

Síndrome de Jacobsen, reporte de los primeros casos con diagnóstico citogenético

(Jacobsen Syndrome, Report of the First Cases in Costa Rica with Cytogenetic Diagnosis)

Karla Chaves-Herrera, Danny Ugalde Solera, Catalina Obando-Jiménez

Caso Clínico

ISSN 1409-0090/2010/22/1/95-98
Acta Pediátrica Costarricense, ©2010
Asociación Costarricense de Pediatría

Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social

Abreviaturas: FISH, "fluorescence in situ hybridization";

Correspondencia: Dra. Karla Chaves-Herrera, correo electrónico: karlachaves@gmail.com

Resumen

Se reportan 2 casos con diagnóstico de Síndrome de Jacobsen. Los pacientes se presentaron con trombocitopenia neonatal. En ambos casos el diagnóstico se realizó utilizando técnicas de citogenética, con las que mostraron, al aplicar la técnica de FISH, la deleción en la región 11q23.3, descrita en este síndrome

Descriptores: síndrome de Jacobsen, trombocitopenia, deleción 11q23.

Abstract

We report 2 cases with Jacobsen Syndrome. The patients presented as neonatal thrombocytopenia. In both cases diagnosis was done using cytogenetic test. Using the FISH test, an 11q23.3 deletion was detected as described in the syndrome.

Key words: Jacobsen syndrome, thrombocytopenia, 11q23 deletion.

La trombocitopenia definida como un conteo plaquetario menor a 150 000 plaquetas/ μ L es una patología frecuente en la edad pediátrica, al menos un 95% de las causas tanto en niños como en adultos se deben a trombocitopenia autoinmune primaria o a trombocitopenias inducidas por drogas (1). Específicamente en el periodo neonatal, las plaquetopenias suelen representar un importante reto diagnóstico tanto para el neonatólogo como para el hematólogo pediatra considerando la heterogeneidad de causas, tanto de aumento de destrucción como de patologías hereditarias con una producción plaquetaria deficiente. El síndrome de Jacobsen es una trombocitopenia hereditaria con manifestaciones desde periodo neonatal, que aunque es poco frecuente, es necesario considerar dentro del diagnóstico diferencial (2, 3).

Con el advenimiento de nuevas tecnologías, como el estudio de citogenética, en este momento en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" (HNN), es posible confirmar el diagnóstico de Síndrome de Jacobsen, en pacientes que se mantenían en control por plaquetopenia desde el periodo neonatal.

✓ Caso Clínico

Caso 1: paciente femenina de 6 años de edad, en control en el Servicio de Hematología, desde los 14 días de edad por plaquetopenia (29000 plaquetas/uL) y un volumen plaquetario de 11.9 fL. Fue producto de un embarazo gemelar, segunda gesta, en el que la madre curso con hipertensión arterial inducida por el embarazo, parto por cesárea, edad gestacional 34 semanas, peso al nacer 2230 gramos, talla al nacer 44 cm, circunferencia cefálica 33.5 cm y Apgar 2-5-7. Fue trasladada del Hospital de las Mujeres a la edad de 14 días por sospecha de cardiopatía congénita, documentándose coartación yuxtaductal de la aorta, que fue operada al mes de edad. Estuvo hospitalizada durante 3 meses pues se complicó con sepsis neonatal e infección por citomegalovirus confirmada por antigenemia positiva. El hemograma inicial mostró además leucopenia en 2820 células/uL y neutrófilos absolutos en 846 células/uL. El cuadro hematológico fue atribuido a sepsis y la plaquetopenia persistente posterior, al uso del ganciclovir que recibió por la infección por CMV. Se le realizaron 2 aspirados de médula ósea, el primero al mes de estar hospitalizada, el cual reporto marcada hipoplasia megacariocítica y el segundo a los 2 meses de ingresada que mostró hipoplasia eritroide y trombocítica. El conteo plaquetario en la madre fue de 255 000 células/uL. Se mantuvo en control en la consulta de hematología por persistencia de la plaquetopenia, no mejoró al resolver su cuadro infeccioso ni al suspender el ganciclovir, oscilando las cifras de plaquetas entre 19000 a 109000 células/uL. En su primer internamiento recibió transfusiones de plaquetas. El último hemograma mostró una hemoglobina en 14.2 g/dL, leucocitos 7360 células/uL, neutrófilos en 4870 células/uL y plaquetas en 77000 células/uL.

Durante su evolución en la consulta externa se documenta baja talla para su potencial genético con edad ósea acorde y llamó a la atención su dismorfismo facial con frente amplia, puente nasal deprimido, orejas de implantación baja, cuello corto, por lo que se refiere al Servicio de Endocrinología, donde se le solicitó cariotipo para descartar Síndrome de Turner, y se reporto 46 XX con delección 11q24, lo cual permitió el diagnóstico de Síndrome de Jacobsen.

Otros estudios mostraron: grupo A positivo, Coombs negativo, citometría de flujo normal, anticuerpos antinucleares negativos, serologías por Parvovirus-B19 IgG positiva IgM negativa, ultrasonido de abdomen normal, valoración de oftalmología normal, ultrasonido de cerebro con calcificación talámica derecha, que posteriormente desapareció.

Caso 2: paciente masculino de un año de edad. Madre de 25 años, gesta 4, recién nacido de término, adecuado para edad gestacional, peso nacer 3000 gramos, talla al nacer 50 cm, circunferencia cefálica 35 cm, Apgar 9-10. Referido a los 2 días de vida del Hospital de Limón por Petequias generalizadas y un conteo plaquetario en 18000 células/uL, con volumen plaquetario en 12.9 fL. Madre niega patología similar en sus otros hijos. Plaquetas de la madre en 404000 células/mL. Las serologías por Citomegalovirus, Hepatitis B, Rubeola, VIH y Toxoplasma fueron negativas, VDRL no reactivo. Recibió tratamiento con inmunoglobulina IV y metilprednisolona con un aumento transitorio del aumento de plaquetas.

Durante su evolución en la consulta externa, llama la atención su dismorfismo facial con frente amplia, hipertelorismo, puente nasal deprimido, orejas de implantación baja por lo que se solicita valoración al servicio de genética que envió cariotipo, que reporta delección 11q23.3 y confirma el diagnóstico de Síndrome de Jacobsen.

El ultrasonido de cerebro mostró cambios difusos en parénquima periventricular y región talámica, ventriculomegalia por moderada atrofia, sin calcificaciones ni malformaciones cerebrales. La valoración oftalmología y el ecocardiograma fueron normales. No se demostraron alteraciones en el perfil hormonal, ni en las radiografías de huesos largos.

Citogenética: estudios de los dos pacientes se enviaron Laboratorio de Citogenética, para realizar estudio de cariotipo convencional. Para ello se realizó cultivo de sangre periférica en medio de cultivo PB -MAX para obtención de cromosomas según Manual de Procedimientos del Laboratorio de Citogenética-Hospital Nacional (4). Se realizó cariotipo convencional con bandeó tripsina-giemsa en ambos casos, se analizaron 20 mitosis que se clasificaron según el ISCN 1995 (Figura 1).

El cariotipo en ambos casos muestra la delección distal del brazo largo del cromosoma 11, región 11q23.3. Esta delección está asociada a pacientes con dismorfismos faciales y trombocitopenia, compatibles con el Síndrome de Jacobsen.

El cariotipo en el caso 1 mostró un patrón femenino 46, XX, del 11q23.3 y el caso 2 un patrón masculino XY con la misma delección en el cromosoma 11.

El análisis de ambos casos se confirma con la prueba de FISH (Fluorescence in situ hybridization), utilizando una sonda de ADN, Vysis de la región 11q23 (gen MLL) del

cromosoma 11. El FISH se realiza según protocolo estandarizado en el Laboratorio de Citogenética (4)

Al utilizar la sonda de ADN específica para la región 11q23, se observa la presencia de la región en ambos cromosomas 11, pero en uno de ellos, al analizar un FISH en metafase en ambos casos se confirma la ausencia de la banda subsiguiente 11q23.3 a 11q terminal, confirmando el hallazgo citogenético observado en ambos cariotipos (Figura 2).

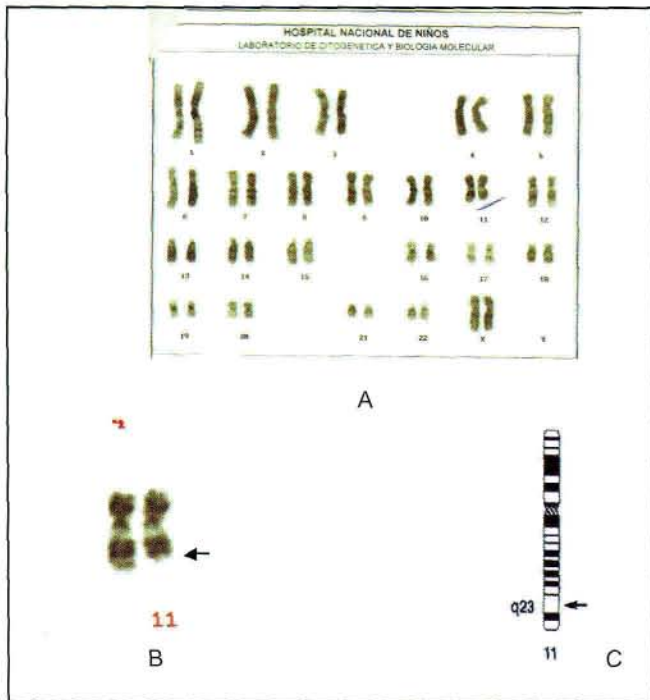


Figura 1. Cromosomas obtenidos de linfocitos de sangre periférica de los pacientes (A) y (B), mostrando alteración citogenética con deleción distal del brazo largo de un cromosoma 11. (C) Diagrama cromosoma 11, región q23.

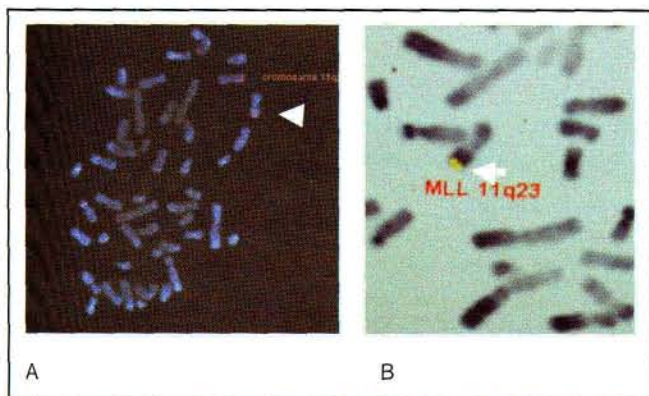


Figura 2. FISH (Fluorescence in situ hibridization) en metafase del caso 2 con deleción distal del cromosoma 11 en q23.3 a 11q terminal. En la fotografía A se observan ambos cromosomas 11 con presencia de banda 11q23 (rojo), la flecha indica cromosoma 11 delecionado en el cual se observa ausencia de la región distal inmediata a 11q23, correspondiendo a 11q23.3 comparado con el otro cromosoma 11. A: FISH en metafase tinción DAPI/azul B: FISH en metafase tinción DAPI/inverso.

La sonda LSI Vysis 11q23 MLL Región Probe, hibridiza en la banda 11q23 del cromosoma 11 que fluoresce en espectro naranja y verde. La sonda fluoresce de moderada a intensa luz tanto en el núcleo de células en interfase, al igual que en cromosomas en metafase. En células en interfase y metafases, la señal de la sonda verde y naranja generalmente aparecen como dos señales juntas en ambos cromosomas 11, originando un color amarillo sobre la banda 11q23.

En el estudio de estos casos la utilidad de esta sonda permite identificar la ausencia de la banda subsiguiente 11q23.3 a 11q terminal en uno de los cromosomas 11 cuando se analizan cromosomas en metafases.

✓ Discusión

Estos dos casos señalan la necesidad de un abordaje integral cuando nos enfrentamos a los pacientes con plaquetopenia en el periodo neonatal, si bien es cierto las causas secundarias o adquiridas son las más frecuentes, como los cuadros infecciosos o respuesta a un autoinmune, no podemos dejar de lado las causas primarias o hereditarias.

El dismorfismo facial de ambos pacientes no era tan evidente en el periodo neonatal pero posteriormente fue pieza importante para completar estudios con cariotipo y confirmar en ambos casos el síndrome de Jacobsen. El diagnóstico definitivo llegó meses e inclusive años después de su manifestación inicial, por lo cual tener presente este diagnóstico diferencial es importante especialmente en los casos con persistencia de la plaquetopenia.

El síndrome de Jacobsen es ocasionado por deleciones de la porción distal del brazo largo del cromosoma 11, 11q23-24 (2, 3, 5), otros sinónimos de la enfermedad son: monosomía 11qter, deleción parcial 11q, deleción distal del 11q, monosomía distal 11q, deleción telomérica 11q 11q-syndrome, Del 11q ter, Del 11q23.3 (2). En la mayoría de los casos se manifiesta con trombocitopenia severa desde los primeros días de nacimiento, en algunos casos con pancitopenia. La plaquetopenia se caracteriza por un tamaño plaquetario aumentado (tamaño plaquetario mayor a 11 fL). Su incidencia se estima en 1/100000 nacimientos, con un radio mujer/hombre 2:1

Los primeros casos se describieron en 1973, cuando Jacobsen describió una familia con múltiples miembros portadores de una translocación no balanceada 11;21 proveniente de una traslocación balanceada de uno de los progenitores. (2, 6).

Dependiendo del tamaño de la deleción, se tendrá el cuadro clínico típico que es producido por una deleción intersticial a nivel centromérico del 11q. Las deleciones mayores suelen asociarse a letalidad embriónica, holoprosencefalia y ciclopia y las deleciones pequeñas a fenotipos parciales. (2)

El cuadro clínico típico se caracteriza por:

- Retardo del crecimiento intrauterino y post natal
- Desarrollo psicomotor
- Dismorfismo facial característico
- Trombocitopenia o pancitopenia.

Se anota que los individuos tienen una diátesis hemorrágica moderada (Hoffman) a pesar de los bajos conteos de plaquetas.

También pueden presentar: malformaciones cardíacas, renales, gastrointestinales, genitales, del sistema nervioso central y/o esqueléticas, problemas oculares, auditivos, inmunológicos u hormonales; todas estas manifestaciones dependerán de la penetrancia y suelen ser altamente variables entre pacientes. (2)

La entrada de nuevas alternativas diagnósticas como el FISH, nos han permitido llegar a la confirmación de estas patologías infrecuentes y hasta cierto punto oscuras que antes quedaban sin diagnóstico.

✓ Referencias

1. Cines DB, Bussel JB, Mc Millan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:390-406..
2. Mattina T, Simona C, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 7;4:9.
3. Hoffman R, Furie B, McGlave P, Silberstein LE, Shattil SJ, Benz EJ, Heslop H. *Hematology: basic principles and practice*, 5th ed, Churchill Livingstone 2008.
4. Manual de Procedimientos del Laboratorio de Citogenética, Hospital Nacional de Niños. San José-Costa Rica.2008
5. 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.
6. Manolakos E, Orru S, Neroutsou R, Kefalas K, Louizou E. Detailed molecular and clinical investigation of a child with a partial deletion of chromosome 11 (Jacobsen syndrome). *Mol Cytogenet* 2009; 9:26.