

ARTÍCULO ORIGINAL

El síndrome de Jacobsen, trastorno por deleción terminal 11q, es una inmunodeficiencia primaria sindrómica

Virgil A. S. H. Dalm^{1,2} • Gertjan J. A. Driessen^{2,3} • Barbara H. Barendregt² • Petrus M. van Hagen^{1,2} • Mirjam van der Burg²

Recibido: 7 de septiembre de 2015 / Aceptado: 4 de noviembre de 2015 / Publicado en línea: 14 de noviembre de 2015

© The Author(s) 2015. Este artículo se publica con acceso abierto en Springerlink.com

Resumen

Antecedentes El síndrome de Jacobsen (SJ) es un raro síndrome de genes contiguos causado por una deleción parcial del brazo largo del cromosoma 11. Entre las manifestaciones clínicas se incluyen retraso del crecimiento físico y mental, dismorfia facial, trombocitopenia, alteración de la función plaquetaria y pancitopenia. En casos clínicos se han descrito infecciones recidivantes y una alteración de la función inmunitaria celular, compatibles con una inmunodeficiencia. Sin embargo, el síndrome de Jacobsen no se ha reconocido como una inmunodeficiencia primaria sindrómica establecida.

Objetivo Evaluar la presencia de inmunodeficiencia en una serie de seis pacientes con SJ.

Métodos Se evaluó la presencia de infecciones recidivantes en la historia clínica de seis pacientes con SJ. Se determinaron los niveles de IgG, IgA, IgM y anticuerpos específicos anti-*S. pneumoniae*. Se determinó la respuesta a la inmunización con vacuna de polisacáridos (Pneumovax) y se realizaron análisis de subtipos de linfocitos B y T mediante citometría de flujo.

Resultados Cinco de los seis pacientes padecían infecciones recidivantes. Estos pacientes tenían niveles bajos de IgG y una alteración de la respuesta a la vacuna de polisacáridos anti-*S. pneumoniae*. Además, también observamos un descenso significativo de la cifra absoluta de células B memoria, indicativo de una alteración de la función del centro germinal. En algunos pacientes se detectaron cifras bajas de linfocitos T y células NK.

Conclusiones La mayoría de pacientes con SJ sufre una inmunodeficiencia combinada en presencia de infecciones recidivantes. Por tanto, consideramos que el SJ es una inmunodeficiencia primaria sindrómica. La detección precoz de la inmunodeficiencia podría reducir la frecuencia y la gravedad de las infecciones. Por consiguiente, se debería realizar una evaluación inmunitaria a todos los pacientes con SJ. En futuros estudios en una cohorte de pacientes más extensa se definirá con mayor precisión la fisiopatología de la inmunodeficiencia en el SJ.

Palabras clave Inmunodeficiencia • síndrome de Jacobsen • trastorno por deleción terminal 11q • humoral • infecciones

Material suplementario electrónico La versión en línea de este artículo (doi:10.1007/s10875-015-0211-z) contiene material suplementario, disponible para usuarios autorizados.

✉ Virgil A. S. H. Dalm
v.dalm@erasmusmc.nl

¹ Department of Internal Medicine, Erasmus MC, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, Países Bajos

² Department of Immunology, Erasmus MC, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, Países Bajos

³ Department of Pediatric Infectious disease and Immunology, Erasmus MC, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, Países Bajos

Introducción

El síndrome de Jacobsen (SJ) es un síndrome de genes contiguos causado por una delección parcial del brazo largo del cromosoma 11, descrito inicialmente por la doctora danesa Petra Jacobsen en 1973 [1]. Es un trastorno raro, con una presencia estimada de alrededor de 1/100.000 nacimientos y una relación mujeres:hombres de 2:1 [2-4]. El SJ está causado por delecciones parciales del brazo largo del cromosoma 11, del(11)(q23) [1]. El tamaño de la delección varía entre 5 y 20 Mb. Los puntos de ruptura aparecen habitualmente en o son distales a la subbanda 11q23.3 y la delección suele extenderse hasta el telómero. También se ha descrito un SJ parcial con una delección de 5 Mb [2, 5].

Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen retraso del crecimiento físico pre- y posnatal, retraso psicomotor, cambios de comportamiento, dismorfia facial característica y trombocitopenia/disfunción plaquetaria (trombocitopenia de Paris-Trousseau con dismegacariopoyesis) o pancitopenia. Un subgrupo de pacientes tiene malformaciones de corazón, riñón, tubo digestivo, genitales, sistema nervioso central o esqueleto. También pueden existir problemas oculares, auditivos y endocrinos [2, 3, 6, 7].

Aunque el SJ no se ha identificado como una inmunodeficiencia primaria sindrómica (IDPS) hasta ahora, en un estudio prospectivo en pacientes con SJ se describieron episodios recidivantes de otitis media o sinusitis en 42 de 78 sujetos (54 %). En ese momento, se evaluaron los niveles séricos de IgA en 13 sujetos que resultaron normales o de normales a bajos para la edad. En este estudio no se evaluaron otras inmunodeficiencias [2]. En años previos, en diversos casos clínicos se ha descrito la presencia de una inmunodeficiencia en pacientes con SJ. En la Tabla 1 se resumen los hallazgos más importantes de estos casos [8-12]. Las manifestaciones clínicas y analíticas de los pacientes 2, 3 y 4 de la Tabla 1 consisten en una reducción de todos los subtipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y una alteración de la respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos. Estas manifestaciones son compatibles con la inmunodeficiencia común variable (IDCV) con deficiencia primaria de anticuerpos. Las características diagnósticas actuales de la IDCV, según la *European Society for Immunodeficiencies* (ESID), el *Pan-American Group for Immune Deficiency* (PAGID) (1999), la ESID (2014) y nuevos criterios diagnósticos propuestos por Ameratunga *et al.* [13] para la IDCV, incluyen una reducción de los niveles séricos de IgG, junto con niveles bajos de IgA con o sin niveles bajos de IgM, una respuesta escasa o ausente a las vacunas o una cifra baja de células B memoria con cambios y ausencia de otros tipos de inmunodeficiencia definidos [14]. Además de infecciones recidivantes sinopulmonares y del tubo digestivo, la IDCV también se puede asociar al desarrollo de fenómenos autoinmunitarios y neoplasias malignas (hematológicas) [15]. Las manifestaciones clínicas y otros resultados de los pacientes 1, 5 y 6 de la Tabla 1 apuntan hacia una inmunodeficiencia combinada, en la que parece observarse una alteración de la función de los linfocitos T, B y células NK.

En resumen, estos casos sugieren que una inmunodeficiencia (primaria) es una manifestación clínica de pacientes con SJ.

En el presente estudio, evaluamos una serie de seis pacientes seleccionados aleatoriamente de una red holandesa de pacientes con un diagnóstico de SJ confirmado genéticamente para evaluar una posible inmunodeficiencia. Se estudiaron las historias clínicas para determinar si estos pacientes padecían infecciones recidivantes. Además, se realizaron análisis inmunitarios. Nos interesó especialmente ver si la inmunodeficiencia es una manifestación común del SJ, como se había sugerido en casos clínicos publicados previamente. De hallarse que la inmunodeficiencia es una manifestación común en el SJ, entonces esta evaluación se debería realizar en todos los pacientes con SJ.

Material y métodos

Pacientes

Este estudio se realizó en colaboración con la *European Chromosome 11 Network* (<http://11q.chromosome11.eu>). Miembros de esta red informaron del presente estudio a los pacientes con síndrome de Jacobsen. Se contactó con los 12 miembros holandeses conocidos con una deleción demostrada del brazo largo del cromosoma 11, de los que seis se incluyeron en este estudio después de obtener su consentimiento informado o el de sus padres. Para este estudio se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (MEC-2013-026, Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos) y el estudio se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki. En la Tabla 2 se muestran los datos demográficos y genéticos de los pacientes con SJ incluidos.

Historia clínica

Se invitó a los pacientes a acudir a consultas externas de inmunología clínica en el Departamento de Medicina Interna, solos o con sus padres (uno o los dos). Se evaluó la historia clínica con el fin de conocer la frecuencia, el lugar y la gravedad de las infecciones en el pasado. También se anotó la necesidad de tratamiento antibiótico y de hospitalización por infección grave.

Análisis de sangre

En muestras de sangre se analizaron los niveles séricos de IgG y de subclases de IgG, IgA e IgM. Se determinaron las cifras totales de linfocitos B, subtipos de linfocitos B, linfocitos T y células citolíticas naturales (NK) por citometría de flujo, de la forma descrita previamente [16]. Se analizaron los títulos de anticuerpos específicos anti-*S. pneumoniae* con un ensayo de Luminex. El protocolo utilizado en nuestro laboratorio se adaptó a partir del protocolo publicado previamente por Borgers y colaboradores [17].

Respuesta a la vacunación

Como parte del examen clínico sobre infecciones recidivantes, se inmunizó a los pacientes con vacuna de polisacáridos anti-*S. pneumoniae* (Pneumovax). Todos los pacientes excepto uno (paciente 2) con títulos protectores antes de la vacunación, es decir, 0,35 µg/ml en la menos 7 de los 13 serotipos medidos (tipo 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) recibieron la vacuna Pneumovax y, de 4 a 6 semanas después de la inmunización, se determinaron los títulos de anticuerpos específicos anti-*S. pneumoniae* y se compararon con los títulos previos a la vacuna. Con el ensayo de Luminex, se determinó que era adecuado un aumento de los títulos de al menos 4 veces, que alcanzaron al menos 1,00 µg/ml en como mínimo 7 de los 13 serotipos determinados de 4 a 6 semanas después de la vacunación [18, 19].

Tabla 1 Inmunodeficiencias descritas en pacientes con síndrome de Jacobsen

	Paciente 1 ♀ 12 años [8]	Paciente 2 ♂ 12 años [9]	Paciente 3 ♂ 4 años [10]	Paciente 4 ♂ 5 años [10]	Paciente 5 ♂ 34 años [11]	Paciente 6 ♀ 45 años [12]
Manifestaciones clínicas	Infecciones recidivantes de vías respiratorias	Diarrea crónica, infecciones recidivantes de vías respiratorias	Infecciones recidivantes de vías respiratorias, otitis media, sinusitis	Mediastinitis por <i>Enterobacter Cloacae</i> , traqueítis por <i>Klebsiella</i> , bacteriemia del SNC	Mayor incidencia de infecciones virales y bacterianas	Neumonía neumocócica recidivante, condilomas genitales y cutáneos
IgG	5,4 g/l (normal)	2,26 g/l (bajo)	2,81 g/l (bajo)	1,61 g/l (bajo)	No realizado	3,4 g/l (bajo)
IgA	0,28 g/l (bajo)	0,31 g/l (bajo)	0,17 g/l (bajo)	0,19 g/l (bajo)	No realizado	0,66 g/l (normal)
IgM	0,15 g/l (normal)	0,06 g/l (bajo)	0,15 g/l (bajo)	0,25 g/l (bajo)	0,35 g/l (bajo)	0,40 g/l (bajo)
Títulos de anticuerpos específicos anti- <i>S. pneumoniae</i>	No realizado	Bajos	Bajos	Ausentes	No realizado	Bajos
Títulos de anticuerpos específicos anti- <i>H. influenzae</i>	No realizado	Bajos	Presentes	No realizado	No realizado	No realizado
Respuesta de anticuerpos a la vacuna de polisacáridos anti- <i>S. pneumoniae</i>	No realizado	Disminuida	Disminuida	Vacunado, respuesta no determinada	No realizado	Disminuida
Respuesta de anticuerpos a la vacuna de polisacáridos conjugados con proteínas anti- <i>H. influenzae</i>	No realizado	Disminuida	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado
Otros resultados analíticos	Linfocitopenia, trombocitopenia		Cifras totales normales de linfocitos T y B	Linfocitopenia	Trombocitopenia, disminución de linfocitos T CD4+, respuesta alterada de linfocitos a mitógenos	Trombocitopenia, linfocitopenia (descenso de linfocitos B, T CD4+, células B memoria con cambios y células B de zona marginal)

En esta tabla se resumen los resultados analíticos clínicos e inmunitarios en seis pacientes con síndrome de Jacobsen descritos en la literatura [8-12]. Los resultados en negrita representan resultados anómalos en comparación con controles sanos. Se describe entre paréntesis la interpretación de los valores medidos en comparación con controles sanos. *IgG* inmunoglobulina G, *IgA* inmunoglobulina A, *IgM* inmunoglobulina M

Tabla 2 Edad, sexo y defectos genéticos de los seis pacientes con síndromes de Jacobsen

Número de paciente	Edad (años)	Sexo	Anomalías genéticas	Hallazgos clínicos
1	24	M	11q- (45, x, ish der) (11) t (y;11) (p11.2;q24.1) (wcpyt)	Otitis, sinusitis, infecciones de vías respiratorias altas y bajas recidivantes
2	35	F	Delección 11q (q23.3-qter)	Sin infecciones recidivantes
3	14	F	Delección 11q (q.24.1-qter)	Otitis, infecciones de vías respiratorias altas y bajas recidivantes
4	14	M	Delección 11q 14.2-11q 22.2	Infecciones de vías respiratorias altas y bajas recidivantes
5	6	F	Delección 11q (q23.3-qter)	Otitis, sinusitis, infecciones de vías respiratorias altas y bajas recidivantes
6	10	F	Delección 11q (q23.3-qter)	Otitis, sinusitis, infecciones de vías respiratorias altas y bajas recidivantes

En esta tabla se muestran la edad, el sexo (F = femenino, M = masculino) y anomalías genéticas confirmadas de los seis pacientes holandeses con síndrome de Jacobsen estudiados

Resultados

Evaluación clínica

En el presente estudio evaluamos una inmunodeficiencia en seis pacientes con un diagnóstico genéticamente confirmado de SJ (ver Tabla 2). Cinco de los seis pacientes (todos excepto el número 2 de la Tabla 2) sufrían infecciones recidivantes de vías respiratorias altas y bajas desde que eran pequeños (otitis, sinusitis y neumonía) que precisaron tratamientos antibióticos o ingresos hospitalarios repetidos. Aunque solo se disponía de algunos datos de los últimos años, se habían realizado cultivos de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, entre otros, en diversos episodios infecciosos de estos pacientes. Ningún paciente había sufrido infecciones recidivantes de piel, tubo digestivo o vías urinarias. Sin embargo, el paciente 1 había tenido verrugas extensas y múltiples en manos y pies desde hacía aproximadamente 3 años, para las que había recibido tratamiento local, sin ningún efecto aparente. No se disponía de TC de cinco de los seis pacientes incluidos, por lo que no pudimos evaluar si alguno sufría bronquiectasias u otro daño pulmonar. En la TC de un paciente no se observaron anomalías estructurales en los pulmones. Dos pacientes ya tomaban tratamiento suplementario con inmunoglobulinas en el momento del análisis. El paciente 1 empezó el tratamiento suplementario con inmunoglobulinas intravenosas una vez cada 4 semanas en 2011 a los 23 años de edad. La paciente 6 empezó el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas subcutáneas en 2010 a los 6 años de edad. La frecuencia de infecciones disminuyó después del tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. No se detectaron signos de enfermedad autoinmunitaria ni linfoproliferación en ninguno de estos pacientes. No había antecedentes de neoplasias malignas.

Evaluación inicial del sistema inmunitario

En la Tabla 3 se resumen los resultados sobre las cifras totales de linfocitos B, T y células NK y los niveles de IgG, IgA e IgM. En resumen, cinco de los seis pacientes mostraron niveles bajos de IgG. Se detectaron niveles bajos de IgA en dos pacientes y de IgM, en cinco. La cifra total de linfocitos B fue baja en cuatro de los seis pacientes. Se detectaron cifras bajas de linfocitos T y células NK en dos y cuatro pacientes, respectivamente. En la Tabla 1 suplementaria se resumen los valores normales ajustados a la edad de IgG, IgA e IgM y las cifras totales de células.

Títulos de anticuerpos específicos

Cinco de los seis pacientes (pacientes 1, 3, 4, 5 y 6) mostraron respuestas inadecuadas a Pneumovax. Los cinco pacientes también tenían niveles bajos de IgG total (Tabla 3).

Análisis de subtipos de linfocitos B

Por citometría de flujo investigamos con mayor detalle subtipos de linfocitos B (Tabla 4). Determinamos las cifras absolutas de células B transicionales (definidas aquí como CD38^{high}/CD24^{high}); células B maduras indiferenciadas (CD38^{dim}/CD24^{dim}/IgD⁺/CD27⁻); células B efectoras naturales/zona marginal (CD38^{dim}/IgD⁺/CD27⁺) y células B memoria (CD38^{dim}/IgD⁻/CD27⁺) [20]. Como se muestra en la Tabla 3, la cifra total de linfocitos B fue baja en cuatro de los seis pacientes estudiados. Con mayor detalle, observamos un descenso de la cifra de células B memoria en cinco de los seis pacientes con SJ. Además, se observó un descenso de células B de zona marginal en cuatro pacientes. Las cifras totales de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ también estaban disminuidas en uno y dos pacientes, respectivamente. Se detectaron valores inferiores a los normales de células NK en cuatro pacientes. Es importante señalar que las células B memoria CD38^{dim}/CD27⁺/IgD⁻ en pacientes con SJ eran sumamente bajas en comparación con controles sanos (Fig. 1, $p < 0,05$).

Tabla 3 Análisis inmunitario de seis pacientes con síndrome de Jacobsen

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
IgG (g/l)	5,87	7,5	5,2	3,1	3,2	3,5
IgA (g/l)	0,45	1,89	0,65	0,30	0,88	0,61
IgM (g/l)	< 0,30	< 0,30	0,97	< 0,30	0,17	< 0,30
Cifra total de linfocitos B (x 10 ⁹ /l)	0,10	0,05	0,22	0,16	0,09	0,07
Cifra total de linfocitos T (x 10 ⁹ /l)	0,82	0,64	1,38	1,18	0,77	0,48
Cifra total de células NK (x 10 ⁹ /l)	0,04	0,08	0,23	0,18	0,04	0,04
Títulos de anticuerpos específicos anti- <i>S. pneumoniae</i>	Bajos	<i>Normales</i>	Bajos	Bajos	Bajos	Bajos
Respuesta de anticuerpos a la vacuna de polisacáridos anti- <i>S. pneumoniae</i>	Disminuida	<i>No realizado</i>	Disminuida	Disminuida	Disminuida	Disminuida

En esta tabla se muestran las cifras totales de linfocitos B, T y células NK (todos x 10⁹ células/l) y los niveles de IgG, IgA e IgM (todos en g/l) en 6 pacientes con síndrome de Jacobsen. Todos los valores se han comparado con valores normales para la edad y se representan en cursiva cuando eran normales para la edad y en negrita cuando eran bajos para la edad. En la Tabla 1 suplementaria se han resumido los valores normales relacionados con la edad de las cifras totales de células y de los niveles de inmunoglobulinas

Discusión

En el presente estudio se evaluó la presencia de una inmunodeficiencia en seis pacientes con SJ confirmado. Estos pacientes tenían niveles bajos de IgG y una alteración de la respuesta a la vacuna de polisacáridos anti-*S. pneumoniae*, que define una deficiencia específica de anticuerpos antipolisacáridos. También detectamos una reducción de la cifra de células B memoria. Estas características son compatibles con un fenotipo de IDCV, cuya presencia en pacientes con SJ también se había demostrado previamente en casos esporádicos (8-10, Tabla 1). Además, en nuestros estudios demostramos cifras bajas de linfocitos T y células NK en diversos pacientes con SJ. Aunque las manifestaciones clínicas no eran compatibles con una deficiencia de linfocitos T, recientemente se ha publicado que un paciente con SJ y deficiencia de linfocitos T presentaba infecciones virales recidivantes [11]. Recientemente se ha introducido en varios países el cribado de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) en recién nacidos

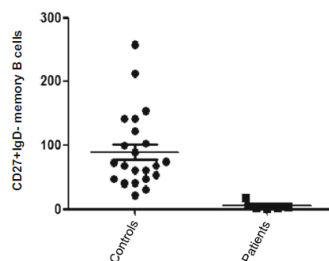
[21]. La IDCG se caracteriza por una cifra baja de linfocitos T indiferenciados y para detectar una linfocitopenia de linfocitos T se utiliza el ensayo de escisión del receptor del linfocito T (TREC, *T-cell receptor excision circle*) de cribado en recién nacidos [22]. Con este método, se identificaron pacientes con SJ poco después de nacer a partir de los resultados bajos anómalos del TREC en estos pacientes [21]. Estos y nuestros resultados de deficiencia de linfocitos T en dos de los seis pacientes con SJ sugieren que la deficiencia de linfocitos T podría ser también un hallazgo frecuente en el SJ. Por último, demostramos cifras bajas de células NK en cuatro de los seis pacientes. Solo un paciente (paciente 1) presentaba infecciones (verrugas extensas inducidas por virus del papiloma humano) que podrían deberse a una deficiencia de células NK. En un informe previo, se describieron condilomas genitales y cutáneos en un paciente que mostró linfocitopenia de células NK [12]. La presencia de anomalías de linfocitos B, T y células NK e infecciones virales y bacterianas recidivantes es compatible con un fenotipo de inmunodeficiencia combinada, presente en el SJ.

Tabla 4 Análisis de subtipos de linfocitos B y T en pacientes con síndrome de Jacobsen

	Paciente 1 Cifra total de células, (valores normales ajustados a la edad)	Paciente 2 Cifra total de células, (valores normales ajustados a la edad)	Paciente 3 Cifra total de células, (valores normales ajustados a la edad)	Paciente 4 Cifra total de células, (valores normales ajustados a la edad)	Paciente 5 Cifra total de células, (valores normales ajustados a la edad)	Paciente 6 Cifra total de células, (valores normales ajustados a la edad)
Subtipos de linfocitos B (células/μl)						
Células B transicionales (CD38 ^{high} /CD24 ^{high})	11 (3-50)	6 (3-50)	33 (4-108)	24 (4-108)	10 (11-77)	24 (11-77)
Células B maduras indiferenciadas (CD38 ^{dim} /CD24 ^{dim} /IgD ⁺ /CD27 ⁺)	69 (57-447)	33 (57-447)	96 (87-390)	114 (87-390)	69 (111-486)	39 (111-486)
Células B efectoras naturales/zona marginal (CD38 ^{dim} /IgD ⁺ /CD27 ⁺)	8 (9-88)	2 (9-88)	62 (7-90)	12 (7-90)	3 (15-88)	1 (15-88)
Células B memoria (CD38 ^{dim} /IgD ⁺ /CD27 ⁺)	2 (13-122)	2 (13-122)	17 (10-76)	4 (10-76)	5 (13-100)	1 (13-100)
Subtipos de linfocitos T ($\times 10^9$/l)						
Linfocitos T CD4 ⁺	0,2 (0,3-1,4)	0,5 (0,3-1,4)	0,9 (0,4-2,1)	0,7 (0,4-2,1)	0,4 (0,3-2,0)	0,3 (0,3-2,0)
Linfocitos T CD8 ⁺	0,6 (0,2-1,2)	0,1 (0,2-1,2)	0,4 (0,2-1,2)	0,4 (0,2-1,2)	0,3 (0,3-1,8)	0,2 (0,3-1,8)

Se presentan las cifras totales de varios subtipos de linfocitos T y B de los seis pacientes con SJ. Las cifras de células se presentan en células/ μ l. Los números en negrita indican valores que son inferiores a los valores de controles sanos relacionados con la edad. Entre paréntesis se muestran las cifras absolutas de células de controles sanos relacionados con la edad

Fig. 1 Cifras totales de células B memoria en pacientes con síndrome de Jacobsen en comparación con controles sanos. La figura muestra las cifras totales de células B memoria en pacientes con síndrome de Jacobsen ($n = 6$) en comparación con los de personas sanas ($n = 20$). Se observa una cifra significativamente menor ($p < 0,05$) de células B memoria en los pacientes con síndrome de Jacobsen



EN	ES
CD27+IgD- memory B cells	Células B memoria CD27 ⁺ /IgD ⁻
Controls	Controles
Patients	Pacientes

Otitis y sinusitis se encuentran entre las infecciones notificadas con mayor frecuencia. Previamente se pensaba que se debían a una anatomía facial anómala y a una posible disfunción crónica de las trompas de Eustaquio, que también se observa en otros síndromes genéticos, como la trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down) [23]. Sin embargo, en las últimas décadas se han demostrado anomalías en los compartimentos sanguíneos de linfocitos T y B, un descenso de los niveles de IgM, IgG₂ e IgG₄ y poca respuesta de las inmunoglobulinas a las vacunas en el síndrome de Down [24]. Por tanto, el síndrome de Down se ha identificado como una IDPS y, en los últimos años, se han identificado otras IDPS, como el síndrome de diGeorge [25, 26]. Estas IDPS son trastornos en los que se afectan no solo el sistema inmunitario, sino también otros órganos y, a diferencia de otras inmunodeficiencias primarias, los síntomas de presentación son otras características distintas de los defectos inmunitarios [27]. Proponemos que también se considere el SJ como una IDPS, en base a la predisposición a sufrir infecciones, además de los defectos de la inmunidad celular descritos.

Por tanto, se debe prestar una atención especial a la función inmunitaria celular y, de existir infecciones recidivantes, está justificado evaluar la función inmunitaria. Podría ser que más pacientes con SJ de los actualmente reconocidos pudieran necesitar tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. Una de las preguntas importantes pendientes es cuál es el defecto genético responsable de la inmunodeficiencia combinada en el SJ. En estudios previos, se propuso un papel importante del ETS-1, un miembro de la familia ETS de factores de transcripción, en las anomalías cardíacas de pacientes con síndrome de Jacobsen. En ratones, la delección del ETS-1 produce defectos del tabique ventricular membranoso, punta cardíaca bífida y ventrículo izquierdo sin formación de la punta [28]. Además, previamente se constató que el ETS-1, con una elevada expresión en células NK, linfocitos T y B en condiciones fisiológicas, interviene en el desarrollo de células NK, la diferenciación de linfocitos B y el desarrollo de linfocitos T [29-33]. En ratones con genes ETS-1 desactivados se han descrito diversas aberraciones en la diferenciación de linfocitos B, como una mayor diferenciación en células plasmáticas secretoras de IgM e IgG y títulos disminuidos de IgG_{2a} [34, 35]. En ratones que expresan solo una de las dos isoformas conocidas del ETS-1, se observó una celularidad esplénica disminuida que incluyó menos células memoria [36]. En ratones con genes ETS-1 desactivados también existen diversos defectos en la estirpe de linfocitos T, como diferenciación tímica aberrante, reducción de la cifra de linfocitos T periféricos, reducción de la producción de IL-2 y alteraciones en la producción de citocinas de Th1 y Th2 [34]. Por último, en ratones con deficiencia de ETS-1, se detectan cifras más bajas de células NK y de progenitoras de NK en la médula ósea [37, 38]. Es interesante señalar que, en nuestro estudio, además de las cifras bajas de células B memoria, se detectaron cifras bajas de células NK y linfocitos T totales en diversos pacientes. Esto podría explicarse por una delección del ETS-1. Por otro lado, el virus de la leucemia de Friend de integración-1 (FLI-1), que pertenece a la familia ETS de factores de transcripción, se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 y se expresa principalmente en células hematopoyéticas. La pérdida de activación del FLI-1 normal en ratones dio lugar a una cifra significativamente menor de células B foliculares esplénicas, una mayor cifra de células B transicionales y de zona marginal en comparación con ratones de control [39]. No se han realizado estudios para evaluar el papel del FLI-1 en funciones de la inmunidad celular en el ser humano. Se ha descrito una delección 11q en neoplasias malignas mieloides. Se demostró que esta delección se encontraba tanto como anomalía única como asociada a otros cambios, como t(8;21) [40]. Por tanto, se podría plantear la hipótesis de que las delecciones en el brazo largo del cromosoma 11 en el SJ coinciden con defectos en otros cromosomas que son responsables de los defectos de la inmunidad celular descritos. En investigaciones en curso, seguiremos caracterizando qué genes de la delección son responsables de los defectos de la inmunidad celular en pacientes con SJ. Se analizarán inmunodeficiencias en una cohorte más extensa (internacional) de pacientes con SJ con defectos genéticos conocidos. Definiremos la delección común más pequeña en pacientes con SJ con una inmunodeficiencia demostrada, para limitar los posibles genes involucrados en el desarrollo de los defectos de inmunidad celular en el SJ. El ETS-1 podría ser un gen candidato, pero el FLI-1 también podría participar y nuevos genes con una función actualmente desconocida podrían identificarse como posiblemente involucrados en la función inmunitaria celular. Se estudiará con mayor detalle el papel del FLI-

1 en el desarrollo y la función de la inmunidad celular. Por último, en el SJ se debería estudiar con mayor detalle la posible intervención de defectos genéticos que afectan otros cromosomas.

En conclusión, hemos descrito por primera vez una serie de pacientes con SJ con un cuadro clínico y unas anomalías inmunitarias compatibles con una inmunodeficiencia combinada. A partir de nuestros resultados y de casos individuales publicados previamente, proponemos que se considere el SJ como una IDPS y, como tal, debería añadirse a la clasificación de la IUIS (*International Union of Immunology Societies*) de inmunodeficiencias primarias [41]. Por tanto, se debería realizar un cribado inmunitario en todos los pacientes con un diagnóstico confirmado de SJ. La identificación precoz de una inmunodeficiencia conduce a una intervención terapéutica más temprana que se traduce en la prevención de infecciones recidivantes y del daño orgánico subsiguiente.

Acceso abierto Este es un artículo de Acceso Abierto distribuido bajo los términos de la *Creative Commons Attribution 4.0 International License* (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso ilimitado, la distribución y la reproducción por cualquier medio, siempre que se citen apropiadamente el autor o autores originales y la fuente, se facilite un enlace a la licencia de *Creative Commons* y se indique si se ha realizado cambios.

Bibliografía

1. 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(6):568–85.
2. 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.
3. 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 Hum Genet.* 1995;56(3):676–83.
4. Pivnick EK, Velagaleti GV, Wilroy RS, Smith ME, Rose SR, Tipton RE, *et al.* 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):772–8.
5. Bernaciak J, Szczaluba K, Derwinska K, Wisniowiecka-Kowalnik B, Bocian E, Sasiadek MM, *et al.* 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):2449–54.
6. Akshoomoff N, Mattson SN, Grossfeld PD. Evidence for autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome: identification of a candidate gene in distal 11q. *Genet Med.* 2015;17(2):143–8.
7. Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:9.
8. Sirvent N, Monpoux F, Pedeutour F, Fraye M, Philip P, Tichioni M, *et al.* Jacobsen's syndrome, thrombopenia and humoral immunodeficiency. *Syndrome de Jacobsen, thrombopenie et deficit immunitaire humoral.* *Arch Pediatr.* 1998;5(12):1338–40.
9. Fernandez-San Jose C, Martin-Nalda A, Vendrell Bayona T, Soler Palacin P. Hypogammaglobulinemia in a 12-year-old patient with Jacobsen syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(7):485–6.
10. Puglisi G, Netravali MA, MacGinnitie AJ, Bonagura VR. 11q terminal deletion disorder and common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(3):267–8.
11. von Bubnoff D, Kreiss-Nachtsheim M, Novak N, Engels E, Engels H, Behrend C, *et al.* 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 A.* 2004;126A(3):293–8.
12. Seppanen M, Koillinen H, Mustjoki S, Tomi M, Sullivan KE. Terminal deletion of 11q with significant late-onset combined immune deficiency. *J Clin Immunol.* 2014;34(1):114–8.
13. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2013;174(2):203–11.
14. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, *et al.* Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol.* 2014;5:415.
15. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):545–56. quiz 57.
16. Driessen GJ, Ijspeert H, Weemaes CM, Haraldsson A, Trip M, Warris A, *et al.* Antibody deficiency in patients with ataxia telangiectasia is caused by disturbed B- and T-cell homeostasis and reduced immune repertoire diversity. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1367–75.e9.
17. Borgers H, Moens L, Picard C, Jeurissen A, Raes M, Sauer K, *et al.* Laboratory diagnosis of specific antibody deficiency to pneumococcal capsular polysaccharide antigens by multiplexed bead assay. *Clin Immunol.* 2010;134(2):198–205.

18. Bossuyt X, Borgers H, Moens L, Verbinnen B, Meyts I. Age- and serotype-dependent antibody response to pneumococcal polysaccharides. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(4):1079–80. author reply 80–1.
19. Paris K, Sorensen RU. Assessment and clinical interpretation of polysaccharide antibody responses. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(5):462–4.
20. Driessen GJ, van Zelm MC, van Hagen PM, Hartwig NG, Trip M, Warris A, *et al.* B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2011;118(26):6814–23.
21. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B, *et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008–2011). *J Clin Immunol.* 2012;32(1):82–8.
22. Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Kurtycz DF, *et al.* Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):522–7.
23. Kusters MA, Manders NC, de Jong BA, van Hout RW, Rijkers GT, de Vries E. Functionality of the pneumococcal antibody response in Down syndrome subjects. *Vaccine.* 2013;31(52):6261–5.
24. Verstegen RH, Driessen GJ, Bartol SJ, van Noesel CJ, Boon L, van der Burg M, *et al.* Defective B-cell memory in patients with Down syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1346–53.e9.
25. Ming JE, Graham Jr JR. Genetic syndromes with evidence of immune deficiency. In: Sullivan KE, Stiehm ER, editors. *Stiehm's immune deficiencies.* London: Academic; 2014. p. 281–324.
26. Ming JE, Stiehm ER. Genetic syndromic immunodeficiencies with antibody defects. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2008;28(4):715–36. vii.
27. Kersseboom R, Brooks A, Weemaes C. Educational paper: syndromic forms of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr.* 2011;170(3):295–308.
28. Ye M, Coldren C, Liang X, Mattina T, Goldmuntz E, Benson DW, *et al.* Deletion of ETS-1, a gene in the Jacobsen syndrome critical region, causes ventricular septal defects and abnormal ventricular morphology in mice. *Hum Mol Genet.* 2010;19(4):648–56.
29. Barton K, Muthusamy N, Fischer C, Ting CN, Walunas TL, Lanier LL, *et al.* The Ets-1 transcription factor is required for the development of natural killer cells in mice. *Immunity.* 1998;9(4):555–63.
30. Bories JC, Willerford DM, Grevin D, Davidson L, Camus A, Martin P, *et al.* Increased T-cell apoptosis and terminal B-cell differentiation induced by inactivation of the Ets-1 proto-oncogene. *Nature.* 1995;377(6550):635–8.
31. Eyquem S, Chemin K, Fasseu M, Bories JC. The Ets-1 transcription factor is required for complete pre-T cell receptor function and allelic exclusion at the Tcell receptor beta locus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(44):15712–7.
32. Muthusamy N, Barton K, Leiden JM. Defective activation and survival of T cells lacking the Ets-1 transcription factor. *Nature.* 1995;377(6550):639–42.
33. Wang D, John SA, Clements JL, Percy DH, Barton KP, Garrett-Sinha LA. Ets-1 deficiency leads to altered B cell differentiation, hyperresponsiveness to TLR9 and autoimmune disease. *Int Immunol.* 2005;17(9):1179–91.
34. Garrett-Sinha LA. Review of Ets1 structure, function, and roles in immunity. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(18):3375–90.
35. Nguyen HV, Mouly E, Chemin K, Luinaud R, Despres R, Fermand JP, *et al.* The Ets-1 transcription factor is required for Stat1- mediated T-bet expression and IgG2a class switching in mouse B cells. *Blood.* 2012;119(18):4174–81.
36. Higuchi T, Bartel FO, Masuya M, Deguchi T, Henderson KW, Li R, *et al.* Thymomegaly, microsplenial, and defective homeostatic proliferation of peripheral lymphocytes in p51-Ets1 isoform-specific null mice. *Mol Cell Biol.* 2007;27(9):3353–66.
37. Ramirez K, Chandler KJ, Spaulding C, Zandi S, Sigvardsson M, Graves BJ, *et al.* Gene deregulation and chronic activation in natural killer cells deficient in the transcription factor ETS1. *Immunity.* 2012;36(6):921–32.
38. Walunas TL, Wang B, Wang CR, Leiden JM. Cutting edge: the Ets1 transcription factor is required for the development of NK T cells in mice. *J Immunol.* 2000;164(6):2857–60.
39. Zhang XK, Moussa O, LaRue A, Bradshaw S, Molano I, Spyropoulos DD, *et al.* The transcription factor Fli-1 modulates marginal zone and follicular B cell development in mice. *J Immunol.* 2008;181(3):1644–54.
40. Ma SK, Wan TS, Au WY, Fung LF, So CK, Chan LC. Chromosome 11q deletion in myeloid malignancies. *Leukemia.* 2002;16(5):953–5.
41. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, *et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immuno-deficiency. *Front Immunol.* 2014;5:162.