

# Síndrome inv dup(15): a propósito de dos casos

D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén, N. Muñoz Jareño<sup>1</sup>, M. Renedo Gancedo<sup>2</sup>, L. Izquierdo<sup>3</sup>, B. Calleja Pérez

Sección de Neuropediatría. Hospital de La Zarzuela. Madrid. <sup>1</sup>Sección de Neuropediatría. Hospital de Guadalajara.

<sup>2</sup>Sección de Genética. Gemolabs Madrid. <sup>3</sup>Sección de Genética. Hospital de La Zarzuela. Madrid

## Resumen

**Introducción:** La región cromosómica 15q11q13 es inestable debido a la presencia de elementos de ADN repetidos. En esta región pueden producirse muchas reordenaciones estructurales que habitualmente afectan a la región crítica Prader-Willi-Angelman (RCPWA), como deleciones, translocaciones, inversiones y cromosomas marcadores supernumerarios (CMS), formados por la duplicación invertida de la región proximal del cromosoma 15.

En este artículo, se describen clínicamente los casos de 2 pacientes afectados del síndrome producido por una duplicación invertida del cromosoma 15, que se denomina inv dup(15) o idic(15).

**Casos clínicos:** Presentamos 2 casos clínicos con diagnóstico mediante técnica de hibridación *in situ* (FISH) de inv dup(15) con afectación de la RCPWA, caracterizados por retraso mental, trastorno generalizado del desarrollo y fenotipo peculiar. El segundo caso clínico presentaba una epilepsia parcial compleja, con un electroencefalograma que ponía de manifiesto, principalmente, una actividad de fondo lentificada y paroxismos generalizados, caracterizados por complejos de puntas y polipuntas u ondas agudas/ondas. La respuesta a oxcarbazepina fue muy satisfactoria.

**Conclusiones:** Los CMS del cromosoma 15 que incluyen la RCPWA son casi siempre esporádicos y de origen materno. Causan una tetrasomía 15p y una tetrasomía parcial 15q. El objetivo del presente artículo es dirigir la atención de los pediatras a un síndrome neurogenético que puede sospecharse clínicamente, incluso en ausencia de confirmación citogenética.

## Palabras clave

Autismo, cromosomas marcadores supernumerarios, epilepsia, retraso mental, síndrome inv dup(15), síndrome del cromosoma isodiccéntrico 15 (idic(15))

## Abstract

**Title:** The inv dup(15) syndrome: two case reports

**Introduction:** Chromosome region 15q11q13 is known for its instability, which is due to the presence of repeated DNA elements. Many structural rearrangements can occur in the Prader-Willi-Angelman critical region (PWACR), including deletions, translocations, inversions and supernumerary marker chromosomes, formed by the inverted duplication of the proximal region of chromosome 15.

We report on two new cases involving patients with an inverted duplication of chromosome 15, also referred to as inv dup(15) or idic(15).

**Case reports:** We report two clinical cases diagnosed by fluorescence in situ hybridization (FISH) analyses with involvement of the PWACR. The clinical findings in our two patients were characterized by pervasive development disorder, mental retardation and minor facial abnormalities. The second case had complex partial seizures. The electroencephalogram showed a flat pattern, followed by spikes and polyspikes and waves. Oxcarbazepine therapy was initiated with subsequent good seizure control.

**Conclusions:** Supernumerary marker chromosomes formed by chromosome 15 that include the PWACR are nearly always sporadic and all are maternally derived. They result in tetrasomy 15p and partial tetrasomy 15q. The purpose of the present report is to draw attention to a neurogenetic syndrome that should be suspected clinically, even before it is confirmed cytogenetically.

## Keywords

Autism/autistic-like behavior, supernumerary marker chromosomes, epilepsy, mental retardation, inv dup(15) syndrome, isodicentric chromosome 15 syndrome [idic(15)]

## Introducción

La región cromosómica 15q11q13 es inestable debido a la presencia de elementos de ADN repetidos<sup>1</sup>. En esta región (que participa en el *imprinting* o sellado genómico) pueden producir-

se muchas reordenaciones estructurales que habitualmente afectan a la región crítica Prader-Willi-Angelman (RCPWA): deleciones asociadas con el síndrome de Angelman (SA) o el síndrome de Prader-Willi (SPW), según si el origen es materno (SA) o paterno (SPW), respectivamente<sup>1,2</sup>; translocaciones, in-

versiones y cromosomas marcadores supernumerarios (CMS) detectables mediante cariotipo formados por la duplicación invertida de la región proximal del cromosoma 15. Otras anomalías que afectan a la RCPWA son mucho menos frecuentes<sup>1,2</sup>, como duplicaciones intersticiales no detectables mediante cariotipo (que producen un fenotipo habitualmente más leve que el producido por CMS), triplicaciones intersticiales (cuyo fenotipo suele ser similar al producido por CMS) y translocaciones balanceadas recíprocas.

Nuestro propósito es describir clínicamente el caso de 2 pacientes con CMS formados por una duplicación invertida del cromosoma 15, que se denomina inv dup(15) o idic(15), caracterizado por un fenotipo peculiar, retraso mental y del lenguaje, trastorno del espectro autista y epilepsia frecuente<sup>1</sup>. Este trastorno es completamente distinto del SA, cuyo diagnóstico clínico diferencial se basa en la microcefalia, la facies peculiar sonriente y la marcha atáxica típica de este último<sup>3</sup>.

## Casos clínicos

### Caso clínico 1

Se trata de una niña que comenzó a ser evaluada en el servicio de neurología infantil con 14 meses de vida. No presenta antecedentes familiares de interés. El embarazo fue normal, con un parto a término sin incidencias, y un peso al nacer de 3.100 g.

Presentaba retraso psicomotor desde los primeros días de vida: hipotonía central durante la lactancia, sonrisa social y sostén cefálico con 6 meses; sedestación a los 10 meses de edad y marcha liberada a los 25 meses. Produjo los primeros bisílabos no referenciales con 14 meses. Con esta edad, la paciente ya mostraba una tendencia a aislarse en la guardería. Hasta los 2 años y medio no fue capaz de decir las primeras palabras, y con 5 años empezó a construir frases sencillas. El comportamiento era hiperactivo y la capacidad de atención muy limitada. Presentaba una escasa interacción social, así como algunos comportamientos y actividades repetitivas y estereotipadas. Se instauró terapia en un centro especializado en pacientes con trastornos generalizados del desarrollo. A los 5 años se trató con metilfenidato de acción corta. A los 6 meses la capacidad de atención y la comunicación mejoró significativamente. Con 6 años permanecía dicha mejoría; sin embargo, aumentó la agresividad, por lo que se añadió risperidona al tratamiento para controlar parcialmente los síntomas. Actualmente tiene 7 años y permanece escolarizada en un colegio de integración con apoyos pedagógicos. En ningún momento se han producido crisis convulsivas.

La exploración demostró un fenotipo peculiar: epicanto bilateral, ptosis, enoftalmos, orejas de implantación baja, nariz amplia, labios engrosados (figura 1), laxitud articular y clinodactilia del quinto dedo. El perímetro craneal y el resto de los datos antropométricos eran normales. Tenía una hipotonía axial desde el nacimiento, que fue mejorando durante la lactancia, como único dato llamativo en la exploración neurológica.



Figura 1. Facies del caso clínico 1

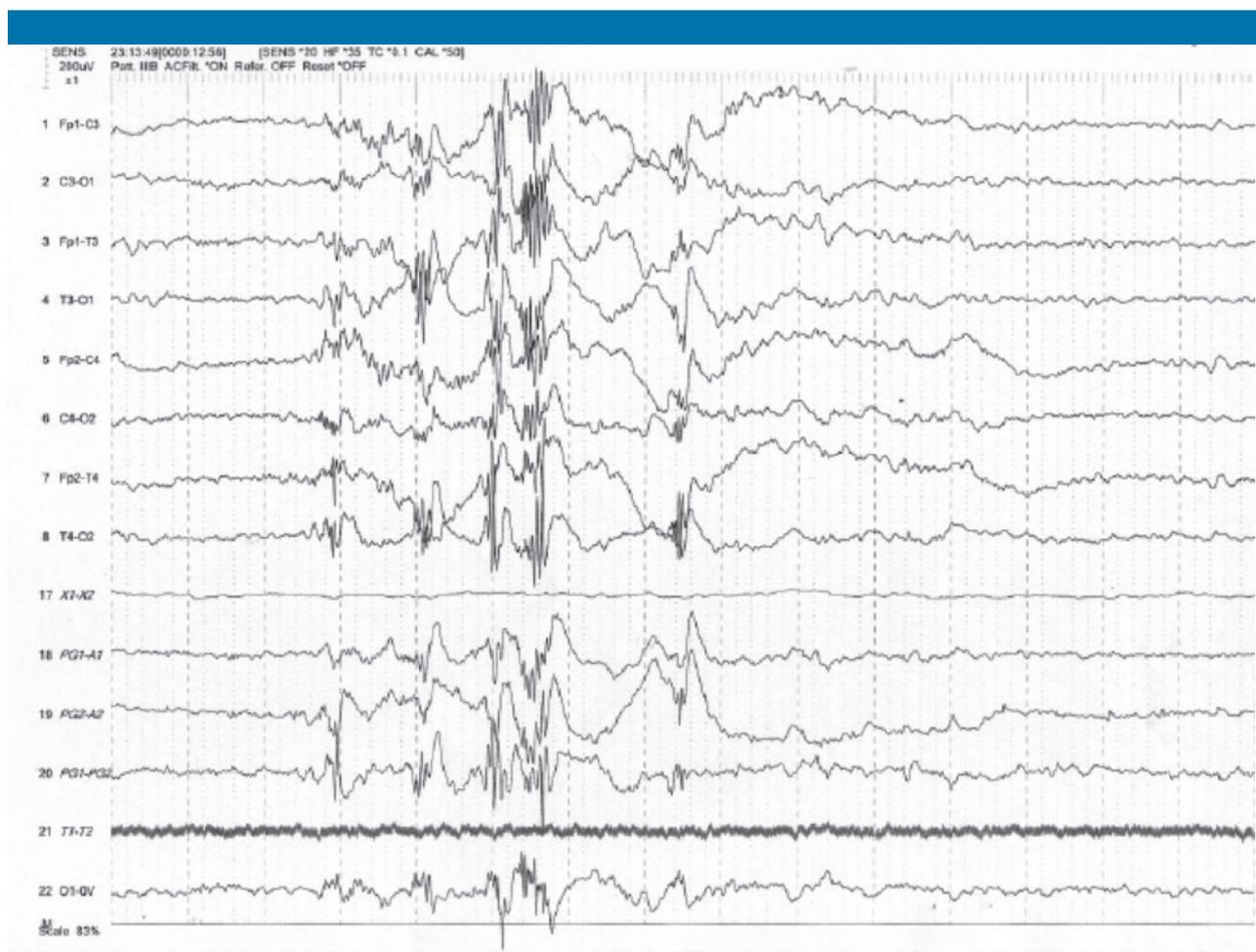
Las siguientes pruebas complementarias fueron normales: edad ósea, electroencefalogramas (EEG) seriados, analítica con bioquímica, resonancia magnética cerebral y potenciales evocados auditivos del tronco encefálico.

El estudio genético mediante cariotipo demostró un cromosoma marcador dicéntrico (47, XX, +mar). La técnica de hibridación *in situ* (FISH) detectó una duplicación invertida de brazos cortos y región proximal de brazos largos de un cromosoma 15. Presentaba un CMS dicéntrico y una tetrasomía parcial del cromosoma 15. 47, XX, +mar. ish inv dup (15) (pter→q12::q12→pter) (D15 S10+, CEP 15++). Los padres tenían cromosomas normales, sin evidencia de mosaicismo para la inv dup(15).

### Caso clínico 2

Se trata de un niño que comenzó a ser evaluado con 12 meses de vida. No presenta antecedentes familiares de interés. El embarazo y el parto fueron normales, con un peso al nacer de 3.400 g. Presentaba un retraso psicomotor desde la lactancia: hipotonía central, sostén cefálico con 4 meses; manipulación de objetos con 6 meses; sedestación con 9 meses; marcha liberada con 18 meses.

Mostró también un retraso importante del lenguaje. Pronunció varias palabras con 25 meses, principalmente ecológicas. No compensaba la falta de lenguaje con métodos alternativos de comunicación. Tenía problemas de socialización



**Figura 2.** Electroencefalograma de sueño del caso 2, donde se aprecian anomalías epileptiformes generalizadas (polipunta onda), muy persistentes. Actividad de fondo enlentecida

(incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros); sin embargo, mostraba grandes muestras de afectividad con sus padres. También mostraba signos de hipercinesia, hiperfagia y agresividad ocasional. Se consiguió un control parcial de los síntomas con tratamiento con metilfenidato y risperidona. A partir de esa edad la socialización sufrió una mejora progresiva, así como los patrones de comportamiento, intereses y actividades.

Con 11 años de edad experimentó su primera crisis convulsiva de madrugada, consistente en pérdida de conciencia e hipotonía generalizada de 15 minutos de duración. Se realizó un registro EEG durante la vigilia, que mostró una actividad de fondo enlentecida y anomalías epileptiformes generalizadas (punta y polipunta onda) muy persistentes (figura 2). Se instauró tratamiento con ácido valproico (VPA). A esta convulsión siguieron otras crisis parciales con generalización ocasional secundaria. Se caracterizaban por visión de luces, pérdida parcial de la conciencia y clonías hemifaciales. Se añadió oxcarbazepina (OXC) y cedieron por completo las crisis, retirándose pos-

teriormente el VPA; ha permanecido asintomático en monoterapia con OXC hasta la fecha (12 meses de seguimiento), con EEG lentificados basalmente pero desprovistos de anomalías paroxísticas. Actualmente, se encuentra en un centro de educación especial, con una aceptable adaptación.

En la exploración mostraba desde el principio un fenotipo peculiar consistente en fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, ptosis leve, orejas de implantación baja, paladar ojival, nariz amplia e hiperprognatismo (figura 3). Presentaba otras alteraciones, como cifosis dorsal y laxitud articular.

El perímetro craneal y el resto de los datos antropométricos eran normales. Tenía una hipotonía axial desde el nacimiento, que fue mejorando durante la lactancia, como único dato llamativo en la exploración neurológica.

Las siguientes pruebas complementarias fueron normales: EEG (hasta los 11 años), edad ósea, analítica con bioquímica, resonancia magnética cerebral y potenciales evocados auditivos del tronco encefálico.



Figura 3. *Facies del caso 2*

En el cariotipo se detecta un CMS en todas las células estudiadas. Mediante FISH se comprobó que este cromosoma presenta dos regiones terminales que hibridan con las secuencias centroméricas del cromosoma 15 y una región intermedia en la que había una duplicación de la región SNRPN, correspondiente a 15q11-13. Por tanto, existe una tetrasomía parcial del cromosoma 15. Los padres tenían cromosomas normales, sin evidencia de mosaicismo para la inv dup(15).

## Discusión

Los CMS son pequeños cromosomas estructuralmente anormales extras en el cariotipo normal<sup>2</sup>. Cerca del 70% de todos los CMS derivan de los autosomas acrocéntricos, la mitad de los cuales derivan del cromosoma 15. La gran mayoría de los CMS(15) contienen cantidades variables de material de 15q entre los dos centrómeros. Si no contienen la RCPWA, como sucede en ocasiones de forma familiar, no presentan síntomas neurológicos. Estos casos se describen citogenéticamente como dic(15)(q11). Si la RCPWA está incluida, como sucede en las llamadas «gran-

des CMS(15)», se produce el cuadro neuropsiquiátrico típico, apareciendo habitualmente en este caso dos copias de la RCPWA orientadas de forma opuesta<sup>2</sup>, lo que se denomina «duplicación invertida del cromosoma 15», o inv dup(15)<sup>3</sup>. Esta duplicación es la causa más frecuente de CMS<sup>3</sup>. Su descripción citogenética es dic(15)(q12 o q13), y son casi siempre esporádicas y de origen materno<sup>1,2</sup>. Causan una tetrasomía 15p y una tetrasomía parcial 15q y, por tanto, una tetrasomía de RCPWA<sup>1-3</sup>.

Hay muchos genes localizados en la región RCPWA. Algunos de ellos son: *ZNF127*, *SNRPN*, *PAR5*, *PAR1*, *GABRB3* y *GABRA5*. La tetrasomía de estos dos últimos, como ocurre en la inv dup(15), parece alterar la actividad del receptor GABA, el cual tiene una acción habitualmente inhibitoria sobre el sistema nervioso central, lo que justificaría la presencia de crisis convulsivas y otros síntomas, como la agresividad y la hiperactividad<sup>3</sup>.

La incidencia al nacimiento es de aproximadamente 1/30.000, y es igual de frecuente en varones y mujeres<sup>1</sup>. Existe la posibilidad de que presenten mosaicismo con línea celular normal, cuyo fenotipo suele ser más leve; se ha descrito algún caso con lenguaje e inteligencia normales en este subgrupo<sup>2</sup>.

El síndrome inv dup(15) o idic(15) se caracteriza por hipotonía, retraso mental, epilepsia y comportamiento autista<sup>1,3</sup>, e incluye los diagnósticos DSM-IV de trastorno generalizado del desarrollo no especificado<sup>4</sup> (más frecuente) y de trastorno autista<sup>5</sup>. La gravedad de las manifestaciones clínicas es variable entre un paciente y otro<sup>6,7</sup> y depende, salvo excepciones, del número de copias adicionales de los genes dentro de la RCPWA<sup>2,6,8,9</sup>.

## Fenotipo clínico

### Signos neurológicos

Los más frecuentes durante la lactancia son la hipotonía y/o las alteraciones en la alimentación<sup>1,2</sup>. Otros signos documentados son: estrabismo (40%)<sup>2,4</sup>, ataxia (40%), hiperreflexia (15%)<sup>2</sup> y dispraxia<sup>5</sup>. Las pruebas de neuroimagen son casi siempre normales<sup>1</sup>. La epilepsia se comenta posteriormente. Los casos clínicos comentados mostraban hipotonía y rasgos dispráxicos como únicos hallazgos exploratorios neurológicos relevantes.

### Hallazgos físicos

La mayoría de los rasgos físicos peculiares se exponen en la tabla 1<sup>1-3,5,9</sup>. Éstos pueden ser poco llamativos, especialmente durante la lactancia<sup>1-4</sup>, y son más evidentes con el paso del tiempo.

### Comportamiento y desarrollo

El retraso mental de profundo a moderado es la regla (adquisición de la sedestación entre los 10 y los 20 meses de edad, y de la marcha entre los 2 y los 3 años), incluido un grave retraso en el lenguaje<sup>2,6,9</sup>.

El comportamiento suele englobarse dentro de los trastornos generalizados del desarrollo<sup>4,9</sup>. Respecto a la alteración

TABLA 1

## Características clínicas de pacientes con síndrome inv dup(15)

Características	Frecuentes (en cursiva las más características)	Ocasionales
Facies	<i>Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, epicanto, ptosis, enoftalmos, orejas de implantación baja y/o rotadas posteriormente, paladar ojival (infecciones de las vías altas de repetición), nariz amplia y/o puente nasal prominente, narinas antevertidas, labios engrosados, boca en forma de V invertida</i>	Braquicefalia, abombamiento frontal, sinofridia, filtro corto, paladar hendido, úvula bífida, hiperprognatismo, microcefalia (<20%), macrocefalia (<3%)
Extremidades	<i>Laxitud articular, clinodactilia del quinto dedo, dermatogrfos inusuales, sindactilia parcial del segundo y tercer dedos</i>	Talipes, braquidactia, displasia de caderas
Otros	Hiperpigmentación cutánea	Defecto del septo ventricular, tetralogía de Fallot, agenesia renal unilateral, hernia umbilical o inguinal, hipospadias, criptorquidia unilateral o bilateral, macropene, hipopigmentación cutánea, espina bífida oculta
Endocrinología y nutrición	Hiperfagia y excesiva ganancia de peso	Retraso del crecimiento (20-30%). Hipogonadismo (20%) con pubertad habitualmente normal; si no lo es: pubertad central precoz, disgenesia ovárica

cuantitativa de la interacción social, puede haber una evitación del contacto ocular o bien una mirada fija, evitación del contacto físico (aunque se han descrito casos de excesiva afectividad con extraños), preferencia por la soledad, etc.<sup>2</sup>. La alteración de la comunicación, la intención de ésta y el lenguaje expresivo (a menudo ecológico) son nulos o escasos<sup>1</sup>. La comprensión del lenguaje también es limitada. Pueden mostrar patrones de comportamiento estereotipado. Los pacientes suelen presentar síntomas de hiperactividad, a veces gravemente incapacitante<sup>1,4,10</sup> y, ocasionalmente, brotes de agresividad<sup>1,10</sup>.

### Crisis epilépticas

Son escasos los trabajos publicados que las describen. Las crisis pueden aparecer en la lactancia o demorarse hasta edades muy tardías (12-19 años), e incluso se han dado casos en los que éstas nunca aparecen<sup>2,4,6</sup>. Pueden instaurarse encefalopatías epilépticas, como los espasmos infantiles (síndrome de West con hipsarritmia, que a veces es la forma de inicio del síndrome)<sup>4,7-9</sup>, o el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) típico o atípico, con frecuencia precedido del anterior<sup>4</sup>, ambos habitualmente de muy difícil control con fármacos antiepilépticos (FAE) y acompañados de un deterioro neurológico e intelectual independiente de la inv dup(15)<sup>1,4</sup>. A veces se producen largos intervalos entre un síndrome epiléptico y la aparición de nuevas crisis<sup>4</sup>. La evolución de los tipos de crisis y el grado de refractariedad (y pronóstico) es variable<sup>4,6</sup>. La presencia y la gravedad de las crisis condiciona el grado de dificultad en el aprendizaje<sup>2,9</sup>.

Además de las crisis propias del síndrome de West y del SLG, se observan crisis parciales complejas<sup>1,4</sup>, mioclónicas y mioclónico-astáticas<sup>4</sup>, tónico-clónicas generalizadas<sup>4,6</sup> y ausencias mioclónicas inducidas por estímulos emocionalmente gratificantes<sup>4</sup>.

Los estudios EEG muestran habitualmente lentitud de la actividad de fondo<sup>4</sup>, pobreza de actividades rítmicas, descargas focales<sup>4</sup> y multifocales<sup>1,3,4</sup> con predominancia hemisférica va-

riable (pueden conducir a un estatus no convulsivo)<sup>4</sup>, paroxismos generalizados durante la vigilia o el sueño, frecuentes, de gran amplitud, con una duración de 2-20 segundos, caracterizados por complejos de puntas y polipuntas u ondas agudas/ondas, sin fenomenología ictal evidente o acompañadas de ausencias atípicas<sup>4</sup> y otras anomalías<sup>6</sup>.

Respecto a los FAE, a pesar de que la mayoría de los pacientes parecen desarrollar una epilepsia generalizada bien desde el principio o durante su evolución<sup>4</sup>, la carbamazepina ha demostrado ser eficaz en varios casos publicados<sup>4,6</sup> y la OXC también en el control de las crisis tónico-clónicas nocturnas en una paciente adolescente sin SLG que presentó a los 12 años este tipo de crisis<sup>4</sup>. En el caso clínico 2 la respuesta a OXC fue muy satisfactoria. A pesar de un EEG con descargas generalizadas, el paciente presentaba sintomatología epiléptica claramente parcial compleja, lo que justifica el éxito obtenido en este caso y en otros referidos en la bibliografía<sup>4,6</sup>.

Vigabatrina y la ACTH han sido eficaces en determinados casos para el control de los espasmos infantiles<sup>4,9</sup>. También se ha observado en algunos casos una buena respuesta a lamotrigina<sup>6</sup>. En muchas ocasiones, la epilepsia es francamente intratable<sup>9</sup>.

### Conclusiones

Todo paciente con CMS en el cariotipo y sus padres deben investigarse mediante FISH para detectar una posible inv dup(15), especialmente en los siguientes casos:

- Pacientes con rasgos dismórficos menores, crisis convulsivas y retraso mental con rasgos autistas<sup>7</sup>.
- Lactantes con síndrome de West, incluso cuando no presentan un fenotipo característico<sup>4</sup>.
- Casos atípicos de epilepsia generalizada en pacientes con retraso mental (incluso leve)<sup>3,6,7</sup>.
- Pacientes con retraso mental y trastorno generalizado del desarrollo sin causa identificable.

- Los casos clínicamente compatibles con este trastorno deberían investigarse mediante FISH, a pesar de no presentar CMS, debido a la posibilidad de que exista una inv dup(15) de tipo intersticial (no detectable mediante cariotipo). ■■■

## Bibliografía

1. Battaglia A. The inv dup(15) or idic(15) syndrome: a clinically recognizable neurogenetic disorder. *Brain Dev.* 2005; 27: 365-369.
2. Dennis NR, Veltman MW, Thompson R, Craig E, Bolton PF, Thomas NS. Clinical findings in 33 subjects with large supernumerary marker(15) chromosomes and 3 subjects with triplication of 15q11-q13. *Am J Med Genet A.* 2006; 140: 434-441.
3. Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, Bellacosa A, Pomponi MG, Paravatou-Petsotas M, et al. The inv dup(15) syndrome: a clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. *Neurology.* 1997; 48: 1.081-1.086.
4. Valente KD, Freitas A, Fridman C, Varela M, Silva AE, Fett AC, et al. Inv dup (15): is the electroclinical phenotype helpful for this challenging clinical diagnosis? *Clin Neurophysiol.* 2006; 117: 803-809.
5. Borgatti R, Piccinelli P, Passoni D, Dalpra L, Miozzo M, Micheli R, et al. Relationship between clinical and genetic features in «inverted duplicated chromosome 15» patients. *Pediatr Neurol.* 2001; 24: 111-116.
6. Chifari R, Guerrini R, Pierluigi M, Cavani S, Sgro V, Elia M, et al. Mild generalized epilepsy and developmental disorder associated with large inv dup(15). *Epilepsia.* 2002; 43: 1.096-1.100.
7. Buoni S, Sorrentino L, Farnetani MA, Pucci L, Fois A. The syndrome of inv dup(15): clinical, electroencephalographic, and imaging findings. *J Child Neurol.* 2000; 15: 380-385.
8. Cabrera JC, Martí M, Toledo L, Giné R, Vázquez C. Síndrome de West asociado a inversión duplicación del cromosoma 15. *Rev Neurol.* 1998; 26: 77-79.
9. Mann SM, Wang NJ, Liu DH, Wang L, Schultz RA, Dorrani N, et al. Supernumerary trivalent derivative chromosome 15 in two boys with intractable epilepsy: another mechanism for partial hexasomy. *Hum Genet.* 2004; 115: 104-111.
10. Silva AE, Vayego-Lourenco SA, Fett-Conte AC, Goloni-Bertollo EM, Varella-García M. Tetrasomy 15q11-q13 identified by fluorescence in situ hybridization in a patient with autistic disorder. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002; 60: 290-294.