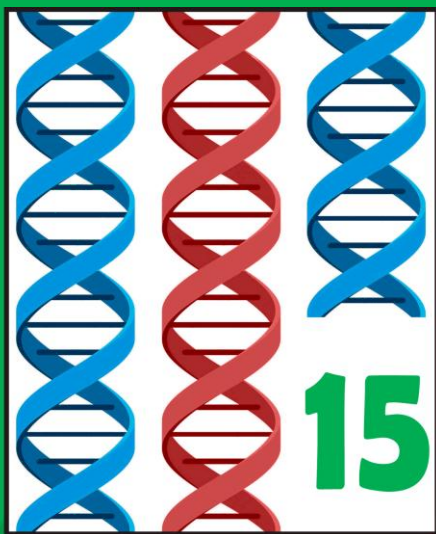


FUNDACIÓN INVERSIÓN DUPLICACIÓN DEL CROMOSOMA 15Q



DUPLIQUEMO
ESPERANZA

A decorative graphic of a DNA double helix, colored in blue and red, positioned to the right of the text.

INDICE

Índice	2
Definición	3
¿Cómo se forma?	3
Signos y síntomas	4
Características morfológicas	8
Pruebas diagnósticas	9
Tratamiento farmacológico	9
Terapias psicológicas	10
Bibliografía	12



DEFINICION

El Síndrome de Inversión Duplicación del Cromosoma 15Q, también conocido como tetrasomía parcial del cromosoma 15 o idic 15, es una alteración cromosómica de origen numérico y estructural cuya prevalencia es 1/30000 individuos nacidos y que afecta por igual a ambos sexos. El invdup 15 es el cromosoma marcador más frecuente.

Desde un punto de vista citogenético se define como una duplicación invertida de la zona comprendida entre la región terminal del brazo corto hasta la región 12 y 13 del brazo largo del cromosoma incluyendo la región q11q13, donde se encuentran las regiones críticas de los síndromes Prader-Willi y Angelman.

La región 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, como deleciones asociadas al Síndrome de Angelman o Prader-Willi según sea de origen materno o paterno, translocaciones, inversiones y cromosomas marcadores supernumerarios. Menos frecuentes son las duplicaciones intersticiales que son menos graves, y lo mosaicismos.

¿COMO SE FORMA?

La mayoría de los cromosomas invdup son dicéntricos y pueden incluir o no a la región comprendida 15q11q13. En esta región se han constatado tres puntos de ruptura BP1, BP2 y BP3 y en una región más distal BP4 y BP5, este último más próximo a 15q14. Se considera que estos puntos de ruptura formados por duplicones están implicados en la



mayoría de las reorganizaciones cromosómicas que se producen en el cromosoma 15. Estos segmentos presentan un número de copias variables en la población normal y se considera que algunas variantes polimórficas podían estar relacionadas con una predisposición a la génesis de los reordenamientos. La presencia de segmentos duplicados en 15q proximal proporciona un mecanismo para la recombinación homóloga, cuyo resultado dependerá del tamaño, la homología, la orientación y la disposición relativa de estos puntos de ruptura, junto con el tipo de intercambios que puedan ocurrir entre ellos. La formación de las inversiones duplicaciones pueden ser por:

- Recombinación entre repeticiones invertidas a través de un intercambio intra-cromosómico.
- Por un intercambio inter-cromosómico.
- Por un intercambio tipo U entre homólogos, implicando los puntos de ruptura BP3 y BP4.

SIGNOS Y SINTOMAS

Los signos y síntomas varían de unos individuos a otros dependiendo del tamaño duplicado.

Individuos con una región de duplicación cercana al centrómero pueden ser individuos completamente sanos; por otro lado, individuos con duplicaciones que comprometen a regiones más grandes pueden ocasionar los siguientes síntomas:

- Hipotonía central temprana: Disminución del tono en forma generalizada o focal que generalmente se asocia a déficit en el desarrollo psicomotor y que se caracteriza por la presencia de posturas anormales y poco habituales, disminución de la resistencia de las articulaciones a



movimientos pasivos, aumento de la movilidad de las articulaciones o amplitud durante los movimientos pasivos. Los bebés tienden a deslizarse entre las manos de quien lo carga ya que no existe una fuerza de resistencia que se oponga. Esta situación se observa con frecuencia cuando se alzan desde las axilas, ya que los brazos del bebé se elevaran sin oponer resistencia alguna. Puede haber un control disminuido o ausente de la cabeza, en donde esta puede caer hacia delante, hacia atrás o hacia los lados. Es probable que el bebé hipotónico mantenga brazos y piernas extendidas, que es lo contrario que haría uno con tono muscular normal. Son características importantes la disminución o ausencia del movimiento y la debilidad muscular. Estos bebés parecen flácidos y se sienten como si fuesen "muñecos de plástico" al cargarlos; ellos descansan con los codos y las rodillas extendidos de manera suelta mientras que los bebés con tono muscular normal tienden a tener los codos y las rodillas flexionados. También puede existir debilidad de los músculos de la cara, tronco, pie y tobillo, por lo que puede ocasionarle retraso en el logro de hitos del desarrollo como mantenerse, sentados, o caminar. Por ello presentan dificultades en la motricidad fina como por ejemplo realizar la pinza (coger un objeto pequeño con el dedo pulgar e índice) y en la motricidad gruesa como por ejemplo gatear, voltear o mantener el equilibrio.

- Retraso en el desarrollo psicomotor.
- Discapacidad intelectual de moderada a grave.
- Trastorno generalizado del desarrollo: Perturbación grave y generalizada en varias áreas del desarrollo. Las alteraciones cualitativas que definen este trastorno son



claramente inapropiadas del nivel de desarrollo o edad mental. Las personas con Síndrome de Inversión Duplicación del Cromosoma 15Q están dentro del llamado Trastorno del Espectro Autista (TEA), y la sintomatología puede variar de unos individuos a otros, caracterizándose:

1º A nivel cognitivo por:

- Ausencia de contacto ocular.
- Indiferencia o aversión hacia las manifestaciones de afecto o contacto físico.
- Uso no funcional de objetos.
- Ausencia o notable alteración del juego imaginativo.
- Retraso en el desarrollo del lenguaje e incluso ausencia total no acompañada de intentos para compensarlo como mímica, señalar con el dedo, etc.

2º A nivel conductual por:

- Notable interés por rituales no funcionales o una insistencia irracional por seguir determinadas rutinas (por ejemplo seguir la misma ruta para ir a la escuela).
- Movimientos corporales estereotipados (por ejemplo, aleteo de manos, dar golpes con las manos o dedos, balancearse) y deambulación errática.
- Anomalías posturales (por ejemplo, caminar de puntillas, movimientos manuales o posturas corporales extravagantes).



- Fascinación por un movimiento (por ejemplo, girar la rueda de un coche, abrir y cerrar puertas). También tienen fascinación por el agua, la música, las luces o el cabello.
 - Hiperactividad, impulsividad y campo de atención reducido (TDAH).
 - Agresividad y comportamientos autolesivos (por ejemplo, cabezazos, mordiscos en los dedos, manos, muñecas y brazos).
 - Ansiedad generalizada.
- Epilepsia: Las crisis epilépticas son episodios autolimitados que alteran la función cerebral y que son causados por una actividad anormal y excesiva de grupos de neuronas corticales que producen descargas eléctricas sincrónicas. Estas crisis se caracterizan porque:
 - 1) Pueden debutar en la lactancia, en o en edades más tardías e incluso no aparecer.
 - 2) Pueden darse en forma de encefalopatías epileptógena como espasmos infantiles, que son característicos del Síndrome de West o Síndrome de Lennox-Gastaut, que suele preceder al anterior y de muy difícil control.
 - 3) También suelen darse en forma de crisis parciales complejas, mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas y de ausencia.
 - 4) Generalmente son nocturnas.
 - 5) En los EEG suelen aparecer en forma de puntas, ondas y polipuntas.



Todo ello es debido a que en la región q11q13 se encuentran genes de subunidades del receptor GABA cuya duplicación y expresión excesiva pueden contribuir a su presencia.

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS

Las personas con Síndrome de Inversión Duplicación del Cromosoma 15Q no presentan rasgos morfológicos significativos aunque en algunos individuos se han observado los siguientes rasgos:

- ❖ **A NIVEL FACIAL:** Suele darse con frecuencia fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, epicanto, enoftalmos, ptosis, orejas de implantación baja y/o rotadas posteriormente, paladar ojival, nariz amplia y/o puente nasal prominente, labios engrosados y boca en forma de U invertida. Suele darse ocasionalmente hidrocefalia, macrocefalia, abombamiento frontal, paladar hendido, etc.
- ❖ **A NIVEL DE LAS EXTREMIDADES:** Suele darse con frecuencia laxitud articular, clinodactilia del quinto dedo, sindactilia parcial del segundo y tercer dedos. Ocasionalmente suele darse braquidactia, displasia de caderas, etc.
- ❖ **A NIVEL ENDROCRINOLOGICO Y NUTRICIONAL:** Suele darse con frecuencia hiperfagia y excesiva ganancia de peso. Ocasionalmente retraso en el crecimiento, hipogonadismo con pubertad habitualmente normal; si no lo es pubertad central precoz, disginesia ovárica, etc.
- ❖ **OTROS:** Suele darse con frecuencia hiperpigmentación cutánea. Ocasionalmente defecto en el septo ventricular, tetralogía de Fallot, agenesia renal unilateral, hernia umbilical o inguinal, macropene, hipopigmentación cutánea, espina bífida oculta, etc.



PRUEBAS DIAGNOSTICAS

- ❖ **CARIOTIPO:** Técnica en la que se puede observar la triplicación del cromosoma y da información de tipo numérico y estructural.
- ❖ **TECNICA FISH (Hibridación Fluorescente In Situ):** Técnica citogenética de marcaje de cromosomas mediante la cual estos son hibridados con sondas que emiten fluorescencia y permiten la visualización, distinción y estudio del cromosoma, así como de las anomalías estructurales que pueda presentar, con lo cual permite la rápida determinación de duplicaciones e inversiones. Esta técnica usa segmentos de una hebra de ADN que son tintados o etiquetados con una sustancia fluorescente que puede ligarse al cromosoma. Estos segmentos de ADN son llamados sondas.
- ❖ **CGH ARRAY (Hibridación Genómica Comparada):** Potente técnica del genoma completo, y tiene una resolución muy superior al cariotipo convencional. Con esta prueba, en un sólo ensayo se detectan todas las ganancias y pérdidas del material genético. No necesita cultivo celular y se realiza a partir de ADN.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Actualmente no existe ninguna cura para este síndrome. Los fármacos utilizados que reducen la sintomatología son:

- ◆ **Antiepilépticos:** Reducen las crisis epilépticas.
- ◆ **Antipsicóticos:** Reducen la agitación, la hostilidad y la agresividad.
- ◆ **Psicoestimulantes:** Reducen el TDAH.



TERAPIAS PSICOLÓGICAS

Terapia de Integración Sensorial

- ✓ **HIDROTERAPIA.** La Hidroterapia es una óptima herramienta para favorecer la integración sensorial de los estímulos, la cual está alterada en personas con trastornos del neurodesarrollo como ocurre en el Síndrome de Inversión Duplicación del Cromosoma 15Q. Esta terapia:
 - Proporciona una mayor integración del esquema corporal y una mejora de la propiocepción (sentido que informa al organismo de la posición de las distintas articulaciones y de la regulación del tono muscular).
 - Permite al niño disminuir la ansiedad por separación y establecer vínculos de relación e intercambio socio-comunicativo con sus terapeutas, los padres y sus iguales.
 - A través del agua el niño recibe sensaciones que le permiten disminuir las tensiones, organizar su conducta, conseguir estados de relajación y mejorar su relación con el medio.
 - Favorecer el desarrollo de la coordinación motora, mejorar el tono muscular, el equilibrio, el control y la planificación motora.

Los beneficios que aporta esta terapia al niño es la mejora de la integración de los estímulos sensoriales, favoreciendo notablemente su comportamiento en los distintos contextos en los que se desenvuelve:

A nivel emocional el trabajo en el agua puede calmar los estados de ansiedad y estrés, aportándole



seguridad y tranquilidad, y favorece los ciclos de sueño al disminuir los estados de alerta y atención.

La regulación de la conducta se puede alcanzar mediante actividades dentro del agua ya que este medio es un potente reforzador conductual para el niño. También es útil para el seguimiento de órdenes para mejorar la respuesta a la comunicación social. Mejora el control postural y desarrolla la planificación motora para el movimiento, con lo que favorece el desarrollo de la psicomotricidad, aumentando la coordinación y armonía de los movimientos.

- ✓ **EQUINOTERAPIA.** A través del contacto con el caballo y la motivación que este genera, busca soluciones a los problemas de aprendizaje y adaptación que presentan las personas con discapacidad, aumentando la motivación, estimulando la afectividad, mejorando la atención y la concentración, y estimulando la sensibilidad táctil, visual, auditiva y olfativa. También se han constado mejoras en el desarrollo de habilidades motoras, en el control del tono muscular, la postura y la conducta en niños con dificultades sensoriales.

La equinoterapia es útil como terapia complementaria a otros tratamientos pero nunca los sustituye. No debe considerarse una opción aislada sino como parte de un conjunto de acciones terapéuticas dirigidas a neutralizar la discapacidad, aumentando el desarrollo de los potenciales residuales y generando nuevas capacidades.



BIBLIOGRAFÍA

- Akahoshi K, Spritz RA, Fukai K, Mitsui N, Matsushima K, Ohashi H. Mosaic supernumerary inv dup(15) chromosome with four copies of the P gene in a boy with pigmentary dysplasia. *Am J Med Genet A*. 2004 Apr 30;126A(3):290-2. PubMed PMID: 15054844.
- Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, Bellacosa A, Pomponi MG, Paravatou-Petsotas M, Mazza S, Neri G. The inv dup(15) syndrome: a clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. *Neurology*. 1997 Apr;48(4):1081-6. PubMed PMID: 9109904.
- Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Nov 19;3:30.doi: 10.1186/1750-1172-3-30. Review. PubMed PMID: 19019226; PubMed Central PMCID: PMC2613132.
- Battaglia A. The inv dup(15) or idic(15) syndrome: a clinically recognisable neurogenetic disorder. *Brain Dev*. 2005 Aug;27(5):365-9. Epub 2005 Apr 22. Review. PubMed PMID: 16023554.
- Borgatti R, Piccinelli P, Passoni D, Dalprà L, Miozzo M, Micheli R, Gagliardi C, Balottin U. Relationship between clinical and genetic features in "inverted duplicated chromosome 15" patients. *Pediatr Neurol*. 2001 Feb;24(2):111-6. PubMed PMID: 11275459.
- 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 Jun;15(6):380-5. PubMed PMID: 10868780.
- Chifari R, Guerrini R, Pierluigi M, Cavani S, Sgrò V, Elia M, Canger R, Canevini MP. Mild generalized epilepsy and developmental disorder associated with large inv



dup(15). *Epilepsia*. 2002 Sep;43(9):1096-100. PubMed
PMID: 12199736

Cockwell AE, Dávalos IP, Rivera HR, Crolla JA. FISH
characterisation of dynamic mosaicism involving an inv
dup(15) in a patient with mental retardation. *Am J Med
Genet*. 2001 Nov 1;103(4):289-94. PubMed PMID:
11746008.

Dawson AJ, Mogk R, Rothenmund H, Bridge PJ. Paternal
origin of a small, class I inv dup(15). *Am J Med Genet*.
2002 Feb 1;107(4):334-6. PubMed PMID: 11840492.

Grosso S, Balestri P, Anichini C, Bartalini G, Pucci L, Morgese
G, Berardi R. Pubertal disorders in inv dup(15)
syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2001 Jun;15(3):165-9.
PubMed PMID: 11447726.

Hou JW, Wang TR. Unusual features in children with inv
dup(15) supernumerary marker: a study of genotype-
phenotype correlation in Taiwan. *Eur J Pediatr*. 1998
Feb;157(2):122-7. PubMed PMID: 9504785.

Kraoua L, Chaabouni M, Ewers E, Chelly I, Ouertani I, Ben
Jemaa L, Maazoul F, Liehr T, Chaabouni H. Hexasomy of
the Prader-Willi/Angelman critical region, including the
OCA2 gene, in a patient with pigmentary dysplasia: case
report. *Eur J Med Genet*. 2011 Jul-Aug;54(4):e446-50. doi:
10.1016/j.ejmg.2011.04.007. Epub 2011 May 6. PubMed
PMID: 21621018.

Loitzsch A, Bartsch O. Healthy 12-year-old boy with mosaic
inv dup(15)(q13). *Am J Med Genet A*. 2006 Mar
15;140(6):640-3. PubMed PMID: 16470686.

Long FL, Duckett DP, Billam LJ, Williams DK, Crolla JA.
Triplication of 15q11-q13 with inv dup(15) in a female
with developmental delay. *J Med Genet*. 1998



May;35(5):425-8. PubMed PMID: 9610809; PubMed Central PMCID: PMC1051320.

Mahjoubi F, Peters GB, Malafiej P, Shalhoub C, Turner A, Daniel A, Hill RJ. An anaphoid marker chromosome inv dup(15)(q26.1qter), detected during prenatal diagnosis and characterized via chromosome microdissection. *Cytogenet Genome Res.* 2005;109(4):485-90. PubMed PMID: 15905642.

Rossi E, Giorda R, Bonaglia MC, Candia SD, Grechi E, Franzese A, Soli F, Rivieri F, Patricelli MG, Saccilotto D, Bonfante A, Giglio S, Beri S, Rocchi M, Zuffardi O. De novo unbalanced translocations in Prader-Willi and Angelman syndrome might be the reciprocal product of inv dup(15)s. *PLoS One.* 2012;7(6):e39180. doi:10.1371/journal.pone.0039180. Epub 2012 Jun 14. PubMed PMID: 22720067; PubMed Central PMCID: PMC3375265.

Shim SH, Lee CH, Park YJ, Lee HJ, Park WI, Cho YH. Two inv dup(15) chromosomes in a woman with repeated abortions. *Am J Med Genet.* 2001 Dec 15;104(4):303-6. Review. PubMed PMID: 11754065.

Takeda Y, Baba A, Nakamura F, Ito M, Honma H, Koyama T. Symptomatic generalized epilepsy associated with an inverted duplication of chromosome 15. *Seizure.* 2000 Mar;9(2):145-50. PubMed PMID: 10845741.

Torrise L, Sangiorgi E, Russo L, Gurrieri F. Rearrangements of chromosome 15 in epilepsy. *Am J Med Genet.* 2001 Summer;106(2):125-8. PubMed PMID: 11579432.

Tu XD, Cong XW, Zeng J, Zheng DZ, Yan AZ, Lin YH, Qiu LP, Zhang M, Zhong F, Lan F. [Analysis of small supernumerary marker chromosome 15q11 in four infertile males]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.*



2013 Oct;30(5):539-43. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.05.007. Chinese. PubMed PMID: 24078566.

Valente KD, Freitas A, Fridman C, Varela M, Silva AE, Fett AC, Koiffmann CP. Inv dup (15): is the electroclinical phenotype helpful for this challenging clinical diagnosis? *Clin Neurophysiol.* 2006 Apr;117(4):803-9. Epub 2006 Feb 21. PubMed PMID: 16495142.

Wandstrat AE, Leana-Cox J, Jenkins L, Schwartz S. Molecular cytogenetic evidence for a common breakpoint in the largest inverted duplications of chromosome 15. *Am J Hum Genet.* 1998 Apr;62(4):925-36. PubMed PMID: 9529335; PubMed Central PMCID: PMC1377019.

Webb T, Hardy CA, King M, Watkiss E, Mitchell C, Cole T. A clinical, cytogenetic and molecular study of ten probands with supernumerary inv dup (15) marker chromosomes. *Clin Genet.* 1998 Jan;53(1):34-43. PubMed PMID: 9550359.

