

Bibliografía

The American Journal of Medical Genetics (Publicación Americana de Medicina Genética), en su edición 129A (2004) publica dos interesantes artículos para aquellos que deseen más información médica. **El trastorno por supresión terminal 11q** por P.D. Grossfeld et al, está en las páginas 51 a 61, y **Anomalías endocrinas en los pacientes con Síndrome de Jacobsen (11q)** por M. Haghi et al, está en las páginas 62 a 63.

Se puede obtener la traducción en español de estos artículos:
www.11q.org/deleccion_11q.pdf y www.11q.org/endocrino_11q.pdf.



Apoyo e información

European Chromosome 11q Network

www.11q.org

La Red Europea del Cromosoma 11q: ofrece información detallada en Inglés, Holandés, Alemán, Francés, Español, Italiano y Danés

11q Net

<http://web.ukonline.co.uk/c.jones/11q/contents.htm>

La web de Recursos e Investigación sobre el 11q, patrocinado por un grupo de familias afectadas por anomalías cromosómicas 11q, con base en los Estados Unidos.

Asesor Médico: Paul Grossfeld, Doctor en Medicina
pdgmd@aol.com

Unique

www.rarechromo.org

Grupo de Apoyo para Trastornos Cromosómicos Raros

PO Box 2189,

Caterham,

Surrey CR3 5GN,

United Kingdom

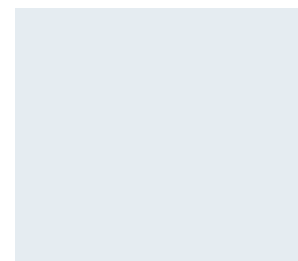
Tel/fax: +44 (0) 1883 330766

info@rarechromo.org

Este folleto no pretende sustituir al asesoramiento médico individualizado. Las familias afectadas deben consultar a un especialista médico cualificado en todas las materias relativas al diagnóstico genético, la gestión sanitaria y la salud. En este folleto se ofrece información considerada como la más apropiada de entre la que se dispone en el momento de su publicación, y ha sido verificada por el Dr. Paul Grossfeld, Cardiólogo Pediátrico de la Universidad de California, y por el Prof. Maj Hulten, Profesor de Genética de la Universidad de Warwick, 2005.

Copyright © Unique 2005

El trastorno por supresión terminal 11q: Síndrome de Jacobsen



El trastorno por supresión terminal 11q es una anomalía genética muy infrecuente. Se denomina trastorno por supresión terminal 11q porque está causado por la pérdida de genes en el final (terminus) del cromosoma 11. También se llama Síndrome de Jacobsen (JS), en referencia a la investigadora danesa que lo identificó por primera vez en 1973. En este folleto se utilizan ambos nombres: trastorno por supresión terminal 11q y Síndrome de Jacobsen.

El trastorno por supresión terminal 11q ha sido estudiado ampliamente y sus manifestaciones clínicas son bien conocidas. Existen redes de apoyo a las familias en Europa y Norte América, por lo que no hay razón para que una familia se sienta desamparada cuando le diagnostican un nuevo caso.

Las cromosomas son las pequeñas estructuras microscópicas que hay en cada célula de nuestro cuerpo, y que contienen la información genética. Las cromosomas se enumeran por su tamaño, de mayor a menor, del número 1 al número 22. Todos tenemos una pareja de cada una de estas cromosomas, uno heredado de nuestro padre y uno de nuestra madre, además de los cromosomas sexuales X y Y. Cada cromosoma tiene un brazo corto (p) y un brazo largo (q). En la mayoría de la gente afectada por el trastorno por supresión terminal 11q, uno de los cromosomas 11 está intacta, pero el final del brazo largo del otro cromosoma se ha perdido.

La cantidad de genes perdidos en el final del brazo largo del cromosoma 11 determina la mayoría de los efectos del Síndrome de Jacobsen. En la mayoría de los individuos afectados, el cromosoma se ha roto en las bandas denominadas 11q23 u 11q24, y se ha perdido la porción de cromosoma comprendida entre dichas bandas y el extremo final del cromosoma. Algunas personas han perdido solamente una parte de esta porción del cromosoma y se espera que tengan algunas de las manifestaciones típicas del síndrome, pero no todas. El genetista o el pediatra le puede decir dónde se ha roto el cromosoma 11 de su niño.

En la mayoría de las personas con el Síndrome de Jacobsen, uno de los dos cromosomas 11 que contiene cada célula ha sufrido una pérdida o supresión, pero algunas personas tienen una mezcla de células con cromosomas alterados y cromosomas normales. Esto se llama Mosaicismos y generalmente hace menos grave el trastorno.

¿Cómo se detecta el trastorno?

Se pueden observar las cromosomas aumentados en un microscopio. Las cromosomas de células cultivadas procedentes de una muestra de sangre se tiñen, dándoles una apariencia de "código de barras", después se amplían hasta 900 veces y se examinan. De este modo se puede observar el cromosoma 11 roto, pero para determinar el punto o los puntos de ruptura más precisamente, se necesita un análisis molecular, como el FISH. Éste mostrará de forma más precisa qué segmentos del cromosoma se han perdido y ayudará a predecir las consecuencias.



Genitales

Los niños tienen mayor riesgo de nacer con testículos sin descender. Si los testículos no descienden de forma natural, se puede realizar una pequeña intervención quirúrgica para hacerlos descender y que queden colocados en el escroto.

Estenosis pilórica

El riesgo de desarrollar estenosis pilórica es mucho más alto que en otros niños. Los bebés con estenosis pilórica vomitan con fuerza y de forma repetida a causa de un estrechamiento o bloqueo en la salida del estómago hacia el intestino. Esta afección suele aparecer entre las dos y las seis primeras semanas de vida, y requiere cirugía inmediata.

Estreñimiento

Se ha encontrado estreñimiento en la mitad de los niños con el trastorno por supresión terminal 11q. El estreñimiento es extraordinariamente común en niños con otras anomalías cromosómicas y es probable que se deba en parte a la baja actividad física. Si las medidas que funcionan en otros niños (más líquidos, alimentación rica en fibra, ejercicio físico) no dan resultados, se necesita tratamiento médico.

Trastornos oculares

Entre los trastornos de visión más comunes encontramos un desvío aparente (estrabismo) y la miopía e hipermetropía, aunque ambas pueden ser corregidas. Un hallazgo muy inusual en un pequeño número de niños es la tortuosidad de los vasos sanguíneos que irrigan la retina en la parte posterior del ojo, aunque no afecta a la capacidad de visión y tiene una trascendencia desconocida. Algunos niños tienen el iris en forma de "agujero de cerradura", lo que se llama coloboma, y es una malformación que no afecta a las estructuras internas del ojo, por lo que no compromete la visión.

Infecciones y complicaciones auditivas

Son muy comunes las infecciones de oídos y las sinusitis, como ocurre en otros niños con trastornos cromosómicos. Sin embargo, los investigadores no han hallado pruebas de que los niños con Síndrome de Jacobsen tengan carencias del sistema inmunitario y pueden ser vacunados a la misma edad que cualquier otro niño. Las infecciones recurrentes pueden causar cierta pérdida de audición temporal, y muchos niños precisan drenajes (tubitos en los oídos). Unos pocos niños tienen algún grado de pérdida de audición de forma permanente.

Adolescencia

La poca información que existe nos sugiere que la pubertad se desarrolla normalmente. Las chicas pueden tener menstruaciones particularmente abundantes como resultado de la anomalía plaquetaria subyacente y, en tal caso, las familias deberían consultar a un endocrinólogo.

Edad adulta

Existe poca información disponible pero indica que los adultos con trastorno por supresión terminal 11q pueden llevar una vida feliz, semi-independiente, enriquecedora y valiosa. La organización Unique cuenta con miembros que realizan labores a tiempo parcial como voluntarios, cuyo trabajo es remunerado por la comunidad, y que viven separados de sus familias en hogares independiente que les son proporcionados para tal fin.

La habilidad manual y la coordinación de vista y manos (habilidades motoras finas) se desarrollan tarde, pero con estimulación temprana y terapias ocupacionales la gran mayoría de los niños aprende a alimentarse, a lavarse y vestirse por sí mismos, a escribir y a manejar un ordenador.



3 años

Problemas médicos

■ Anomalías hemorrágicas

Se considera que todos los niños con trastorno por supresión terminal I Iq tienen una anomalía hematológica conocida como síndrome de Paris-Trousseau. Ésta les hace propensos a los hematomas y moretones, y a sangrar abundantemente si se producen una herida, lo que supone un mayor riesgo de padecer una hemorragia interna. Incluso un sangrado de la nariz les puede causar una gran pérdida de sangre.



11 años

Este problema se manifiesta de forma doble: al nacer estos niños, los niveles de plaquetas -las células sanguíneas que permiten la coagulación- en la sangre son bajos (trombocitopenia). Además, cuando las plaquetas se elevan hasta niveles normales, lo que generalmente ocurre durante la infancia, persiste una anomalía en la función plaquetaria. La gravedad de esta disfunción es muy variable (desde ser escasamente perceptible a poner en peligro su vida), pero los niños con Síndrome de Jacobsen tendrán un elevado riesgo de hemorragias durante toda su vida.

Por tanto, en los niños con Síndrome de Jacobsen, debe tenerse en cuenta la disponibilidad de trasfusiones sanguíneas ante una intervención quirúrgica. Asimismo, no deberán tomar medicamentos que afecten a la función plaquetaria como el ibuprofeno, y se les debe prescribir un spray nasal con desmopresina o vasopresina (Desmospray o DDAVP) para favorecer la coagulación en caso de producirse una hemorragia importante.

■ Complicaciones cardíacas

Alrededor de la mitad de los bebés con Síndrome de Jacobsen nacen con problemas cardíacos que requieren reparación quirúrgica. El defecto cardíaco más común incluye un orificio que comunica las dos cavidades inferiores del corazón (Comunicación Intra-ventricular o CIV) o anomalías en el lado izquierdo del corazón (a partir del cual la sangre viaja por todo el cuerpo), a menudo afectando a la aorta, la arteria principal que sale del corazón. El síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, una malformación de las cavidades y las válvulas del lado izquierdo del corazón, es la manifestación más grave. Es absolutamente recomendable que todos los niños con trastorno por supresión terminal I Iq se sometan a un reconocimiento cardíaco y tengan un seguimiento, al menos cada tres años, ya que podrían desarrollar complicaciones cardíacas a lo largo del tiempo, aunque no fueran graves.



14 años

¿Por qué ocurre? ¿Puede suceder nuevamente?

Para responder a esta cuestión es necesario examinar las cromosomas de los padres. En la gran mayoría de las familias - más del 90 por ciento en el amplio grupo de 110 personas estudiadas - ambos padres tienen cromosomas normales. De modo que la pérdida o supresión I Iq ha sucedido como un hecho excepcional y es muy poco probable que alguien más en la familia esté afectado. El término científico para denominar esta circunstancia es *de novo*, lo que significa que el niño con el Síndrome de Jacobsen es la única persona en la familia que se sabe que está afectado.

Una supresión *de novo* generalmente ocurre durante la formación del óvulo o el espermatozoide y quizás esté causado por la existencia de un sitio frágil en el cromosoma. En todo caso, cualquiera que haya sido la causa, no hay nada que los padres hayan hecho para que esto suceda, por tanto no existe forma alguna de prevenirlo.

En unas pocas familias - menos del 10 por ciento en el extenso grupo estudiado - uno de los padres tiene una alteración estructural en sus propios cromosomas. Esta alteración está habitualmente equilibrada, de forma que todos los genes y el material cromosómico están presentes y los padres son completamente sanos. Sin embargo, en estas familias, el riesgo de tener otro niño afectado es más alto. Nuestro genetista puede ofrecerles una cita para debatir su situación personal cuando se plantee un nuevo embarazo.



Una circunstancia inusual: madre e hijo tienen la misma supresión I Iq24.2

¿Cómo puedo saber en qué forma este trastorno afectará a mi niño?

El Síndrome de Jacobsen es uno de los trastornos cromosómicos que más ampliamente se ha estudiado en los últimos tiempos. De acuerdo a una extensa investigación publicada en 2004, que estudiaba los efectos en 110 individuos, se pueden describir con mucha precisión las manifestaciones generales y la historia natural de este trastorno. Por otro lado, el número de casos conocidos sigue siendo muy reducido y es muy probable que, en la medida en que se identifiquen más personas con este trastorno, se conozcan otras consecuencias que se presentan sólo en una minoría de los afectados.

También es probable que las personas que han perdido una cantidad más pequeña de material genético en el cromosoma I Iq estén, obviamente, menos afectados y por tanto no hayan sido diagnosticadas. Es posible que la situación que describe este folleto resulte desalentadora para las familias que se encuentren en esa circunstancia. Pero también es cierto que los bebés con Síndrome de Jacobsen que han tenido enfermedades cardíacas graves - en concreto el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, en el que las cavidades y las válvulas del lado izquierdo del corazón sufren malformaciones muy graves - no hubieran sobrevivido en el pasado, por lo que la visión que ofrece este folleto podría parecer muy optimista. Pero en conjunto, creemos que es la imagen más fiel que podemos reflejar en este momento.

Alimentación y aumento de peso

Muchos bebés son reacios a succionar y les resulta difícil coordinar la succión y la deglución. Algunos bebés también tienen reflujo, por lo que los alimentos en el estómago fluyen de vuelta por el esófago.



9 meses

La mayoría de los problemas de alimentación son el resultado de un bajo tono muscular y de una inmadurez en la coordinación, y ambos mejoran con la edad; y en el caso de niños con problemas cardíacos, tras la cirugía cardíaca. En aquellos bebés con problemas graves de reflujo, que no pueden ser sostenidos en la posición adecuada para ser alimentados, que necesiten dormir ligeramente incorporados y a los que se les ha prescrito medicación, puede ser necesario someterles a una funduplicación (operación de Nissen), una intervención quirúrgica para mejorar la acción de la válvula que se halla al final del esófago.



12 años

Muchos bebés y niños pequeños mejoran con un tubo G (un tubo de gastrostomía, a través del cual se puede suministrar directamente el alimento al estómago) como solución temporal.

Crecimiento y apariencia

La mayoría de los niños tienen baja estatura para su edad, y muchos están por debajo del 5to porcentaje. Algunos de los niños con estatura más baja tienen un déficit de un tipo de hormona del crecimiento llamado IGF-1 (insulina factor de crecimiento tipo 1). Todos los niños con Síndrome de Jacobsen deberían ser reconocidos por un endocrino pediátrico para ser sometidos a una evaluación de sus niveles hormonales. Si a su niño se le detecta un déficit de la hormona del crecimiento debería discutir con el endocrino sobre las ventajas e inconvenientes de un tratamiento hormonal.



3 meses

La mayoría de niños con Síndrome de Jacobsen tienen rasgos faciales ligeramente anómalos, y observarán que presentan muchas similitudes entre ellos. Como características más frecuentes encontramos orejas de implantación baja, frente prominente (causada por una prematura unión de los huesos en la sutura central anterior del cráneo, que se conoce como trigonocefalia), ojos separados (hipertelorismo), puente nasal ancho, extremos de la boca curvados hacia abajo (boca de carpa), párpados caídos (ptosis), mandíbula inferior pequeña, pliegues de la piel en el extremo interior de los ojos (pliegues del epicantus) y cabeza pequeña.



11 años

Muchas de estas manifestaciones son solo 'cosméticas'.

La trigonocefalia grave puede ser corregida quirúrgicamente mediante una intervención para separar los huesos del cráneo (craneotomía) y los párpados caídos que pueden llegar a oscurecer la pupila pueden ser levantados mediante cirugía para asegurar que la visión se desarrollará adecuadamente.

Aprendizaje

La mayoría de los niños con el Síndrome de Jacobsen aprenden más lentamente que sus compañeros de clase y habitualmente tienen

dificultades leves o moderadas para el aprendizaje. Unos cuantos niños aprenden a un ritmo normal y se ha sugerido una asociación entre el tamaño de la supresión y la capacidad de aprendizaje. Existe un cuadro muy variado lo que significa que los niños con el trastorno por supresión terminal IIq deben ser sometidos a un detallado estudio educativo para identificar y potenciar sus capacidades. Generalmente, estos niños tienen dificultades para mantener la atención y se distraen con facilidad, lo que puede limitar sus logros, sobre todo en un entorno educativo desestructurado.

Habla

El habla aparece tarde y los niños necesitan apoyo para usar medios de comunicación alternativos (como dibujos y gestos) hasta que son capaces de expresar sus deseos y necesidades. La gran mayoría de la gente con el Síndrome de Jacobsen aprende a hablar y algunos de ellos lo hacen con fluidez. Sin embargo, no todos lo consiguen, y muchos niños pueden comprender (lenguaje receptivo) a un nivel superior del que son capaces de hablar (lenguaje expresivo).

Conducta

El primer estudio formal sobre la conducta en el trastorno por supresión terminal IIq está en marcha. Hasta que haya sido completado, la información proviene de las experiencias de las familias. Dentro de un cuadro muy variado, muestra que algunos niños son proclives a los trastornos de conducta. Algunos niños tienen una conducta desafiante y muestran tendencia a reclamar la atención de los demás. Otros niños tienen rabietas espectaculares, pero éstas, así como los comportamientos agresivos, tienden a desaparecer conforme se desarrolla el lenguaje. Algunos niños desarrollan comportamientos compulsivos (como destrozar las cosas). Unos pocos niños muestran una conducta similar al autismo y muchos son diagnosticados de trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD en inglés).

En conjunto, los niños parecen comportarse mejor en un ambiente estructurado y se insinúa que se relacionan mejor con los adultos que con otros niños de su edad. Las familias deberían buscar ayuda temprana si sienten inquietud porque su niño pega o muerde a otros niños, o presenta comportamientos obsesivos.

Desarrollo de las habilidades motoras

Los niños con el Síndrome de Jacobsen alcanzarán las etapas de desarrollo un poco más tarde que los otros niños, pero lo conseguirán. Tanto en el amplio grupo de estudio como en los casos registrados por *Unique*, se demuestra que todos los niños aprenden a caminar. La mayoría de los niños lo logra superando la hipotonía (flacidez muscular, bajo tono) y algunos niños necesitan tratamientos ortopédicos específicos para tratar problemas como ciertas deformaciones en el pie (pie zambo) y rigidez de los músculos del pie y pantorrilla.



2 años.

Una intervención quirúrgica puede corregir la ptosis



5 años



13 años