

Paciente con síndrome convulsivo y tetrasomía parcial del cromosoma 15[☆]

A patient with convulsive syndrome and partial tetrasomy of chromosome 15

Sr. Editor:

El síndrome de duplicación invertida del cromosoma 15 (invdup[15]), también conocido como idic(15) o tetrasomía del 15 (OMIM 608636), es una entidad clínica claramente definida que presenta hipotonía central, retardo del desarrollo, compromiso intelectual, epilepsia, comportamiento autista y algunas anomalías menores en su fenotipo, su incidencia estimada es de 1 caso por cada 30.000 nacimientos, afecta por igual ambos sexos¹. Desde el punto de vista citogenético se definió como una duplicación invertida de la zona comprendida entre la región terminal del brazo corto hasta la región 12 a 13 del brazo largo del cromosoma 15 (invdup[15][pter→q12-13::q12-13→pter]), incluyendo la región q11 (q11→q13) donde se encuentran las regiones críticas de los síndromes de Prader Willi (PWS) y Angelman (AS). En la mayoría de los casos estudiados hasta la fecha, el cromosoma extra presente es de origen materno, relacionándose a su vez con anomalías fenotípicas y con edad materna avanzada²⁻⁴.

La región cromosómica 15q11q13, conocida por inestabilidad, secundaria a la presencia de elementos repetitivos de ADN, es altamente susceptible a la formación de rearrreglos clínicamente relevantes, como la formación de marcadores supernumerarios formados por la duplicación invertida del cromosoma 15, la cual puede resultar en tetrasomía del brazo corto del cromosoma 15 (15p) o tetrasomía parcial del brazo largo del cromosoma 15 (15q)⁵. La variabilidad fenotípica de estos pacientes suele estar dada por la región específica involucrada en cada rearrreglo cromosómico. Reportamos un caso del síndrome de tetrasomía del 15 con múltiples anomalías físicas y epilepsia, que involucra a 15q11.2 como punto de corte.

Se trata de una paciente femenina remitida a la consulta de genética con diagnóstico de síndrome convulsivo en estudio, acompañado de anomalías menores. Al examen físico presentó facies ovaladas, nariz voluminosa, fisuras palpebrales ligeramente oblicuas, pabellones auriculares alados, hipoplasia mediofacial moderada, micrognatia leve, extremidades alargadas, tendencia al genu-valgo y pie equino-varo. Se realizaron pruebas bioquímicas, encontrándose aminoácidos normales; en el cariotipo se determinó la presencia de un minicromosoma que pudiera corresponder a parte de un cromosoma 14 o 15; por los hallazgos fenotípicos se reportó como una trisomía parcial del cromosoma 15 (15pter→15q1:) (fig. 1). Para confirmar este hallazgo, se realizó FISH con sonda centromérica del cromosoma 15; tanto en núcleos como en cromosomas 15, se observaron cuatro puntos fluorescentes, uno en cada cromosoma 15 normal y dos de ellos sobre el minicromosoma, lo que indica

la presencia de 2 centrómeros de cromosoma 15, (fig. 2) interpretándose como una tetrasomía parcial de 15q, resultado de una duplicación invertida del segmento 15pter → 15q11.2: 47,XX,+der(15)(pter→q1:).ish invdup(15)(pterq11.2)(D15Z1++) o 47,XX,+der(15)(pter→q1:).ish invdup(15)(pter→q11.2::q11.2→pter)(D15Z1++).

En general, los pacientes con tetrasomía del 15 presentan retardo del desarrollo con sedestación entre los 10 a 20 meses de edad y deambulación entre los 2 y 3 años, al igual que déficit cognitivo en las áreas del lenguaje expresivo (lenguaje ecolálico) y comprensión. Su comportamiento a menudo es descrito como autista-like o autista. La epilepsia es de características variadas, sin predominancia de un tipo específico, a excepción del síndrome de Lennox-Gastaut en cuatro pacientes descritos por Battaglia en 1997, quienes presentaban convulsiones tónicas/atónicas, tónico-clónicas y ausencias; otros tipos de crisis descritas son las complejas parciales, mioclónicas generalizadas de inicio en la adultez, tónico-clónicas generalizadas y epilepsia benigna con descargas centro-temporales, con un rango de presentación que varía entre los 6 meses hasta los 9 años. Se ha sugerido que el grado de compromiso mental y retardo psicomotor pueden estar correlacionados con la severidad de las convulsiones y su intratabilidad, sin embargo, poco estudios han contribuido a dilucidar este aspecto². En general, las facies de los pacientes son normales; pueden encontrarse hallazgos inespecíficos como fisuras inclinadas hacia abajo, pliegue epicántico, ojos profundos, pabellones de baja implantación y/o rotados posteriormente, paladar alto, nariz ancha, narinas antevertidas, clinodactilia del quinto dedo en manos, sindactilia parcial del segundo y tercer dedo en pies³. Nuestro paciente no presentó ninguna de las alteraciones neurológicas descritas a excepción de convulsiones y anomalías físicas menores, junto con otras más importantes como pie equino-varo.

El cromosoma 15, más específicamente el locus 15q11-q13, es un clúster de genes de impronta génica esencial para el neurodesarrollo normal en los mamíferos. Como se mencionó antes, este locus presenta gran inestabilidad, específicamente a nivel de cinco puntos comunes de ruptura (De BP1 aBP5,) que pueden ocasionar rearrreglos genómicos incluyendo deleciones y duplicaciones. Uno de los mecanismos sugeridos para la formación de la invdup(15) involucra la recombinación tipo-U entre cromosomas homólogos, seguida de no disyunción e inactivación de uno de los centrómeros. La forma más frecuente de idic(15) se caracteriza por un evento de recombinación asimétrica entre BP4 y BP5; esto conlleva a tetrasomía del intervalo entre el centrómero y BP4 y trisomía del intervalo entre BP4 y BP5³. Las duplicaciones maternas que ocurren como duplicaciones intersticiales y los cromosomas isodicéntricos supernumerarios llevan a desórdenes variables del neurodesarrollo con características autísticas en algunos casos; esta duplicación es la principal causa citogenética de autismo, produciendo el 1-3% de los casos⁶. De igual manera se sabe qué factores ambientales y genéticos adicionales influyen la variabilidad final del cuadro clínico al igual que en la mayoría de los síndromes comportamentales, que se han visto relacionados con un diverso grupo de enfermedades infecciosas como la embriopatía por rubeola y encefalitis⁷. Cabe recordar que la segunda causa de tetrasomía del cromosoma 15 es la triplicación intracromosómica; se sugiere que este tipo

[☆] El presente artículo fue presentado en formato Poster, en el XI Congreso Colombiano de Genética Humana. Medellín. Octubre 2010.

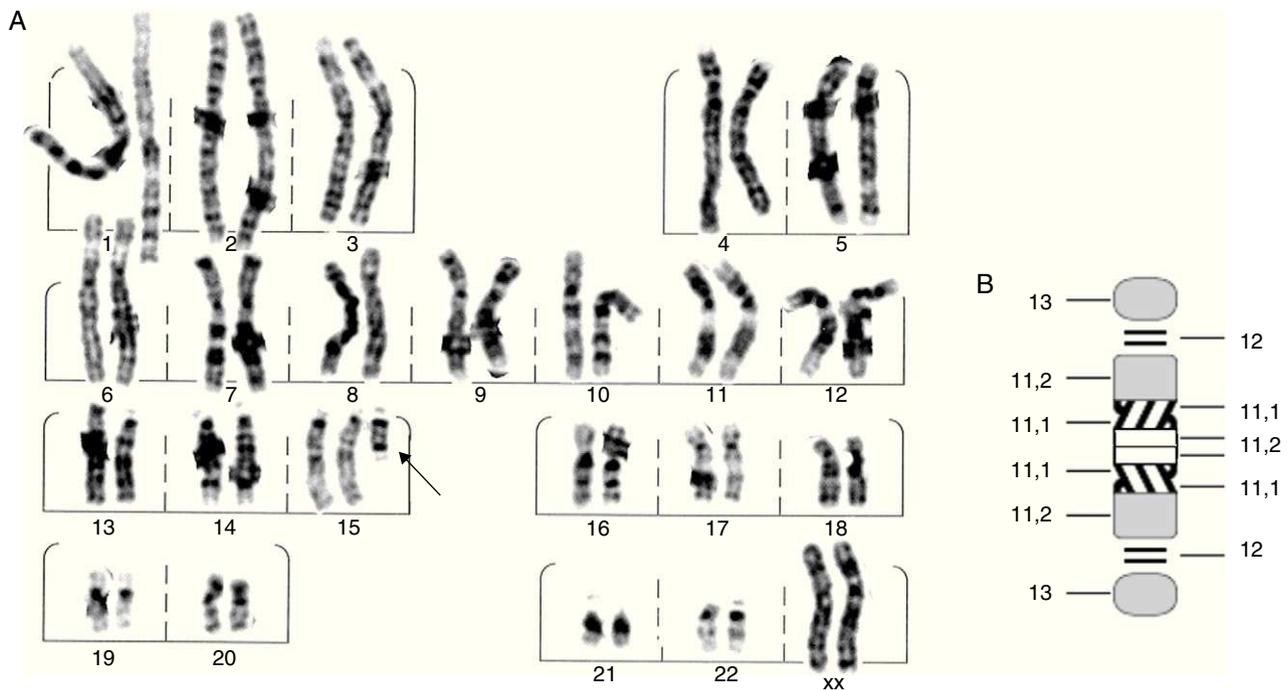


Figura 1 A. Cariotipo bandeado G que muestra cromosoma extra derivado de 15 (flecha); B. Ideograma del cromosoma adicional, especificando puntos de corte.

de anomalía surge secundaria a un proceso de dos pasos durante la meiosis, inicialmente ocurre intercambio tipo-U (contrario al intercambio normal, tipo-X), resultando en una duplicación invertida dicéntrica, posteriormente se recombina con un cromosoma 15 normal y forma la triplicación, o también se puede formar como resultado de un intercambio tipo-U entre tres cromátides en un solo paso^{8,9}.

El hecho que la gran mayoría de duplicaciones del cromosoma 15 (dup[15]) y de SMC(15) que contienen la región crítica de PWS/AS sean de origen materno implican que la duplicación de origen paterno o es poco frecuente y letal,

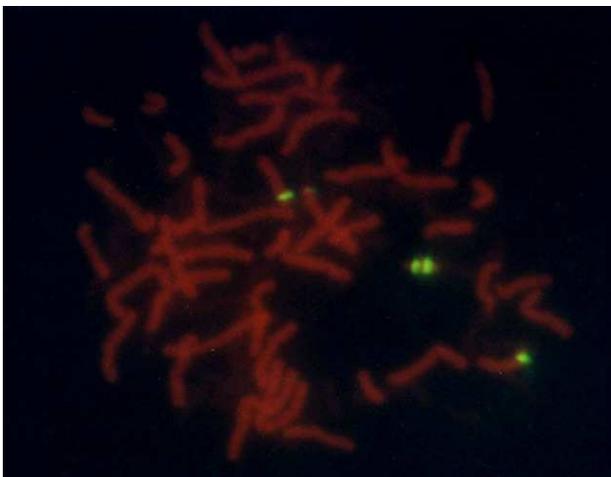


Figura 2 FISH con sonda centromérica para el cromosoma 15 en núcleos de metafase; se observan dos señales verdes en el cromosoma derivado y una en cada centrómero de los cromosomas 15 normales.

por lo que raramente sobrevive el embarazo a término o no tiene efecto fenotípico y pasa desapercibida. Sin embargo, no se puede descartar que la aparente ausencia del fenotipo es secundario a un efecto de posición que consistiría en que el gen o genes transcripcionalmente activos proximales al punto de rotura en 15q, se inactiven^{10,11}.

Gracias a las técnicas actuales de citogenética básica y molecular, se ha podido establecer la correlación entre el tamaño del fragmento involucrado en la duplicación y el fenotipo. Individuos con una región de duplicación pequeña y muy cercana al centrómero son completamente sanos, mientras que duplicaciones que comprometen regiones más grandes con puntos de rotura en q12 y q13 ocasionan retardo mental, autismo o convulsiones¹. En este caso en particular, la región comprometida 15q11.2, incluye genes de importancia potencial en la epilepsia como son los genes de las subunidades del receptor gamma-aminobutírico (GABA), conocido como el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro de los mamíferos, pero a su vez, también se ha demostrado una propiedad excitatoria a nivel de las neuronas maduras del núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Esta actividad dual puede estar regulada por las oscilaciones diurnas de las concentraciones de cloro intracelular. Por lo tanto, la duplicación y expresión excesiva de estos receptores de neurotransmisores puede contribuir a la presencia de la enfermedad, tal como se ha observado en adultos con epilepsia e inv dup(15) al igual que hiperactividad y agresividad^{5,11,12}.

Puesto que la mayoría de estos pacientes al examen físico no presentan dismorfismo o anomalías menores, el estudio cromosómico puede pasarse por alto y por ende, no se diagnostica la anomalía cromosómica base en estos pacientes. Por tal motivo, es recomendable que a pacientes con retardo del desarrollo, epilepsia (principalmente de difícil manejo)

y autismo, que presenten o no anomalías dismórficas al examen, se les realice cariotipo de alta resolución y citogenética molecular para descartar este tipo de alteraciones cromosómicas.

Se reporta este caso con fines académico-pedagógicos dada la baja incidencia de esta patología (1:30.000 nacidos vivos) y la importancia del estudio complementario que fue realizado en esta paciente, lo que finalmente permitió llegar a un diagnóstico definitivo y por ende, ofrecer una correcta y apropiada asesoría genética a los padres.

Bibliografía

- 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;62:925–36.
- 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;9:145–50.
- Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:30.
- Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, Bellacosa A, Pomponi MG, Paravatou-Petsotas M. The inv dup(15) syndrome: A clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. *Neurology.* 1997;48:1081–6.
- Battaglia A. The inv dup(15) or idic(15) syndrome: A clinically recognizable neurogenetic disorder. *Brain Dev.* 2005;27:365–9.
- Hogart A, Leung KN, Wang NJ, Wu DJ, Driscoll J, Vallero RO, et al. Chromosome 15q11-13 duplication syndrome brain reveals epigenetic alterations in gene expression not predicted from copy number. *J Med Genet.* 2009;;46:86–93.
- Ouldim K, Natiq A, Jonveaux P, Sefiani A. Tetrasomy 15q11-q13 Diagnosed by FISH in a Patient with Autistic Disorder. *J Biomed Biotechnol.* 2007;3:615–38.
- Schluth C, Mattei MG, Mignon-Ravix C, Salman S, Alembik Y, Willig J, et al. Intrachromosomal Triplication for the Distal Part of Chromosome 15q. *Am J Med Genet.* 2005;136A:179–84.
- James PA, Aftimos S, Oei P. Partial Tetrasomy 15 Due to a Unique Inverted Triplication of Chromosome 15q24-q26. *Am J Med Genet.* 2004;130A:208–10.
- Browne CE, Dennis NR, Maher E, Long FL, Nicholson JC, Silibourne J, et al. Inherited Interstitial Duplications of Proximal 15q: Genotype-Phenotype Correlations. *Am J Hum Genet.* 1997;61:1342–52.
- Bingham PM, Spinner NB, Sovinsky L, Zackai EH, Chance PF. Infantile Spasms Associated With Proximal Duplication of Chromosome 15q. *Pediatr Neurol.* 1996;15:163–5.
- Silva AE, Vayego-Lourenço SA, Fett-Conte AC, Goloni-Bertollo EM, Varella-Garcia M. Tetrasomy 15q11-q13 identified by fluorescence in situ hybridization in a patient with autistic disorder. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(2-A):290–4.

G. Gordillo-González^{a,*}, M.P. Hernández^b,
M.L. Tamayo^{a,*} y G. Osorio^b

^a *Genética Médica, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia*

^b *Unidad de Citogenética, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: giseldgordillogonzalez@yahoo.com
(G. Gordillo-González).

doi:10.1016/j.nrl.2011.09.007

Discinesia orofacial aguda inducida por fenitoína

Phenytoin-induced acute orofacial dyskinesia

Sr. Editor:

En 1962 Peters publicó por primera vez un paciente con una discinesia inducida por fenitoína (DPH)¹. Aunque las discinesias son un efecto secundario muy infrecuente de los antiepilépticos, ha sido descrito en pacientes con lamotrigina, etosuximida, carbamacepina, ácido valproico², gabapentina³, felbamato⁴ y fenobarbital^{5,6}. La DPH puede producir diferentes trastornos del movimiento, como discinesia orofacial y de extremidades, temblor, asterixis, balismo, distonía y mioclonías⁷. De todos ellos el más frecuentemente descrito es la discinesia orofacial. Nosotros describimos un paciente con discinesia orofacial secundaria a tratamiento con fenitoína en monoterapia.

Varón de 80 años, diestro, con antecedentes personales de hipertensión, fibrilación auricular y marcapasos en tratamiento con acenocumarol. No tenía antecedentes familiares de epilepsia o trastornos del movimiento. Acude a la urgencia por cefalea subaguda resistente a tratamiento analgésico

convencional con exploración neurológica normal. Se realiza una TC craneal que muestra un hematoma subdural hemisférico izquierdo con leve desplazamiento de la línea media. Se realiza una craniectomía y la evacuación del hematoma. Una semana después de la cirugía el paciente sufrió una crisis tónico-clínica generalizada y se inició tratamiento con fenitoína por vía intravenosa 750 mg en bolus, seguido de una dosis por vía oral de mantenimiento de 300 mg/día. Pocas horas después del inicio del tratamiento de choque el paciente comenzó con movimientos coreo-distónicos bucales y linguales que le producían una leve disartria. En ese momento el resto de la exploración neurológica era normal. El paciente no tenía ninguna otra medicación pautada, excepto paracetamol para el dolor. Se realizó un sistemático de sangre y bioquímica que fue normal. Una nueva TC de cráneo realizada en ese momento únicamente mostró los datos de la craniectomía frontal izquierda sin restos hemáticos. Los niveles de fenitoína en sangre fueron de 16 µg/dl (rango normal: 10-20 µg/dl). Debido a la persistencia de la discinesia orofacial y la ausencia de otras causas que pudieran justificar la aparición de los movimientos, la fenitoína se suspendió 12 h después del inicio de la clínica y se substituyó por ácido valproico 500 mg/8 h por vía oral. A raíz de suspender la DPH, la discinesia orofacial fue remitiendo hasta desaparecer del todo a los 3 días.