Understanding chromosome disorders

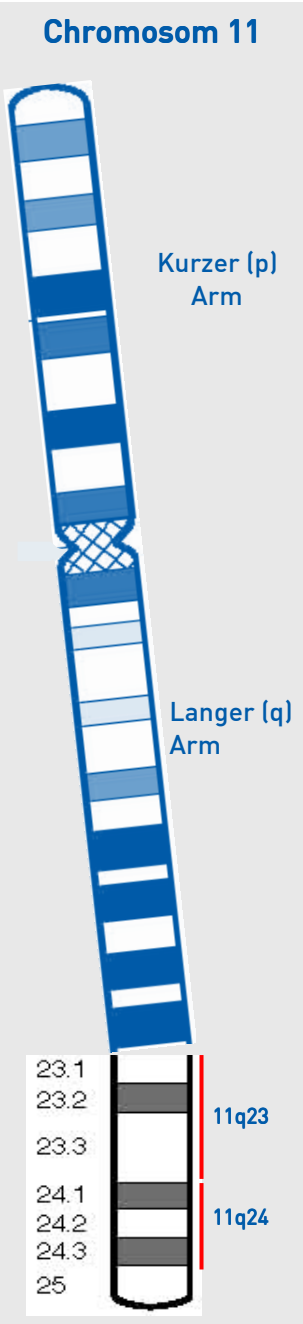
Unique

# Terminale Deletion 11q: Das Jacobsen Syndrom

Auch in Spanisch, Niederländisch, Englisch und Französisch erhältlich

rarechromo.org

# Terminale Deletion 11q: Das Jacobsen Syndrom




Die terminale Deletion 11q ist eine seltene Chromosomenstörung. „Terminale Deletion" heißt sie deshalb, weil sie durch den Verlust von Genmaterial am Ende (Lateinisch: terminus) des Chromosoms 11 verursacht wird. Sie ist auch als Jacobsen-Syndrom (JS) bekannt, nach der dänischen Forscherin, die sie 1973 als erste identifiziert hat. In dieser Broschüre werden beide Bezeichnungen gebraucht, sowohl terminale Deletion 11q als auch Jacobsen-Syndrom.

Die terminale Deletion 11q wurde intensiv erforscht und das Spektrum der klinischen Auffälligkeiten sind mittlerweile gut bekannt. Es existieren sowohl in den USA als auch in Europa mehrsprachige Netzwerke zur Unterstützung betroffener Familien, so dass sich keine Familie isoliert fühlen muss, die für ihr Kind diese Diagnose erhielt.

Chromosomen sind mikroskopisch kleine Strukturen in den Zellkernen der Körperzellen, den Trägern der Erbinformationen. Sie werden nach ihrer Größe nummeriert, vom größten (Nr. 1) zum kleinsten (Nr. 22). Von jedem dieser Chromosomen besitzen wir ein Paar; ein Chromosom erhalten wir jeweils von der Mutter und eines vom Vater, zusätzlich zu den Geschlechtschromosomen X und Y. Jedes Chromosom hat einen kurzen (p) und einen langen (q) Arm. Bei den meisten Menschen mit dem Jacobsen-Syndrom ist das eine Chromosom 11 intakt, aber beim zweiten fehlt ein Endstück des langen Arms (q).

Die Gene, die am Ende des langen Arms von einem Chromosom 11 verloren gegangen sind, bestimmen den Großteil der Auswirkungen des Jacobsen-Syndroms. Bei den meisten Trägern des Syndroms ist das Chromosom an den Abschnitten 11q23 oder 11q24 gebrochen und die Endabschnitte fehlen. Bei einigen Trägern fehlt

nur ein Teil dieses Endstücks und sie weisen einige typische Charakteristika von Jacobsen auf, aber nicht alle. Ein Humangenetiker oder Kinderarzt kann Ihnen erklären, wo bei ihrem Kind die Bruchstelle beim Chromosom 11 liegt.

Bei den meisten Menschen mit Jacobsen-Syndrom weist ein Chromosom 11 in jeder Körperzelle die Deletion auf, aber einige wenige besitzen eine Mischung von veränderten und gesunden Zellen. Diese Erscheinungsform des Syndroms nennt man „Mosaik"; sie bewirkt gewöhnlich, dass die Folgen der Deletion weniger schwerwiegend sind.

## Wie entdeckt man diese Chromosomenstörung?

Chromosomen sind unter dem Mikroskop erkennbar. Ein Chromosomensatz wird aus einer Blutprobe gewonnen, die Chromosomen eingefärbt – was ihnen das Aussehen eines Barcodes gibt – und dann unter 900facher Vergrößerung studiert. Die Deletion am Chromosom 11 kann man normalerweise gut erkennen, aber um die Bruchstellen genauer zu lokalisieren, braucht man eine molekulare Untersuchung wie FISH. Sie ermöglicht die genauere Bestimmung der verlorengegangenen Chromosomensegmente und hilft bei der Prognose von Auswirkungen der Deletion.

## Warum ist das passiert? Kann es wieder geschehen?

Um dies zu beantworten, muss man die Chromosomen der Eltern untersuchen. Bei der überwiegenden Mehrheit der Betroffenen – über 90 Prozent in der größten Gruppe von 110 untersuchten Personen – haben beide Elternteile normale Chromosomen. Die 11q Deletion war dann eine Spontanmutation und es ist sehr unwahrscheinlich, dass ein weiteres Kind betroffen sein wird. Der Fachausdruck für diesen Fall heißt *de novo* – was bedeutet, dass das Kind mit Jacobsen-Syndrom das einzige betroffene Familienmitglied ist. Eine *de novo* Deletion ereignet sich wohl normalerweise

Eine ungewöhnliche Situation: Mutter und Sohn haben die gleiche Deletion 11q24.2

9 Monate

12 Jahre

3 Monate

11 Jahre

spontan/schicksalshaft während der Bildung der Eizelle oder des Spermiums, vielleicht verursacht durch eine Schwachstelle auf dem Chromosom. Was auch immer die Ursache ist: Kein Elternteil hat etwas getan, was die Deletion hat geschehen lassen und sie hätten nichts tun können, um sie zu verhindern.

Bei einigen wenigen Familien – unter 10 Prozent der großen Testgruppe – liegt eine Translokation (strukturelle Neuanordnung) der Chromosomen eines Elternteils vor. Dieses Elternteil weist meist eine balancierte Translokation auf: Alles genetische Material der Chromosomen ist vorhanden, nur anders angeordnet, die Eltern sind vollkommen gesund. Bei diesen Familien ist jedoch das Risiko, ein weiteres betroffenes Kind zu bekommen, höher. Sie sollten genetische Beratung in Anspruch nehmen, um sich über ihre persönliche Situation zu informieren, wenn sie eine weitere Schwangerschaft in Betracht ziehen.

## Wie weiß ich, welche Auswirkungen die Chromosomenanomalie auf mein Kind hat?

Das Jacobsen-Syndrom ist eine der am gründlichsten erforschten und dokumentierten seltenen Chromosomenanomalien. Basierend auf einer großangelegten Studie an 110 Betroffenen, die im Jahr 2004 veröffentlicht wurde, können die Anomalie, der natürliche Verlauf und die allgemeinen Auswirkungen recht genau beschrieben werden. Dennoch

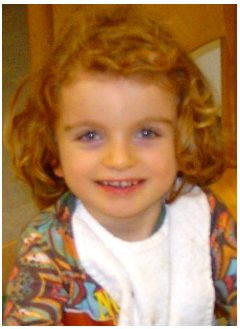
– es handelt sich immer noch um eine vergleichsweise kleine Anzahl von Jacobsen-Patienten und es ist durchaus möglich, dass man nach dem Auffinden von weiteren Betroffenen auch noch weitere Merkmale entdeckt, die bisher noch nie beschrieben worden sind oder vielleicht nur einige wenige betreffen.

Es ist auch sehr wahrscheinlich, dass es Menschen gibt, denen ein geringerer Teil des Erbmaterials von 11q fehlt, die folglich weniger auffällig betroffen sind und nicht als Jacobsen-Patienten diagnostiziert wurden. Für die Familienangehörigen solcher Menschen wirkt die Beschreibung in der vorliegenden Broschüre vielleicht zu düster. Andererseits haben vielleicht Babys mit Jacobsen-Syndrom, die einen schweren Herzfehler aufwiesen – insbesondere ein hypoplastisches Linksherzsyndrom (linke Herzkammern und Klappen sind stark unterentwickelt) in der Vergangenheit oft nicht überlebt; in diesen Fällen wäre die Beschreibung zu ermutigend. Alles in allem ist die Beschreibung in dieser Broschüre das umfassendste Bild, welches zurzeit dargestellt werden kann.

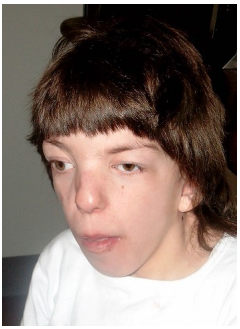
## Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme

Viele Jacobsen-Babys mögen nicht saugen und haben Probleme mit der Koordination von Saugen und Schlucken. Einige leiden auch unter einem Reflux vom Magen in die Speiseröhre. Die meisten der Essprobleme rühren vom geringen Muskeltonus und noch unausgereifter Muskelkoordination her. Das

2 Jahre
Eine Operation kann die Ptosis korrigieren



5 Jahre



13 Jahre

15 Jahre

3 Jahre

11 Jahre

14 Jahre

verbessert sich mit zunehmendem Alter und meist auch bei Babys mit Herzproblemen nach einer Herz-OP. Ist der Reflux extrem und kann nicht durch entsprechende Änderung der Körperhaltung beim Füttern, durch Schlafen mit erhöhtem Kopfende und bestimmter Medikation gemildert werden, ist eine Operation (Fundoplikation) zu erwägen, ein Eingriff, bei dem die Funktion des Ventils zwischen Speiseröhre und Magen verbessert wird. Viele Babys und Kleinkinder mit Jacobsen-Syndrom profitieren von einer übergangsweise eingesetzten Magensonde, durch welche die Nahrung direkt in den Magen geleitet wird.

## Wachstum und Erscheinungsbild

Die meisten der Kinder sind klein für ihr Alter und viele gehören zu den 5 Prozent der Kleinsten Menschen in der Bevölkerung. Einige der besonders kleinen Kinder haben einen Mangel des Wachstumshormons IGF-1 (Insulin growth factor-1). Für alle Jacobsen-Kinder wird die Hinzuziehung eines Kinder-Endokrinologen empfohlen, um den Hormonspiegel zu bestimmen. Weist Ihr Kind einen Wachstumshormonmangel auf, diskutieren Sie das Für und Wider einer Behandlung mit dem Endokrinologen.

Die meisten Kinder haben etwas ungewöhnliche Gesichtszüge und Sie stellen möglicherweise Ähnlichkeiten ihres Kindes mit anderen Jacobsen-Kindern fest. Die am häufigsten auftretenden Besonderheiten sind z.B. tiefsitzende Ohren, eine spitze Stirn oder ein Kielschädel (Trigonocephalus; wird verursacht durch die vorzeitige Verknöcherung der vorderen

Schädelnaht), weit auseinanderstehende Augen (Hypertelorismus), eine breite Nasenwurzel, herabhängende Mundwinkel, hängende Augenlider (Ptosis), einen schmalen Unterkiefer, innere Augenfalten (Epikanthus) und einen kleinen Kopf.

Die meisten dieser Auffälligkeiten sind nur kosmetischer Natur. Eine schwere Trigonocephalie kann durch eine Operation gemildert werden, hängende Augenlider, die die Sicht behindern, können chirurgisch gestrafft werden, so dass sich das Sehvermögen normal entwickelt.

## Lernen

Die meisten Kinder mit Jacobsen-Syndrom lernen langsamer als ihre gleichaltrigen Klassenkameraden in Regelschulklassen und typischerweise sind sie leicht bis mäßig lernbehindert. Einige wenige Kinder lernen normal schnell und man vermutet einen Zusammenhang zwischen Lernfähigkeit und Größe der Deletion. Das Bild variiert stark und das bedeutet, dass Kinder mit einer terminalen 11q-Deletion individuell beobachtet und ihre Lernfähigkeit individuell beurteilt werden sollte, um ihre Stärken kennen zu lernen und darauf aufzubauen. Ein Faktor, der die Leistungsstärke der Kinder negativ beeinflusst, ist auf jeden Fall ihre für das Jacobsen-Syndrom typische kurze Aufmerksamkeitsspanne und leichte Ablenkbarkeit – insbesondere in einem unstrukturierten Lernumfeld.

## Sprache

Das Sprechen entwickelt sich meistens später und die Kinder brauchen Unterstützung bei der Verwendung alternativer Kommunikationsmittel (wie z. B. Bilder, Symbole, Zeichen), bis sie ihre Bedürfnisse und Gefühle ausdrücken können. Die Mehrzahl der Jacobsen-Betroffenen lernt sprechen, einige ganz fließend. Aber eben nicht alle; und bei vielen Kindern ist das passive Sprachverständnis besser entwickelt als ihre aktive, expressive Sprache – sie verstehen mehr, als sie selbst ausdrücken können.

## Verhalten

Die erste offizielle Verhaltensstudie von 11q Deletion Betroffenen ist gerade in Arbeit. Bis sie fertiggestellt ist, kommen die Informationen hauptsächlich von den Erfahrungen betroffener Familien. Innerhalb eines stark variierenden Rahmens neigen diese Kinder zu Verhaltensauffälligkeiten.

Einige benehmen sich herausfordernd, suchen Aufmerksamkeit. Andere neigen zu spektakulären Wutausbrüchen, aber diese und andere Auffälligkeiten werden in der Regel abgemildert, wenn sich die Sprache entwickelt. Manche Kinder entwickeln zwanghaftes Verhalten, wie z. B. das Kleinreißen von Papier. Einige wenige weisen autistische Verhaltensweisen auf, viele werden als ADHS-Kinder diagnostiziert (Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom). Alles in allem scheinen die Jacobsen-Kinder besser in strukturierter Umgebung zurecht zu kommen. Man vermutet auch, dass sie besser Beziehungen zu Erwachsenen aufbauen können als zu Kindern ihrer Altersgruppe. Familien sollten frühzeitig Unterstützung suchen, wenn sie wegen dem Verhalten ihres Kindes besorgt sind; wenn es andere schlägt oder beißt oder zwanghafte Verhaltensweisen annimmt.

## Entwicklung der Motorik

Kinder mit Jacobsen-Syndrom entwickeln sich generell etwas langsamer als andere Kinder – aber sie erreichen wesentliche Entwicklungsziele. Sowohl die große Gruppenstudie als auch die *Unique*-Daten zeigen, dass alle Kinder laufen lernten. Die meisten Kinder überwanden ihre Hypotonie (schlaffer Muskeltonus); einige benötigten orthopädische Hilfen, um mit Problemen wie Klumpfüßen oder verkürzten Fuß- und Wadenmuskeln zurechtzukommen.
Der Gebrauch der Hände sowie die Augen-Hand-Koordination (feinmotorische Fähigkeiten) entwickeln sich spät; aber mit frühzeitiger Unterstützung und konsequenter Ergotherapie (Beschäftigungstherapie) lernen die meisten Jacobsen-Kinder selbstständig zu essen, sich alleine anzuziehen, zu schreiben oder einen Computer zu benutzen.

## Medizinische Besonderheiten

- Blutgerinnungsstörung

Wahrscheinlich leiden alle Kinder mit terminaler 11q Deletion an einer Blutgerinnungsstörung namens Paris Trousseau Syndrom. Diese Störung kann dazu führen, dass sie schnell blaue Flecken bekommen oder heftige, schwer stillbare Blutungen, wenn Blut abgenommen wird; das Risiko innerer Blutungen ist erhöht. Sogar Nasenbluten kann schweren Blutverlust verursachen.

Das Problem ist ein Doppeltes: Bei der Geburt haben Jacobsen-Babys eine geringe Anzahl an Blutblättchen (Thrombozyten) im Blut, die für die Gerinnung wichtig sind (Thrombozytopenie). Zusätzlich bleibt eine Funktionsstörung der Thrombozyten bestehen, auch wenn ihre Anzahl sich im Lauf der Kindheit normalisiert. Diese Funktionsstörung kann mehr oder minder gravierend sein – von kaum feststellbar bis zu lebensbedrohlich – aber Jacobsen-Kinder haben ihr ganzes Leben lang das Risiko schwerer Blutungen.

Dies bedeutet: Steht eine Operation an, sollten Thrombozyten-Konzentrate zur Transfusion bereitgestellt werden. Kinder mit Jacobsen-Syndrom sollten keine Medikamente nehmen, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen (einschließlich Ibuprofen) und sie sollten ein Desmopressin/Vasopressin-Nasenspray verschrieben bekommen (Desmospray, DDAVP), denn es kann im Notfall/Akutfall die Gerinnung beschleunigen, wenn eine heftige Blutung einsetzt.

## ■ Herzprobleme

Ungefähr die Hälfte der Jacobsen-Syndrom-Babys wird mit einem Herzfehler geboren, der operativ behandelt werden muss. Der meistverbreitete Herzfehler ist ein Loch in der Herzscheidewand (Ventrikelseptumdefekt, VSD). Ebenso gibt es Anomalien der linken Herzkammer (die das Blut durch den Körper pumpt), oft ist die Aorta betroffen. Der gravierendste Herzfehler ist das hypoplastisches Linksherzsyndrom, bei dem die linken Herzkammern und Klappen stark unterentwickelt sind. Es wird dringend empfohlen, alle Babys mit Jacobsen-Syndrom einer kardiologischen Untersuchung zu unterziehen und alle drei Jahre ein EGK machen zu lassen, da sich im Lauf des Wachstums einige weniger gravierende Herzstörungen entwickeln können.

## ■ Genitalien

Männliche Babys mit Jacobsen-Syndrom haben ein höheres Risiko, mit Hodenhochstand geboren zu werden. Wenn die Hoden sich während des Wachstums nicht normal absenken, kann man dies hormonell oder mit einer kleinen Operation beheben.

## ■ Pylorusstenose

Das Risiko, eine Pylorusstenose zu entwickeln, ist für Babys mit Jacobsen Syndrom viel höher als bei anderen Babys. Durch eine Verengung oder Blockade des Magenausgangs

zum Dünndarm erbrechen die Babys sehr heftig und häufig. Die Stenose entwickelt sich etwa zwischen der zweiten und sechsten Lebenswoche und erfordert eine sofortige Operation.

### Verstopfung

Fast die Hälfte der Jacobsen-Kinder leidet unter Verstopfung. Auch bei Kindern mit anderen Chromosomenanomalien wurde dies häufig festgestellt; die Ursache liegt zum Teil wohl in zu geringer körperlicher Aktivität. Wenn Empfehlungen wie mehr Flüssigkeit und Ballaststoffe in der Nahrung sowie mehr Bewegung nicht anwendbar sind, muss die Verstopfung medikamentös behandelt werden.

### Augenprobleme

Die am häufigsten auftretenden Sehstörungen sind das Auswärts-Schielen (Strabismus) und Kurz- bzw. Weitsichtigkeit, welche korrigierbar sind. Bei einer kleinen Minderheit der Kinder fand man gewundene, verdrehte Blutgefäße, die die Netzhaut versorgen. Aber dieser Umstand hat keinen Einfluss auf das Sehvermögen und man weiß noch nicht, was er bedeutet. Einige Kinder haben ein Iriskolobom, einen schlüssellochförmigen Spalt in der Regenbogenhaut. Dies beeinträchtigt aber das Sehen nicht, solange die Strukturen des Innenauges nicht von dem Kolobom betroffen sind.

### Infektionen der oberen Atemwege und Ohrenentzündungen

Ohrenentzündungen und Erkältungskrankheiten kommen bei Jacobsen-Kindern sehr häufig vor, ebenso wie bei Kindern mit anderen chromosomalen Störungen. Man hat jedoch kein Anzeichen dafür gefunden, dass die natürliche Immunabwehr von Kindern mit Jacobsen-Syndrom geringer wäre. Sie sollten im selben Alter wie nicht betroffene Kinder geimpft werden. Die häufigen Infektionen können zu zeitweisem Verlust bzw. Beeinträchtigung des Hörvermögens führen und viele Kinder brauchen dann Paukenröhrchen. Bei einigen wenigen Kindern kann der Verlust bzw. die Beeinträchtigung des Hörvermögens von Dauer sein.

## Pubertät

Die wenigen bisher vorliegenden Informationen lassen annehmen, dass die Pubertät normal verläuft. Die Mädchen können aufgrund der schon erwähnten Thrombozytenfunktionsstörung besonders heftige Regelblutungen haben. Hier sollten sich die Familien an einen Endokrinologen wenden.

## Als Erwachsene

Bisher ist noch wenig bekannt, aber aufgrund der vorliegenden Informationen geht man davon aus, dass Erwachsene mit Jacobsen-Syndrom durchaus ein glückliches, erfülltes und lebenswertes, wenngleich nicht ganz selbstständiges Leben führen können. *Unique* hat 11q-Mitglieder, die halbtags ehrenamtlich oder bezahlt gemeinnützig arbeiten und nicht bei ihren Familien, sondern in einer betreuten Wohngruppe wohnen.

## Literaturhinweise

Das *American Journal of Medical Genetics* Nr. 129 A (2004) enthält zwei wichtige Artikel für diejenigen, die noch detailliertere medizinische Informationen wünschen: „The 11q Terminal Deletion Disorder" von PD Grossfeld et al., S. 51-61; „Endocrine Abnormalities in Patients with Jacobsen (11q-) Syndrome" von M. Haghi et al., S. 62-63.

# Hilfe und Unterstützung

**European Chromosome 11 Network**
www.chromosome11.eu
*Umfangreiche Informationen in Englisch, Deutsch, Niederländisch, Französisch, Spanisch, Italienisch und Dänisch*

*Leitender medizinischer Berater Dr. Paul Grossfeld*
*pdgrossfeld@gmail.com*

**LEONA e.V.**
Kreihnbrink 31, 30900 Wedemark, Deutschland
Tel. +49 (0) 5130 37 49 92
info@leona-ev.de | www.leona-ev.de

**Rare Chromosome Disorder Support Group**
GI, The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey
RH8 9EE, UK
Tel/Fax: +44 (0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Unique ist eine gemeinnützige Organisation, die von staatlicher Seite keine finanzielle Unterstützung erhält und sich nur aus Spenden finanziert. Wenn Sie unsere Arbeit mit einem Beitrag unterstützen können, egal wie klein er auch ist, dann spenden Sie uns bitte über unsere Website:
www.rarechromo.org/html/MakingADonation.asp
Bitte helfen Sie uns, Ihnen zu helfen!

Diese Broschüre ist kein Ersatz für persönliche medizinische Beratung. Die Familien sollten in allen Fragen zu genetischer Diagnostik, Unterstützung und Gesundheit einen qualifizierten Mediziner konsultieren. Wir glauben, dass diese Informationen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung die besten sind, die verfügbar sind. Sie wurden überprüft von Dr. Paul Grossfeld, Kinderkardiologe an der Universität von Kalifornien und Prof. Maj Hultén, Professorin für medizinische Genetik an der Universität von Warwick, 2005. Deutsche Übersetzung von Arne Eiwen, überprüft von Sabine Lehnert und Dr. med. Ulrike A. Mau-Holzmann, Medizinische Genetik der UNI-Klinik Tübingen, Deutschland.

**Copyright © Unique 2009**

Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
Registered in England and Wales Company Number 5460413