



Jacobsen syndroom



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

Het Jacobsen syndroom wordt veroorzaakt door een deletie op het uiteinde van de lange arm van chromosoom 11.

Deze chromosoomafwijking wordt daarom ook terminale deletie 11q genoemd. Terminale deletie 11q is genoemd naar de Deense onderzoeker Jacobsen die dit beeld voor het eerst beschreef in 1973. De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur en op informatie van Unique. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. Ongeveer 1 op 1.000 kinderen wordt geboren met Jacobsen syndroom. Deze chromosoomafwijking komt 2 keer zo veel bij meisjes als bij jongens voor (Mattina 2009). Er zijn sinds de eerste beschrijving door Jacobsen in 1973 inmiddels meer dan 200 personen in de medische literatuur met het Jacobsen syndroom beschreven (Favier 2015).

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met het Jacobsen syndroom bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met deze deletie is geen richtlijn of zorgstandaard beschikbaar. Het controleschema kan op basis van de individuele kenmerken van het kind worden vastgesteld door de eigen vaste kinderarts in overleg met de ouders.

Specifieke aandachtspunten bij kinderen met het Jacobsen syndroom zijn de volgende: Het is van belang dat bij alle kinderen een onderzoek van de bloedstolling en afweer plaatsvindt. Het wordt sterk aanbevolen om baby's met het Jacobsen syndroom op hartafwijkingen te laten onderzoeken en dit elke drie jaar te herhalen, omdat minder ernstige afwijkingen zich in de loop van de tijd kunnen ontwikkelen. Het is belangrijk om bij kinderen de nieren en ogen te onderzoeken. Voor alle kinderen met Jacobsen syndroom wordt aangeraden om een keer de groeihormoonwaarden in het bloed te laten bepalen door de kinderendocrinoloog en de TSH waarden te controleren.

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan, zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met het Jacobsen syndroom. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de deletie worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze chromosoomafwijking voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

De meest voorkomende kenmerken bij een kind met Jacobsen syndroom zijn (Mattina 2009):

- een achterblijvende groei tijdens en na de zwangerschap
- een ontwikkelingsachterstand
- enkele opvallende uiterlijke gezichtskenmerken
- afwijkend aantal en afwijkende functie van de bloedplaatjes (Paris Trousseau syndroom)
- soms een pancytopenie
- een immuunstoornis
- aangeboren afwijkingen van: hart, nieren, maag-darmstelsel, geslachtsorganen, centraal zenuwstelsel en skelet
- problemen met de ogen, gehoor en hormonen

Oorzaak

We spreken over het Jacobsen syndroom als het stuk in 11q (midden in of tot het uiteinde) ontbreekt minimaal de volgende genen omvat: *BSX*, *NRGN*, *ETS-1*, *FLI-1* en *RICS (ARHGAP32)*. Verdere uitleg over deze genen volgt in de tekst hieronder. Bij personen die een kleiner deel van 11q - en dus ook minder genen - missen, spreken we van het partiële Jacobsen syndroom (Favier 2015). Meestal begint het breekpunt in de band 11q23.3 en loopt die door tot voor of het uiteinde van 11q. De grote van deze breuk varieert van 7 tot 16 Mb (Favier 2015). Soms is sprake van de mozaïek vorm van Jacobsen syndroom. Hierbij zijn de klinische verschijnselen over het algemeen minder ernstig.

Bij 85% van de families (Mattina 2009), mensen is de oorzaak de novo, dat wil zeggen, spontaan opgetreden. De kans dat iemand in de familie opnieuw een kind met het Jacobsen syndroom krijgt is dan klein. Bij 15% (Mattina 2009) heeft één van beide ouders een translocatie van de chromosomen. Het gaat over het algemeen over een gebalanceerde translocatie. In deze families is de herhalingskans voor Jacobsen syndroom verhoogd.

De diagnose kan worden gesteld met moleculair chromosomenonderzoek (array CGH en SNP array). De ouders kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus voor bloedonderzoek bij zichzelf en counseling over het herhalingsrisico.



KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap

De informatie over dan 200 mensen over wie in de medische literatuur gepubliceerd is en vanuit een groep van meer dan 60 mensen met Jacobsen syndroom blijkt dat 30% te vroeg geboren wordt. Eén op de 10 kinderen worden later dan de uitgerekenende datum geboren en 60% rond de uitgerekenende datum (Mattina 2009).

Bij 46% van de bevallingen is er een van de volgende complicaties: de vliezen breken voortijdig, de baby heeft problemen, de baby is te groot voor het bekken van de moeder. Van de baby's wordt 65% via een vaginale bevalling geboren, bij 35% is een keizersnede nodig. Het geboortegewicht is bij 60% normaal. Ongeveer 1 op de 3 (37%) heeft een te laag geboortegewicht voor de duur van de zwangerschap (onder de laagste 10% van het gemiddelde van de bevolking) en 3 op de 100 (3%) hebben een heel hoog gewicht (boven de bovenste 90% van de bevolking).

Het is nodig dat velen langer in het ziekenhuis opgenomen blijven vanwege voedingsproblemen, een aangeboren hartafwijking of stollingsproblemen.

Een enkele keer is het Jacobsen syndroom vastgesteld tijdens de zwangerschap. Dit was omdat er op de echo afwijkingen bij het kind waren gezien zoals een verdikte nekplooi, hart- of nierafwijkingen of omdat er te weinig vruchtwater was (Mattina 2009).

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Meestal zijn er bij het Jacobsen syndroom opvallende gezichtskenmerken. Enkele kenmerken die bij meer dan 40% van de personen voorkomen zijn (Mattina 2009):

- afwijkingen aan het gezicht: trigonocephalie of een grote schedel; een hoog, opvallend voorhoofd; asymmetrisch gezicht; ongeveer 25% heeft microcefalie; ongeveer 20% heeft macrocefalie; ongeveer 50% heeft een normale schedelomtrek;
- ogen: hypertelorisme; ptosis; epicanthus); downslant;
- neus: eerst een platte en daarna een wat opvallende neusbrug; een korte neus; opgewipte neuspunt; opvallende neuspunt (columella);
- oren: laagstaande oren; klein en achter over gekantelde oren; soms afwijkende vorm; kleine oorlellen;
- mond: een lang of vlak philtrum; v-vormige mond; dunne bovenlip; retrognatie;
- nek: kort en soms webbed;
- handen: syndactylie; dunne vingers; opvallende diepe handlijnen;
- voeten: volle en platte voeten; grote en lange grote teen; korte tenen; aan elkaar gegroeide 2e en 3e teen; tenen die over elkaar heen zijn gegroeid.

De meeste van deze kenmerken zijn cosmetisch.

Ontwikkeling

Kinderen met Jacobsen syndroom bereiken hun motorische mijlpalen wat later dan andere kinderen, maar ze zullen deze mijlpalen wel bereiken. Alle kinderen leren lopen. Meestal groeien ze over de hypotonie heen. De fijne motoriek ontwikkelt zich laat. Meestal leert een kind zelf te eten, zichzelf aan te kleden, te schrijven en een computer te gebruiken door vroege interventie en consequente fysiotherapie.

Kinderen gaan laat praten. Ze hebben hulp nodig bij het gebruiken van alternatieve vormen van communicatie totdat zij in staat zijn om hun gevoelens en wensen kenbaar te maken. Het grootste deel leert praten. Sommige kinderen praten vloeiend. Maar dit is niet voor alle kinderen mogelijk. Velen hebben een beter passief taalbegrip dan een actief taalgebruik. Elf mensen met Jacobsen syndroom werden onderzocht wat betreft de spraak- en taalontwikkeling. Vier personen spraken nog niet op het moment van het onderzoek. Zij communiceerden non-verbaal. Zeven mensen praten een beetje. Vijf van deze 7 hadden moeite met het maken van klanken. Zes hadden problemen met het uitspreken van woorden; ze maakten woorden vaak korter. Twee personen spraken het begin van woorden langzamer dan normaal. Eén persoon praatte duidelijk, maar 5 waren niet goed te verstaan.

Meer dan 97% van de kinderen met Jacobsen syndroom leren langzamer dan leeftijdsgenootjes. De meesten hebben milde tot matige leerproblemen (Mattina 2009). Enkele kinderen (3%) hebben een gemiddeld leertempo. Er bestaat een gevarieerd beeld zodat wordt aangeraden om kinderen uitgebreid te laten testen op hun specifieke leermogelijkheden en leermoeilijkheden.

Het team van dr. Paul Grossfeld deed in 2009 onderzoek naar de verstandelijke vermogens van 14 kinderen met Jacobsen syndroom. Bij 9 ontbrak een stuk van minimaal 12,1 Mb. Bij hen was sprake van een ernstige verstandelijke beperking. Sommige kinderen hadden een deletie van 11,8 Mb of minder. Zij hadden een mildere verstandelijke beperking. Het verschil in grootte van het ontbrekende stuk is 300.000 basenparen. In dit gebied liggen 3 genen waarvan één het *BSX* (Brain-Specific Homeobox Protein) gen is. Dit gen speelt een rol bij de ontwikkeling van de hersenen. Het ontbreekt bij kinderen bij wie een stuk van 12,1 miljoen basenparen of meer afwezig is. Dit verklaart misschien de ernstigere verstandelijke beperking.

Voeding en groei

Veel baby's hebben problemen met zuigen en slikken. Soms is sprake van reflux. De meeste voedingsproblemen zijn het gevolg van de hypotonie en het niet goed kunnen coördineren. Dit verbetert vaak met de leeftijd. Indien de gebruikelijke adviezen zoals een goede houding bij het voeden, slapen met het hoofd uiteinde iets omhoog niet goed genoeg helpen, kan een funduplicatie overwogen worden. Veel baby's en peuters met Jacobsen syndroom hebben als tijdelijke oplossing baat bij sondevoeding. Uiteindelijk heeft 34% een normaal gewicht. Bij 58% is het gewicht onder de laagste 10% van de gemiddelde bevolking. Een klein aantal (8%) heeft een gewicht dat tot de bovenste 90% van de gemiddelde bevolking zit (Mattina 2009).

De meeste kinderen (75%) zijn klein voor hun leeftijd en veel van hen hebben een lengte die tot de laagste 10% van het gemiddelde van de bevolking hoort (Mattina, 2009). Sommige van de erg kleine kinderen hebben een IGF-1 (Insuline Growth Factor-1) deficiëntie.

Voor alle kinderen met Jacobsen syndroom wordt aangeraden om een keer de hormoonwaarden in het bloed te laten bepalen door een kinderendocrinoloog.

Gedrag

Families geven aan dat sommige kinderen gedragsproblemen hebben. Soms is sprake van uitdagend gedrag en een neiging om aandacht te zoeken. Enkele kinderen hebben last van enorme woedeaanvallen en andere vormen van agressie, maar deze verdwijnen vaak wanneer de kinderen gaan praten. Soms is er dwangmatig gedrag, zoals knisperen met papier. Soms komen autistische kenmerken voor. Ook hebben velen ADHD. Over het algemeen lijken kinderen beter te functioneren in een gestructureerde omgeving. Men denkt dat ze beter om kunnen gaan met volwassenen dan met leeftijdsgenootjes.

Uit een recente studie onder 5 jongens en 12 meisjes in de leeftijd van 3 tot 21 jaar met Jacobsen syndroom bleek dat 8 van de 17 aan de criteria voor autisme spectrum disorder voldeden. Er was geen link tussen de grootte van de deletie en het ontwikkelen van autisme. Niet iedereen met Jacobsen syndroom ontwikkelt autisme. Maar het is wel van belang om hier goed op te letten zodat op tijd begeleiding gezocht kan worden (Akshoomoff 2015).

Slaap

Families van 43 mensen met een terminale deletie 11q deden mee aan een slaaponderzoek. De leeftijd liep uiteen van een kind van 1 jaar tot een volwassene van 25 jaar. Bij 77%, onder wie alle 6 volwassenen, was op het moment van het onderzoek geen sprake van moeite met slapen. Ongeveer 25% had één keer per week slaapproblemen, soms ging het om meerdere nachten per week. Bij de meesten was sprake van regelmatig 's nachts wakker worden. Meer dan de helft van de kinderen (54%) had op het moment van het onderzoek of in het verleden slaapproblemen. Bij de meesten

duurden ze minimaal een jaar. Ouders noemden ook dat hun kinderen onrustig sliepen (60%), overdag bijzonder actief waren (41%) of alleen in slaap vielen als er een ander persoon aanwezig was (25%).

Afwijkingen van het bloed

De meeste kinderen (88,5%) (Mattina 2009) met het Jacobsen syndroom hebben een afwijking aan de bloedplaatjes, die beter bekend is als het Paris Trousseau syndroom. De oorzaak is het ontbreken van het *FLI-1* gen (Favier 2015). Ook het ontbreken van het *ETS-1* gen lijkt bij te dragen aan het krijgen van een thrombocytopenie (Carpinelli 2015). Het probleem is tweeledig; bij de geboorte hebben baby's een thrombocytopenie. Het aantal thrombocyten stijgt tijdens de kindertijd naar een normaal niveau, maar er blijft een afwijking in het functioneren bestaan. De ernst is erg variabel – van nauwelijks aan te tonen tot levensbedreigend. Maar kinderen met het Jacobsen syndroom hebben hun leven lang kans op (ernstige) bloedingen. Het is belangrijk om hiermee rekening te houden, bijvoorbeeld door thrombocyten beschikbaar te hebben voor een eventuele bloedtransfusie bij een operatie. Er mogen geen medicijnen toegediend worden die het functioneren van de thrombocyten belemmeren, zoals ibuprofen.

Het is van belang dat alle kinderen met Jacobsen syndroom een bloedstollingsonderzoek krijgen.

Hartafwijkingen

Ongeveer de helft (56%) van de baby's wordt geboren met een hartafwijking waarvoor een chirurgische ingreep nodig is (Mattina 2009). De meest voorkomende hartafwijkingen zijn een ventrikel septum defect (VSD) of afwijkingen van de linkerzijde van het hart. De meest ernstige vorm is het hypoplastisch linker hart syndroom. Hiervan is sprake bij 1 op de 5.000 kinderen en bij 5 op de 100 kinderen met het Jacobsen syndroom (Mattina 2009). Mogelijk ontstaan de hartafwijkingen bij het Jacobsen syndroom omdat het *ETS-1* gen ontbreekt. Hier wordt momenteel volop onderzoek naar gedaan (Favier 2015).

Het wordt sterk aanbevolen om baby's met het Jacobsen syndroom op hartafwijkingen te laten onderzoeken en dit elke drie jaar te herhalen, omdat minder ernstige afwijkingen zich in de loop van de tijd kunnen ontwikkelen.

De soms ernstige hartafwijking en de bloedingsproblemen zorgen er voor dat ongeveer 20% van de kinderen met het Jacobsen syndroom aan complicaties hiervan overlijden binnen de eerste twee levensjaren (Mattina 2009).

Keel, neus en oren

Oor- en holteontstekingen komen vaak voor. Het ging om 54% (42/78) van de onderzochte kinderen met Jacobsen syndroom. Dit is ook het geval bij andere kinderen met een chromosoomafwijking. Uit recent onderzoek bij 6 Nederlandse kinderen was sprake van een aangeboren afweerstoornis. De afweerstoornis uit zich in een verlaagd aantal B en T-cellen en een verlaagd aantal NK-cellen. Mogelijk hangt deze aandoening samen met het ontbreken van het *ETS-1* gen of het *FLI-1* gen (Dalm 2015).

Het is van belang dat bij alle kinderen met het Jacobsen syndroom een onderzoek van de afweer plaatsvindt.

Herhaaldelijke infecties kunnen enige mate van tijdelijk gehoorverlies veroorzaken. Velen hebben trommelvliesbuisjes nodig. Bij enkelen is sprake van permanent gehoorverlies. Muizenonderzoek toont aan dat de afwezigheid van één van de twee *ETS-1* en *FLI-1* genen ook leidt tot een andere ontwikkeling van het hoofd. Het heeft dan onder andere een stenose van de gehoorgang en een klein neusbotje. Deze muizen hadden ook gehoorverlies, oorontstekingen, afwijkende vorm van het oor en een afwijking van de gehoorbeentjes (Carpinelli 2015).

Urogenitaal

Bij jongens is er een verhoogde kans op cryptorchisme.

Ook heeft ongeveer 10% van de kinderen afwijkingen aan de blaas en nieren zoals: unilaterale nierdysplasie, dubbele ureters, hydronefrose en niercysten (Mattina 2009).

Het is van belang om bij kinderen met Jacobsen syndroom de nieren door middel van een echo te onderzoeken.

Uit de geringe beschikbare informatie blijkt dat de puberteit normaal verloopt. De menstruatie van meisjes kan hevig zijn door de onderliggende bloedstollingsafwijking. Als dit optreedt is het verstandig een afspraak te maken met de kinderarts.

Endocrinologie

Naast een te laag IGF-1 (zie eerder) kunnen kinderen met het Jacobsen syndroom ook een te lage concentratie thyroïd stimulerend hormoon (TSH) hebben.

Kinderen met Jacobsen syndroom moeten op TSH onderzocht worden.

(Mattina 2009)

Ogen

De meest voorkomende oogproblemen zijn strabisme, myopie en hypermetropie. Bij een zeer kleine groep zijn sterk gekronkelde bloedvaatjes gevonden, die het netvlies aan de achterzijde van het oog van bloed voorzien. Het heeft geen gevolgen voor het zicht. Maar de betekenis is onduidelijk. Soms is er sprake van coloboom of cataract (Mattina 2009).

Het is belangrijk dat kinderen met het Jacobsen syndroom worden gezien door een oogarts.

Maagdarmkanaal

De kans op het ontwikkelen van een pylorushypertrofie is bij baby's met het Jacobsen syndroom vele malen groter dan bij andere baby's. Meestal uit deze aandoening zich 2 tot 6 weken na de geboorte. Het is van belang om snel operatief in te grijpen. Ook een atresie of stenose van de anus, een naar voren geplaatste anus, duodenumatresie, een pancreas annulare of een malrotatie zijn beschreven (Mattina 2009). Constipatie komt voor bij bijna 50% van de kinderen met het Jacobsen syndroom.

Hersenen

Hersenonderzoek door middel van een echo, CT- of MRI-scan of na overlijden heeft bij 65% van de personen met het Jacobsen syndroom afwijkingen aangetoond. Het ging om vergrote hersenventrikels met of zonder een spina bifida, atrofie van hersenweefsel, corpus callosum agenese en pachygyrie. Ook is een vertraagde myelinisatie en een verlies van zenuwcellen beschreven (Mattina 2009).

Skelet

Naast craniosynostose heeft 14% nog een andere afwijking van het skelet zoals: spina bifida occulta, afwijkingen aan de wervellichamen, een aparte vorm van de borstkas, een afwijkend aantal ribben, micromelie en hexadactylie. Twintig procent heeft een heupdislocatie, scoliose, platvoeten of een klompvoet (Mattina 2009).

Volwassenen

Er is weinig informatie beschikbaar. Het lijkt er op dat volwassenen met het Jacobsen syndroom meestal een gelukkig, semi-zelfstandig en bevredigend leven leiden. Unique heeft leden die vrijwillig en/of betaald werk verrichten en semi-zelfstandig wonen onder begeleiding.

BRONNEN

Folder 11q Deletion disorder Jacobsen syndrome Unique, Akshoomoff 2015, Carpinelli 2015, Dalm 2015, Favier 2015, Lo 2015, Mattina 2009, Unique, Wong 2013.

MEER INFORMATIE

VGnetwerken

www.vgnetwerken.nl
m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl

Erfocentrum

www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl

VKGN

www.vkgn.org
secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

T (050) 361 72 29
www.umcg.nl
http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx
klin.genetica@umcg.nl

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

www.radboudumc.nl
<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Afdelingen/Genetica/KlinischeGenetica/Pages/Contact.aspx>
erfelijkheid@umcn.nl

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

www.lumc.nl
<https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/patienten/poliklinieken/polikliniek-dysmorfologie>
secretariaat.kg@lumc.nl

Rare Chromosome Disorder Support Group

G1 The Stables, Station Road West
Oxted, Surrey, RH89EE
T +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org
© Unique 2016



De informatie uit deze folder voor artsen is gebaseerd op de Engelse folder 11q deletion disorder Jacobsen syndrome van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Laura van Dussen (Erfocentrum), prof.dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique). Grafisch ontwerp: Michelangela, Utrecht, Fotografie: Peter Lodder. De foto's zijn van kinderen met een aandoening, maar niet de zeldzame chromosoomafwijking in deze folder.

Deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.

