UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

"SÍNDROME DE JACOBSEN: IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO OPORTUNO EN PACIENTES CON CRANEOSINOSTOSIS"

T E S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALIDAD EN GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A

DRA. ETZALLI PAMELA LINARES CHÁVEZ

HOSPITAL GENERAL de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

TUTORES: DR. SERGIO ALBERTO CUEVAS COVARRUBIAS
DRA. MARÍA DEL REFUGIO RIVERA VEGA

MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2015

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. SERGIO ALBERTO CUEVAS COVARRUBIAS

JEFE DEL SERVICIO DE GENTICA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. MARIA DEL REFUGIO RIVERA VEGA

MÈDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GENÉTICA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

ASESORA DE TESIS

“SÍNDROME DE JACOBSEN: IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO OPORTUNO EN PACIENTES CON CRANEOSINOSTOSIS”

PRESENTA

ETZALLI PAMELA LINARES CHÁVEZ

TUTORES:

DR. SERGIO ALVERTO CUEVAS COBARRUBIAS

DRA. MARIA DEL REFUGIO RIVERA VEGA

COASESORES

M en C. LUZ MARIA GONZALEZ HUERTA

QFB ADRIÁN PEREZ CABRERA

Laboratorio de Biología Molecular

Laboratorio de Citogenética

Departamento de Genética Médica, Hospital General de México

México D.F. Noviembre 2015

AGRADECIMIENTO

A Dios y a mi familia, por todo su apoyo durante mi estancia en la especialidad.

A la Dra. María del Refugio Rivera Vega y al Dr. Sergio Alberto Cuevas Covarrubias por su apoyo, en la realización de este proyecto.

A todos los médicos de base, compañeros, personal del laboratorio de citogenética, y biología molecular, por su apoyo durante estos tres años.

INDICE

INTRODUCCIÓN ……. 5

MARCO TEÓRICO ……. 6

Cromosomas …… 6

Estructura de los cromosomas ……. 7

Alteraciones cromosómicas …….. 9

Cariotipo ……... 12

Microarrays de SNP ……... 13

Síndrome de Jacobsen ……. 14

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA …… 20

JUSTIFICACIÓN …… 21

OBJETIVOS ……... 22

METODOLOGÍA …… 23

ANÁLISIS ESTÁDISTICO …… 24

ASPECTOS ÉTICOS …… 24

REPORTE DE CASO ……... 25

RESULTADOS …….. 30

DISCUSIÓN ……... 31

REFERENCIAS …….…… 33

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Jacobsen es un síndrome de genes continuos causado por una pérdida parcial del brazo largo del cromosoma 11. La prevalencia se estima en 1 en 100,000 recién nacidos vivos con mayor afectación de mujeres. Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, retraso psicomotor y dismorfias faciales. Al nacimiento presentan función plaquetaria anormal, trombocitopenia o pancitopenia. Pueden tener malformaciones cardiacas, renales, gastrointestinales, genitales, a nivel del sistema nervioso central, y esqueléticas. También pueden presentar problemas oculares, auditivos, inmunológicos y hormonales. El tamaño de la pérdida génica es de 2.8 a 20 Mb, con el punto de ruptura en 11q23.3. El 85% de las pérdidas son *de novo*, en 15% de los casos los padres son portadores de una translocación balanceada. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y se confirma por análisis citogenético. El manejo de estos pacientes es multidisciplinario. Alrededor de 20% de los niños fallece durante los primeros dos años de vida, debido a malformaciones cardiacas y con menos frecuencia de sangrado. Para los pacientes que sobreviven el período neonatal y la infancia, la esperanza de vida sigue siendo desconocida.

En el presente estudio se describe el caso de un paciente con datos clínicos de Síndrome de Jacobsen confirmado por cariotipo y SNP array.

MARCO TEÓRICO

CROMOSOMAS

Con excepción de las células que se transforman en gametos (germinales), todas las células que contribuyen a la formación de las estructuras corporales se denominan somáticas. El genoma contenido en el núcleo de las células somáticas humanas está constituido por 46 cromosomas, dispuestos en 23 pares. De estos 23 pares, 22 son semejantes en hombres y mujeres, y se denominan autosomas. El par restante está constituido por los cromosomas sexuales: dos cromosomas X en las mujeres y la combinación de un cromosoma X y un cromosoma Y en los hombres. Cada cromosoma contiene un conjunto diferente de genes dispuestos linealmente a lo largo de su DNA. Los miembros de un par de cromosomas, se denominan homólogos y poseen información genética congruente entre sí. Uno de los miembros de cada par de cromosomas se hereda del padre y otro de la madre (1).

La composición de los genes existentes en el genoma humano, así como los determinantes de su expresión, queda especificada en el DNA de los 46 cromosomas humanos existentes en el núcleo, así como en el DNA mitocondrial (1).

Los cromosomas se encuentran en forma de cromatina en el núcleo en interfase, la cual se distribuye en todo el núcleo y tiene un aspecto homogéneo bajo el microscopio. Durante la división celular el DNA se condensa y forma los cromosomas que son microscópicamente visibles (2).

El condensar el DNA en forma de cromosomas confiere varias ventajas, como son: proteger la integridad del material genético durante el estrés químico y

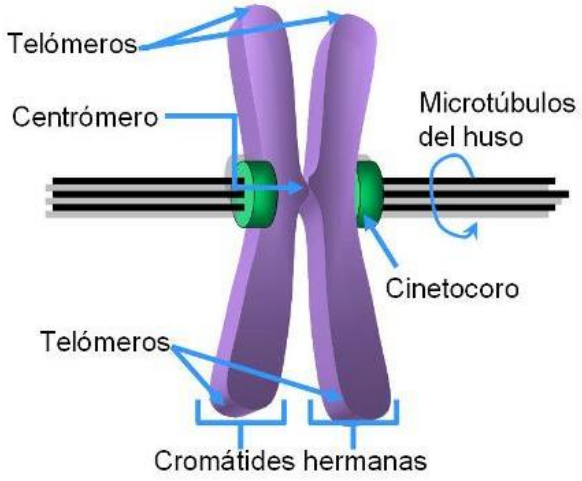
mecánico de la división celular, mantiene unidos los cromosomas replicados o cromátidas hermanas hasta la anafase, permite el ensamblaje de un cinetocoro en donde se anclan los microtúbulos del huso mitótico, permite realizar una adecuada distribución del material genético durante la mitosis o meiosis y la superficie de los cromosomas sirve como sitio de reconocimiento para la formación de la nueva envoltura nuclear (1).

ESTRUCTURA DE LOS CROMOSOMAS HUMANOS

Centrómero: Sitio que mantiene unidas las cromátidas hermanas, media la interacción entre el huso mitótico y el cromosoma durante la división celular. En esta región se encuentran secuencias de DNA de alrededor de 171 pares de bases arregladas en tándem que se repiten entre 1,700 y 29,000 veces para conformar un centrómero, estas secuencias forman el DNA satélite, que en humanos es de tipo alfa y se asocia con proteínas específicas del centrómero llamadas CENP y CCAN (constitutive centromere associated network). Tiene una región llamada cinetocoro, el cual se encarga de unir los microtúbulos, esta región solo se encuentra durante la división celular.

Telómero: Son el final físico de los cromosomas, consisten de una secuencia básica TTAGGG repetida varios miles de veces, hasta hacer un segmento de aproximadamente 10,000 pb, que en el extremo 3´ de todos los cromosomas aparece como una monohebra sin hebra complementaria. Estas terminales tienen la función de prevenir la fusión de las puntas de cromosomas entre ellas, también sirven para prevenir el daño a los cromosomas por las nucleasas. Los telómeros se van acortando gradualmente con el proceso de envejecimiento celular (1).

Brazos largos (q) y Brazos cortos (p).

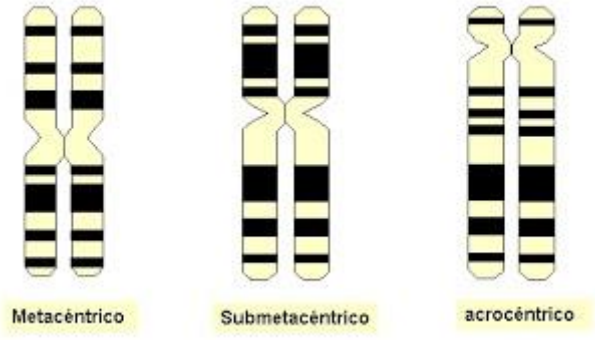


Los cromosomas humanos pueden ser de tres tipos:

Metacéntricos: Presentan el centrómero en el centro.

Submetacéntricos: El centrómero se ubica más cerca de uno de los extremos, determinándose así un brazo corto y un brazo largo.

Acrocéntricos: El centrómero se encuentra muy próximo a uno de los extremos, pero no al final de las cromátidas. Tienen una constricción secundaria, que es un adelgazamiento de las cromátidas, formando una región llamada tallo y terminan en una región más gruesa llamada satélite (1,3).



ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Las alteraciones o aberraciones cromosómicas se observan en 0.6% de los recién nacidos vivos. Se clasifican en alteraciones numéricas y estructurales.

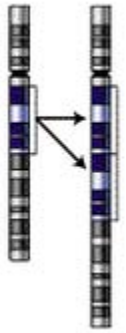
Dentro de las alteraciones numéricas encontramos a las:

Poliploidías: El número haploide de cromosomas en el humano es de 23(n). Las euploidías corresponden a las variaciones en el número normal de cromosomas (2n), pero que son múltiplos del número haploide, como triploidía (3n), tetraploidía (4n), entre otros.

Aneuploidías: El desbalance consiste en ganancia o pérdida de cromosomas individuales. Se originan por la no disyunción meiótica. Con respecto a las alteraciones cromosómicas estructurales, estas pueden ser balanceadas o no balanceadas dependiendo si hay o no pérdida de material genètico. Dentro de las principales alteraciones estructurales se encuentran:

Deleciones: Pérdida de material cromosómico, éstas pueden ser terminales (pérdida de un extremo de uno de los brazos cromosómicos) e intersticiales (pérdida de un segmento dentro de uno de los brazos de un cromosoma).

Duplicaciones: Un segmento o una misma secuencia de genes aparece doble en el mismo cromosoma.



Las deleciones y duplicaciones pueden generarse por una recombinación desigual.

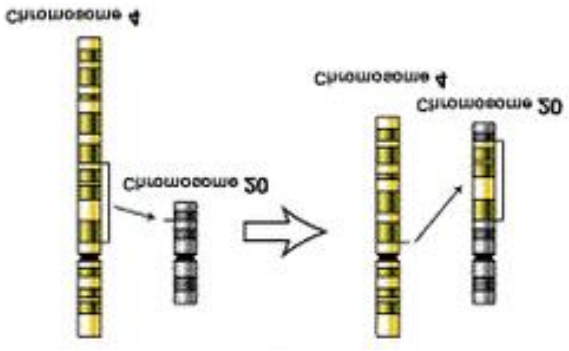
Inversiones: rearreglos estructurales intracromosómicos que requieren de dos puntos de rotura dentro del mismo cromosoma para generar un segmento que gire 180º. Cuando el segmento invertido involucra al centrómero se le conoce como inversión pericéntrica y cuando no involucran al centrómero se conocen como paracéntricas.

Anillos: Cromosomas circulares que se originan por la pérdida de los extremos terminales de ambos brazos y la unión de los segmentos rotos. Pueden ser céntricos, cuando contienen centrómero y acéntrico, cuando carecen de él.

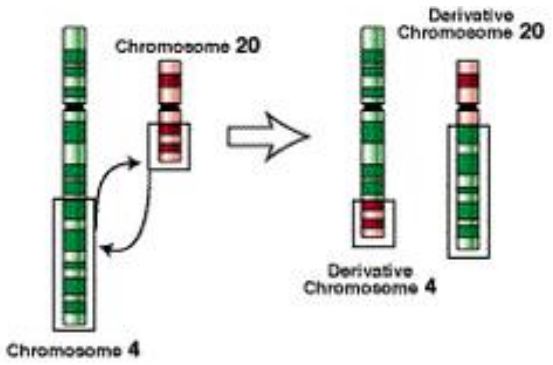
Isocromosomas: Cromosoma que muestra una imagen en espejo de dos brazos cromosómicos iguales. El mecanismo por el cual se originan es rotura y fusión de las cromátidas hermanas de un cromosoma duplicado, involucrando

el centrómero; también se propone la división horizontal del centrómero conocida como fisión centromérica.

Inserción: Cuando un fragmento de un cromosoma se integra en otro; requiere por lo menos de tres puntos de rotura, los dos primeros crearán el fragmento que después se insertará en donde se realice el tercer punto de rotura en el cromosoma receptor. Se puede llevar a cabo entre dos cromosomas (intercromosómica) en donde hay un cromosoma donador y uno receptor o bien en una región diferente dentro del mismo cromosoma (intracromosómica).



Translocaciones: Involucran el intercambio de dos segmentos cromosómicos entre dos o más cromosomas, pueden ser recíprocas o no, e implicar cromosomas homólogos o no (1,2,3).



CARIOTIPO

El ordenamiento de los cromosomas según su tamaño y localización del centrómero se llama cariotipo. Los cromosomas humanos se han ordenado en siete grupos que se designan por letras:

Grupo A. Incluye los pares 1,2 y 3, que son los cromosomas más grandes del cariotipo. El 1 y 3 son metacéntricos, el 2 es submetacéntrico.

Grupo B. Pares 4 y 5, los cuales son submetacéntricos.

Grupo C. Incluye los pares del 6 al 12, son submetacéntricos y debido a su tamaño se incluye en este grupo al cromosoma X.

Grupo D. A este grupo pertenecen los pares 13, 14 y 15, los cuales por la posición del centrómero son acrocéntricos.

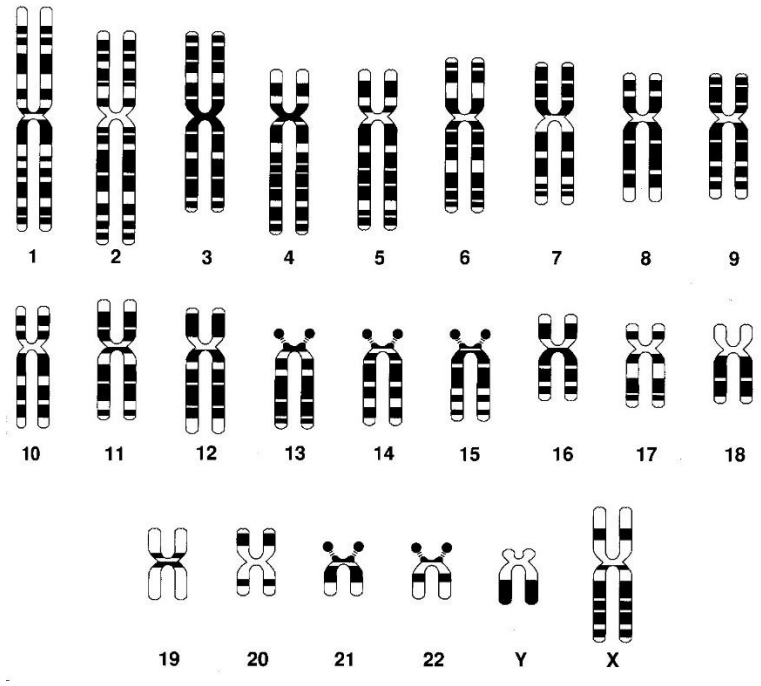
Grupo E. Pares 16, 17 y 18, son submetacéntricos.

Grupo F. Pares 19 y 20, son metacéntricos.

Grupo G. Incluye los pares 21 y 22, son los más pequeños del cariotipo y acrocéntricos. Se incluye a este grupo, el cromosoma Y (3).

TÉCNICAS DE BANDEO

Los 24 cromosomas existentes en el genoma humano, se pueden identificar fácilmente mediante diversas técnicas de tinción siendo la más utilizada las bandas G (1,3).



MICROARRAYS DE SNP

Inicialmente descritos en el año 2000 por Mei y colaboradores, son una variante de los arrays de oligonucleótidos diseñados para contener variantes tipo SNP. Este tipo de arrays son capaces de identificar cualquier alteración como: aneuploidía, deleción, duplicación, además, están diseñados para detectar, en una muestra problema, la presencia o ausencia de un determinado SNP. Por tanto, estos arrays permiten conocer simultáneamente la secuencia de cientos de miles de variantes génicas presentes en la muestra. Como consecuencia, esto nos permite reconocer el origen parental de cada copia y detectar disomías uniparentales y pérdidas de heterocigosidad. La mayor desventaja de estos arrays para un uso completamente generalizado es que, aunque pueden ser empleados para detectar CNV, su eficacia en esta tarea es algo menor que la de los arrays de BAC o de oligonucleótidos. Los microarrays de SNP ofrecen una gran ventaja respecto a las pruebas genéticas empleadas

hasta ahora para determinar el genotipo de una serie de marcadores: es una prueba global, que no selecciona previamente los genes a estudiar sino que realiza un escaneo general del genoma en busca de genotipos de interés (4).

SÌNDROME DE JACOBSEN

El Síndrome de Jacobsen es un síndrome de genes contiguos causados por pérdida parcial del cromosoma 11. Este síndrome fue descrito por primera vez por Jacobsen en 1973, en una familia con una translocación 11;21. El tamaño de la pérdida oscila entre 2.8 y 20 Mb. La prevalencia del síndrome de Jacobsen es de 1 en 10,000 recién nacidos vivos. Se ha asociado el tamaño de la pérdida cromosómica con la gravedad del cuadro clínico (5,6). En algunas publicaciones se ha sugerido una mayor relación entre el tamaño de la pérdida y el retraso psicomotor. Aproximadamente 70% de los pacientes con este síndrome son mujeres (7).

Las manifestaciones clínicas más comunes del síndrome de Jacobsen incluyen: retraso del crecimiento prenatal y postnatal (85%), discapacidad intelectual (97%), dismorfias faciales (deformidades del cráneo, hipertelorismo, ptosis, coloboma, fisuras palpebrales oblicuas descendentes, epicanto, puente nasal ancho, nariz corta, boca en forma de V, pabellones auriculares de implantación baja y con rotación posterior) (92%), trombocitopenia o pancitopenia ((tipo Paris-Trousseau) (94%). Algunos pacientes tienen malformaciones cardiacas (52%), gastrointestinales (18%), genitourinarias (13%), del sistema nervioso central (65%), ortopédicas (19%), esqueléticas (14%), además de problemas auditivos, oculares, inmunológicos

(hipotiroidismo) y hormonales (deficiencia de hormona de crecimiento). El Síndrome de Paris-Trousseau se caracteriza por trombocitopenia, función anormal de las plaquetas, megacariocitos anormales (de la médula ósea), en sangre periférica se observan plaquetas gigantes (6).

Etiología

El 85% de las pérdida de material cromosómico son *de novo*, en 15% de los casos alguno de los padres es portador de una translocación balanceada. En un grupo de pacientes el punto de ruptura en 11q23.3 se encuentra cercano a un sitio frágil llamado FRA11B, el cual se debe a una expansión del triplete CGG e hipermetilación de islas CpG. La expansión del triplete (CGG)n se lleva a cabo en la región 5´no traducida del protooncogén *CBL2.* El repetido normal es de 11 tripletes, mientras que en los individuos con expresión de *FRA11B* la expansión llega a ser de cientos de copias. Solo 10% de los pacientes con síndrome de Jacobsen están relacionados con la expresión de *FRA11B*. Muchas de las deleciones en 11q ocurren distales a *FRA11B*, se cree que se puedan deber a la presencia de otros sitios frágiles, sin embargo, hasta la fecha no se han identificado. Existe una mayor probabilidad de que las pérdidas de material cromosómico sean de origen materno cuando son proximales a D11S924 (banda 11q23.3) y de origen paterno cuando es distal (8,9).

Genes

Dentro de la región 11q23-qter se han descrito 342 genes, en la siguiente tabla se mencionan los genes más estudiados (9):

GEN	FUNCIÓN
FLI1 (Friend leukemia integration 1)	Vasculogénesis, hematopoyesis y diferenciación de los megacariocitos.
BARX2 (BARX homeobox 2)	Desarrollo neural y craneofacial.
JAM3 (Junctional Adhesion Molecule 3)	Relacionado con trigonocefalia e hipoplasia de cámaras izquierdas del corazón.
ADAMSTS8 (Metallopeptidase with thrombospondin type 1)	Relacionado con angiogénesis y defectos conotruncales.
B3AGAT1 (beta 1-3 glycoronyltransferase)	Asociado con discapacidad intelectual.
BSX (Brain specific homeobox)	Desarrollo neurocognitivo.
NRGN (neurogranin)	Sinapsis.
FEZ1 (fasciculation and elongation protein zeta-1)	Desarrollo axonal.
RICS (Rho GTP-asa-activating protein 32)	Desarrollo cerebral.
KCNJ1 (potassium channel)) *ADAMTS15* (Metallopeptidase with thrombospondin type 1)	Asociado con malformaciones renales.
TECTA (Tectorin alpha)	Asociado con sordera neurosensorial.
ETS1 (V Ets Avian Erythroblastosis Virus E26) y *NFRKB* (Nuclear factor related to kappa B binding protein)	Asociados con trombocitopenia

Cuadro clínico

Retraso en el desarrollo: la talla, el peso y la circunferencia cefálica se encuentran por debajo de la percentil 10, en 75%, 58% y 26% de los casos, respectivamente (9,10).

Retraso en el desarrollo psicomotor: el intelecto es normal en 3 % de los casos. El retraso mental puede ser leve, moderado o severo, y se presenta en 97% de los casos (9). Los pacientes pueden presentar problemas de conducta como déficit de atención e hiperactividad o en algunos casos problemas psiquiátricos como esquizofrenia o trastorno bipolar (10,11).

Dismorfias faciales: deformidad del cráneo, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas descendentes, estrabismo, ptosis palpebral, pliegue epicanto, ectropión, coloboma del párpado y del iris, cataratas, puente nasal prominente o plano, nariz corta, narinas antevertidas, implantación baja de pabellones auriculares, pabellón auricular malformado, filtrum largo y plano, boca en forma de V, labio superior delgado, retrognatia, cuello corto, manos con sindactilia cutánea, dedos delgados, región hipotenar hipoplásica, pliegues palmares anormales, pies gordos y planos, primer dedo de pies ancho y largo, sindactilia entre el segundo y tercer dedos de los pies (9,12).

Malformaciones viscerales:

Cardiopatías: El 56% de los pacientes presentan cardiopatía congénita, de los cuales 2/3 son comunicación auriculo-ventricular y malformaciones obstructivas del corazón izquierdo (13).

Malformaciones gastrointestinales: ocurren en 18% de los casos, y las más frecuentes son estenosis pilórica, malformaciones del ano y en menor frecuencia atresia duodenal, páncreas anular o malrotación intestinal (9).

Sistema Nervioso Central: En 65% de los pacientes se encuentran malformaciones a nivel del sistema nervioso central como atrofia cerebral, agenesia de cuerpo calloso, ventrículos dilatados con o sin espina bífida (14,15,16).

Malformaciones del aparato urinario: se observan en 13% de los pacientes con síndrome de Jacobsen, dentro de éstas tenemos doble uretero, displasia renal unilateral, hidronefrosis, riñones multiquísticos, también pueden presentar criptorquidia en 36% de los niños y hernia inguinal en 15% (9).

Alteraciones hematológicas: Muchos de los pacientes nacen con trombocitopenia o pancitopenia. Actualmente se conoce un síndrome llamado Paris-Trousseau, el cual se presenta en 88% de los pacientes con síndrome de Jacobsen, caracterizado por trombocitopenia en el periodo neonatal, la cual resuelve con el tiempo, y disfunción plaquetaria, la cual persiste. En sangre periférica se pueden observar dos tipos de plaquetas, plaquetas gigantes y plaquetas con gránulos alfa gigantes (los gránulos alfa tiene dificultad para liberar su contenido, el cual se requiere para la coagulación) (17,18,19).

Alteraciones hormonales: se ha reportado deficiencia de hormona de crecimiento y de hormona estimulante de tiroides (9).

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha por el cuadro clínico y se confirma mediante estudio citogenético. En pacientes con pocas características clínicas, el diagnóstico puede ser difícil y diagnosticarse tardíamente (6,8).

Los pacientes con síndrome de Jacobsen comparten algunas características clínicas (talla baja, corta, cuello ancho, a veces palmeadas, inclinadas hacia abajo fisuras palpebrales, ptosis y la estenosis aórtica o pulmonar) con los síndromes de Turner y Noonan (9).

El manejo de estos pacientes es multidisciplinario, requiere evaluación por pediatría, cardiología, neurología, oftalmología, audiología, endocrinología, ortopedia y genética. . Alrededor del 20% de los pacientes fallece durante los primeros dos años de vida, por complicaciones cardiacas y hemorragias (7).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Jacobsen es un síndrome de genes continuos causado por una deleción parcial del brazo largo del cromosoma 11. La prevalencia se estima en 1 en 100,000 recién nacidos vivos. Hasta el momento se han reportado más de 200 casos en el mundo.

Se estudió a un paciente que acudió al servicio de genética del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, por craneosinostosis, el cual tuvo complicaciones secundarias a intervenciones quirúrgicas. Se realizaron los estudios necesarios para caracterizar mejor el padecimiento, confirmar el diagnóstico y brindar un adecuado asesoramiento genético.

Nuestro planteamiento del problema se resumiría en diagnosticar de manera oportuna a los pacientes con Síndrome de Jacobsen, con la finalidad de evitar complicaciones que pongan en peligro su vida.

JUSTIFICACIÒN

El Síndrome de Jacobsen es un síndrome de genes contiguos causados por una deleción parcial del cromosoma 11. Tiene una prevalencia de 1 en 100,000, en México no existen estadísticas. El estudio citogenético y molecular de este paciente permite establecer una correlación genotipo-fenotipo por lo que es importante determinar oportunamente el origen genético en estos casos así como para el diagnóstico, evitando complicaciones y dando un adecuado asesoramiento genético.

OBJETIVOS

Objetivo General

Realizar el estudio citogenético y molecular de un paciente con sospecha de síndrome de Jacobsen en el servicio de Genética, del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Objetivos secundarios

Detectar la pérdida del brazo largo del cromosoma 11, en un paciente con sospecha clínica de síndrome de Jacobsen.

Proporcionar un asesoramiento genético adecuado.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de investigación: Reporte de caso

METODOLOGÌA

Se tomó muestra de sangre periférica al paciente y a sus padres. Se prepararon laminillas con metafases, del cultivo de linfocitos de sangre periférica de las muestras tomadas, utilizando el método estándar. Se bandearon las laminillas con la técnica de bandeo GTG. El análisis de los cromosomas fue con una resolución de 500, aproximadamente.

Para el análisis SNP-oligonucleótido array se utilizó el GeneChip Human Cytoscan HD siguiendo el protocolo proporcionado (Affymetrix, Santa Clara, CA) y utilizando el escáner Affymetrix GeneChip 3000 7G. Los datos fueron analizados utilizando el Software GTYPE (GeneChip Genotyping Analysis Software, versión 1.0.12) para detectar el número de copias de las aberraciones. La resolución de este procedimiento se estimó en 1.15 kb con 2.67 millones de sondas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico no es necesario para este tipo de estudio.

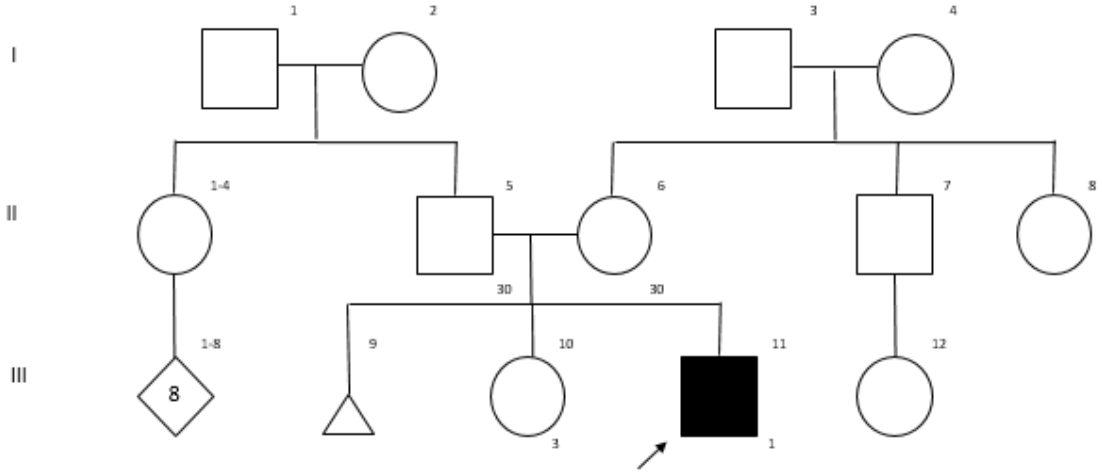
ASPECTOS ÉTICOS

Se realizó una carta de consentimiento informado a los padres del paciente, ya que se le tomo muestra sanguínea para realizar cariotipo y análisis de DNA, informando sobre los riesgos existentes en la toma de muestra de sangre.

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 1 año 3 meses de edad, producto de la tercera gesta de padres sanos, no consanguíneos de 30 y 34 años de edad. Sin antecedentes heredofamiliares de discapacidad intelectual o malformaciones congénitas.

A continuación se presenta el árbol genealógico del paciente:



El embarazo se presentó sin eventualidades, nació por vía abdominal a las 37 semanas de gestación, con un peso de 2.950 gramos, talla de 51 cm, el perímetro cefálico no se reportó, APGAR 8/9. El paciente inició con retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo, a los cinco meses se realizó tomografía de cráneo simple la cual reportó atrofia cortico-subcortical, sinostosis metópica y sagital, diagnósticando dolicocefalia secundaria a craneosinostosis (Fig. 1 y 2), por lo que se intervino quirúrgicamente, realizando plastía de cráneo y suturectomía sagital, en la cual presentó choque hipovolémico y se requirió transfundirlo. Se realizó una biometría hemática, en

la cual presentaba conteo plaquetario de 139,000 y volumen plaquetario medio de 8.3 fL (7.5-10fL).

Figura 1. Fotos del paciente a los 5 meses de edad, en las cuales se puede observar la dolicocefalia.

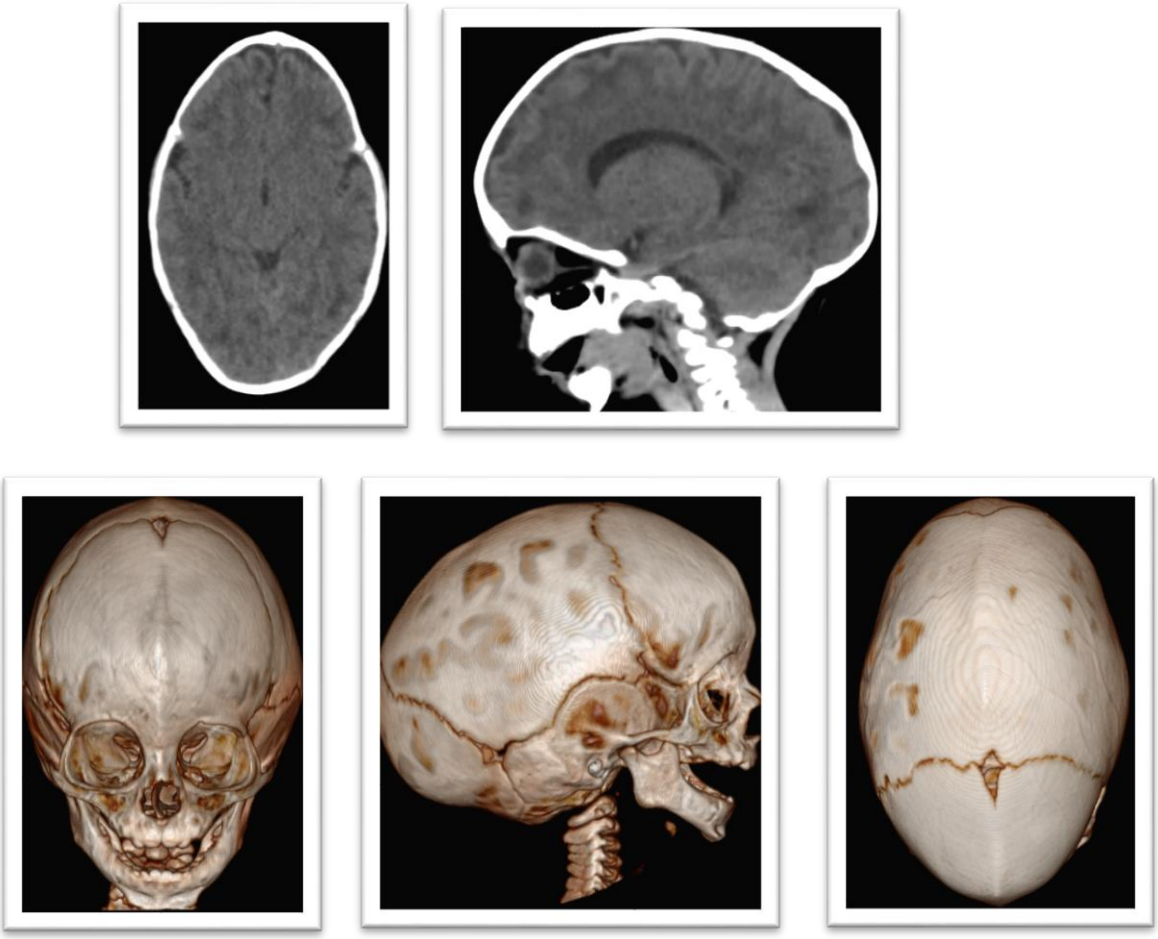


Figura 2. Tomografía de cráneo simple con reconstrucción ósea, en la cual se observa atrofia cortico-subcortical y sinostosis de sutura sagital y metópica.

Posteriormente realizan ecocardiograma el cual reporta insuficiencia tricuspídea leve y potenciales evocados visuales con disfunción de las fibras retino-corticales en el ojo derecho.

Al año tres meses acude a nuestro servicio y a la exploración física presenta peso de 9,200 g (percentil 3), talla 76 cm (percentile 10-25), perímetro cefálico de 46.5 (percentile 25-50), trigonocefalia, exotropia, epicanto inverso, paladar alto y estrecho, puente nasal ancho, narinas hipoplásicas, labio superior delgado, soplo sistólico regurgitante, intensidad II/VI, pliegue palmar transverso bilateral, pie valgo, sobreposición de primer ortejo sobre segundo, criptorquidia derecha (Fig. 3). Retraso psicomotor con predominio en áreas de motricidad fina, gruesa y lenguaje. Actualmente se pone de pie con ayuda y pronuncia algunos monosílabos.

Figura 3. Foto del paciente al año 3 meses de edad, se observan dismorfias faciales y pie valgo.

Se solicitó una nueva tomografía de cráneo simple la cual reportó atrofia cortico-subcortical, sinostosis metópica y cambios postquirúrgicos (Fig. 4)

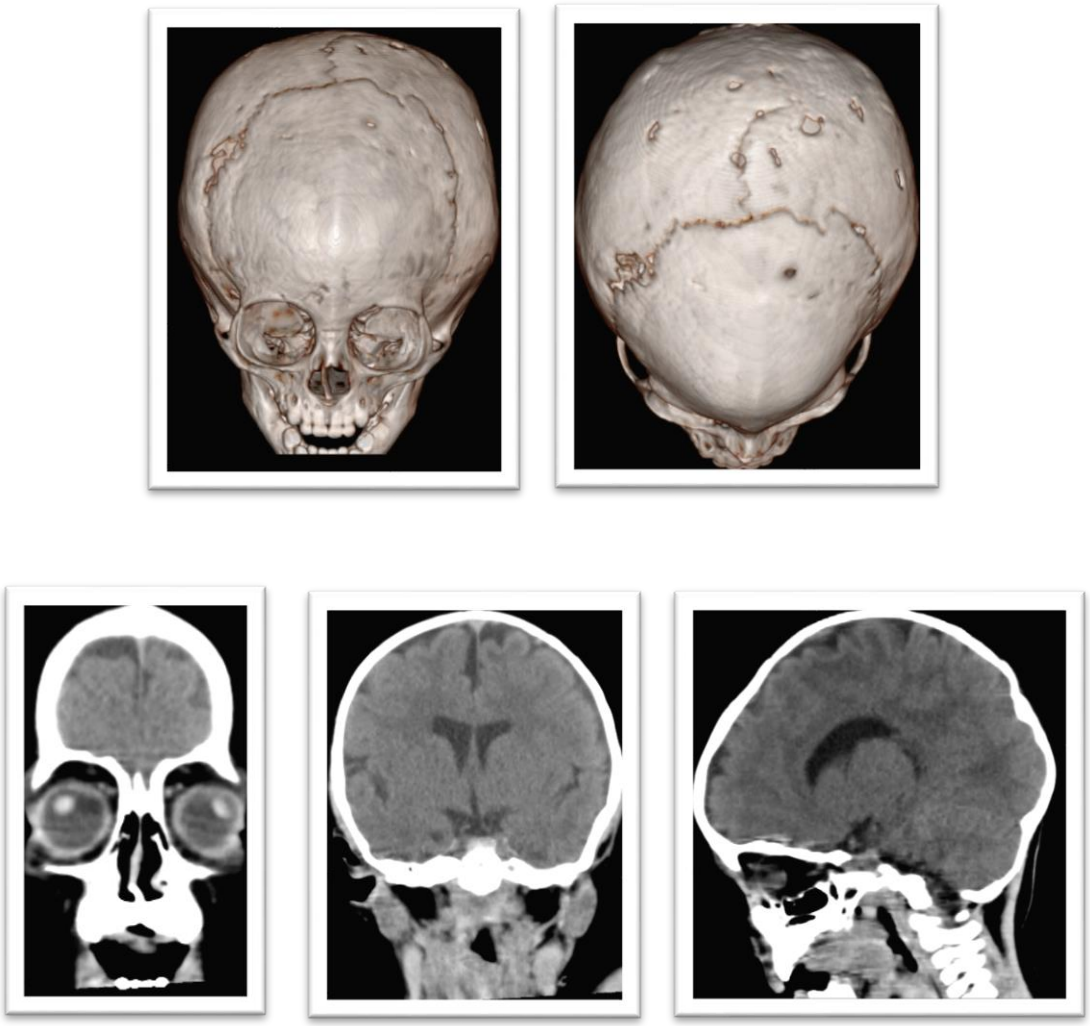


Figura 4.Tomografía de cráneo simple con reconstrucción òsea en la cual se observan atrofia cortico-subcortical, sinostotis metòpica y cambios postquirúrgicos.

Debido a que el paciente presenta retraso psicomotor y sinostosis metópica, es intervenido y nuevamente presenta choque hipovolémico, por lo que es necesario transfundir. Se solicita biometría hemática la cual reportó conteo plaquetario de 167,000 y volumen plaquetario medio de 11 fL.

Por parte del servicio de genética se solicitó un cariotipo, debido a las dismorfias que presentaba y al retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo. Posteriormente se solicitó un SNP Oligo Array y cariotipo a los padres.

RESULTADOS

Se realizó cariotipo con bandeo GTG, al paciente, el cual reportó un complemento cromosómico 46,XY,del(11)(q23), en 50 metafases analizadas (Fig. 5), compatible con el síndrome de Jacobsen.

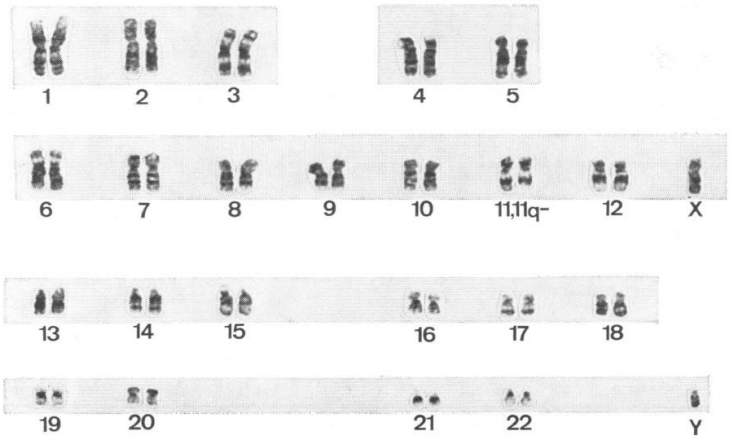


Figura 5. Cariograma del paciente.

El cariotipo de los padres fue normal.

El estudio SNP Oligo Array reportó una pérdida aproximada de 14.2 Mb en 11q23.3-q25 (120.706–134.938 Mb), dentro de esta región se han identificado 163 genes (base de datos DGV), el resultado final fue 46,XY,del(11)(q23.3-q25), arr [hg38] 11q23.3q25 (120,706,758-134,938,470)x1 dn (Fig. 6).

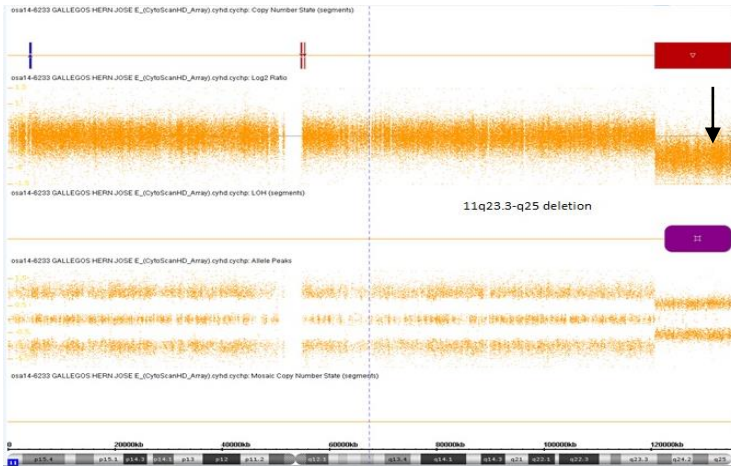


Figura 6. SNP Oligo Array.

DISCUSIÓN

Nuestro paciente fue diagnosticado con el síndrome de Jacobsen; clínicamente presentaba retraso motor, dismorfias craneofaciales, plaquetas normales a los cinco meses y discretamente aumentadas de tamaño a los 15 meses, insuficiencia tricuspídea leve, atrofia córtico-subcortical y criptorquidia. Hasta la fecha, solo se han reportado 12 casos con los datos clínicos completos del síndrome y pérdida de material cromosómico en 11q23,3-q25, las cuales varían en tamaño desde 2,8 hasta 14 Mb.

La pérdida de material cromosómico encontrada en nuestro paciente incluye 62 genes descritos en el OMIM. La alteración plaquetaria detectada a los 15 meses, el retraso motor y la insuficiencia tricuspídea leve podría tener una relación con los genes *ST3GAL4*, *KIRREL3* y *ETS1*, respectivamente. Los principales genes implicados en el fenotipo del síndrome de Jacobsen parecen ser los genes *ETS1*, *ST3GAL4*, *KIRREL3*, *NFRKB* y *FLI1*. El gen *FLI1* participa en la vasculogénesis y la diferenciación de los megacariocitos, también se ha relacionado con trombocitopenia. Los genes *ETS1* y *NFRKB* también se han asociado con trombocitopenia pero no hay estudios que lo confirmen. Se ha postulado que el gen *ST3GAL4* podría estar relacionado con la trombocitopenia, sin embargo, no todos los casos con pérdida de *ST3GAL4* presentan trombocitopenia.

Se observa que no existe correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Jacobsen. Consideramos que esto puede deberse a que algunos de los genes afectados tienen un carácter homocigoto por lo que se requiere de la pérdida

de los dos alelos, para poder producir un fenotipo, mientras que para otros, la pérdida de un solo alelo, es suficiente.

Nuestro paciente fue sometido a dos procedimientos quirúrgicos, debido a la craneosinostosis, en los cuales presentó como complicación hemorragia profusa, ya que no se había diagnosticado el síndrome de Jacobsen, esto remarca la importancia de una evaluación genética oportuna.

Es importante recordar que 85% de las craneosinostosis tiene una etiología multifactorial, y una prevalencia de 0.4% a 1% de cada 1000 recién nacidos vivos. 15% son sindrómicas, dentro de las más frecuentes, se encuentran aquellas asociadas a mutaciones en los genes del factor de crecimiento de los fibroblastos (*FGFR),* sin embargo, en presencia de craneosinostosis, se puede considerar el diagnóstico de síndrome de Jacobsen, ya que como se ha comentado, uno de los datos clínicos puede ser deformidad del cráneo (la cual podría ser consecuencia de una craneosinostosis), asociado a alteraciones sistémicas, principalmente hematológicas.

En conclusión, la gran variabilidad en los puntos de ruptura en el síndrome de Jacobsen indica la complejidad del fenotipo en el Síndrome de Jacobsen. Es importante considerar el diagnóstico de síndrome de Jacobsen, en aquellos pacientes que presenten craneosinostosis y alteraciones hematológicas. Además, una evaluación médica adecuada y un diagnóstico oportuno son obligatorios para evitar complicaciones.

REFERENCIAS

1. Del Castillo RV, Uranga HR, Zafra DG. Genética clínica. Manual Moderno. 2012.

2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson. Genética en medicina. El Sevier-Masson.7ª edición. 2008.

3. Guízar VJ. Genética clínica: Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. Manual Moderno. 3ª edición. 2001.

4. Herráez Ángel. Biología molecular e ingeniería genética. El Sevier. 2ª edición.2012.

5. So J, Stockley T, Stavropoulos DJ. Periventricular nodular heterotopia and transverse limb reduction defect in a woman with interstitial 11q24 deletion in the Jacobsen syndrome region. Am J Med Genet A. 2014 Feb;164A(2):511-5.

6. Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, Jones C. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. Am J Med Genet A. 2004 Aug 15;129A(1):51-61.

7. Van Zutven LJ, van Bever Y, Van Nieuwland CC, Huijbregts GC, Van Opstal D, von Bergh AR, Corel LJ, Tibboel D, Wouters CH, Poddighe PJ. Interstitial 11q deletion derived from a maternal ins(4;11)(p14;q24.2q25): a patient report and review. Am J Med Genet A. 2009 Jul;149A(7):1468-75.

8. Manolakos E, Orru S, Neroutsou R, Kefalas K, Louizou E, Papoulidis I, Thomaidis L, Peitsidis P, Sotiriou S, Kitsos G, Tsoplou P, Petersen MB, Metaxotou A. Detailed molecular and clinical investigation of a child with a

partial deletion of chromosome 11 (Jacobsen syndrome). Mol Cytogenet. 2009 Dec 9;2:26.

9. Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2009 Mar 7;4:9.

10. 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 A. 2006 Apr 1;140(7):704-8.

11. Bernaciak J, Szczałuba K, Derwińska K, Wiśniowiecka-Kowalnik B, Bocian E, Sasiadek MM, Makowska I, Stankiewicz P, Smigiel R. Clinical and molecular-cytogenetic evaluation of a family with partial Jacobsen syndrome without thrombocytopenia caused by an approximately 5 Mb deletion del(11)(q24.3). Am J Med Genet A. 2008 Oct 1;146A(19):2449-54.

12. Tyson C, Qiao Y, Harvard C, Liu X, Bernier FP, McGillivray B, Farrell SA, Arbour L, Chudley AE, Clarke L, Gibson W, Dyack S, McLeod R, Costa T, Vanallen MI,Yong SL, Graham GE, Macleod P, Patel MS, Hurlburt J, Holden JJ, Lewis SM, Rajcan-Separovic E. Submicroscopic deletions of 11q24-25 in individuals without Jacobsen syndrome: re-examination of the critical region by high-resolution array-CGH. Mol Cytogenet. 2008 Nov 11;1:23.

13. Ye M, Coldren C, Liang X, Mattina T, Goldmuntz E, Benson DW, Ivy D, Perryman MB, Garrett-Sinha LE, Grossfeld P. Deletion of ETS-1, a gene in the Jacobsen syndrome critical region, causes ventricular septal defects and abnormal ventricular morphology in mice. Hum Mol Genet, 2010, Vol. 19, No. 4 648–656.

14. Ji T, Wu Y, Wang H, Wang J, Jiang Y. Diagnosis and fine mapping of a deletion in distal 11q in two Chinese patients with developmental delay. J Hum Genet. 2010 Aug;55(8):486-9.

15. Wu Y, Ji T, Wang J, Xiao J, Wang H, Li J, Gao Z, Yang Y, Cai B, Wang L, Zhou Z, Tian L, Wang X, Zhong N, Qin J, Wu X, Jiang Y. Submicroscopic subtelomeric aberrations in Chinese patients with unexplained developmental delay/mental retardation. BMC Med Genet. 2010;11:72.

16. Guerin A, Stavropoulos DJ, Diab Y, Chénier S, Christensen H, Kahr WH, Babul-Hirji R, Chitayat D. Interstitial deletion of 11q-implicating the *KIRREL3* gene in the neurocognitive delay associated with Jacobsen syndrome. Am J Med Genet A. 2012 Oct;158A(10):2551-6.

17. Trkova M, Becvarova V, Hynek M, Hnykova L, Hlavova E, Kreckova G, Kulovany E, Cutka D, Zatloukalova J, Markova K, Sukova M, Horacek J, Stejskal D. SNP array and phenotype correlation shows that FLI1 deletion per se is not responsible for thrombocytopenia development in Jacobsen syndrome. Am J Med Genet A. 2012 Oct;158A(10):2545-50.

18. Sheth FJ, Datar C, Andrieux J, Pandit A, Nayak D, Rahman M, Sheth JJ. Distal Deletion of Chromosome 11q Encompassing Jacobsen Syndrome without Platelet Abnormality. Clin Med Insights Pediatr. 2014 Sep 17;8:45-9.

19. Spyropoulos DD, Pharr PN, Lavenburg KR, Jackers P, Papas TS, Ogawa M, Watson DK. Hemorrhage, impaired hematopoiesis, and lethality in mouse embryos carrying a targeted disruption of the Fli1 transcription factor. Mol Cell Biol. 2000 Aug;20(15):5643-52.