



Sindrome Dup 15q: due casi di Inv Dup 15 a mosaico

Serena Donetti Dantin¹, Elisa Carlotta Salmin¹, Costanza Varesio¹, Chiara Baldassari¹, Silvia Masnada¹, Valentina De Giorgis¹,
Grazia Papalia¹, Marco Fasce¹, Massimiliano Tumminelli¹, Umberto Balottin¹, Pierangelo Veggiotti¹
¹ Unità di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Neurologico Nazionale "C. Mondino", Pavia

Razionale e Obiettivi: La sindrome Dup 15q è una patologia genetica rara, definita sulla base della duplicazione della regione 15q11-13 del braccio lungo del cromosoma 15. Comprende la duplicazione interstiziale della medesima regione (Int Dup 15) e un marker cromosomico sovranumerario costituito dalla inversione e duplicazione della stessa (Inv Dup 15 o Idic 15). L'inv dup 15 è l'ESAC (cromosomi extra strutturalmente anomali) più comune [Battaglia, 2008]. Ve ne sono due tipi citogenetici, con conseguenze fenotipiche varie; il gruppo A, più grande, con breakpoint distalmente al BP3 (breakpoint delezione PWS/AS), e il B, più corto [Roberts, 2003]. Sembra essere coinvolto nello sviluppo della sindrome un effetto-dose dei geni coinvolti nella duplicazione [Dennis, 2006]. Esiste un'ampia variabilità fenotipica che si manifesta principalmente con ipotonia centrale precoce e lassità legamentosa, ritardo di sviluppo/disabilità intellettiva

moderato-grave, epilessia polimorfa per tipo di crisi ed esordio e per tracciato EEG [Valente, 2006], disturbo del comportamento di tipo autistic-like, dismorfismi minori a carico del volto e delle dita; più rare altre malformazioni cardiache, cerebrali, genitourinarie...). [Battaglia, 1997; Battaglia, 2008; Battaglia, 2010; Borgatti, 2001]. In letteratura viene descritto solo un piccolo subset di pazienti con mosaicismo [Roberts, 2003; Loitzsch e Bartsch, 2006; Kleefstra, 2010].

Materiali e metodi: Si descrivono due casi di inv dup 15 a mosaico in carico al nostro Servizio e se ne presentano l'evoluzione clinica, le complicanze internistiche, lo sviluppo psicomotorio e comportamentale, e i dati neurofisiologici, a confronto con la letteratura.

Paziente C. (maschio), 17 anni

Anamnesi familiare muta, prenatale: diabete gestazionale, TC per macrosomia fetale (peso alla nascita 4380 g, > 90° ptile).

Dai 3 mesi ipotonia dell'asse e degli arti; fin dal primo anno di vita evidente ritardo psicomotorio. Presso altra struttura, diversi accertamenti (RMN, EMG, AA/AO, X fragile) risultati sostanzialmente negativi. Numerosi EEG documentavano lieve asimmetria del tracciato, asincrono e scarsamente organizzato.

A 4 anni esordio dell'epilessia generalizzata (crisi cloniche), all'EEG sporadiche anomalie puntute temporali, iniziava terapia con CBZ poi sospesa per piastrinopenia e sostituita con TPM, con beneficio.

Giunge alla nostra attenzione a 6 anni e 6 mesi. Si evidenziavano: marcato ritardo psicomotorio, non testabile, disturbo della relazione e del comportamento (autistic-like); il bambino era in evidente sovrappeso e presentava alcune note dismorfiche a livello del volto e dei piedi; lassità legamentosa e ipotono ai 4 arti. Introduceva CLB. Veniva inoltre richiesto cariotipo che risultava: 46 XY/47 XY, inv dup 15; "su 15 metafasi esaminate 3 presentano cariotipo maschile normale e 12 hanno un cromosoma sovranumerario consistente in una duplicazione invertita delle braccia corte e della parte prossimale delle braccia lunghe di un cromosoma 15". Non eseguite ulteriori indagini genetiche per mancato assenso della famiglia.

Negli anni successivi, la frequenza critica è sempre stata fluttuante, variando tra periodi liberi da crisi (fino a oltre due anni) a periodi con episodi pluriquotidiani, ha introdotto anche LTC e recentemente ZNS. Le crisi sono da sempre polimorfe: cloniche, tonico-cloniche, atoniche, assenze atipiche, dai 15 anni spasmi in sonno di breve durata a risoluzione spontanea. Tuttora presenta crisi generalizzate a frequenza plurisettimanale.

Ai tracciati EEG effettuati durante la nostra presa in carico, si sono spesso evidenziate numerose anomalie focali destre temporali e frontali, variamente associate ad attività ritmica lenta; in alcune occasioni, non evidenti anomalie epilettiformi (v. Figg. 1 e 2).



Figura 1: C., EEG a 9 anni

Il ragazzo non ha mai raggiunto il controllo sfinterico; da sempre sono riferite iperfagia e sovrappeso, oltre ad iperstaturalità (> 97° percentile). Lo sviluppo puberale è stato nei limiti di norma. Nel corso degli anni vi sono stati dei lievi miglioramenti comportamentali e nella sfera della comunicazione (si esprime a gesti per le necessità concrete), ma è andata aumentando l'oppositività, che insieme al grado di disabilità intellettiva non ha permesso di effettuare col ragazzo valutazioni testali.

Figura 2: C., EEG a 11 anni



Paziente D. (femmina), 17 mesi

Anamnesi familiare: in linea materna MAV in una zia, ritardo mentale ed epilessia in due zie gemelle omozigoti; 3 cugine con tetralogia di Fallot.

Anamnesi pre-perinatale: minacce d'aborto, IUGR; TC per presentazione podalica, alla nascita necessità di ventilazione con maschera per 3 minuti. Apgar 6/10.

A 4 giorni soffio cardiaco, sonnolenza, scarsa alimentazione; riscontro di tetralogia di Fallot (correzione chirurgica a 7 mesi), presso altra struttura; evidente sindrome ipotonica-ipcinetica; alla luce del quadro clinico veniva richiesto array-CGH che evidenziava amplificazioni della regione PWS/AS in 15q11q13 associate alla sindrome da duplicazione 15q11q13, poi analisi del cariotipo che mostrava «mosaico 46XX 47XX 48XX con più linee cellulari di cui una normale e le altre caratterizzate dalla presenza di uno o più marcatori». Non è stato possibile estendere l'indagine genetica alle zie per mancato assenso del nonno materno.

Dai 10 giorni di vita importanti episodi di desaturazione con ipertono con retroversione dei bulbi oculari associati ad apnea, con successiva risoluzione spontanea; diverse v-EEG, nella norma, non mostravano correlati elettrofisiologici di tali episodi.

Ad un mese, dopo un episodio particolarmente severo, introdotto con beneficio PB, che la bambina sta ancora assumendo.

Venivano eseguiti ulteriori accertamenti: EEG, BAEP, PEV nella norma; RMN: quadro malformativo-dismorfico con semplificazione dei giri corticali, soprattutto a sinistra, con lieve ipoplasia nervi ottici.

A 11 mesi giunge in ricovero. All'esame obiettivo, peso > 97° percentile, due macchie caffèlatte di circa 2cm, movimenti tipo "handwashing" in momenti di particolare stimolazione emotiva; micro- e plagiocefalia, non acquisizione del controllo completo del capo, tratti dismorfici a livello del volto e delle dita dei piedi, asimmetria dell'emivolto per sn > dx, movimenti oculari anomali, franco ipotono assiale e all'arto superiore destro. La valutazione di sviluppo ha obiettato un ritardo psicomotorio importante (QS 43, età equivalente 2 mesi e 1/2).

All'EEG, attività rapida diffusa di probabile origine farmacologica, confermate anche al controllo dei 14 mesi, modesta asimmetria per destra più lento di sinistra (v. Figg 3 e 4).

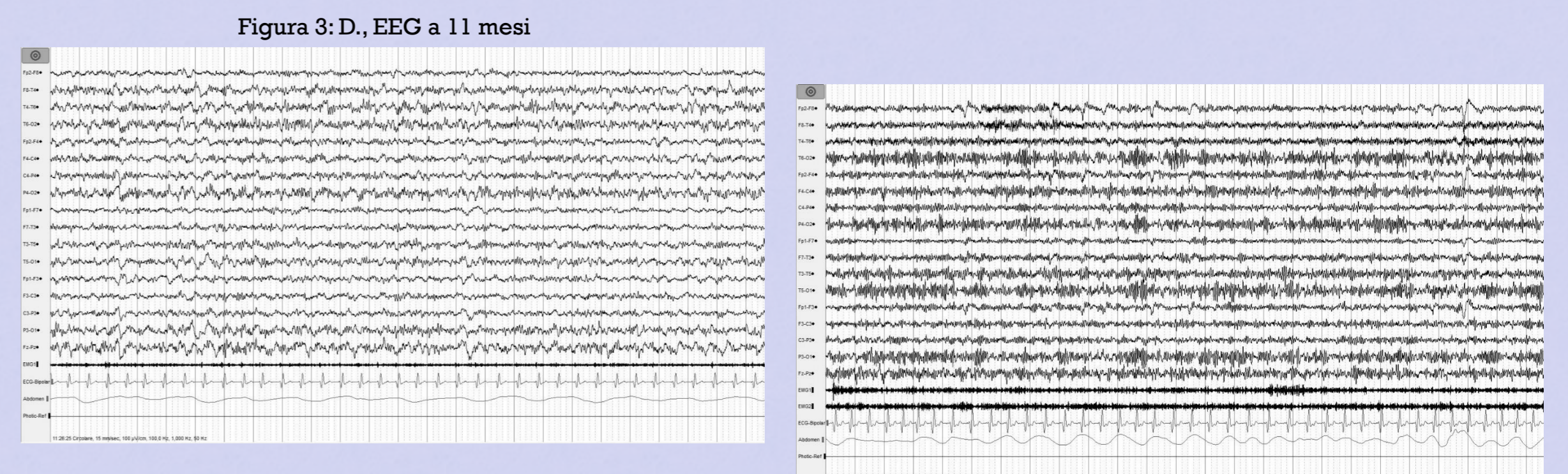


Figura 3: D., EEG a 11 mesi

Attualmente, la piccola appare, nella vita quotidiana, più attenta e partecipa, pur non avendo acquisito nuove tappe di sviluppo psicomotorio. In attesa di ripetere RMN encefalo con macchinario 3 Tesla per lo studio della malformazione corticale.

Figura 4: D., EEG a 14 mesi

Risultati: Il caso del nostro paziente maschio, C., rappresenta un fenotipo piuttosto classico [Battaglia, 2008], nonostante il mosaicismo; è infatti presente l'associazione di ipotonia, ritardo mentale, comportamento tipo autistico, epilessia, note dismorfiche. Per quanto non vi sia un quadro elettroclinico univoco nella sindrome [Valente, 2006], vi sono alcuni pattern descritti come caratteristici: il rallentamento dell'attività di fondo e le scariche di anomalie epilettiformi multifocali descritti dal gruppo di Battaglia sono presenti, in alcune occasioni, anche nel nostro paziente, nel quale però non si sono mai osservati ritmi rapidi di banda beta, seppur questi ultimi siano descritti anche da Urraca e colleghi, che li riconoscono nel 70% del loro campione, in particolare al di sotto degli 11 anni di età [Battaglia, 1997; Urraca, 2013]. In alcuni controlli, l'EEG del nostro paziente è apparso nei limiti di norma, il che è piuttosto inusuale per questi pazienti. D'altra parte, l'epilessia di C., con esordio a 4 anni di età e la presenza di crisi polimorfe poco responsive alla terapia, appare come inquadabile nell'epilessia più tipica dell'inv dup 15 [Battaglia, 2008]. I dismorfismi facciali e alla dita dei piedi, riscontrati nel nostro paziente, sono stati spesso descritti nella sindrome [Battaglia, 1997; Battaglia, 2008].

Nonostante siano segnalati casi (25-50%) [Battaglia, 2008] di ritardo di crescita, il nostro paziente è da sempre sui percentili più elevati per peso e altezza, verosimilmente in parte per costituzione genetica, in parte per la presenza di iperfagia insorta con l'introduzione di topiramato, iperfagia che è del resto anche una caratteristica spesso presente nella sindrome.

La nostra paziente femmina D., invece, si presenta da subito con caratteristiche meno tipiche. Preponderante è, infatti, la sintomatologia correlata alla cardiopatia congenita, che è raramente (25%) [Battaglia, 2008] correlata con l'inv dup 15, ma che è anche presente nella famiglia della piccola. La particolarità genetica di D. è la presenza, in alcune linee cellulari, di due marker cromosomici sovranumerari costituiti dal 15q11q13. In letteratura è riportato un paziente con esasomia parziale del 15 e una clinica con alcuni punti in comune con la nostra paziente (ipotonia,

letargia, difficoltà di suzione, movimenti oculari anomali, microcefalia), ma molte caratteristiche diverse, forse per la presenza dell'anomalia in mosaicismo in D. Il paziente descritto in letteratura presenta spasmi infantili, emorragie periventricolari alla RMN, crisi epilettiche pluriquotidiane, cecità e sordità [Huang e Bartley, 2003], dati al momento non presenti in D, la quale però presenta come dato significativo una malformazione cerebrale, categoria segnalata in letteratura nel 25-50% dei pazienti con inv dup 15 [Battaglia, 2008]. La piccola D. presenta inoltre note dismorfiche tipiche della sindrome, peso > 97° percentile, e due macchie caffèlatte, recentemente descritte in letteratura [Battaglia, 1997; Battaglia, 2008; Rim, 2015]. La presenza di ritmi rapidi ai tracciati EEG è di verosimile origine farmacologica, sebbene tale pattern sia descritto nella sindrome [Urraca, 2013]. Al momento attuale, gli episodi parossistici presentati da D. sono correlati alla storia cardiologica, su questo aspetto verrà proseguito attento follow-up.

Conclusioni: I pazienti da noi presentati sono due casi di mosaicismo nell'ambito della Sindrome Dup15; in letteratura, la presenza di mosaicismo per inv dup 15 è solitamente descritta come base di un fenotipo normale o molto lieve [Roberts, 2003; Loitzsch e Bartsch, 2006; Guanciali-Franchi, 2008], o come presente nei pazienti con sviluppo neuropsicomotorio solo moderatamente compromesso [Kleefstra, 2010]; il caso del paziente maschio da noi presentato si discosta da questi dati, presentandosi come una inv dup 15 tipica. La paziente femmina, che presenta alcune linee cellulari normali ed altre con uno o due cromosomi sovranumerari, presenta una clinica che si discosta per diverse caratteristiche dalla descrizione di un'esasomia parziale del 15, presentando altre caratteristiche più tipiche, anche se meno frequenti, dell'inv dup classica. [Huang e Bartley, 2003; Battaglia, 2008]. Il monitoraggio di quest'ultima paziente, data l'età, è di fondamentale importanza e verrà proseguito con particolare attenzione sul piano epilettologico e dell'evoluzione neuropsicomotoria.

Bibliografia

- Battaglia A et al (1997). The inv dup (15) syndrome: a clinically recognizable syndrome with altered behaviour, mental retardation and epilepsy. *Neurology*; 48:1081-1086.
- Battaglia A (2008). The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 3-30.
- Battaglia A, Parrini B, Tancredi R (2010). The behavioral phenotype of the idic (15) syndrome. *Am J Med Genet Part C*; 154C:448-455.
- Borgatti R et al (2001). Relationship between clinical and genetic features in inverted duplicated chromosome 15 patients. *Pediatr Neurol*; 24:111-116.
- Dennis NR et al (2006). Clinical findings in 33 subjects with large supernumerary marker (15) chromosomes and 3 subjects with triplication of 15q11-q13. *Am J Med Genet*; 140A:434-441.
- Guanciali-Franchi P et al (2008). A new case of mosaicism for inv dup(15) duplicated for Prader Willi/Angelman syndrome critical region (PWACR) in an adult healthy man. *Eur J Med Genet*; 51:239-244.
- Huang B, Bartley J (2003). Partial hexosomy of chromosome 15. *Am J Med Genet*; 121A:277-280.
- Kleefstra T et al (2010). Phenotypic spectrum of 20 novel patients with molecularly defined supernumerary marker chromosomes 15 and a review of the literature. *Am J Med Genet Part A*; 152A:2221-2229.
- Loitzsch A, Bartsch O (2006). Healthy 12-year-old boy with mosaic inv dup (15)(q13). *Am J Med Genet*; 140A:640-643.
- Rim JH et al (2015). Isodicentric chromosome 15 syndrome in a Korean patient with café-a-lait spots. *Ann Lab Med*; 35:474-476.
- Roberts SE et al (2003). Molecular and fluorescence in situ hybridization characterization of the breakpoints in 46 large supernumerary marker 15 chromosomes reveals an unexpected level of complexity. *Am J Hum Genet*; 73:1061-1072.
- Urraca N et al (2013). The interstitial duplication 15q11.2-q13 syndrome includes autism, mild facial anomalies and a characteristic EEG signature. *Autism Res*; 6(4):268-279.
- Valente KD et al (2006). Inv dup (15): is the electroclinical phenotype helpful for this challenging clinical diagnosis? *Clinical Neurophysiology*; 117:803-809.