

Artículo de revisión

Libre Acceso

## Síndrome de Jacobsen

Teresa Mattina\*<sup>1</sup>, Concetta Simona Perrotta<sup>1</sup> y Paul Grossfeld<sup>2</sup>

Dirección: <sup>1</sup>Genética Médica, Departamento de Pediatría, Universidad de Catania, Catania, Italia y <sup>2</sup>División de Cardiología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Universidad de California, San Diego, California, EEUU.

E-mail: Teresa Mattina\* - [mattina@unict.it](mailto:mattina@unict.it); Concetta Simona Perrotta - [kettyperrotta@yahoo.it](mailto:kettyperrotta@yahoo.it); Paul Grossfeld - [pgrossfeld@ucsd.edu](mailto:pgrossfeld@ucsd.edu)

\*Autor Correspondiente

Publicación: 7 de marzo de 2009

*Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009, 4:9 doi: 10.1186/1750-1172-4-9

Este artículo está disponible en: <http://www.ojrd.com/content/4/1/9>

Recibido: 18 de septiembre de 2008

Aceptado: 7 de marzo de 2009

©2009 Mattina et al; licenciatario BioMed Central Ltd.

Este artículo es de Libre Acceso distribuido de acuerdo con las condiciones de la Licencia *Creative Commons Attribution*

(<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones, en cualquier medio, siempre que la obra original esté correctamente citada. Traducción supervisada por Sixto García-Miñaur, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid.

## 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 delección parcial del brazo largo del cromosoma 11. Hasta el momento, se han descrito alrededor de 200 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, coloboma, 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 función plaquetaria anómala, trombocitopenia o pancitopenia. Los pacientes presentan generalmente malformaciones de corazón, riñón, tracto gastrointestinal, genitales, del sistema nervioso central y del esqueleto. También pueden presentar anomalías hormonales, inmunológicas, de la audición y oculares. El tamaño de la delección 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 delección se extiende generalmente hasta el extremo más distal (telómero). En un 85% de los casos descritos, la delección se produce *de novo*, y en un 15% restante de casos es el resultado de una segregación no equilibrada de una translocación equilibrada en uno de los progenitores, o de otros reordenamientos cromosómicos. En una minoría de casos, el punto de rotura se encuentra en la localización cromosómica o "sitio frágil" FRA11B. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas (déficit intelectual, rasgos faciales característicos y trombocitopenia) y se confirma mediante análisis citogenético. El diagnóstico diferencial incluye los síndromes de Turner y de Noonan, y la trombocitopenia adquirida debida a sepsis. El diagnóstico prenatal de la delección 11q es posible por medio de amniocentesis o biopsia de vellosidad corial y análisis citogenético. El tratamiento debe ser multidisciplinar y requiere la evaluación por un pediatra, un cardiólogo pediátrico, un neurólogo y un oftalmólogo. Debe realizarse una evaluación de la audición, hematológica, endocrinológica y de la función inmunitaria en todos los pacientes y el seguimiento que corresponda en cada caso. Las anomalías cardíacas pueden ser muy graves y requerir intervención quirúrgica en el periodo neonatal. Los recién nacidos con síndrome de Jacobsen pueden presentar dificultades de alimentación que en algunos casos exige recurrir a alimentación por sonda nasogástrica. Debe prestarse especial atención a los problemas hematológicos. Alrededor de un 20% de los niños fallece durante los dos primeros años de vida debido principalmente a complicaciones de la anomalía cardíaca congénita y, con menos frecuencia, a hemorragias. La esperanza de vida para los pacientes que superan el periodo neonatal y la infancia sigue siendo desconocida.

---

**Nombre de la enfermedad y sinónimos**  
**Síndrome de Jacobsen; JBS**

Monosomía 11qter  
Delección parcial 11q  
Delección distal 11q  
Monosomía distal 11q  
Delección telomérica 11q  
Síndrome 11q  
Del 11qter  
Del 11q23.3

**Definición**

El síndrome de Jacobsen (SJ) es un síndrome de genes contiguos causado por una pérdida o delección parcial del brazo largo del cromosoma 11. Este síndrome fue descrito por Jacobsen por primera vez en 1973 en una familia de varios miembros que habían heredado una translocación desequilibrada 11;21 derivada de un progenitor portador de una translocación equilibrada [1]. El tamaño de la delección varía entre 7 y 20 Mb [2,3]. Los puntos de rotura tienen lugar en la sub-banda 11q23.3 o más distalmente y la delección se extiende habitualmente hasta el extremo más distal o telómero. Las delecciones terminales mayores que se extienden proximalmente a 11q23.3 probablemente tengan como consecuencia la letalidad embrionaria y en algunos informes antiguos de dichas delecciones el punto de rotura se ha podido malinterpretar debido a limitaciones técnicas en la resolución de bandas [4]. Se ha descrito un caso de una delección terminal grande con punto de rotura en la banda 11q21, en mosaicismo, en un paciente con un fenotipo complejo severo con holoprosencefalia y ciclopia [5]. Se observa un fenotipo SJ parcial en tres pacientes de una misma familia con delecciones terminales puras muy pequeñas [6]. También se observa fenotipo parcial en delecciones intersticiales que ocurren raramente en la región SJ [7,8].

Es más común que las delecciones intersticiales tengan lugar en una localización del cromosoma 11q más proximal o centromérica a la región SJ, proporcionando un fenotipo clínico distintivo.

Las características clínicas más comunes del SJ incluyen: retraso del crecimiento pre y post-natal, retraso del desarrollo psicomotor, rasgos faciales característicos, trombocitopenia o pancitopenia. Un subgrupo de pacientes presenta anomalías del corazón, riñones, tracto gastrointestinal, genitales, sistema nervioso central y/o esqueleto. También pueden presentarse problemas oculares, auditivos, inmunológicos u hormonales [2,3].

Aunque los pacientes con delecciones mayores normalmente muestran manifestaciones clínicas más graves y mayor déficit intelectual, algunos rasgos fenotípicos muestran penetrancia incompleta y varían mucho entre pacientes.

**Epidemiología**

Hasta el momento, se han descrito más de 200 casos de SJ en la literatura [3,9]. La incidencia estimada de SJ es de 1/100 000 nacimientos [2,3,9]. Es dos veces más frecuente en mujeres (tasa mujer: hombre = 2: 1).

**Descripción clínica**

Los datos de las manifestaciones clínicas están basados en una revisión detallada de los cerca de 200 casos publicados en la literatura médica y en la experiencia personal con 62 niños con delecciones terminales 11q puras (algunos de los cuales también están incluidos en las publicaciones mencionadas anteriormente) que hemos evaluado personalmente. Los pacientes con SJ nacen a término en más del 60% de los casos, los nacimientos prematuros ocurren en el 30% de los casos, mientras que los partos post-término ocurren en menos de un 10% de los casos. Se producen complicaciones en el parto en un 46% de los casos: presentación fetal anómala, rotura prematura de la bolsa amniótica, desproporción cefalo-pélvica. El parto es espontáneo en el 65% de los casos y mediante cesárea en un 35%. El peso al nacimiento es normal (entre los percentiles 10 y 90) en el 60% de los recién nacidos, por debajo del percentil 10 en un 37%, y un 3% de los recién nacidos tiene un peso superior al percentil 90. La edad media de las madres es de 27 años y 30 años la de los padres. Durante el periodo neonatal la mayoría de los niños con SJ tienen hospitalizaciones prolongadas, en la mayoría de los casos debido a una combinación de problemas de

alimentación, problemas cardíacos y/o problemas de sangrado. Un 20% de los niños fallece durante los dos primeros años de vida, en la mayoría de los casos debido a complicaciones de su anomalía cardíaca congénita y, con menos frecuencia, por sangrado. La esperanza de vida de los pacientes que superan el periodo neonatal y la infancia sigue siendo desconocida. El caso de referencia de la Dra. Jacobsen tiene 45 años y vive en una residencia.

Existe un amplio espectro de gravedad del fenotipo o manifestaciones clínicas. La mitad de los pacientes son diagnosticados con un año de vida, normalmente aquellos con las manifestaciones clínicas características más evidentes del síndrome, mientras que los niños con manifestaciones más leves pueden ser diagnosticados a edades más avanzadas.

#### **Retraso del crecimiento**

La altura está por debajo del percentil 10 en un 75% de los casos, y en el rango normal en un 25%. El peso está por debajo del percentil 10 en un 58%, en el percentil normal en un 34% de los casos, y por encima del percentil 90 en el 8% restante de casos. El perímetro craneal es inferior al percentil 10 en un 26% de los casos, es normal en un 53%, y superior al percentil 90 en el 21% restante de casos.

#### **Retraso del desarrollo psicomotor**

El desarrollo psicomotor e intelectual es normal o límite en menos de un 3% de los casos, y el 97% presenta un déficit intelectual entre leve y grave. El grado de déficit neurocognitivo guarda una estrecha relación con el tamaño de la delección [3,10].

Los niños presentan problemas de comportamiento, sobre todo déficit de atención/hiperactividad. Rara vez se han comunicado trastornos psiquiátricos graves como esquizofrenia o síndrome de afectividad bipolar [11,12]. En muy pocos casos se han descrito crisis convulsivas.

#### **Características faciales distintivas y malformaciones menores**

Las rasgos craneofaciales característicos son: anomalías del cráneo (macrocrania, frente prominente elevada, asimetría facial, trigonocefalia), hipertelorismo ocular, oblicuidad descendente de las hendiduras palpebrales, estrabismo, ptosis palpebral, cejas poco pobladas, pliegue epicántico del ángulo interno del ojo, hendidura o coloboma del párpado, ectropion, coloboma del iris, cataratas, tortuosidad de los vasos sanguíneos de la retina, puente nasal plano o prominente, nariz corta, fosas nasales o narinas antevertidas, *columella* prominente, puente nasal ancho, orejas pequeñas, orejas de implantación baja con aumento de la rotación posterior, anomalías de la forma del pabellón auricular, malformación de orejas externas, lóbulo hipoplásico, surco subnasal largo o plano, boca en forma de V, labio superior fino, retrognatia, y otras afectaciones menos comunes (Figura 1). Las manos muestran sindactilia cutánea, yemas de los dedos planas con persistencia de las almohadillas fetales, dedos finos, engrosamiento de la primera articulación interfalángica, eminencia hipotenar hipoplásica, pliegues palmares anómalos, eminencia tenar hipoplásica. Los pies son regordetes y planos, con el primer dedo largo y grande, con clinodactilia de los dedos, braquidactilia, sindactilia del 2º y 3er dedo, dedos superpuestos. Las características principales del SJ, basándonos en los 35 pacientes que hemos evaluado, aparecen en la Tabla 1. En algunos informes se ha descrito la existencia de trigonocefalia como característica común. La trigonocefalia es una anomalía de la forma del cráneo caracterizada por una frente de apariencia triangular al mirar la cabeza desde arriba. Se asocia en muchos casos a un cierre prematuro de la sutura metópica. La presencia de trigonocefalia le da al paciente un aspecto facial característico que aumenta la probabilidad de diagnóstico aunque, en nuestra opinión, la frecuencia de trigonocefalia en pacientes con SJ es menor que la descrita anteriormente (<30%). La frecuencia estimada de trigonocefalia al nacimiento es de 67:1.000.000 en la población general; en una serie de 25 niños seleccionados por la presencia de trigonocefalia sindrómica y no sindrómica, dos de cada siete casos sindrómicos (28,5%) eran pacientes con SJ [13].

**Tabla 1: Características del síndrome de Jacobsen**

	Muy frecuente (>40%)	Menos frecuente (<40%)
Anomalías Craneofaciales	Deformaciones del cráneo, macrocrania. Frente alta prominente Asimetría facial	Trigonocefalia (ver texto)
Ojos	Hipertelorismo ocular Hendiduras palpebrales de oblicuidad descendente Estrabismo divergente o convergente Ptosis palpebral Cejas poco pobladas Pliegues epicánticos	Coloboma del párpado Ectropión Coloboma del iris Cataratas Tortuosidad de los vasos de la retina
Nariz	Puente nasal plano (expresión temprana) Puente nasal prominente (expresión tardía) Nariz corta Fosas nasales antevertidas <i>Columella</i> prominente	Puente nasal ancho
Orejas	Orejas pequeñas Orejas de implantación baja Orejas con aumento de la rotación posterior Anomalía del pabellón auricular Lóbulo hipoplásico	
Boca	Surco subnasal largo Surco subnasal plano Boca en forma de V Labio superior fino Retrognatia	Paladar alto y arqueado Labio inferior grueso Anomalías dentales
Cuello	Cuello corto	Cuello alado
Manos	Sindactilia cutánea Yemas de los dedos planas con persistencia de almohadillas fetales Dedos finos, engrosamiento de la primera articulación interfalángica Hipoplasia hipotenar Pliegues palmares anómalos	Hipoplasia tenar
Pies	Pies planos y regordetes Primer dedo grande y largo Clinodactilia Braquidactilia Sindactilia de los dedos II-III	Dedos superpuestos Zigodactilia (dedos II y III muy similares)



**Figura 1**  
**Rasgos faciales característicos del síndrome de Jacobsen**

### **Malformaciones viscerales**

En un 56% de los casos existen malformaciones congénitas del corazón. La mayoría de estos casos requiere medicación y/o intervención quirúrgica. En un 95 % de los niños fallecidos, se describieron malformaciones cardíacas [14]. Las anomalías cardíacas más frecuentes (2/3 de pacientes con anomalías cardíacas congénitas) son los defectos del tabique ventricular o las malformaciones del tracto de salida izquierdo: malformaciones de las válvulas aórtica y mitral; estrechamiento de la aorta, complejo Shone, o

corazón izquierdo hipoplásico. La hipoplasia del corazón izquierdo es una enfermedad rara y grave que se presenta en alrededor de 1/5000 niños y aparece en el 5% de los pacientes con SJ. El tercio restante de pacientes con anomalías cardíacas tiene un amplio espectro de los defectos de corazón más comunes que se observan en la población general [3]. Las malformaciones del tracto gastrointestinal ocurren en un 18% de los casos publicados, y en el 25% de los casos que hemos evaluado, incluyendo estenosis pilórica, anomalías anales (atresia o estenosis, o ano anterior) y, con menor frecuencia, atresia duodenal, páncreas anular o malrotación intestinal. Las anomalías funcionales del tracto gastrointestinal también ocurren frecuentemente, incluyendo dificultades de alimentación en el periodo neonatal y estreñimiento crónico que requiere medicación más allá del periodo neonatal. Entre los pacientes con SJ en los que se han realizado estudios de imagen cerebral mediante ecografía, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) o en la autopsia, un 65% presentaba algún tipo de anomalía cerebral estructural: ventrículos dilatados, con o sin espina bífida, atrofia cerebral, ausencia de cuerpo calloso, paquigiria [15]. Las anomalías supratentoriales de la sustancia blanca se interpretan como consecuencia del retraso de la mielinización [14, 16, 17] o pérdida parcial de astrocitos, más que como un proceso de desmielinización [9].

Se la observan malformaciones del sistema urinario en un 13% de los niños con SJ: displasia renal, doble uréter, duplicación pielocalicial, hidronefrosis, riñones poliquisticos. En un 36% de los casos se observa criptorquidia (falta de descenso testicular) en varones en los casos publicados, y en un 60% de nuestras series. Se observan hernias inguinales en un 15% de los niños.

Además de la craneosinostosis, un 14% de los niños muestran anomalías del esqueleto como espina bífida oculta, anomalías de las vértebras, anomalías del tórax, número anómalo de costillas, micromelia y hexadactilia. Se observan anomalías ortopédicas en un 19%

de los niños, incluyendo luxación de cadera, escoliosis, pies planos o zambos.

### **Aspectos hematológicos, hormonales e inmunológicos**

La mayoría de los pacientes con el SJ nacen con trombocitopenia o pancitopenia. Se ha descrito recientemente un trastorno plaquetario específico, conocido como síndrome Paris-Trousseau, en pacientes con SJ [18,19]. Esta anomalía de las plaquetas tiene una alta penetrancia en pacientes con SJ (es decir, se manifiesta muy frecuentemente), afectando al menos al 88,5% de los casos, y se ha planteado que la anormalidad plaquetaria en SJ y en el síndrome Paris-Trousseau son lo mismo [19,20]: el síndrome Paris-Trousseau se caracteriza por una trombocitopenia neonatal que puede resolverse con el tiempo y una disfunción plaquetaria que habitualmente persiste a lo largo de la vida. En sangre periférica se observan dos tipos diferentes de plaquetas anómalas: plaquetas gigantes y plaquetas con gránulos alfa gigantes. Las plaquetas que muestran gránulos alfa gigantes son una minoría, pero su proporción varía en diferentes pacientes y en el mismo paciente en momentos distintos. Los estudios inmunocitoquímicos y ultraestructurales han demostrado que los gránulos gigantes surgen de una fusión anómala de organelas más pequeñas [19]. Esta fusión anómala de gránulos alfa puede deberse a su incapacidad para liberar su contenido, necesario para la coagulación en condiciones fisiológicas normales. En la médula ósea se observa mayor número de células precursoras (megacariocitos) pequeñas (micromegacariocitos), y una maduración más lenta de megacariocitos [21]. Se ha observado que en el SJ las plaquetas tiene un menor número de cuerpos densos ricos en adenina y serotonina, indicando un déficit de almacenamiento [22].

Se ha descrito déficit de hormona del crecimiento (IGF-1) y de la hormona

estimulante del tiroides (TSH) en algunos pacientes con SJ [9,23].

Aunque los niños con JS muestran otitis y sinusitis recurrentes, sólo ocasionalmente se han descrito déficits de inmunidad celular o humoral con bajos niveles de IgM e IgA [24,25]. Se observa eczema cutáneo en un 22% de los niños con SJ pero no hay evidencia de un mayor riesgo de reacciones alérgicas graves a alimentos o medicamentos [3].

### **Tumores malignos**

Se han comprobado la presencia de deleciones cromosómicas somáticas adquiridas de 11q que solapan la región SJ en una serie de tumores malignos en la edad adulta, a menudo asociadas a un avance agresivo de la enfermedad y a mal pronóstico. Se podría esperar, por tanto, que las deleciones constitucionales de las regiones 11q tuvieran un riesgo mayor de desarrollar lesiones neoplásicas y/o mal pronóstico. Sin embargo, no hay evidencia de un riesgo aumentado de tumores malignos en pacientes con SJ en la literatura médica, aunque también es cierto que los casos publicados se refieren sobre todo a niños y se conoce poco de su evolución en edades más avanzadas. Un mejor tratamiento clínico de niños con SJ que conduzca a alargar su vida permitirá conocer si existe o no mayor riesgo del desarrollo de tumores en la edad adulta. Otra posible explicación es que la deleción de la región terminal 11q se relacione causalmente sólo con un avance agresivo del cáncer más que con el proceso de transformación neoplásica o inicio del cáncer [3,26].

### **Etiología**

En el SJ la alteración cromosómica es habitualmente una deleción terminal pura que ocurre *de novo* (85% de los casos). Menos frecuentemente las translocaciones desequilibradas son el resultado de la segregación de una translocación equilibrada familiar, como indica el informe original de Jacobsen [1]. Otra posibilidad es que la

deleción parcial del cromosoma 11q sea el resultado de translocaciones desequilibradas que ocurren *de novo*, o consecuencia de otras reestructuraciones cromosómicas como los cromosomas en anillo [2, 27], o la recombinación de una inversión pericéntrica en un progenitor. En estos casos la deleción 11q se complica por los desequilibrios cromosómicos adicionales.

Se han descrito también formas de deleción 11q en mosaico [5, 25, 28, 29].

En un subgrupo de pacientes los puntos de rotura se agrupan en 11q23.3, cerca de una localización cromosómica o "sitio frágil" sensible al ácido fólico *FRA11B* [2,29]. Los sitios frágiles sensibles al ácido fólico son causados por la amplia expansión de repeticiones (CGG)<sub>n</sub> e hipermetilación de las islas CpG adyacentes. El sitio *FRA11B* A es una repetición (CGG)<sub>n</sub> en la región 5' no transcrita (UTR) del protooncogén *CBL2* [30,31] que se localiza entre 118,575,702 y 118,775,922 bp. [32] (Figura 2). En más del 70% de los individuos normales esta repetición está presente en 11 copias, mientras que en individuos con expresión citogenética de *FRA11B*, la repetición se expande a varios cientos de copias. Las repeticiones CCG pueden expandirse a 80-100 copias como premutación, sin expresión citogenética del sitio frágil.

Jones et al. mostraron en dos pacientes con SJ que la expansión de la repetición CCG en el sitio *FRA11B*, con o sin expresión citogenética del sitio frágil, estaba en el origen de la deleción 11qter. En ambos casos el cromosoma delecionado era el materno [30,31]. Se propone como hipótesis que la hipermetilación de los tripletes (CCG)<sub>n</sub> expandidos en el cromosoma 11 podría retrasar la replicación de ADN de este sitio frágil, dando como resultado una rotura y/o daño de la replicación de ADN [33].

Sólo una minoría de casos de SJ (10%) están relacionados con la amplificación del triplete

CCG en el sitio frágil sensible al ácido fólico *FRA11B*, y las personas con *FRA11B* casi nunca tienen hijos con SJ. Por ello, la presencia del sitio frágil *FRA11B* puede aumentar el riesgo de tener hijos con SJ, pero no necesariamente tiene como resultado un niño con deleción 11q. La mayoría de las deleciones 11q tienen lugar en la parte distal de *FRA11B*, y es posible que la expansión en otros sitios frágiles sea responsable de las deleciones distales 11q [33,34]. Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado otros sitios frágiles en padres de pacientes SJ con deleciones cuyos puntos de rotura tienen una localización distal o telomérica al sitio frágil *FRA11B* [3].

También es posible que deleciones más pequeñas se produzcan por otros mecanismos: se ha mostrado que las recombinaciones cromosómicas pueden producirse por medio de *low copy repeats* (LCR), repeticiones palindrómicas ricas en AT (PATRRs) y grupos de genes receptores olfativos (ORGC) [35,37]. Considerados en su conjunto, es probable que existan varios mecanismos que conduzcan a la generación de deleciones 11q.

En pacientes con SJ el origen del cromosoma delecionado es más probable que sea materno cuando el punto de rotura es proximal al marcador D11S924 (banda 11q23.3), mientras que existe una tendencia a que sea el paterno cuando el punto de rotura es más distal. Es posible que la impronta genómica participe en los mecanismos de expansión y metilación de los tripletes (GCG)<sub>n</sub> [2,31].

### **Correlación genotipo/fenotipo**

Aunque los pacientes con deleciones mayores habitualmente muestran unas manifestaciones clínicas o fenotipo más grave, esto varía entre pacientes. Por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, casi todos los pacientes tiene el síndrome Paris-Trousseau pero sólo un 56% de los pacientes tiene una anomalía cardíaca congénita, con independencia del tamaño de su deleción. La región mínima de expresión del fenotipo SJ se extiende alrededor de 14Mb [38,39].

Se han observado manifestaciones características de SJ, dando lugar a una expresión parcial del fenotipo SJ, en pacientes con deleciones terminales muy pequeñas y en casos de deleciones intersticiales que se extienden dentro de la región SJ [6-8].

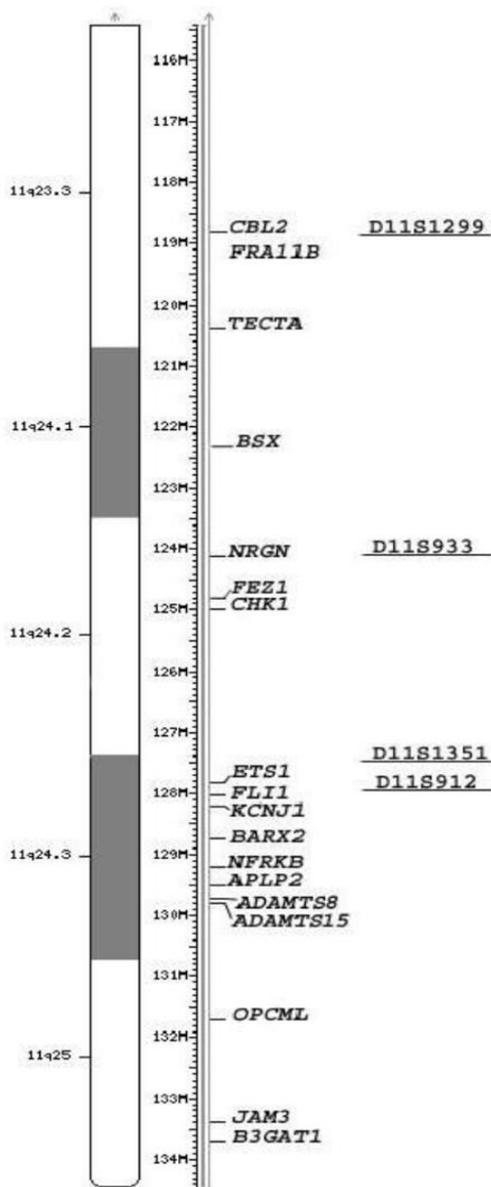
Se ha descrito una deleción terminal de alrededor de 5Mb, con un punto de rotura en 129.5 Mb, en tres pacientes de la misma familia, con algunos rasgos faciales de SJ, con o sin discapacidad intelectual y sin malformación cardíaca ni trombocitopenia [6].

Se han observado algunos rasgos faciales de SJ, defectos cardíacos y trombocitopenia Paris-Trousseau, en un niño con deleción intersticial de alrededor de 10Mb que se extendía de 120.0/121.5 a 129.7/130.6, casi completamente proximal al caso anterior [7].

Se han descrito dos pacientes más con deleciones intersticiales que han mostrado algunas características de SJ pero no el aspecto facial perceptible y reconocible [8]. La región que se extiende entre 120 y 130.6 Mb es probablemente la más importante para la expresión del fenotipo.

Los intentos de correlacionar los hallazgos clínicos con la extensión de la deleción, complicados por la penetrancia incompleta de algunas manifestaciones específicas como se han descrito anteriormente, han proporcionado sin embargo los siguientes resultados: la trigonocefalia y la sindactilia cutánea se han localizado en una región definida entre D11S933 (124Mb) y D11S912 (128 Mb) [2, 32]. Phillips *et al.* (2002) acotaron la región crítica para el corazón izquierdo hipoplásico y la trigonocefalia a una región distal a D11S1351 [40] que se localiza en 127.5-127.7 Mb, según la base de datos UCSC [32]. Grossfeld [3] localizó el trastorno plaquetario Paris-Trousseau, la criptorquidia, la estenosis pilórica, y la discapacidad intelectual en la región telomérica 6,8Mb que se extiende desde D11S1351 (127.5Mb) [32]. La región que se extiende desde D11S707 (125.7 Mb) hasta el

telómero está relacionada con defectos cardiacos [3], pero es posible que más de un



**Figura 2**  
**11q23.3.** De izquierda a derecha: ideograma, posición megabase (Mb), genes más relevantes, marcadores. La posición de los genes y los marcadores es la de la *UCSC the human march 2006 assembly* [32].

gen esté implicado en las malformaciones cardiacas [7,8]. La región distal a D11S1299 (119Mb) [32] está asociada al coloboma ocular.

También se ha intentado establecer una correlación genotipo-fenotipo en base a pacientes cuyas deleciones terminales 11q eran el resultado de la segregación de

translocaciones desequilibradas [41-43]. Estos casos pueden permitir una localización más precisa de regiones relacionadas con fenotipos, aunque también debe tenerse en cuenta el posible papel de las duplicaciones asociadas.

### Genes y loci relevantes

La región 11q23qter es rica en genes: incluye 342 genes, 174 de los cuales se han localizado en la 11q24.1qter, la región mínima para manifestar el SJ, de alrededor de 14Mb [35]. El gen *FLI-1* se localiza en la subbanda cromosómica 11q24, en la región delecionada en pacientes SJ. Es un proto-oncogén que pertenece a la familia *ETS* e interactúa con una serie de genes que participan en la vasculogénesis, la hematopoyesis y la adhesión intercelular. Existen pruebas *in vivo* e *in vitro* de que el gen *FLI-1* desempeña un papel fundamental en la diferenciación de megacariocitos y de que la pérdida en heterocigosis del gen *FLI-1* se asocia con dismegacariocitopoyesis y con la trombocitopenia Paris-Trousseau en el SJ [19,44]. Además, la sobreexpresión inducida *in vitro* del gen *FLI-1* en células CD34+ de pacientes con haploinsuficiencia de este gen restablece la megacariopoyesis normal [45], aunque otros genes distales a 11q también pueden contribuir a este trastorno. El gen *BARX 2* se localiza en la región mínima del cromosoma 11q delecionada en el SJ. Tiene cuatro exones y codifica una proteína homeótica. Su homólogo murino *barx2* se expresa en el desarrollo de estructuras neuronales y craneofaciales [46]. El gen *BARX 2*, debido a su ubicación y patrón de expresión, es un posible candidato para el desarrollo de los rasgos faciales característicos y/o la craneosinostosis en SJ [46]. Sin embargo, no se ha detectado ninguna mutación del gen *BARX 2* en nueve pacientes con trigonocefalia aislada [46]. El gen *JAM3* se ha considerado como candidato para el corazón izquierdo hipoplásico y la trigonocefalia. Es un miembro de la familia de las moléculas de adhesión de la unión intercelular; se localiza dentro de la

región crítica para el corazón izquierdo hipoplásico (HLH), una región de 9 Mb en el brazo largo del cromosoma 11 distal a D11S1351 (127.5 Mb). El análisis de *JAM3* en 33 pacientes con HLH aislada no mostró ninguna mutación en ellos; esto sugiere que otros genes participan principalmente en esta malformación [7]. Tyson *et al.* [8] sugieren que la región crítica para el defecto cardíaco conotruncal puede localizarse dentro de la región que se extiende desde 129.03 y 130.6 Mb, que contiene *ADAMTS8*, un gen implicado en la angiogénesis.

*B3GAT1*, gen beta-1-3-glucuroniltransferasa ubicado en 11q25 a 133.77 Mb, se expresa en cerebro. Ratones *knock out* (en lo que se ha inactivado experimentalmente este gen) muestran una plasticidad sináptica alterada y dificultades de aprendizaje [47]. Este gen podría estar involucrado en el trastorno bipolar observado en algunos pacientes con SJ [12]. *BSX*, un gen homeótico altamente conservado en la evolución que se manifiesta en la etapa temprana de desarrollo cerebral y se localiza en 122.3 Mb, se ha considerado como gen responsable del desarrollo cognitivo global, mientras que el gen *NRGN* (neurogranina), involucrado en la plasticidad sináptica y en la potenciación a largo plazo, que se localiza en 124.1 Mb, se ha sugerido que contribuye al déficit de atención auditivo [10]. Las anomalías de la sustancia blanca parece que se localizan entre 124.6 Mb y 129.03, y algunos hipotéticos genes candidatos incluyen *FEZ1*, que participa en el crecimiento axonal, y *RICS*, que se expresa de forma importante en el cerebro en desarrollo [8].

*KCNJ1*, un gen del canal de potasio, y *ADAMTS15*, una proteasa dependiente de zinc, que se expresan en hígado fetal y riñón pueden estar relacionados con las malformaciones renales [8].

*TECTA*, un gen que codifica un componente no relacionado con el colágeno de la membrana

tectorial del oído interno, puede participar en la sordera neurosensorial [48].

Una serie de genes relacionados con tumores se localizan en la región distal 11q: *EST1*, *CHK1*, *BARX2*, *OPCML*, *FLI-1*. Su función en el desarrollo y progresión de tumores en SJ sigue siendo desconocida (Figura 2).

### Diagnóstico

En pacientes con un fenotipo clásico el diagnóstico se puede sospechar en base a las manifestaciones clínicas: retraso psicomotor o discapacidad intelectual, rasgos faciales particulares y trombocitopenia. El diagnóstico debe confirmarse mediante un análisis citogenético. El diagnóstico clínico puede ser difícil en pacientes con manifestaciones menos típicas y discapacidad intelectual límite o *bordeline*; en estos casos, la presencia asociada de trombocitopenia o pancitopenia puede sugerir el diagnóstico. Es poco probable que los niños con pocas manifestaciones de SJ se diagnostiquen precozmente.

### Diagnóstico diferencial

Los niños con SJ comparten algunas características clínicas (talla baja, cuello corto, ancho y a veces alado, hendiduras palpebrales de oblicuidad descendente, ptosis, estenosis aórtica o pulmonar) con los síndromes de Turner y Noonan. Los pacientes con síndrome de Noonan también comparten con los pacientes con SJ la trombocitopenia y la tendencia al sangrado. Ocasionalmente, algunos niños con SJ han sido erróneamente diagnosticados como síndrome de Kabuki (se caracteriza por discapacidad intelectual, hendiduras palpebrales inusuales, talla baja, persistencia de las almohadillas fetales en la punta de los dedos). El sangrado neonatal y la trombocitopenia se pueden diagnosticar erróneamente como trombocitopenia adquirida debida a sepsis.

### Asesoramiento genético

En familias con una anomalía cromosómica *de novo* el riesgo de recurrencia se considera

generalmente insignificante. Sin embargo, en deleciones terminales 11q *de novo*, la recurrencia se ha documentado en al menos cuatro niños de dos familias no relacionadas [3,49]. Por ello, está indicado el diagnóstico prenatal, ya que no se puede excluir la posibilidad de mosaicismo gonadal o cualquier otro factor en uno de los progenitores que predisponga a que se produzca de nuevo. En familias con el sitio frágil FRA11B, el riesgo de recurrencia no se puede cuantificar pero probablemente sea algo mayor y podría considerarse el diagnóstico prenatal. Cuando un progenitor está afectado con SJ [17, 18], el riesgo de recurrencia es 50%. El riesgo de recurrencia puede ser alto cuando uno de los progenitores es portador de una translocación equilibrada que incluye 11q o tiene una deleción 11q en mosaico.

#### **Diagnóstico prenatal**

Se han descrito de muy pocos casos prenatales de deleción terminal 11q [50-52]. El diagnóstico prenatal de la deleción 11q es posible mediante amniocentesis o biopsia de vellosidad corial y análisis citogenético con bandas G estándar y, si es necesario, FISH telomérico. Se recomienda realizar la prueba cuando existe un riesgo conocido de deleción 11q (translocación familiar equilibrada, mosaicismo o *FRA11B* en un progenitor). La prueba citogenética también puede realizarse cuando los marcadores séricos maternos muestran un riesgo elevado de síndrome de Down o cuando la exploración ecográfica detecta hallazgos sugestivos de una anomalía cromosómica. En algunos casos de deleción 11q se ha observado prenatalmente oligohidramnios, aumento del pliegue nuchal, malformaciones cardíacas y renales (doble sistema).

#### **Recomendaciones de evaluación inicial y seguimiento médico**

Una vez que se ha diagnosticado la deleción 11q debe realizarse una evaluación inicial completa del paciente que incluya:

- evaluación clínica por un pediatra

- evaluación por un cardiólogo pediátrico que incluya EKG y ecocardiografía
- evaluación por un neurólogo que incluya un estudio de imagen cerebral basal (y posteriores si estuviera indicado)
- ecografía abdominal para descartar estenosis pilórica y anomalías estructurales renales y del tracto urinario
- examen oftalmológico que incluya estudio de fondo de ojos con dilatación de las pupilas
- pruebas de audición
- 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

*En el periodo neonatal* los niños con SJ a menudo requieren atención y tratamiento especial. Las malformaciones del corazón pueden ser graves y requerir cirugía cardíaca en el periodo neonatal. Pueden presentar problemas de alimentación y ser necesario tener que recurrir a la alimentación mediante sonda nasogástrica. Se debe prestar especial atención debido a los problemas hematológicos. Debido a la trombocitopenia y a la función anómala de las plaquetas es muy probable que se produzca algún episodio de sangrado en los dos primeros años de vida. El recuento de plaquetas puede mostrar niveles bajos dentro del rango de la normalidad, pero aun así persiste una función anómala de las mismas. En algunos pacientes se observa pancitopenia. Puede ser necesaria la transfusión profiláctica de plaquetas o de sangre antes, durante o después de una intervención quirúrgica. Normalmente no es

necesaria la biopsia de médula ósea. En niños con craneosinostosis se recomienda la craneotomía precoz.

### **Durante el seguimiento**

Se debería llevar a cabo una evaluación pediátrica, análisis de sangre seriados incluyendo recuento de plaquetas, una evaluación cardíaca (debido a la posibilidad de que se desarrollen lesiones progresivas como estenosis aórtica o de la válvula mitral), y pruebas oftalmológicas y auditivas de forma personalizada, en función de las necesidades de cada paciente. Durante los primeros años de vida estos niños tienen mayor riesgo de infecciones recurrentes. El déficit de hormona tiroidea deberá tratarse como se hace habitualmente. La mayoría de los pacientes con SJ tienen talla baja, y la mitad de ellos presentan déficit de hormona del crecimiento (IGF-1). El tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento resulta controvertido por la predisposición mencionada al desarrollo de tumores malignos que podría agravarse por un promotor tumoral como ésta. Puede ser necesaria la cirugía ocular para corregir el estrabismo, que de no tratarse puede dar lugar a ambliopía. Es crucial que la intervención se realice en el primer año de vida para evitar esta complicación.

La ptosis palpebral grave debe corregirse para que no impida la visión y permita andar; sin embargo los músculos oculares externos anómalos pueden causar una recaída de la ptosis o estrabismo después de la cirugía. El tratamiento de los problemas ortopédicos debe plantearse de forma personalizada. Una intervención temprana con profesionales de terapia ocupacional, fisioterapia, logopedia y del comportamiento resulta fundamental para abordar los problemas cognitivos y del comportamiento. Se ha mostrado recientemente que la terapia musical ha resultado beneficiosa para algunos de estos pacientes (manuscrito en preparación). Los

niños con SJ pueden vacunarse siguiendo el calendario vacunal estándar.

### **Cirugía**

Como se ha mencionado anteriormente, los niños con SJ a menudo requieren intervenciones quirúrgicas. La trombocitopenia y otros problemas hematológicos deben tenerse en cuenta en el proceso pre-operatorio. La transfusión profiláctica de plaquetas puede ser vital. En algunos casos, debido a anomalías faríngeas, puede resultar difícil mantener abierta la vía respiratoria y la intubación.

### **Pronóstico**

Una proporción de pacientes con SJ fallece en el periodo neonatal, debido generalmente a malformaciones graves del corazón y a sangrado. Muchos de los pacientes que sobreviven al periodo neonatal necesitarán cuidados a lo largo de la vida, incluyendo intervenciones médicas y quirúrgicas. La esperanza de vida se desconoce. El paciente con SJ conocido con más edad tiene 45 años. Aparentemente no existe un riesgo aumentado de desarrollar tumores malignos.

### **Lista de abreviaturas**

SJ: Síndrome de Jacobsen; HLH: *Hypoplastic Left Heart* (Corazón Izquierdo Hipoplásico); LCR: *Low Copy Repeats* (Repeticiones de Copia Cortas); PATRRs: *Palindromic AT-Rich Repeats* (Repeticiones Palindrómicas ricas en AT); ORGC: *Olfactory Receptor Gene Cluster* (Grupo de Genes Receptores Olfativos).

### **Consentimiento**

Se ha obtenido consentimiento escrito de los pacientes o de sus tutores legales, cuando ha sido necesario, para publicar las fotografías.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

TM concibió el estudio, participó en su diseño y coordinación, y ayudó a redactar el borrador del manuscrito. CSP participó en el diseño del estudio y en redactar el borrador del manuscrito. PG ha estado

involucrado en la revisión del manuscrito. Todos los autores han leído y aprobado el manuscrito final.

### Agradecimientos

Los autores están muy agradecidos a los pacientes con Síndrome de Jacobsen y a sus familias, a la red de contactos *The European Chromosome 11*, y a *The 11q Research and Resource group*. Los autores agradecen al Profesor Florindo Mollica su valioso apoyo.

### Referencias

- Jacobsen P, Hauge M, Henningsen K, Hobolth N, Mikkelsen M, Philip: **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.
- Penny LA, Dell'Aquila M, Jones MC, Bergoffen J, Cunniff C, Fryns JP, Grace E, Graham JM Jr, Kousseff B, Mattina T, Syme J, Voullaire L, Zelante L, Zenger-Hain J, Jones OW, Evans GA: **Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletion.** *Am J Hum Genet* 1995, **56**:676-683.
- Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, Jones C: **The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases.** *Am J Med Genet* 2004, **129A**:51-61.
- Schinzel A, Auf de Maur P, Moser H: **Partial deletion of long arm of chromosome 11 del 11q23: Jacobsen syndrome.** *J Med Genet* 1977, **14**:438-444.
- Helmuth RA, Weaver DD, Wills ER: **Holoprosencephaly, ear abnormalities, congenital heart defect and microphallus in a patient with 11q- mosaicism.** *Am J Med Genetic* 1989, **32**:178-181.
- Bernaciak J, Szczaba K, Derwińska K, Wis'niowiecka-Kowalik B, Bocian E, Sasiadek MM, Makowska I, Stankiewicz P, Smigiel R: **Clinical and molecular-cytogenetic evaluation of a family with partial Jacobsen syndrome without thrombocytopenia caused by an approximately 5 Mb deletion del(11)(q24.3).** *Am J Med Genet A* 2008, **146A(19)**:2449-2454.
- Wenger SL, Grossfeld PD, Siu BL, Coad JE, Keller FG, Hummel M: **Molecular characterization of an 11q interstitial deletion in a patient with the clinical features of Jacobsen syndrome.** *Am J Med Genet* 2006, **140(7)**:704-708.
- Tyson C, Qiao Y, Harvard C, Liu X, Bernier FP, McGillivray B, Farrell SA, Arbour L, Chudley AE, Clarke L, Gibson W, Dyack S, McLeod R, Costa T, Vanallen MI, Yong SL, Graham GE, Macleod P, Patel MS, Hurlburt J, Holden JJ, Lewis SM, Rajcan-Separovic E: **Submicroscopic deletions of 11q24-25 in individuals without Jacobsen syndrome: re-examination of the critical region by high-resolution array-CGH.** *Mol Cytogenet* 2008, **1(1)**:23.
- Pivnick EK, Velagaleti GV, Wilroy RS, Smith ME, Rose ME, 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**:772-778.
- Coldren CD, Lai Z, Shragg P, Rossi E, Glidewell SC, Zuffardi O, Mattina T, Ivy DD, Curfs LM, Mattson SN, Riley EP, Treier M, Grossfeld P: **Chromosomal microarray mapping suggests a role for BSX and Neurogranin in neurocognitive and behavioural defects in the 11q terminal deletion disorder (Jacobsen syndrome).** *Neurogenetics* 2008 in press.
- Neavel CB, Soukup S: **Deletion of (11)(q24.2) in a mother and daughter with similar phenotypes.** *Am J Med Genet* 1994, **53**:321-324.
- Böhm D, Hoffmann K, Laccione F, Wilken B, Dechent P, Frahm J, Bartels I, Bohlander SK: **Association of Jacobsen Syndrome and bipolar affective disorder in a patient with a de novo 11q terminal deletion.** *Am J Med Genet* 2006, **140(4)**:378-382.
- 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**:127-135.
- 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.
- Lin JH, Hou JW, Teng RJ, Tien HF, Lin KH: **Jacobsen distal 11q deletion syndrome with myelodysplastic change of haemopoietic cells.** *Am J Med Genet* 1998, **75**:341-344.
- 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, Endo Y, Ohdo S, Ishikiriyama S, Tsukamoto H, Okada S: **Partial deletion of the long arm of chromosome 11: ten Japanese children.** *Clin Genet* 1996, **50(6)**:474-478.
- Favier R, Douay L, Esteva B, Portnoi MF, Gaulard P, Le-compte T, Perot C, Adam M, Lecrubier C, Akker J Van den, et al.: **A novel genetic thrombocytopenia (Paris-Trousseau) associated with platelet inclusions, dysmegakaryopoiesis and chromosome deletion AT 11q23.** *C R Acad Sci III* 1993, **316(8)**:698-701.
- Favier R, Jondeau K, Boutard P, Grossfeld P, Reinert P, Jones C, Bertoni F, Cramer EM: **Paris-Trousseau syndrome: clinical, haematological, molecular data of ten new cases.** *Thromb Haemost* 2003, **90**:893-897.
- Krishnamurti L, Neglia JP, Nagarajan R, Berry SA, Lohr J, Hirsch B, White JG: **Paris-Trousseau syndrome platelets in a child with Jacobsen's syndrome.** *Am J Med Haematol* 2001, **66**:295-299.
- Gangarossa S, Schiliró G, Mattina T, Scardilli S, Mollica F, Cavallari V: **Dysmegakaryopoietic thrombocytopenia in patients with distal chromosome 11q deletion.** *Blood* 1996, **87(11)**:4915-4916.
- White JG: **Platelet storage pool deficiency in Jacobsen syndrome.** *Platelets* 2007, **18(7)**:522-527.
- 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.
- Sirvent N, Monpoux F, Pedeutour F, Fraye M, Philip P, Ticchioni M, Turc-Carel C, Mariani R: **Jacobsen's syndrome, thrombopenia and humoral immunodeficiency.** *Arch Pediatr* 1998, **5(12)**:1338-1340.
- von Bubnoff D, Kreiss-Nachtsheim M, Novak N, Engels E, Engels H, Behrend C, Propping P, de la Salle H, Bieber T: **Primary immunodeficiency in combination with transverse upper limb defect and anal atresia in a 34-year-old patient with Jacobsen syndrome.** *Am J Med Genet* 2004, **126(3)**:293-298.

26. Koreth J, Bakkenist CJ, McGee JO: **Chromosomes, 11q and cancer: a review.** *J Pathol* 1999, **187(1)**:28-38.
27. Palka G, Verrotti A, Peca S, Mosca L, Lombardo G, Verrotti M, Morgese G: **Ring chromosome 11. A case report and review of the literature.** *Ann Genet* 1986, **29(1)**:55-58.
28. Kuster W, Gebauer HS, Majewski F, Lenard HG: **Report of a deletion 11 (qter->q23.3) and short review of the literature.** *Eur J Pediatr* 1985, **144**:286-288.
29. Voullaire LE, Webb GC, Leversha MA: **Chromosome deletion at 11q23 in an abnormal child from a family with inherited fragility at 11q23.** *Hum Gene* 1987, **76**:202-204.
30. Jones C, Penny L, Mattina T, Yu S, Baker E, Voullaire L, Langdon WY, Sutherland GR, Richards RI, Tunnacliffe A: **Association of a chromosome deletion syndrome with a fragile site within the proto-oncogene CBL2.** *Nature* 1995, **376**:145-149.
31. Jones C, Müllenbach R, Grossfeld P, Auer R, Favier R, Chien K, James M, Tunnacliffe A, Cotter F: **Co-localisation of CCG repeats and chromosome deletion breakpoints in Jacobsen syndrome: evidence for a common mechanism of chromosome breakage.** *Hum Mol Genet* 2000, **9(8)**:1201-1208.
32. **UCSC The human march 2006 assembly** [<http://www.genome.ucsc.edu> The human march 2006 assembly].
33. Michaelis RC, Velagaleti GV, Jones C, Pivnick EK, Phelan MC, Boyd E, Tarleton J, Wilroy RS, Tunnacliffe A, Tharapel AT: **Most Jacobsen syndrome deletion breakpoints occur distal to FRA11B.** *Am J Med Genet* 1998, **76(3)**:222-228.
34. Tunnacliffe A, Jones C, Le Paslier D, Todd R, Cherif D, Birdsell M, Devenish L, Yousry C, Cotter FE, James MR: **Localization of Jacobsen syndrome breakpoints on a 40-Mb physical map of distal chromosome 11q.** *Genome Res* 1999, **9(1)**:44-52.
35. Edelmann L, Spiteri E, McCain N, Goldberg R, Pandita RK, Duong S, Fox J, Blumenthal D, Lalani SR, Shaffer LG, Morrow BE: **A common breakpoint on 11q23 in carriers of the constitutional t(11;22) translocation.** *Am J Hum Genet* 1999, **65**:1608-1616.
36. Kurahashi H, Shaikh TH, Zackai EH, Celle L, Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS: **Tightly Clustered 11q23 and 22q11 Breakpoints Permit PCR-Based Detection of the Recurrent Constitutional t(11;22).** *Am J Hum Genet* 2000, **67**:763-768.
37. Giglio S, Broman KW, Matsumoto N, Calvari V, Gimelli G, Neumann T, Ohashi H, Voullaire L, Larizza D, Giorda R, Weber JL, Ledbetter DH, Zuffardi O: **Olfactory receptor gene clusters, genomic inversion polymorphism, and common chromosome rearrangements.** *Am J Hum Genet* 2001, **68(4)**:874-883.
38. Fryns JP, Kleczkowska A, Buttiens M, Marien P, Berghe H van den: **Distal 11q monosomy. The typical 11q monosomy syndrome is due to deletion of subband 11q24.1.** *Clin Genet* 1986, **30(4)**:255-260.
39. **NCBI map viewer** [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mapview/>]
40. Phillips HM, Renforth GL, Spalluto C, Hearn T, Curtis AR, Craven L, Havarani B, Clement-Jones M, English C, Stumper O, Salmon T, Hutchinson S, Jackson MS, Wilson DI: **Narrowing the critical region within 11q24-qter for hypoplastic left heart and identification of a candidate gene, JAM3, expressed during cardiogenesis.** *Genomics* 2002, **79(4)**:475-478.
41. Zahn S, Ehrbrecht A, Bosse K, Kalscheuer V, Propping P, Schwanitz G, Albrecht B, Engels H: **Further delineation of the phenotype maps for partial trisomy 16q24 and Jacobsen syndrome by a subtle familial translocation t(11;16)(q24.2;q24.1).** *Am J Med Genet A* 2005, **139(1)**:19-24.
42. Podraza J, Fleenor J, Grossfeld P: **An 11q terminal deletion and tetralogy of Fallot.** *Am J Med Genet A* 2007, **143A(10)**:1126-1128.
43. Courtens W, Wauters J, Wojciechowski M, Reyniers E, Scheers S, van Luijk R, Rooms L, Kooy F, Wuyts W: **A de novo subtelomeric monosomy 11q (11q24.2-qter) and trisomy 20q (20q13.3-qter) in a girl with findings compatible with Jacobsen syndrome: case report and review.** *Clin Dysmorphol* 2007, **16(4)**:231-239. Review
44. Hart A, Melet F, Grossfeld P, Chien K, Jones C, Tunnacliffe A, Favier R, Bernstein A: **Fli-1 is required for murine vascular and megakaryocytic development and is hemizygously deleted in patients with thrombocytopenia.** *Immunity* 2000, **13(2)**:167-177.
45. Raslova H, Favier R, Albagli O, Vainchenker W: **Fli1 haploinsufficiency underlies Paris-Trousseau thrombocytopenia.** *Med Sci (Paris)* 2004, **20(11)**:962-964.
46. Krasner A, Wallace L, Thiagalangam A, Jones C, Lengauer C, Minahan L, Ma Y, Kalikin L, Feinberg AP, Jabs EW, Tunnacliffe A, Baylin SB, Ball DW, Nelkin BD: **Cloning and chromosomal localization of the human BAX2 homeobox protein gene.** *Gene* 2000, **250(1-2)**:171-180.
47. Yamamoto S, Oka S, Inoue M, Shimuta M, Manabe T, Takahashi H, Miyamoto M, Asano M, Sakagami J, Sudo K, Iwakura Y, Ono K, Kawasaki T: **Mice deficient in nervous system-specific carbohydrate epitope HNK-1 exhibit impaired synaptic plasticity and spatial learning.** *J Biol Chem* 2002, **277**:27227-27231.
48. Hughes DC, Legan PK, Steel KP, Richardson GP: **Mapping of the alpha-tector in gene (TECTA) to mouse chromosome 9 and human chromosome 11: a candidate for human autosomal dominant nonsyndromic deafness.** *Genomics* 1998, **48**:46-51.
49. Afifi HH, Zaki MS, El-Gerzawy AM, Kayed HF: **Distal 11q monosomy syndrome: a report of two Egyptian sibs with normal parental karyotypes confirmed by molecular cytogenetics.** *Genet Couns* 2008, **19(1)**:47-58.
50. Chen CP, Chern SR, Chang TY, Tzen CY, Lee CC, Chen WL, Chen LF, Wang W: **Prenatal diagnosis of the distal 11q deletion and review of the literature.** *Prenat Diagn* 2004, **24(2)**:130-136.
51. Valduga M, Cannard VL, Philippe C, Romana S, Miton A, Droulle P, Foliguet B, Lecompte T, Jonveaux P: **Prenatal diagnosis of mosaicism for 11q terminal deletion.** *Eur J Med Genet* 2007, **50(6)**:475-481.
52. Boehm D, Laccione F, Burfeind P, Herold S, Schubert C, Zoll B, Männer J, Pauer HU, Bartels I: **Prenatal diagnosis of a large de novo terminal deletion of chromosome 11q.** *Prenat Diagn* 2006, **26(3)**:286-290.
53. Blaine Easley R, Sanders D, McElrath-Schwartz J, Martin J, Mark Redmond J: **Anesthetic implications of Jacobsen syndrome.** *Pediatr Anesthesia* 2006, **16**:66-71.