocefalia (por sinostosis prematura de la sutura metópica)<sup>5</sup>, frente prominente, hipertelorismo, epicanto, puente nasal ancho y aplanado, labios finos, paladar ojival<sup>2,7</sup>, “boca de carpa”, hendiduras palpebrales “antimongoloides”<sup>4</sup>, orificios nasales antevertidos y *filtrum* y cuello cortos<sup>5</sup>. Todos estos rasgos estaban presentes en nuestro paciente, lo que indujo la sospecha clínica de síndrome de Jacobsen.

Entre las alteraciones hematológicas lo más frecuente es la trombopenia asociada o no a leucopenia y anemia<sup>1-3</sup>. Esto podría deberse a una dismegacariopoyesis relacionada con la pérdida hemizigótica del gen *Fli-1* (localizado en 11q24) implicado en la angiogénesis y en la megacariopoyesis<sup>12</sup>. En este caso se realizaron dos extracciones de medula ósea que resultaron insuficientes para el estudio, por lo que se decidió posponerlo debido a la estabilidad clínica del paciente.

Otras malformaciones frecuentes como las cardíacas<sup>1-3,5,6,9</sup> y las oculares<sup>3,4,8,13</sup> no aparecían en nuestro paciente que, sin embargo, presentaba pies zambos<sup>5</sup> y agenesia renal<sup>1</sup>, asociaciones poco habituales en este síndrome.

La atresia duodenal aparece con cierta frecuencia junto con otras malformaciones (cardíacas, renales<sup>14</sup>, inmunodeficiencias, anemia de Fanconi<sup>15</sup>, síndrome de Feingold<sup>16</sup>) y también se ha descrito su asociación con monosomía 10q y trisomía parcial 11q<sup>17</sup>. El páncreas anular puede asociarse a síndrome de regresión caudal<sup>18</sup> y malrotaciones intestinales<sup>19</sup>. Ambos trastornos se constatan con frecuencia en el síndrome de Down<sup>20</sup> pero no se han encontrado descritos previamente asociados a síndrome de Jacobsen.

También se han relacionado con el síndrome de Jacobsen otras anomalías más raras, como leucodistrofia detectable mediante resonancia magnética (RM) durante los primeros años de la vida<sup>6,7</sup>, que parece disminuir con la edad y que se ha relacionado con una mielinización retrasada<sup>1</sup>, e infecciones recurrentes durante la infancia temprana, por disfunción de las células *natural killer* (también parece corregirse con la edad)<sup>7</sup>. Estas infeccio-

nes recurrentes junto con las malformaciones cardíacas y las hemorragias determinan el pronóstico en este síndrome, que mejora si estos niños superan las etapas tempranas de la vida<sup>7</sup>.

### Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Ángeles Twose del Departamento de Citogenética de Laboratorios Echevarne por facilitarnos la copia digital del cariotipo del paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. 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;10:305-13.
2. Obregon MG, Mingarelli R, Digilio MC, Zelante L, Giannotti A, Sabatino G, et al. Deletion 11q23 → qter (Jacobsen syndrome). Report of three new patients. *Ann Génét* 1992;35:208-12.
3. Lewanda AF, Morsey S, Reid CS, Jabs EW. Two craniosynostotic patients with 11q deletions and review of 48 cases. *Am J Med Genet* 1995;59:193-8.
4. Pivnick EK, Velagaleti GVN, Wilroy RS, Smith ME, Rose SR, Tipton RE, et al. Jacobsen syndrome: Report of a patient with severe eye anomalies, growth hormone deficiency, and hypothyroidism associated with deletion 11(q23q25) and review of 52 cases. *J Med Genet* 1996;33:772-8.
5. Fryns JP, Kleczkowska A, Buttiens M, Marien P, Van den Berghe H. Distal 11q monosomy: The typical 11q monosomy syndrome is due to deletion of subband 11q24.1. *Clin Genet* 1986;30:255-60.
6. Schwarz C, Mpofu C, Wraith JE. A terminal deletion of 11q. *J Med Genet* 1992;29:511-2.
7. Ono J, Hasegawa T, Sugama S, Sagehashi N, Hase Y, Oku K, et al. Partial deletion of the long arm of chromosome 11: Ten Japanese children. *Clin Genet* 1996;50:474-8.
8. Uto H, Shigeto M, Tanaka H, Uchida H, Ohnishi Y, Nishimura M. A case of 11q-syndrome associated with abnormalities of the retinal vessels. *Ophthalmologica* 1994;208:233-6.
9. Cabañete Reche F, González-Ripoll Garzón M, García Peñas JJ, García González JM, Espin Gálvez J, Martín González M, et al. Síndrome 11q(-). Presentación de un nuevo caso. *An Esp Pediatr* 1993;38:562-3.
10. 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.
11. 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;9:1201-8.
12. Hart A, Melet F, Grossfeld P, Chien K, Jones C, Tunnacliffe A, et al. Fli-1 is required for murine vascular and megakaryocytic development and is hemizygotously deleted in patients with thrombocytopenia. *Immunity* 2000;13:167-77.
13. Meyer DR, Selkin RP. Ophthalmic manifestations of the chromosome 11q deletion syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993;115:673-4.
14. Kimble RM, Harding J, Kolbe A. Additional congenital anomalies in babies with atresia or stenosis: When to investigate and which investigation. *Pediatr Surg Int* 1997;12:565-70.
15. Moore SW, De Jongh G, Bouic P, Brown RA, Kirsten G. Immune deficiency in familial duodenal atresia. *J Pediatr Surg* 1996;31:1733-5.
16. Courtens W, Levi S, Verbelen F, Verloes A, Vamos E. Feingold syndrome: Report of a new family and review. *Am J Med Genet* 1997;28;73:55-60.
17. Maruyama K, Koizumi T, Ikeda H. Partial monosomy 10q with partial trisomy 11q due to paternal balanced traslocation. *J Paediatr Child Health* 2001;37:198-200.
18. Romeo MG, Nicoletti MC, Saporito A, Cilauro S, Romeo DM, Smilari P. Caudal regression syndrome and annular pancreas: A rare association. *Clin Dysmorphol* 2000;9:293-4.
19. Lin YT, Chang MH, Hsu HY, Lai HS, Chen CC. A follow-up study of annular pancreas in infants and children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1998;39:89-93.
20. Torfs CP, Christianson RE. Aomalies in Down Syndrome individuals in a large population-based registry. *Am J Med Genet* 1998;77:431-8.