



Protocolo de Emergencia

WWW.11QLATINOAMERICA.ORG

SINDROME DE JACOBSEN

Definición

Es un trastorno de origen genético poco frecuente causado por deleciones en el brazo largo del cromosoma 11 (11q) y caracterizado principalmente por dismorfia craneofacial, cardiopatía congénita, discapacidad intelectual, trastorno hemorrágico de Paris Trousseau, anomalías estructurales renales e inmunodeficiencia.

ORPHA:2308		
<u>Nivel de clasificación: Trastorno</u>		
<i>Sinónimos:</i>	Monosomía terminal 11q	<i>OMIM:</i> 147791
Del(11)(q23.3)	<i>Prevalencia:</i> Desconocido	<i>UMLS:</i> C0795841
Del(11)(qter)	<i>Herencia:</i> No aplicable o Desconocido	<i>MeSH:</i> D054868
Deleción terminal 11q	<i>Edad de inicio o aparición:</i> Prenatal	<i>GARD:</i> 307
Monosomía 11qter	<i>CIE-10:</i> Q93.5	<i>MedDRA:</i> -

Resumen

El síndrome de Jacobsen es un trastorno de genes contiguos que da lugar a anomalías congénitas y discapacidad intelectual causado por una pérdida o deleción parcial del brazo largo del cromosoma 11. Hasta el momento, se han descrito alrededor de 300 casos. Se estima una prevalencia de 1/100.000 nacimientos, con una tasa mujer/hombre de 2:1. Las características clínicas más comunes incluyen retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso del desarrollo psicomotor, y rasgos faciales característicos (forma particular del cráneo, hipertelorismo, ptosis de los párpados, hendiduras palpebrales de oblicuidad descendente, pliegues epicánticos, puente nasal ancho, nariz corta, boca en V, orejas pequeñas, de implantación baja y con aumento de la rotación posterior). Normalmente se presenta al nacimiento una trombocitopenia o pancitopenia o una función plaquetaria anómala. Los pacientes pueden presentar malformaciones de corazón, riñón, tracto gastrointestinal, genitales, del sistema nervioso central, del esqueleto y anomalías inmunológicas. También pueden presentar anomalías hormonales, de la audición y oculares. La expresión fenotípica de estas alteraciones va a depender del tamaño y del sitio de la deleción. El tamaño de esta varía de ~7 a 20 Mb, con el punto de rotura proximal en la sub-banda 11q23.3 o en una región más distal o telomérica. La deleción se extiende generalmente hasta el extremo más distal (telómero). Las anomalías cardíacas pueden ser muy graves y requerir intervención quirúrgica en el período neonatal. Alrededor de un 20% de los niños fallecen durante los dos primeros años de vida principalmente por complicaciones de la cardiopatía congénita y con menor frecuencia por complicaciones hemorrágicas.

Información para el servicio de ambulancias

Sinónimos

- Síndrome de deleción terminal 11q, 11q, Deleción terminal 11q, Deleción distal 11q, Monosomía distal 11q, Monosomía 11qter, Deleción telomérica 11q



Protocolo de Emergencia

WWW.11QLATINOAMERICA.ORG

Mecanismo

- Cromosomopatía causada por una pérdida o delección parcial del brazo largo del cromosoma 11q.

Riesgos particulares en una urgencia

Por:

- Trombocitopenia grave.
- Alteración persistente de la funcionalidad plaquetaria.
- Riesgo aumentado de sufrir hemorragias cerebrales y ruptura de aneurismas.

Considerar:

- Evitar la toma de medicamentos que empeoren la funcionalidad plaquetaria (aspirina, ibuprofeno, etc.)
- Evitar inyecciones intramusculares.
- Contener el sangrado si lo hubiera.
- Manejo de la volemia.

Tratamientos habitualmente prescritos a largo plazo

- En caso de extracciones dentales: considerar profilaxis con ácido aminocaproico.
- En caso de ciclos menstruales muy abundantes: considere el uso de anticonceptivos
- Evitar vacunas a virus vivos.
- Valorar la respuesta inmunológica a las vacunas. Revacunar en caso de no lograr seroconversión
- Considerar indicación de profilaxis antibiótica

Indicios, precauciones y otros riesgos

- En caso de infecciones: considerar tratamiento antibiótico precoz.
- En caso de dolor de cabeza intenso considerar hemorragia intracraneal. Solicitar estudios por imágenes.
- En caso de traumatismos considerar hemorragias internas. Solicitar estudios por imágenes

Particularidades de la atención médica pre-hospitalaria

- Organizar el traslado hacia el hospital (considerar nivel de complejidad de este) y asesorar al equipo sanitario.
- Avisar al equipo de acogida hospitalaria sobre la llegada del paciente y su patología.
- Ante hemorragias, aún las que impresionan leves (como las de la cavidad oral o nasal) presiona con firmeza con una gasa o paño para controlar el sangrado. No quitar la gasa si el sangrado filtra a través de esta, agregar otra por encima y continuar presionando con firmeza.

Información que puede facilitar el cuidador o acompañante

Es conveniente que el cuidador presente un resumen de historia clínica del paciente que incluya antecedentes, estudios realizados y tratamiento si lo tuviera. Considerar tener un fácil acceso a los enlaces recomendados para optimizar la información sobre el SJ.

Para saber más (enlaces recomendados)

www.11qlatinoamerica.org

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=2308



Protocolo de Emergencia

WWW.11QLATINOAMERICA.ORG

COMPLICACIONES

- **Anomalías hemorrágicas**

Se considera que todos los niños con trastorno por supresión terminal 11q tienen una anomalía hematológica conocida como Síndrome de Paris-Trousseau caracterizada por defectos cualitativos y/o cuantitativos de las plaquetas. El riesgo de hemorragia en los pacientes con trombocitopenia grave (menor de 50000 plaquetas) es elevado. Las escalas de gravedad, clasificadas por la OMS se detallan en la Tabla 1 en anexo. Por esta razón los pacientes con SJ son propensos a manifestar petequias, hematomas, equimosis y a sangrar abundantemente si se produce una herida o en caso de traumatismo, lo que supone un mayor riesgo de padecer una hemorragia interna. Incluso un sangrado de nariz les puede causar una gran pérdida de sangre.

- **Cardiopatía congénita, rotura vascular o coartación**

Más del 50% de bebés con Jacobsen nacen con problemas cardíacos, muchos de ellos requieren corrección quirúrgica temprana. La ecocardiografía doppler es el método diagnóstico fundamental para la detección anomalías cardíacas. Fueron descritos con más frecuencia CIV y la coartación aórtica, y el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico como la manifestación cardíaca más grave dentro del síndrome de Jacobsen.

Desde 2010, se han identificado casos de hemorragias cerebrales en personas con síndrome de Jacobsen. Es probable tengan un mayor riesgo de sufrir hemorragias cerebrales por múltiples factores. Se ha identificado una asociación entre 11q distal y aneurismas del cerebro o aorta (**). La ruptura de un aneurisma intracraneal puede desencadenar un estado de coma por hemorragia subaracnoidea.

Es importante considerar la hipótesis de roturas vasculares en situación de hipotensión extrema (shock) no explicable por otras causas ya que requiere resolución quirúrgica de urgencia.

El hallazgo de hipertensión arterial obliga a descartar las causas identificables, como coartación aórtica y defectos renales estructurales, que se producen con mayor frecuencia en el síndrome de Jacobsen, en comparación con la población general.

- **Estenosis pilórica**

El riesgo de desarrollar estenosis pilórica es mucho más alto que en otros niños. Pensar dicha entidad en bebés con SJ de 2 a 6 semanas de vida que se presentan con vómitos, pérdida de peso, deshidratación, oliva palpable, onda gástrica, constipación. La depleción de volumen causa activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con aumento de la reabsorción de sodio y excreción de potasio, que provoca la característica alcalosis metabólica con hipocloremia. El efecto hemodinámico de la alcalosis grave (pH mayor a 7,60) es la vasoconstricción periférica y cerebral. También reduce la fracción ionizada del calcio por aumento de su unión a las proteínas. Estos dos efectos pueden desencadenar convulsiones. El diagnóstico de certeza se establece a través de la ecografía abdominal. Un grosor de la capa muscular mayor a 3,5 mm, un conducto pilórico longitudinal superior a 14 mm y transversal (serosa a serosa) superior a 9 mm se consideran patológicos. El tratamiento consiste en reposición hidroelectrolítica para luego proceder a la intervención quirúrgica. La cirugía se puede realizar a cielo abierto o por laparoscopia.

- **Infecciones recurrentes**

Muchos pacientes con SJ sufren una inmunodeficiencia combinada en presencia de infecciones recidivantes (niveles bajos de inmunoglobulinas, menor respuesta a vacuna, cifras bajas de células responsables de la inmunidad humoral y celular). La detección precoz de la inmunodeficiencia podría reducir la frecuencia y la gravedad de las infecciones.

Se recomienda:

- Ante Infecciones respiratorias recurrentes, el tratamiento antibiótico precoz y considerar el uso de antibióticos en forma preventiva.



Protocolo de Emergencia

WWW.11QLATINOAMERICA.ORG

- Ante infecciones urinarias recurrentes se recomienda profilaxis antibiótica, para disminuir las internaciones a temprana edad y las complicaciones renales.

SITUACIONES DE EMERGENCIA

Hemorrágicas:

Por lo mencionado anteriormente en las complicaciones hemorrágicas, se sugiere la transfusión de plaquetas (ya sea como concentrado de plaquetas o como sangre entera) para prevenir o tratar aquellas situaciones de hemorragia activa no justificada por otras causas.

Es conveniente que dicha indicación esté a cargo de un especialista (Hematólogo) que ajuste sus indicaciones según el caso y las guías de transfusión sanguínea y terapias celulares vigentes al momento del evento.

Se recomienda especial atención en:

- Evitar la toma de medicamentos que empeoren la funcionalidad plaquetaria (aspirina, ibuprofeno, etc.)
- Considerar la compresión o uso de medidas tópicas para controlar la hemorragia en pacientes que van a ser sometidos a cirugía y/o procedimientos invasivos menores como la extracción dentaria, biopsia, inyección intramuscular y cirugía cutánea.
- Se sugiere realizar transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes trombocitopénicos (*)
- Se sugiere transfusión terapéutica de plaquetas si existe hemorragia (grado 3 o 4 según la OMS) y el recuento plaquetario es < 50000 por mm³. en ausencia de otros defectos funcionales.

Importante:

- Considerar hemorragias cerebrales en caso de dolor de cabeza intenso o persistente, los estudios por imágenes (TAC de cerebro, RMN de cerebro) pueden despejar dudas diagnósticas.
- Es importante considerar la hipótesis de roturas vasculares en situación de hipotensión extrema (shock) no explicable por otras causas ya que requiere resolución quirúrgica de urgencia.

Rotura vascular o coartación:

Pueden producirse roturas vasculares en cualquier vaso sanguíneo. El riesgo de rotura es una hemorragia muy grave e incluso mortal si no se toman medidas. Pueden producirse estenosis en cualquier vaso sanguíneo. La estenosis, por otro lado, reduce la cantidad de sangre (y oxígeno) que llega a una parte del cuerpo. La estenosis aórtica puede causar una ruptura vascular porque la sangre que no puede circular presiona para fluir. Para poder intervenir se debe realizar controles de Eco Doppler RM, y revisión con el especialista angiólogo.

Estenosis pilórica:

Es importante la reposición hidroelectrolítica para luego proceder a la intervención quirúrgica. La cirugía se puede realizar a cielo abierto o por laparoscopia.

Infecciones graves o recurrentes:

Considerar la indicación de tratamiento antibiótico precoz en intercurrentes infecciosas agudas. Considerar el uso de profilaxis antibiótica adecuada al tipo de inmunodeficiencia, germen más probable y tolerancia del individuo en un intento de reducir la frecuencia y la gravedad de las infecciones.



Protocolo de Emergencia

WWW.11QLATINOAMERICA.ORG

TRATAMIENTOS FRECUENTES

- Los inmunólogos con frecuencia prescriben antibióticos profilácticos en un intento de reducir la frecuencia y la gravedad de las infecciones pulmonares causadas por microorganismos encapsulados.
- Terapia sustitutiva con inmunoglobulinas: El uso de terapia sustitutiva con inmunoglobulinas por vía intravenosa o subcutánea en pacientes con SJ debe seguir las recomendaciones de empleo actuales en pacientes con inmunodeficiencia.

PRECAUCIONES Y ATENCIÓN

- Ante hemorragias leves, sobre todo aquellas que se localizan en la cavidad oral o nasal se puede iniciar tratamiento con ácido tranexámico. Si a pesar de esto persiste el sangrado, la administración de desmopresina puede mejorar la funcionalidad de las plaquetas.
- Puede ser necesaria la transfusión profiláctica de plaquetas o de sangre antes, durante o después de una intervención quirúrgica.
- En caso de extracciones dentales: posible profilaxis con ácido amino caproico.
- En caso de ciclos menstruales muy abundantes: considere el uso de anticonceptivos.
- Evitar la toma de medicamentos que empeoren la funcionalidad plaquetaria (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, dexketoprofeno, etc.)
- Evitar las inyecciones intramusculares en los casos de trastornos hemorrágicos graves.

Recomendaciones Generales:

- Destacamos la importancia de promover las medidas generales de prevención de infecciones, como la higiene de manos y la educación a la familia, entre otras.
- Definir junto a un Inmunólogo, el plan de vacunación a seguir según cada caso en particular. Ante la sospecha de Inmunodeficiencia aún no estudiada o definida, no inmunizar con vacunas a gérmenes vivos (BCG, fiebre tifoidea oral, colérica oral, sarampión, rubéola, parotiditis, poliomiélica oral, fiebre amarilla, varicela).
- El equipo de salud y los convivientes del paciente con inmunodeficiencia deben estar correctamente inmunizados: recibir vacuna IPV, triple viral, varicela, hepatitis A, hepatitis B e influenza anual.
- Completar esquema de vacuna conjugada neumocócica (PCV13) con vacuna neumocócica polisacárida (PPSV23), en mayores de 2 años con infecciones recurrentes o sospecha de inmunodeficiencia.
- Se recomienda indicar en menores de 2 años con factores de riesgo para contraer infección por Virus Sincicial Respiratorio (prematuros pequeños, los lactantes con displasia broncopulmonar y cardiopatías congénitas hemo dinámicamente significativas), durante la estación invernal, la aplicación intramuscular de Palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra dicho virus. Si bien a la fecha no existen estudios concluyentes con buen nivel de evidencia que justifique el uso sistemático y generalizado en pacientes inmunocomprometidos, su uso podría estar contemplado por el especialista (inmunólogo) con criterio individual.
- Repetir la evaluación de la función inmunitaria ante infecciones recurrentes o graves (incluso con pruebas normales en una evaluación previa).
- Se debe recalcar la necesidad de palpar los pulsos y tomar la presión arterial diferencial (entre miembro superior derecho y el resto de los miembros) en busca de diferencias de intensidad entre miembros superiores y miembros inferiores sugestivo de los casos de coartación aórtica.
- En caso de hipertensión se recomienda tratamiento intensamente y descartar causas subyacentes (cardíacas, renales)



Protocolo de Emergencia

WWW.11QLATINOAMERICA.ORG

Recomendaciones clínicas de evaluación inicial y seguimiento médico

- Una vez estabilizado el paciente, realizar las siguientes controles periódicos y anuales.
- Evaluación clínica por un pediatra.
- Evaluación por un cardiólogo pediátrico que incluya ECG y ecocardiograma doppler color.
- Evaluación por un neurólogo que incluya un estudio de imagen cerebral basal (y posteriores si estuviera indicado)
- Ecografía de abdomen completa a fin de descartar malformaciones asociadas (por ejemplo, anomalías estructurales renales) o ante la sospecha de estenosis pilórica.
- Examen oftalmológico que incluya estudio de fondo de ojos con dilatación de las pupilas.
- Pruebas de audición. Las otitis agudas recurrentes y las otitis supuradas son afecciones infecciosas frecuentes en niños con Jacobsen y constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de hipoacusia. Un tratamiento precoz es útil en la prevención de complicaciones, así como un seguimiento audiológico puede contribuir a una detección temprana de hipoacusia e intervención oportuna que minimice el impacto en el desarrollo del lenguaje en sus dos vertientes (comprensiva y expresiva).
- Análisis de sangre: hematimetría completa, estudio de la función plaquetaria y estudios de coagulación (tiempo de sangrado)
- Estudio endocrinológico que incluya determinación plasmática de IGF1 y TSH
- Estudio inmunológico que incluya determinación de IgM, IgA e IgG
- Normalmente no es necesaria la biopsia de médula ósea. En niños con craneosinostosis se recomienda la craneotomía precoz.

Recomendaciones durante el desarrollo de su vida

1. El médico debe hacer hincapié en la prevención de accidentes considerando cada etapa evolutiva, las características físicas del paciente, las nuevas destrezas que va adquiriendo, los cambios de comportamiento propios del desarrollo y el medio o ámbito que rodea al niño. Considerar que cada trauma implica un riesgo de hemorragia, el médico tratante debe adecuar medidas de prevención y pensar en posibles complicaciones hemorrágicas asociadas a una lesión de causa externa (ejemplo trauma abdominal contuso por golpe con manubrio de bicicleta, o hemorragias intracraneales post traumatismo craneoencefálico). Considerar estudios por imágenes ante la sospecha.
2. Usar cuidadosamente medicamentos que puedan interferir en la coagulación. (ibuprofeno, aspirinas, anticonceptivos). Utilizar sólo en circunstancias extraordinarias; por ejemplo, si se ha documentado la formación de una trombosis. En ese caso, se debe utilizar heparina intravenosa con suma precaución y con una monitorización exhaustiva del TTP. Los anticonceptivos orales, que se utilizan para minimizar el sangrado de la menstruación, se deben prescribir en dosis bajas para minimizar el riesgo de formación de una trombosis.
3. Tratar en forma precoz con antibiótico aquellas infecciones que lo ameriten. Considerar profilaxis antibiótica ya que es útil y eficaz, pues modifica el pronóstico y la evolución en algunos pacientes; debe adecuarse al tipo de inmunodeficiencia, germen más probable y tolerancia del individuo.
4. Los dolores de cabeza pueden ser un síntoma de hemorragia intracraneal; considerar a las hemorragias entre los síntomas de un paciente con abdomen agudo. El pedido de imágenes (tomografía computada o resonancia magnética nuclear) pueden contribuir al diagnóstico.



Protocolo de Emergencia

WWW.11QLATINOAMERICA.ORG

Anexo

Tabla 1. Escala modificada de la OMS para definir la gravedad de las hemorragias.

Grados	Síntomas y signos
Grado 0	Ninguna
Grado 1 (hemorragia menor)	Petequias/equimosis Epistaxis/hemorragia oro faríngea < 30 min., en 24 hs. Hemorragia oculta en heces (de trazas a + 1) Hematoma espontáneo en tejidos blandos o músculos Hemorragia vaginal mínima
Grado 2	Melena, hematemesis, hemoptisis, hematuria, hematoquesia o hemorragia vaginal que no requiera transfusión de hemáties. Epistaxis/hemorragia Hemorragia en los sitios de punción o inserción Hemorragia retiniana sin alteración de la visión.
Grado 3	Melenas, hematemesis, hemoptisis, hematuria, hematoquesia o hemorragia que requiere transfusión de hemáties por encima de necesidades habituales. Hemorragia con inestabilidad hemodinámica moderada.
Grado 4	Hemorragia del SNC detectada por técnicas de imagen con o sin signos y síntomas neurológicos. Hemorragia que produce compromiso hemodinámico grave. Hemorragia fatal independientemente de la localización.

Referencias:

(*) Pacientes trombocitopénicos:

- No estables, es decir con síntomas y signos que indican un aumento del riesgo hemorrágico (fiebre >38°C, con signos de hemorragia (≥ grado 2 de la OMS), con infección, alteración de la coagulación y aquellos en los que la trombocitopenia sea de aparición rápida (descenso > 50% en 24 horas).
- Que van a ser sometidos a procedimiento quirúrgicos y/o invasivos mayores para mantener la cifra de plaquetas > 50 000 por mm³.
- Que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos y/o invasivos que conllevan un riesgo elevado de hemorragia en el globo ocular o en el SNC (por ej anestesia peridural).
- En caso de colocación de un catéter venoso central y la realización de una punción lumbar, en pacientes con cifras de plaquetas entre 15000 y 100000 x mm³.

(**) [Vaughan et al., 2001; Ozturk et al., 2006]



Protocolo de Emergencia

WWW.11QLATINOAMERICA.ORG

Bibliografía

Creación, ajustes y Revisiones Médicas

- Prof. Teresa Mattina. Genetista Pediatra - Comitato Scientifico della Fondazione GB Morgagni - ITALIA
- Dra. Marta Rita Alduncín – Clínica Pediátrica Hospital Italiano de Buenos Aires, ARGENTINA.
- Dra. Sandra Lorena Moreno, Neonatóloga - Pediatra Fundación clínica Valle del Lili, COLOMBIA.
- Dr. Harry Mauricio Pachajoa, Genetista phd en Biomedica Fundacion Valle del Lili – COLOMBIA.

Coordinación

- Leonisa Castillo – Colombia (Presidente 11qLatinoamerica – Síndrome de Jacobsen)
- Cecilia Paola Schiariti – Argentina (Vicepresidente 11qLatinoamérica – Síndrome de Jacobsen)

Colaborador

- Rocío Berrospi – Italia (mamá 11q)

Asesoramiento

- Javier Guerra - Conectiva.Lat

Fuentes

- ✓ Protocolo de Emergencia - Teresa Mattina 2021
- ✓ Orphanet Journal of Rare Diseases -Teresa Mattina*1, Concetta Simona Perrotta1 y Paul Grossfeld2
- ✓ Grossfeld-2017-American_Journal_of_Medical_Genetics_Part_A
- ✓ Unique "11q deletion disorder: Jacobsen syndrome"
- ✓ Documento de Protocolo de Inmunología. Agosto/2017 de Research and Resource Group, Inc.
- ✓ Documento de Protocolo de Hematología. Enero/2016 de 11q España. Hospital Univ. La Paz.