

## **A importância do diagnóstico precoce na Síndrome de Jacobsen: Uma revisão sistemática de literatura**

**The importance of early diagnosis in Jacobsen Syndrome: A systematic literature review**

**La importancia del diagnóstico precoz en el síndrome de Jacobsen: Una revisión sistemática de la literatura**

Recebido: 27/02/2024 | Revisado: 05/03/2024 | Aceitado: 05/03/2024 | Publicado: 08/03/2024

**Rebeca Santos Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9855-4833>

Faculdades Santo Agostinho de Vitória da Conquista, Brasil

E-mail: [rebecasol04@outlook.com.br](mailto:rebecasol04@outlook.com.br)

**Faber Neves Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-9622>

Faculdades Santo Agostinho de Vitória da Conquista, Brasil

E-mail: [dr.faber@hotmail.com](mailto:dr.faber@hotmail.com)

**Rodrigo Benigno Santos Rocha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2961-341X>

Faculdades Santo Agostinho de Vitória da Conquista, Brasil

E-mail: [digo.fireman@gmail.com.br](mailto:digo.fireman@gmail.com.br)

**Melyssa Matos de Castro Lima Dias**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5599-7555>

Faculdades Santo Agostinho de Vitória da Conquista, Brasil

E-mail: [mellyssamatos@gmail.com](mailto:mellyssamatos@gmail.com)

### **Resumo**

A síndrome de Jacobsen é uma síndrome genética contígua baseada na deleção terminal do braço longo do cromossomo 11, que foi definida pela primeira vez por Jacobsen em 1973. Caracteriza-se por aneuploidia segmentar e monossomia devido à deleção da região terminal 11q23, sendo sugerido que a deleção de genes tem um efeito cumulativo no prognóstico da doença. Esta síndrome é considerada rara, pois, tem uma baixa incidência na população em geral de aproximadamente 1 em 100.000 nascimentos. A suspeita clínica se faz por atraso psicomotor, dismorfismo facial típico, atraso do crescimento e trombocitopenia. Distúrbios cardiovasculares, renais, gastrointestinais e genitourinários podem coexistir. O diagnóstico da síndrome de Jacobsen, na suspeita clínica, é realizado por estudo citogenético. Diante das doenças associadas, é crucial que seja feito um diagnóstico precoce, pois esse pode interferir no prognóstico do paciente. Posto isto, o presente artigo possui como objetivo geral identificar os sinais clínicos para detecção precoce da Síndrome de Jacobsen através de uma revisão sistemática de literatura. Foi realizado a pesquisa com 09 artigos, sendo identificado uma escassez de pesquisas na área, corroborando com a hipótese dos pesquisadores. Por se tratar de uma doença rara, a qual carece de estudos e, conseqüentemente, poucos profissionais possuem o conhecimento sobre a síndrome, dificultando o diagnóstico e tratamento precoce das condições associadas.

**Palavras-chave:** Síndrome de Jacobsen; Síndrome de Paris-Trousseau; Síndrome da Deleção 11q-.

### **Abstract**

Jacobsen syndrome is a contiguous genetic syndrome based on the terminal deletion of the long arm of chromosome 11, which was first defined by Jacobsen in 1973. It is characterized as a clinical disorder caused by segmental aneuploidy and monosomy due to deletion of the terminal region 11q23, in which the deletion in 11q varies between 7 and 20 Mb, and deletions smaller than 2.9 Mb are associated with this syndrome, and it is suggested that gene deletion has a cumulative effect on the prognosis of the disease. This syndrome is considered rare, as it has a low incidence in the general population of approximately 1 in 100,000 births. The diagnosis of Jacobsen syndrome includes physical examination and clinical history, based on psychomotor regression, facial dysmorphism and the appearance of thrombocytopenia. Therefore, it is crucial that an early diagnosis is made, as this can interfere with the worsening and effects that Jacobsen Syndrome brings to the patient. That said, the general objective of this article is to identify the clinical signs for early detection of Jacobsen Syndrome through a systematic literature review. The research was carried out with 09 articles, identifying a lack of research in the area, corroborating the researchers' hypothesis. As it is a rare disease, there are still few studies on it and, consequently, few professionals have knowledge about the syndrome, making early diagnosis and treatment even more difficult.

**Keywords:** Jacobsen syndrome; Paris-Trousseau syndrome; 11q- Deletion Syndrome.

## Resumen

El síndrome de Jacobsen es un síndrome genético contiguo basado en la delección terminal del brazo largo del cromosoma 11, que fue definido por primera vez por Jacobsen en 1973. Se caracteriza como un trastorno clínico causado por aneusomía segmentaria y monosomía debido a la delección de la región terminal 11q23. , en el que la delección en 11q varía entre 7 y 20 Mb, y las delecciones menores de 2,9 Mb están asociadas con este síndrome, y se sugiere que la delección del gen tiene un efecto acumulativo en el pronóstico de la enfermedad. Este síndrome se considera raro, ya que tiene una baja incidencia en la población general de aproximadamente 1 de cada 100.000 nacimientos. El diagnóstico del síndrome de Jacobsen incluye la exploración física y la historia clínica, basada en la regresión psicomotora, la dismorfismo facial y la aparición de trombocitopenia. Por lo tanto, es crucial que se realice un diagnóstico temprano, ya que esto puede interferir con el empeoramiento y efectos que trae el Síndrome de Jacobsen al paciente. Dicho esto, el objetivo general de este artículo es identificar los signos clínicos para la detección temprana del Síndrome de Jacobsen a través de una revisión sistemática de la literatura. La investigación se realizó con 09 artículos, identificándose falta de investigación en el área, corroborando la hipótesis de los investigadores. Al tratarse de una enfermedad rara, todavía existen pocos estudios al respecto y, en consecuencia, pocos profesionales tienen conocimiento sobre el síndrome, lo que dificulta aún más el diagnóstico y tratamiento precoz.

**Palabras clave:** Síndrome de Jacobsen; Síndrome de París-Ajuar; 11q- Síndrome de Delección.

## 1. Introdução

Os crescentes avanços nas análises de todo o genoma estão acelerando a descoberta de genes para doenças humanas, incluindo doenças raras que podem ser diagnosticadas precocemente e deter a evolução de incapacidades ou características advindas delas (Glessner et al., 2014).

A síndrome de Jacobsen é um distúrbio cromossômico raro causado por deleções no final do braço longo do cromossomo 11. (Tootleman et al., 2019). O diagnóstico da SJ é baseado em achados clínicos como: déficit intelectual, características dismórficas faciais, trombocitopenia, distúrbios gastrointestinais, geniturinários e renais. Cerca de metade dos portadores da síndrome apresentam cardiopatia congênita, dentre ela a síndrome da hipoplasia do coração esquerdo. A confirmação diagnóstica se faz por análise citogenética. O diagnóstico pré-natal da deleção 11q é possível por amniocentese ou amostragem de vilosidades coriônicas e análise citogenética (Marin et al., 2020).

O diagnóstico precoce na Síndrome de Jacobsen é crucial para reduzir os riscos dos fatores debilitantes e incapacitantes, e é importante que exista uma atenção maior para estratégias de ação que devem envolver um atendimento multidisciplinar. No Brasil, há uma série de fatores de ordem prático-relacionais e burocrático-institucionais que dificultam o processo de detecção precoce da síndrome, demandando a necessidade clara de um serviço e atendimento especializado, que passa por um itinerário terapêutico para chegar ao diagnóstico (Iriart et al., 2019).

O tratamento do paciente portador da síndrome de Jacobsen é multidisciplinar, visando estimulação e reabilitação neuropsicomotora e tratamento das demais comorbidades associadas. O acompanhamento multidisciplinar envolve avaliação do pediatra, cardiologista pediátrico, neurologista, oftalmologista e fisioterapia e terapia ocupacional. Testes auditivos, exames hematológicos, avaliação e acompanhamento dos sistemas endócrino e imunológico devem ser oferecidos a todos os pacientes. As malformações cardíacas podem ser muito graves, requerendo cirurgia no período neonatal.

Esse estudo trata da importância do diagnóstico precoce da Síndrome de Jacobsen, considerando os estudos mais atuais sobre o tema. Para isso, é mister a realização de uma revisão sistemática a respeito do assunto, formando uma base de dados semiológicos e de exames complementares para reconhecimento precoce da síndrome. Assim, o objetivo geral será identificar os sinais clínicos para detecção precoce da Síndrome de Jacobsen.

## 2. Metodologia

Nesse estudo foi realizada uma revisão sistemática de literatura, que, conforme Gil (2012), determina o conhecimento atual sobre um tema específico, no qual prima por identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos relacionados a um mesmo tema. Tal revisão traz uma repercussão benéfica na qualidade dos cuidados prestados ao paciente quando feita na área

da saúde.

Ainda de acordo com Gil (2012), esse tipo de revisão deve ser abordado com intuito de ser meio de obtenção, identificação, análise e síntese da literatura, através da pesquisa com base na pergunta norteadora tema do estudo.

Segundo Minayo (2010), a pesquisa qualitativa pode ser caracterizada como sendo um estudo de um determinado fato, pois, norteia a possíveis resultados da realidade social, como crenças, relações, valores, ator social e fenômeno da realidade. Dessa forma, as relações, as representatividades e as intencionalidades propiciam a construção do objeto da pesquisa qualitativa. Nesse tipo de pesquisa, “o pesquisador procura reduzir a distância entre a teoria e os dados, entre o contexto e a ação, usando a lógica da compreensão dos fenômenos pela sua descrição e interpretação” (Minayo, 2010, p.34).

Foram feitas coletas dos estudos em periódicos científicos, conforme as bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Google Acadêmico. Para as buscas, foram utilizados os unitermos ou descritores previamente identificados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), abrangendo os seguintes termos: Síndrome de Jacobsen AND diagnóstico.

Como critérios de inclusão foram selecionados estudos originais e de revisão com período de publicação compreendido entre 2017 a 2024 em inglês e português. E como exclusão foram retirados do arcabouço do estudo textos incompletos, de outros idiomas que não inglês e português.

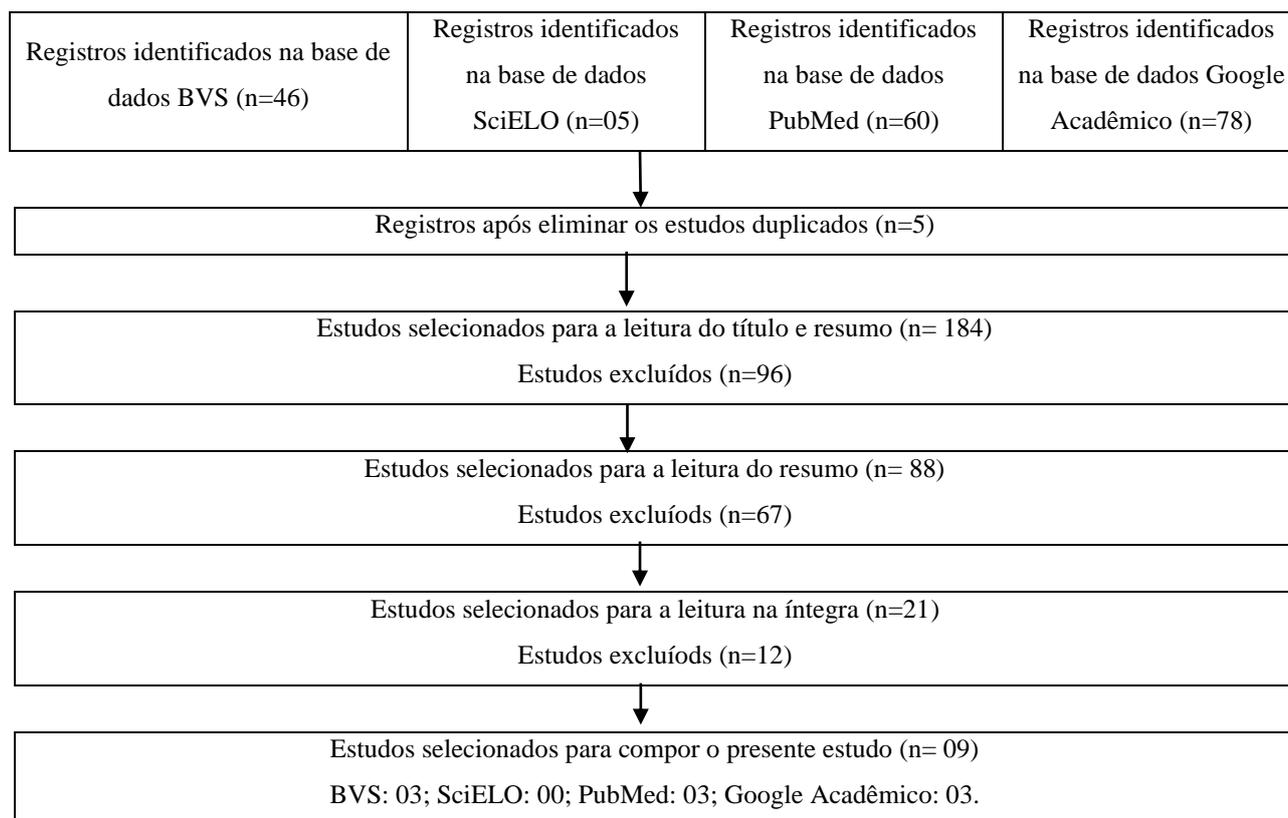
Para a busca e seleção dos artigos o presente estudo seguiu os passos do *Checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), que consiste na aplicação de quatro passos, sendo eles:

1. Identificação dos estudos nas bases de dados escolhidas;
2. Triagem dos estudos a partir da leitura do título e resumo;
3. Triagem dos estudos a partir da leitura completa do artigo;
4. Seleção final dos estudos para compor o presente artigo.

### **3. Resultados e Discussão**

Após a execução dos estudos nas bases de dados citadas na metodologia e aplicação dos parâmetros PRISMA e critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 09 artigos, que se enquadravam nos requisitos de elegibilidade, como demonstrado na Figura 1 abaixo. Por se tratar de patologia rara, houve dificuldade de encontrar estudos relacionados ao tema.

**Figura 1** – Fluxograma da seleção de estudos de acordo com os critérios prisma.



Fonte: Santos, et al. (2024).

Para melhor compreensão dos artigos selecionados, foi elaborado pelos autores uma tabela para resumir as principais informações de cada estudo, demonstrado no Quadro 1 abaixo.

**Quadro 1** – Principais informações dos artigos selecionados para a revisão.

TÍTULO	AUTORES	ANO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Prenatal Identification and Confirmation of Jacobsen Syndrome: A Series of Four Cases	Zhong, Shilin; et al.	2022	Analisar os casos da Síndrome de Jacobsen diagnosticados durante o pré-natal.	Foi relatado defeitos cardíacos e retardo de crescimento intrauterino em todos os casos. Além disto, trata-se de um diagnóstico difícil durante as ultrassonografias do pré-natal.
Hematological abnormalities in Jacobsen syndrome: cytopenia of varying severities and morphological abnormalities in peripheral blood and bone marrow	Yamashita, Daiki; et al.	2023	Compreender as anormalidades hematológicas na síndrome de Jacobsen.	A citopenia multilinhagem foi considerado um achado recorrente da síndrome, além de: plaquetas gigantes, segmentação anormal de neutrófilos e megacariócitos dismórficos.
Immunodeficiency and Lymphoma in Jacobsen Syndrome	Nigolian, H.; et al.	2022	Analisar a associação entre imunodeficiência, linfoma e a síndrome de Jacobsen.	É recomendado que os pacientes diagnosticados com a síndrome de Jacobsen, sejam também investigados para a imunodeficiência, com o objetivo de prevenir infecções recorrentes e outras complicações.
Síndromes Genéticas e alterações cognitivas: um estudo de caso da Síndrome de Jacobsen.	Menezes, Anne Caroline de Oliveira; et al.	2022	Elaborar um plano de estimulação cognitiva para uma criança diagnosticada com Síndrome de Jacobsen, após o delineamento do seu perfil cognitivo.	Após o estudo, acredita-se que há formas de potencializar as habilidades cognitivas de uma criança diagnosticada com Síndrome de Jacobsen.
Descripción y evolución del primer caso de síndrome de Jacobsen diagnosticado en Argentina, su analogía con anemia de Fanconi	Benasayag, Silva; et al.	2023	Descrever o primeiro caso da síndrome de Jacobsen na Argentina e sua evolução.	O estudo destaca a importância da realização de estudos citogênicos clássicos para descartar a anemia de Fanconi, pois, permite um adequado aconselhamento familiar e pessoal, além de evitar futuras complicações.

Immune Deficiency in Jacobsen Syndrome: Molecular and Phenotypic Characterization	Rodríguez-López, Raquel; et al.	2021	Identificar os sinais clínicos de imunodeficiência em uma criança de 6 anos de idade.	A imunodeficiência deve ser incluída no diagnóstico para a síndrome de Jacobsen, como um dos principais critérios clínicos.
Jacobsen syndrome and neonatal bleeding: report on two unrelated patients	Serra, Gregorio; et al.	2021	Relatar caso clínico de pacientes com sangramento neonatal e síndrome de Jacobsen.	Os pacientes estudados apresentam o diagnóstico para a síndrome de Jacobsen, além de trombocitopenia, levando a uma hemorragia cerebral em um dos pacientes. Assim, conclui-se a relevância do diagnóstico precoce, do aconselhamento genético e do manejo e acompanhamento cuidadoso dos pacientes com a síndrome.
Jacobsen Syndrome: Surgical Complications due to Unsuspected Diagnosis, the Importance of Molecular Studies in Patients with Craniosynostosis	Chávez, Etzalli P. Linares; et al.	2016	Analisar as complicações Cirúrgicas devido ao diagnóstico insuspeito da síndrome de Jacobsen	A síndrome de Jacobsen apresenta uma grande variabilidade de fenótipos. Além disso, foi concluindo que é obrigatório uma avaliação médica adequada para a realização de cirurgias em pacientes com a Síndrome de Jacobsen.
Síndrome de Jacobsen (deleção 11q) a propósito de un caso.	Marín, S.Congost; et al.	2020	Estudar e analisar o caso clínico de uma paciente de 4 anos de idade, diagnosticada desde o período neonatal com a síndrome de Jacobsen.	O diagnóstico para a síndrome de Jacobsen inclui exame físico detalhado, em conjunto com história clínica. É de suma importância avaliar o atraso psicomotor, dismorfismo facial e aparecimento de trombocitopenia nos pacientes. Além disso, é importante ressaltar que o conhecimento desta síndrome por parte dos profissionais de saúde falita na busca e reconhecimento precoce.

Fonte: Santos, et al. (2024).

A síndrome de Jacobsen, relatada pela primeira vez em 1973 pelo médico Petra Jacobsen, é também denominada deleção 11q23, tratando-se de uma cromossomopatia rara em que há uma alteração do braço longo terminal do cromossomo 11 (deleção 11q), significando que uma porção do cromossomo 11 está ausente nas células do organismo. Trata-se de anomalia genética recessiva, logo, é necessário que o paciente herde uma cópia do gene alterado de cada genitor para o desenvolvimento da doença (Yamashita, et al, 2023).

Observa-se a prevalência de 1 indivíduo para cada 100.000 nascimentos e uma proporção de mulheres para homens de 2:1. Contudo, por se tratar de uma síndrome rara, sua prevalência exata é de difícil determinação e pode variar de acordo com a população estudada. Além disso, é notório que a maioria dos casos ocorre de forma esporádica, o que significa que ocorrem de forma acidental durante a fecundação (Nigolian, et al, 2022; Marín, et al, 2020).

Os portadores da síndrome de Jacobsen possuem de forma característica um atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, defeitos cardíacos, discrasias sanguíneas e anomalias craniofaciais, além de apresentarem uma estatura e peso abaixo do esperado na infância em até 75% dos casos. Todavia, é de suma importância ressaltar que a gravidade dos sinais e sintomas podem variar de acordo o paciente, pois, depende do tamanho da porção do cromossomo que está faltando e dos genes envolvidos na formação da síndrome. Assim, pacientes com deleções terminais menores podem ser considerados como portadores de “síndrome de Jacobsen parcial” (Chávez, et al, 2016; Benasayag, et al, 2023).

A apresentação clínica dos portadores da síndrome de Jacobsen caracteriza-se por dismorfia craniofacial, descrita por hipertelorismo, trigonocefalia, proxe, ponte nasal larga, lábio superior fino, palato arqueado, boca em formato de “V”, narinas antevertidas, hipotonia, dolicocefalia, hipertelorismo, filtros nasais longos, malformação e baixa implantação de orelhas. Nos membros superiores (mãos), pode-se encontrar sindactilia (junção dos quirodáctilos) (Chávez, et al, 2016; Serra, et al, 2021).

Com relação as doenças cardíacas citadas anteriormente, é importante ressaltar que elas estão presentes em cerca de 56% dos pacientes. Os defeitos mais frequentes são as malformações obstrutivas do coração esquerdo, representando 5% das cardiopatias, e defeitos do septo ventricular. A nível gastrointestinal, em cerca de 18% dos pacientes há presença de anomalias anais, estenose pilórica e algumas anomalias funcionais como, por exemplo, constipação e anorexia (Menezes, et al, 2022; Benasayag, et al, 2023).

As alterações no sistema genitourinário, são representadas displasia renal, hidronefrose e duplo ureter, responsáveis pelos sinais e sintomas urinários que variam de acordo com a gravidade das mudanças anatômicas, podendo levar a infecções do trato urinário (ITU) de repetição e/ou uma insuficiência renal (Rodríguez-López, et al, 2021).

Cerca de 90% dos pacientes diagnosticados com a síndrome de Jacobsen apresentam a síndrome de Paris-Trousseau, que é caracterizada por disfunção plaquetária e trombocitopenia. Nestes indivíduos pode haver sangramentos em pequenas quantidades, porém, por normalmente estar associado com outras comorbidades, pode haver complicações. Vale ressaltar que, com o crescimento da criança, é comum que a trombocitopenia se normalize, persistindo apenas a disfunção plaquetária, descrita como macroplaquetas (Serra, et al, 2021). É relatado na literatura que a perda do gene FLP-1 possui associação com a alteração plaquetária da síndrome de Paris-Trousseau, o gene RICS (ARHGAP32) relacionado com o autismo, e a imunodeficiência ao gene ETS1 correlacionado a doenças cardíacas. O grau de atraso cognitivo corresponde ao tamanho da deleção genética (Yamashita, et al, 2023).

Outro marco muito frequente na síndrome e relatado pelos artigos analisados durante a revisão é o atraso do desenvolvimento dos pacientes com a síndrome. É comum o relato de atraso dos marcos da infância como: sentar, rolar, engatinhar, andar e falar. Com o crescimento, algumas manifestações comportamentais se tornam muito características como, por exemplo, transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), comprometendo ainda mais o grau de desenvolvimento cognitivo (Marín, et al, 2020).

É descrito nos estudos que a mortalidade é mais prevalente até os dois anos de vida do indivíduo, sendo em sua maior parte devido a malformações cardíacas e por complicações hematológicas. Não sendo relatos sobre a expectativa de vida após este período (Nigolian, et al, 2022).

O diagnóstico é realizado através de uma combinação de história clínica, exame físico para detecção de sinais e sintomas e análise citogenética para confirmar a deleção do cromossomo 11. É importante o acompanhamento do recém-nascido (RN) ao pediatra logo após o nascimento, para averiguar o atraso neuropsicomotor e solicitação de exames complementares como hemograma e ecocardiograma (Zhong, et al, 2022).

O diagnóstico precoce dessa síndrome é crucial, pois possibilita o planejamento do tratamento e cuidados adequados ao paciente, devendo ser incluindo durante o tratamento uma equipe multidisciplinar de acordo com as comorbidades apresentadas (cardiologista, pediatra, fonoaudiólogo, fisioterapeuta, psiquiatra e outros especialistas necessários). O objetivo primordial do tratamento precoce é reduzir as chances de possíveis complicações que podem levar ao aumento da morbimortalidade, ofertando assim uma melhor qualidade de vida para o paciente e seus familiares/responsáveis (Menezes, et al, 2022; Marín, et al, 2020).

Ademais, com um diagnóstico precoce é possível uma intervenção educacional mais precisa, as crianças podem ser encaminhadas para serviços especializados em educação especial, recebendo um apoio e acompanhamento para potencializar o desenvolvimento e aprendizagem. Destaca-se ainda o aconselhamento genético para os familiares da criança portadora da síndrome, para que eles possam compreender o risco de recorrência da doença em outras gerações e tomarem assim decisões informadas sobre o planejamento familiar (Benasayag, et al, 2023; Zhong, et al, 2022).

#### **4. Considerações Finais**

Através desta revisão sistemática de literatura, pode-se concluir que o diagnóstico precoce da síndrome de Jacobsen é de suma importância para o tratamento adequado, promovendo a melhora da qualidade de vida para o mesmo. Além disto, é possível o rastreamento genético para o planejamento familiar, prestando um apoio profissional aos familiares e/ou responsáveis pelo paciente.

Pode-se observar que as crianças com diagnóstico precoce possuem um melhor acompanhamento multiprofissional, conseguindo ingressar em escolas especializadas em ensino especial, minimizando o comprometimento cognitivo do paciente, fazendo com que o mesmo tenha menos prejuízos possíveis na vida adulta.

Contudo, foi notado pelos pesquisadores durante a pesquisa a falta de artigos e literatura disponível sobre a síndrome de Jacobsen. Este fato pode corroborar com o fato de ser uma doença rara e assim, poucos profissionais da área de saúde possuem o conhecimento, dificultando o diagnóstico precoce.

Por fim, sugere-se a outros pesquisadores a realização de estudos de acompanhamento longitudinal de tais pacientes, para analisar a importância da abordagem multiprofissional, com o objetivo de compreender mais sobre a síndrome e suas especificações.

## Referências

- Amade, N. A. (2011). *Caracterização fenotípica de linfócitos T em crianças co-infectadas pelos vírus de imunodeficiência humana (HIV) e linfotrófico T humano tipo-1 (HTLV-1)* (Doctoral dissertation).
- Benasayag, S., Goncalvez, A. R. A., Laiseca, J., Serale, C., Lopez, S. V., Galesi, O., & Mohamad, P. T. (2023). Descrição e evolução do primeiro caso de síndrome de Jacobsen diagnosticado na Argentina, sua analogia com a anemia de Fanconi. *Revista Hematologia*, 27 (1), 39-46.
- Chavez, E. (2015). Síndrome de Jacobsen: importância do diagnóstico oportuno em pacientes com craniossinostose. *Universidade Nacional Autónoma do México*.
- Gil, A. C. (2002). *Como elaborar projetos de pesquisa* (Vol. 4, p. 175). Atlas.
- Glessner, J. T., Bick, A. G., Ito, K., Homsy, J. G., Rodriguez-Murillo, L., Fromer, M., & Chung, W. K. (2014). Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data. *Circulation research*, 115(10), 884-896.
- Gomes, A. G. (2014). *Caracterização citogenômica de aberrações cromossômicas* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Grossfeld, P. (2017). Brain hemorrhages in Jacobsen syndrome: a retrospective review of six cases and clinical recommendations. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(3), 667-670.
- Iriart, J. A. B., Nucci, M. F., Muniz, T. P., Viana, G. B., Aureliano, W. D. A., & Gibbon, S. (2019). Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24, 3637-3650.
- Linares Chávez, E. P., Toral López, J., Valdés Miranda, J. M., González Huerta, L. M., Perez Cabrera, A., del Refugio Rivera Vega, M., & Cuevas-Covarrubias, S. A. (2016). Jacobsen Syndrome: Surgical complications due to unsuspected diagnosis, the importance of molecular studies in patients with craniosynostosis. *Molecular Syndromology*, 6(5), 229-235.
- Luo, S., Meng, D., Li, Q., Hu, X., Chen, Y., He, C., & Fu, C. (2018). Análise de Teste Genético e de Desfecho da Gestação de 362 Fetos com Cardiopatia Congênita Identificados por Ultrassom Pré-Natal. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 111, 571-577.
- Marín, S. C., de Miguel, M. S., Callau, M. V., Mallada, P. L., & Peña, B. C. (2020). Síndrome de Jacobsen (deleção 11q): relato de caso. *Boletim da Sociedade Pediátrica de Aragón, La Rioja e Soria*, 50 (3), 139-142.
- Minayo, M. C. D. S. (1992). O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. In *O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde* (pp. 269-269).
- Nigolian, H., Nieke, J. P., Chevallier, M., Stathaki, E., Sloan-Béna, F., Carminho-Rodrigues, M. T., & Jandus, P. (2022). Immunodeficiency and lymphoma in Jacobsen syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 32(5), 408-409.
- Oliveira Menezes, A. C., Magalhães, F. L. B., Aguiar, L. R., Mendes, M. G. C., & Oliveira, C. S. (2022). Síndromes genéticas e alterações cognitivas: um estudo de caso da Síndrome de Jacobsen. *Confict*, 14(1).
- Ortiz Madinaveitia, S., Romero Gil, R., Peña Busto, A., Serrano Madrid, M., Bermejo-Sánchez, E., & Martínez-Fernández, M. L. (2015). Síndrome de Jacobsen (delección parcial 11q) asociado a trombocitosis: presentación de un caso y revisión de la literatura científica. *Acta pediatr. esp*, 199-207.
- Rodríguez-López, R., Gimeno-Ferrer, F., Montesinos, E., Ferrer-Bolufer, I., Luján, C. G., Albuquerque, D., & Pérez-Gramunt, M. A. (2021). Immune deficiency in Jacobsen syndrome: molecular and phenotypic characterization. *Genes*, 12(8), 1197.
- Serra, G., Memo, L., Antona, V., Corsello, G., Favero, V., Lago, P., & Giuffrè, M. (2021). Jacobsen syndrome and neonatal bleeding: report on two unrelated patients. *Italian Journal of Pediatrics*, 47(1), 1-8.
- Tootleman, E., Malamut, B., Akshoomoff, N., Mattson, S. N., Hoffman, H. M., Jones, M. C., & Grossfeld, P. (2019). Partial Jacobsen syndrome phenotype in a patient with a de novo frameshift mutation in the ETS1 transcription factor. *Molecular Case Studies*, 5(3), a004010.

Yalcintepe, S., Zhuri, D., Sezginer Guler, H., Atli, E., Demir, S., Atli, E. I., & Gurkan, H. (2022). First Report of Jacobsen Syndrome with Dextrocardia Diagnosed with del (11)(q24q25). *Molecular Syndromology*, 13(3), 235-239.

Yamashita, D., Muramatsu, H., Narita, A., Wakamatsu, M., Tsumura, Y., Sajiki, D., & Takahashi, Y. (2023). Hematological abnormalities in Jacobsen syndrome: cytopenia of varying severities and morphological abnormalities in peripheral blood and bone marrow. *Haematologica*, 108(12), 3438.

Zhong, S., Deng, Y., Xue, L., & Li, R. (2022). Prenatal Identification and Confirmation of Jacobsen Syndrome: A Series of Four Cases. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 32(12), SS215-SS218.