
Anomalías endocrinas en pacientes con Síndrome de Jacobsen (11q-)

Marjan Haghi¹, Asheesh Dewan¹, Kenneth Lee Jones¹, Richard Reitz², Christopher Jones³, and Paul Grossfeld^{1*}

¹ Universidad de California San Diego, La Jolla, California.

² Quest Diagnostics Division of Nichols Institute, San Juan Capistrano, California.

³ St. Bartholomew's and Royal London Medical and Dental School, Londres, Gran Bretaña.

* Correspondencia:

Paul Grossfeld,

Division of Pediatric Cardiology,

School of Medicine

University of California San Diego

3020 Children's Way,

San Diego, CA 92123.

E-mail: PDGMD@aol.com

Recibido el 30 de octubre de 2003; aceptado el 8 de abril de 2004.

DOI 10.1002/ajmg.a.30248

Publicado on-line el 11 de junio de 2004 en Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com)

El Síndrome de Jacobsen (SJ), una enfermedad rara con múltiples manifestaciones dismórficas, está causado por la delección terminal del cromosoma 11q. Se ha observado baja estatura en los pacientes con este síndrome, aunque en muy pocos de ellos se han realizado pruebas endocrinas. Los niveles séricos del Factor 1 de Crecimiento similar a la insulina (IGF-1) son un indicador indirecto de la actividad de la hormona del crecimiento y habitualmente se utiliza como medio de diagnóstico inicial en los reconocimientos del eje hormonal del crecimiento de cada individuo. Hemos estudiado nueve niños con Síndrome de Jacobsen, ocho de los cuales tenían estatura baja. Cuatro de estos ocho niños (50%) tenían valores bajos de IGF-1, en tres de ellos por debajo de su edad y el otro por debajo del estadio Tanner. Cuatro de seis varones (67%) tenían criptorquidismo, un signo potencial de hipogonadismo. Deducimos que los valores bajos de IGF-1 son comunes en pacientes con SJ y estatura baja, y que la determinación de la hormona del crecimiento y la función hipotalámica-pituitaria deberían ser evaluados en esta población.

PALABRAS CLAVE: Anomalía por delección terminal 11q; Síndrome de Jacobsen; estatura baja; IGF-1; criptorquidismo.

INTRODUCCION

La anomalía por delección 11q (síndrome de Jacobsen, SJ) fue descrita por primera vez por la Dra. Petrea Jacobsen en 1973. Está provocado por la delección terminal del brazo largo (q) del cromosoma 11 [Jacobsen et al., 1973]. Desde este primer informe, se han descrito aproximadamente 100 casos en la literatura en inglés [remitirse a Penny et al., 1995; Pivnick et al., 1996; Grossfeld et al., 2004]. El primer análisis molecular del punto de ruptura para la delección de un paciente con Síndrome de Jacobsen mostró que la ruptura se encontraba en el sitio frágil FRA11B [Jones et al., 1995, 1994], en el que se producía un aumento de CCGs repetidos, que hacía a esta región susceptible de ruptura cromosómica. Los estudios posteriores han demostrado que existe un agrupamiento de puntos de ruptura para la delección de tamaños variables, de hasta al menos ocho secuencias CCG repetidas, localizadas dentro de 11q [Michaelis et al., 1998; Tunnacliffe et al., 1999; Jones et al., 2000].

Las manifestaciones clínicas del Síndrome de Jacobsen incluyen habitualmente malformaciones cardíacas congénitas, trombocitopenia Paris-Trousseau –un defecto madurativo de las plaquetas que se caracteriza por una importante trombocitopenia neonatal y disfunción plaquetaria persistente [Favier et al., 1993; Grossfeld et al., 2004]–, retraso en el desarrollo y diversas anomalías craneofaciales. Éstas incluyen trigonocefalia, hipertelorismo, hendidura palatina y micrognatia [Penny et al., 1995; Pivnick et al., 1996; Grossfeld et al., 2004]. Existe algún informe relativo al criptorquidismo y otras anomalías genitourinarias, y hay muchos informes relativos a estatura baja. Existe una referencia de hipoplasia suprarrenal unilateral [Sirota et al., 1984] y otra de déficit parcial de hormona del crecimiento e hipotiroidismo central [Pivnick et al., 1996]. Existe un informe de un paciente con un cromosoma 11 en anillo e hipotiroidismo [Valente et al., 1977]. Cabe señalar que no se ha realizado ningún estudio preventivo sobre la función de la hormona del crecimiento en dichos pacientes.

La hormona del crecimiento es un potente agente anabólico que segrega la glándula pituitaria mediante pulsos durante los periodos diurnos [Reiter and Rosenfeld, 1998]. Estimula la síntesis, en el hígado y otros órganos periféricos, del Factor de Crecimiento Insulínico tipo-1 (IGF-1), responsable del crecimiento de los diferentes tejidos, incluida la corteza ósea.

Mientras que la determinación rutinaria de la hormona del crecimiento es difícil y requiere del uso de agentes farmacéuticos agresivos, la determinación de los niveles de IGF-1 en sangre se mide de forma fácil y fiable. La determinación de IGF-1 sirve, por tanto, como una excelente evidencia inicial de una posible deficiencia de la hormona del crecimiento.

En este estudio hemos medido los niveles de IGF-1 en nueve pacientes con Síndrome de Jacobsen, incluyendo ocho con estatura baja, como una referencia indirecta del efecto de la hormona del crecimiento. Cuatro de los ocho pacientes con estatura baja (50%) tenían niveles bajos de IGF-1. Cuatro varones, de un total de seis, tenían criptorquidismo. En los pacientes con Síndrome de Jacobsen y estatura baja es preciso valorar su eje de hormona del crecimiento.

También se recomienda una completa valoración endocrina, que incluya un examen de la función hipotalámica-pituitaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Individuos. Se reclutaron nueve individuos entre los participantes en una Conferencia Internacional para pacientes con Síndrome de Jacobsen en San Diego, California, en agosto de 1998. Los pacientes habían sido diagnosticados previamente por análisis de cariotipo. Se realizaron estudios sobre seis niños y tres niñas. Sus edades comprendían desde los tres años y dos meses, hasta los 18 años. Tres de ellos tenían malformaciones cardíacas congénitas incluyendo defectos del atrio septal y defectos septales ventriculares. Ninguno sufría lesiones cardíacas cianóticas. Cuatro de los chicos tenían criptorquidismo. Solamente se presentan en este estudio niños con delección terminal (Síndrome de Jacobsen). Se concedió consentimiento escrito por parte de todos los individuos o familias que participaron, de acuerdo con el protocolo de la Junta de Revisiones Internas de una institución reconocida oficialmente. Se contó con el apoyo de los médicos privados de los pacientes.

Datos antropométricos. Las mediciones de talla y peso fueron realizados por los médicos privados de cada paciente.

Pruebas de IGF-1. Se obtuvieron muestras de suero de todos los pacientes y se congelaron hasta el momento de realizar los test. Los niveles de IGF-1 fueron analizados por los laboratorios Quest Diagnostics (San Juan Capistrano, California).

RESULTADOS

La tabla I resume nuestros hallazgos.

Ocho niños tenían estatura baja con una talla inferior al percentil 5. Se aprecia una desviación estándar de más de 2 puntos por debajo del promedio de su edad, y en cuatro casos la desviación estándar era mayor de 3 por debajo del promedio de edad. Un paciente tuvo retraso intrauterino del crecimiento. Cuatro niños tenían una desviación estándar en el peso de más de 2 puntos por debajo de la media para su edad. Cuatro niños (2 varones y 2 hembras) de nueve (44%), y cuatro niños de ocho con estatura baja (50%), tenían valores bajos de IGF-1. Eran inferiores a los niveles normales para su edad. De ellos, uno tenía una desviación estándar en el peso superior a 3 puntos por debajo de su edad. Uno era bajo según los estadios de Tanner. Cuatro de los varones (67%) tenían criptorquidismo. Ninguno de los niños con valores bajos de IGF-1 había sufrido retraso intrauterino del crecimiento. En el caso de seis de los nueve pacientes se habían realizado anteriormente pruebas de resonancia magnética cerebral; en tres de ellos los resultados fueron normales (pacientes n° 2, 5 y 6), dos pacientes tenían retraso en la mielinización (pacientes n° 7 y 8), y un paciente tenía dilatación de los ventrículos tercero y cuarto (paciente n° 9).

TABLA I. Edad en años, Sexo, Talla en centímetros, Desviación estándar de la talla, Peso en kilogramos, Desviación estándar del peso, Peso al nacer, Criptorquidismo, y valores de IGF de cada paciente.

Paciente N°	Edad (años)	Sexo	Talla (cms.)	Desviación estándar de la talla	Peso (kgrs.)	Desviación estándar del peso	Bebé pequeño para la edad gestacional (+/-)	Criptorquidismo (+/-)	IGF-1 (ng/ml.)
1	8 1/3	F	101	-5,42	6,45	(Fuera de rango)	-		73
2	4 1/6	M	95	-2,01	14,54	-1,21	-	+	34
3	3 1/6	M	70,5	-7,89	8,44	-6,01	+	+	44
4	12	F	111,8	-5,16	21,14	-4,51	-		124
5	6	M	85	-5,94	12,73	-4,67	-	+	94
6	10 1/3	M	134	-0,96	31,82	-0,27	-	-	127
7	8 7/12	F	118	-2,24	23,8	-0,90	-		71
8	7 11/12	M	115	-2,25	20,45	-1,68	-	+	67
9	18	M	162,5	-1,85	No disponible	No disponible	No disponible	-	371

Los valores bajos de IGF-1 están señalados en negrita.

DISCUSIÓN

Hemos estudiado nueve individuos con la anomalía por delección 11q. Ocho de los nueve niños (84%) tenían estatura baja. Cuatro de los ocho con estatura baja (50%) tenían niveles bajos de Factor-1 de Crecimiento tipo insulina, para su edad o según los estadios de Tanner. Los valores IGF-1 se pueden ver influenciados por múltiples factores, entre ellos el tipo de alimentación. Los valores normales de IGF-1, por sí solos, no pueden confirmar una deficiencia de la hormona del crecimiento. Estas valoraciones pueden ser usadas, por lo tanto, como un indicio. En cualquier caso, la proporción relativamente grande de individuos con valores bajos de IGF-1 indican la necesidad de realizar investigaciones más amplias de su eje hormonal de crecimiento. De este modo, los pacientes necesitarán un seguimiento por parte de sus médicos de atención primaria y realizarán pruebas para la determinación de la hormona del crecimiento. Los estudios mediante resonancia magnética cerebral realizados en seis de los nueve pacientes demuestran, asimismo, una estructura normal en la mitad de ellos, o hallazgos no específicos. No se detectaron anomalías hipotalámicas o pituitarias.

Dos tercios de los varones tenían criptorquidismo. Encontramos una mayor incidencia de la que se apunta por parte de otros investigadores. A veces, el criptorquidismo puede ser un indicador de hipogonadismo central o de otro tipo. Pivnick et al., [1996] identificaron un paciente con Síndrome de Jacobsen que tenía múltiples deficiencias hormonales pituitarias, entre las que se incluía deficiencia parcial de la hormona del crecimiento e hipotiroidismo central [Pivnick et al., 1996].

En una enfermedad genética multisistémica, como es el Síndrome de Jacobsen, pueden existir muchos otros factores causales del retraso en el crecimiento. La cartografía de las deleciones en estos pacientes identifica una región mínima para la estatura baja, que contiene aproximadamente entre treinta y cuarenta genes conocidos [Grossfeld et al., 2004], sugiriendo la posibilidad de que uno o varios de dichos genes estén implicados en la baja estatura en los individuos con 11q.

En conjunto, nuestros datos señalan que es aconsejable realizar una determinación del eje de hormona del crecimiento en los niños con Síndrome de Jacobsen y estatura baja, y que puede ser necesaria una valoración endocrina completa, incluyendo determinación del eje de hormona hipotalámica-pituitaria. Se necesitan investigaciones más completas para identificar la implicación a nivel genético entre la deleción 11q y la estatura baja.