

# Sindrom Jacobsenove – prikaz primera

## Jacobsen syndrome – a case report

Milena Treiber,<sup>1</sup> Tanja Dukič Vuković,<sup>2</sup> Veronika Kropivšek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

<sup>2</sup> Klinika za pediatrijo, UKC Maribor

### Korespondenca/ Correspondence:

Veronika Kropivšek  
dr. med., e: veronika.hladnik@gmail.com

### Ključne besede:

delna delecija kromosoma 11; genetska diagnostika; trombocitopenija novorojenčka; obrazni dismorfizmi; psihomotorni zaostanek

### Key words:

partial deletion 11q; genetic diagnostic; neonatal thrombocytopenia; facial dysmorphism; psychomotor retardation

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015; 84: 784–88

Prispelo: 15. okt. 2014,  
Sprejeto: 5. okt. 2015

### Izvleček

Sindrom Jacobsenove je prirojena genetska bolezen, ki jo povzroča delecija na dolgem kraku kromosoma 11. Večina delecij nastane *de novo*, ostale pa se pojavljajo v družinah ali pa so posledica drugih kromosomskih preureditev. Pojavlja se pri 1/100.000 otrok. Razmerje med ženskami in moškimi je 2 : 1. Klinična slika zajema širok spekter znakov z različno fenotipsko izraženo-stjo med posamezniki. Največkrat se kaže z nizko rastjo, psihomotoričnim zaostankom, obraznimi dismorfizmi, trombocitopenijo in prirojenimi nepravilnostmi notranjih organov. Pojavljajo pa se tudi hormonske, ortopedske, vidne, slušne in imunološke težave. Diagnoza se postavi na podlagi citogenetske analize. Približno 20 % otrok umre v prvih dveh letih življenja za posledicami zapletov prirojene srčne napake, redkeje zaradi krvavitev. V članku je opisan primer novorojenega dečka z delecijo končnega dela kromosoma 11, podedovanega od matere, ki je nosilka.

### Abstract

Jacobsen syndrome is a gene syndrome caused by partial deletion of the long arm of chromosome 11. The deletion is »de novo« in origin in most reported cases. The remaining cases are result of familiar balanced translocation or other chromosome rearrangements. The prevalence has been estimated at 1/100.000 births, with female/male ratio 2 : 1. There is a significant degree of phenotypic variability between patients, and a broad spectrum of features associated with this disorder. The most common clinical features include physical growth retardation, psychomotor retardation, facial dysmorphism, thrombocytopenia and visceral malformations. Hormonal, orthopaedic, ocular, hearing and immunological problems may also be present. Diagnosis is based on positive cytogenetic analysis. About 20 % of children die during the first two years of life, most commonly due to complications from congenital heart disease, less commonly from bleeding. For patients who survive the neonatal period and infancy, the life expectancy remain unknown. The authors present a male newborn who inherited unbalanced deletion from his carrier mother.

## Uvod

Sindrom Jacobsenove (JS) je redek genetski sindrom, za katerega je značilna delna delecija dolge roke kromosoma 11. Bolezen je leta 1973 prvič opisala danska genetičarka Petra Jacobsen pri družini, v kateri je več otrok podedovalo neuravnoteženo translokacijo kromosoma 11 enega od staršev, ki je bil nosilec uravnotežene translokacije.<sup>1</sup> Do sedaj je bilo opisanih več kot 200 primerov.<sup>2,3</sup> Pojavlja se približno pri 1/100.000

rojstev,<sup>2-4</sup> z razmerjem med moškimi in ženskimi 1 : 2.<sup>2,5</sup> Več kot 80 % delecij nastane *de novo*, ostale pa so posledica neuravnoteženega dedovanja od nosilca uravnotežene translokacije, krožnih kromosomov ali mozaicizma.<sup>1,3,4,6,7</sup> Velikost delecije variira od 7 do 20 Mb parov, pojavlja se znotraj ali distalno od regije 11q23.3 in se večinoma razteza do telomere.<sup>2,4,5</sup>

Za bolezen je značilna velika fenotipska raznolikost s širokim spektrom dizmorfnih znakov. Klinično najpogosteje najdemo zaostanek v rasti, zaostanek v psihomotoričnem razvoju in značilne obrazne spremembe.<sup>2-5</sup> Več kot 90 % bolnikov ima že ob rojstvu prisotno trombocitopenijo s Paris-Trousseaujevim sindromom.<sup>2</sup> Pogoste so prirojene napake srca, ledvic, prebavil, spolovila, centralnega živčnega sistema ali okostja. Pojavljajo se tudi težave s sluhom ter imunološki in hormonski zapleti.<sup>2,5</sup> Približno 20 % otrok umre v prvih dveh letih življenja. Vzrok smrti je v 95 % posledica prirojene srčne hibe, redkeje krvavitve. Pri tistih, ki preživijo, pričakovano trajanje življenja zaenkrat še ni znano.<sup>2,5</sup>

Kognitivne sposobnosti pri bolnikih z JS variirajo od normalne ali mejne inteligence v manj kot 3 % do zmerne ali hudega duševnega zaostanka v 97 %.<sup>2,5</sup> Stopnja duševne prizadetosti je odvisna od velikosti delecije: bolniki z delecijo  $\geq 12.1$  Mb imajo močno zmanjšane kognitivne sposobnosti, medtem ko so tisti z delecijo  $\leq 11.8$  Mb blago duševno prizadeti ali so normalno inteligentni.<sup>8</sup> Otroci z JS imajo tudi pogostejše vedenjske težave, kot je ADHD, medtem ko se druge duševne motnje pojavljajo redko.<sup>5</sup>

Dizmorfni znaki, ki se pojavljajo pri večini bolnikov z JS, zajemajo: lobanjo (visoko čelo, asimetrija obraza, makrocefalija, mikrocefalija, trigonocefalija), oči (široko položene oči, navzdol obrnjene veke, škiljenje, ptoza), nos (kratek in širok nosni greben, navzgor privihana nosna konica), ušesa (majhna, nizko položena ušesa s prirojeniimi napakami uhlja), ustnice (tanka zgornja ustnica, ustnice v obliki črke V), vrat (kratek vrat), dlani (zraščeni prsti, brahidaktilija, tanki prsti z veliki prvimi interfalengalnimi sklepi) in podplate (plosko stopalo, velik in dolg nožni palec, klinodaktilija, sindaktilija).<sup>5,9</sup>

Več kot polovica jih ima večjo srčno napako, pri kateri je potreben kirurški poseg. Pri 2/3 bolnikov gre za okvare prekatnega dela pretina, ki povzročajo obstrukcijo levega dela srca – spremenjeno aortno ali mitralno zaklopko, aorto ali levi prekat.<sup>2,10</sup>

Pri 18–25 % se pojavljajo prirojene napake prebavnega sistema. Največkrat gre za zožitev pilorusa ali odsotnost ali zožitev anusa. V novorojenčkovem obdobju so pogoste funkcionalne motnje prebavil, predvsem motnje hranjenja in kronično zaprtje, ki lahko vztraja tudi kasneje. Dobra polovica jih ima spremembe centralnega živčnega sistema: povečane ventrikle, spino bifido, manjše možgane, slabo razvit kalozni korpus, pahigirijo. Pogostejše kot v normalni populaciji so prirojene nepravilnosti sečil: le ena ledvica, podvojen ureter, razširjeni ledvični vodi. Kriptorhizem se pojavlja pri 30–60 % dečkov. Poleg zraščanih lobanjskih šivov se pojavljajo tudi druge skeletne in ortopedske nepravilnosti: patologija vretenc, prsnega koša, izpahnjeni kolki, skolioza.<sup>2,10-12</sup>

70 % bolnikov je nižje rasti (pod peto percentilo za starost in spol), kar je pri polovici povezano s pomanjkanjem IGF-1.<sup>3,13</sup>

Skoraj vsi otroci z JS se rodijo s trombocitopenijo ali pancitopenijo in spremenjeno strukturo trombocitov, ki je značilna za Paris-Trousseaujev sindrom. Značilno se pri teh vrednosti trombocitov z leti dvignejo do skoraj normalnih vrednosti, vztraja pa okvarjena funkcija trombocitov, ki se, tudi v kasnejšem življenjskem obdobju, kaže s podaljšanim časom krvavitve.<sup>14,15</sup>

Na JS posumimo, kadar imamo otroka z zaostankom v psihomotoričnem razvoju, obraznimi dismorfizmi in trombocitopenijo. Diagnoza se vedno postavi na podlagi citogenetske analize. Polovici bolnikov, predvsem tistim z izrazitejšo klinično sliko, se diagnoza postavi v prvem letu, medtem ko se pri ostalih z manj izraženimi kliničnimi znaki posumi na JS kasneje. Diferencialnodiagnostično pridejo v poštev Noonanov, Turnerjev in Kabukijev sindrom, pri novorojenčku pa pridobljena trombocitopenija zaradi sepse.<sup>5</sup>

V družinah z otrokom, ki ima *de novo* strukturno genomsko variabilnost, značilno za JS, je možnost ponovitve JS pri drugem otroku zanemarljiva. Kljub temu je bila ponovitev *de novo* terminalne delecije pri drugem otroku opisana pri štirih otrocih v dveh

nepovezanih družinah, zato se takim družinam vseeno svetuje prenatalna diagnostika zaradi možnosti gonadnega mozaicizma ali drugih dejavnikov, ki bi lahko privedli do ponovitve delecije.<sup>2,16</sup> Kadar pa je eden od staršev nosilec uravnotežene translokacije ali ima mozaicizem z delecijo na dolgem kraku kromosoma 11, je možnost ponovitve JS pri naslednjem otroku velika. Pri starših z JS je možnost prenosa JS na otroke 50 %.<sup>12,14</sup> Prenatalna diagnostika se opravlja z amniocentezo ali odvzemom horionskih resic in citogenetsko analizo. Indikacija za prenatalno diagnostiko je znano tveganje za delecijo na 11. kromosomu.<sup>17,18</sup>

## Prikaz primera

Deček je bil plod prve nosečnosti 29-letne matere. Mati se je 2 leti pred nosečnostjo začela zdraviti zaradi povišanega krvnega tlaka in je s terapijo (Enap, Metildopa) nadaljevala med nosečnostjo. Že pred porodom so pri dečku ultrazvočno opazili spremenjene, policistične ledvice in zastoj v rasti. Rodila je v 38. tednu nosečnosti z urgentnim carskim rezom zaradi patološkega CTG. Ob rojstvu je bil deček majhen za starost s porodno težo 1930 g in dolžino 43 cm, obseg glave je imel 31 cm, ocena po Apgarjevi pa je bila 9/9. Plodovnica je bila čista. Imel je blag sistolni šum in obojestransko nespuščene testise, drugih izrazitih posebnosti v kliničnem statusu nismo opazili. Opravljen je bil UZ glave, ki je bil v mejah normale. UZ ledvic je pokazal obojestransko razširjen votli sistem ledvic, izraziteje desno. Uvedli smo preventivno antibiotično zdravljenje. V krvni sliki iz popkovnične krvi je bila vidna zmerna trombocitopenija s  $84 \times 10^9/L$  trombocitov. Odvzeta je bila kri za prirojene okužbe s *Toksoplazmo gondii*, rdečkami, CMV in HSV1, ki je pokazala pasiven prenos imunoglobulinov od matere. Sveža okužba je bila izključena. V porodnišnici je bil deček hranjen z adaptiranim mlekom, na teži je lepo pridobival, težav s hranjenjem ni imel, zato je bil 7. dan odpuščen. Na kontrolnih pregledih so pri dečku opazili displastične znake (visoko čelo, epikan-

tus, široko položene oči, širši nosni koren, nižje položena ušesa in majhno spodnjo čeljust) ter poglobljanje trombocitopenije do  $54 \times 10^9/L$  trombocitov z mejnimi vrednostmi levkocitov in eritrocitov, zaradi česar je bil za nadaljnje diagnosticiranje napoten na Kliniko za pediatrijo Univerzitetnega Kliničnega centra Maribor. V treh tednih s številnimi preiskavami vzroka nižjega števila trombocitov nismo ugotovili, vrednosti trombocitov pa so pričele spontano naraščati vse do  $67 \times 10^9/L$ . Vrednosti hemoglobina so ob zdravljenju z Eritropoetinom ter železom pričele naraščati. Zaradi sistolnega šuma je imel opravljen UZ srca, ki je pokazal nekoliko večje votline levega dela srca z normalno iztisno funkcijo. Od prirojene nepravilnosti ledvic je ostala le še razširitev desnega ledvičnega meha. Zaradi displastičnih znakov in trombocitopenije novorojenčka je bil postavljen sum na delecijo kromosoma 11, zaradi česar je bila opravljena citogenetska analiza. Molekularna kariotipizacija je pokazala, da gre pri dečku za patogeno strukturno genomsko variabilnost v kromosomski regiji 11q24.2q25, ki zajema gen KIRREL3, velikosti 7,7 Hb, podedovano po materi. Manjkajoča regija vsebuje številne OMIM gene in zajema kromosomsko regijo, značilno za sindrom Jacobsenove.

Doma je deček lepo napredoval, posebnih težav ni imel. Pri enem mesecu starosti so bile na kontrolnem pregledu vrednosti hemoglobina tik pod referenčnimi vrednostmi za starost in vrednosti trombocitov v območju trombocitopenije lažje stopnje.

## Razpravljanje

Kritična regija, ki je prizadeta pri bolnikih z JS, zajema 342 genov.<sup>5</sup> Opravljenih je bilo več raziskav, s katerimi so uspeli povezati vzročne gene s kliničnimi znaki, vendar zaradi nepopolne izraženosti večina vzročnih genov še ni znana.<sup>5</sup> Gen KIRREL3, ki je bil zajet pri našem bolniku, je povezan z avtosomno dominantnim duševnim zaostankom tipa 4,<sup>19</sup> sumijo pa tudi, da bi bil lahko povezan z motnjo avtističnega spektra.<sup>20</sup>

Glede na do sedaj znane podatke so bila za bolnike z JS objavljena obsežna priporočila za klinično vodenje. Obstaja pa še precej nerešenih vprašanj, tako glede vodenja kot tudi naravnega poteka bolezni. Npr. polovica pacientov z nizko rastjo ima pomanjkanje IGF-1, vendar še ni znano, ali bi bilo pri njih smiselno nadomestno zdravljenje z ravnim hormonom.<sup>3</sup>

Večina raziskav o bolnikih z JS je bila opravljena na pediatrični populaciji, zato je naše znanje o kasnejšem poteku bolezni omejeno. Sicer do sedaj pri teh otrocih ni bilo opaziti povečanega tveganja za maligne bolezni, vendar bi to lahko bilo eno od možnih tveganj v odrasli dobi, saj so delecije kromosoma 11 povezane z določenimi rakavimi boleznimi odrasle dobe, vključno

z malignim melanomom, rakom materničnega vratu, debelega črevesja, jajčnikov, pljuč, želodca, dojke, žrela, nevroblastomom in pljučnim karcinoidom.<sup>3</sup>

## Zaključek

Za bolnike z JS je zaradi nadaljnega vodenja pomembna pravočasna diagnoza, ki je najbolj odvisna od natančne anamneze in klinične slike. Za potrditev diagnoze je odločilna molekularnogenetska diagnostika. Predstavili smo bolnika z značilno klinično sliko JS ter delecijo 11q24.2q25 regije, pododovane po materi. Prizadeti del je zajemal tudi gen KIRREL3, za katerega sumijo, da je povezan z motnjami v avtističnem spektru ter zaostankom v psihomotoričnem razvoju.

## Literatura

- Jacobsen P, Hauge M, 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.
- Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A*. 2004; 129A(1): 51–61.
- Pivnick EK, Velagaleti GV, Wilroy RS, Smith ME, Rose SR, Tipton RE, Tharapel AT. 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(9): 772–778.
- Penny LA, Dell'Aquila M, Jones MC, Bergoffen J, Cunniff C, Fryns JP, et al. Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletions. *Am J Med Genet A*. 1995; 56(3): 676.
- Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4(1): 9
- Coco R, Penchaszadeh VB. Partial deficiency of long arm of chromosome No. 11. *J Genet Hum*. 1977; 25(1): 43–46.
- Van Zutven LJ, van Bever Y, Van Nieuwland C, Huijbregts G, Van Opstal D, von Bergh, AR, et al. Interstitial 11q deletion derived from a maternal ins (4; 11)(p14; q24. 2q25): a patient report and review. *Am J Med Genet A*. 2009; 149(7): 1468–1475.
- Coldren CD, Lai Z, Shragg P, Rossi E, Glidewell SC, Zuffardi O, et al. Chromosomal microarray mapping suggests a role for BSX and Neurogranin in neurocognitive and behavioral defects in the 11q terminal deletion disorder (Jacobsen syndrome). *Neurogenetics*. 2009; 10(2): 89–95.
- Azimi C, Kennedy SJ, Chitayat D, Chakraborty P, Clarke JT, Forrest C, Teebi AS. Clinical and genetic aspects of trigonocephaly: a study of 25 cases. *Am J Med Genet*. 2003; 117A: 127–13
- 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(3): 305–313
- Wardinsky TD, Weinberger E, Pagon RA, Clarren SK, Thuline HC. Partial deletion of the long arm of chromosome 11 [del(11)(q23. 3→qter)] with abnormal white matter. *Am J Med Genet*. 1990; 35(1): 60–63
- 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(6): 474–478.
- Haghi M, Dewan A, Jones KL, Reitz R, Jones C, Grossfeld P. Endocrine abnormalities in patients with Jacobsen (11q) syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004; 129(1): 62–63.
- Favier R, Douay L, Esteva B, Portnoi MF, Gaulard P, Lecompte T, et al. A novel genetic thrombocytopenia (Paris-Trousseau) associated with platelet inclusions, dysmegakaryopoiesis and chromosome deletion AT 11q23. *C R Seances Acad Sci D*. 1993; 316(8): 698–701
- Favier R, Jondeau K, Boutard P, Grossfeld P, Reinert P, Jones C, et al. Paris-Trousseau syndrome: clinical, haematological, molecular data of ten new cases. *Thromb Haemost*. 2003; 90: 893–897.
- Afifi HH, Zaki MS, El-Gerzawy AM, Kayed HF. Distal 11q monosomy syndrome: a report of two

- Egyptian sibs with normal parental karyotypes confirmed confirmed by molecular cytogenetics. *Genet Couns.* 2008; 19(1): 47–58.
17. Chen CP, Chern SR, Chang TY, Tzen CY, Lee CC, Chen WL, et al. Prenatal diagnosis of the distal 11q deletion and review of the literature. *Prenat Diagn.* 2004; 24(2): 130–136.
  18. Boehm D, Laccone F, Burfeind P, Herold S, Schubert C, Zoll B, et al. Prenatal diagnosis of a large de novo terminal deletion of chromosome 11q. *Prenat Diagn.* 2006; 26(3): 286–290.
  19. Tiller GE, O'Neill MJF, Converse PJ. Kino f IRRE-like; KIRREL. Dosegljivo 14.7.2015 s spletne strani <http://www.omim.org/entry/607428>.
  20. Guerin A, Stavropoulos DJ, Diab Y, Chénier S, Christensen H, Kahr WH, et al. Interstitial deletion of 11q-implicating the KIRREL<sub>3</sub> gene in the neurocognitive delay associated with Jacobsen syndrome. *Am J Med Gent A.* 2012; 158(10): 2551–2556.