



ASOCIACIÓN NACIONAL DEL SÍNDROME IDIC15 DOSSIER

- DENOMINACIÓN Y NATURALEZA

Con la denominación de ASOCIACIÓN NACIONAL DE FAMILIARES Y PERSONAS CON SÍNDROME DE INVERSIÓN DUPLICACION DEL CROMOSOMA 15 "IDIC15" se constituye en el Rincón de la Victoria (Málaga), el día 12 de diciembre, de 2011, una organización de naturaleza asociativa y sin ánimo de lucro, al amparo de lo dispuesto en el artículo 22 de la Constitución Española, la Ley Orgánica 1/2002, de 22 de marzo, reguladora del Derecho de Asociación y demás disposiciones vigentes dictadas en desarrollo y aplicación de aquélla, así como las disposiciones normativas concordantes. El régimen de la Asociación se determinará por lo dispuesto en los presentes Estatutos.

- PERSONALIDAD Y CAPACIDAD

Esta Asociación privada, sin ánimo de lucro, tiene personalidad jurídica propia y plena capacidad de obrar, pudiendo realizar, en consecuencia, todos aquellos actos que sean necesarios para el cumplimiento de la finalidad para la que ha sido creada, con sujeción a lo establecido en el ordenamiento jurídico.

- NACIONALIDAD Y DOMICILIO

La Asociación que se crea tiene nacionalidad española.

El domicilio social de la Asociación radicará en la calle Clara Campoamor 88, casa 9 en la localidad del Rincón de la Victoria de Málaga.

El cambio de domicilio requerirá acuerdo de la Asamblea General, convocada específicamente con tal objeto, y la modificación de los presentes Estatutos.

El acuerdo de la Asamblea General deberá ser comunicado al Registro de Asociaciones en el plazo de un mes, y sólo producirá efectos, tanto para los asociados como para los terceros, desde que se produzca la inscripción.

- AMBITO DE ACTUACIÓN

El ámbito territorial de acción de la Asociación es Nacional.

- *DURACIÓN*

La Asociación se constituye por tiempo indefinido.

- *OBJETIVOS DE LA ASOCIACIÓN*

Los fines de la Asociación serán los siguientes:

- a) Servir como punto de encuentro de todas las personas interesadas en el síndrome de inversión duplicación del cromosoma 15 (en adelante IDIC15).
- b) Desarrollar todo tipo de acciones encaminadas a la mejora de la calidad de vida de las personas con IDIC-15 y de sus familiares. Tanto mediante la realización de trabajos de investigación como facilitando el acceso de todas estas personas al ejercicio real y efectivo de sus derechos civiles, políticos, económicos, culturales, y sociales en condiciones de igualdad de oportunidades.
- c) Favorecer la integración de los niños y adultos con IDIC-15 dentro de la comunidad escolar y su entorno social en general.
- d) Participar en iniciativas encaminadas a mejorar y completar la formación de personas con IDIC-15 para su posterior integración en el mercado laboral, así como las dirigidas a la adopción de medidas orientadas a la inserción en la vida adulta y fomento del empleo de estas personas.
- e) Realizar eventos de tipo educativo, recreativo, cultural y deportivo para personas y familiares vinculados al IDIC-15.
- f) Colaborar con los padres y las instituciones para la obtención de los medios que las personas con IDIC-15 precisan.
- g) Informar y sensibilizar a la sociedad para garantizar la integración de las personas con este tipo de trastornos.
- h) Promover e incentivar el trabajo de los profesionales con el fin de mejorar entre todos, el tratamiento, la educación, el desarrollo y la inclusión socio-laboral de las personas con IDIC-15
- i) Facilitar el acceso a los recursos disponibles a las personas con IDIC-15 y sus familiares.
- j) Reconocimiento como característica importante y generalizada de este síndrome el trastorno del espectro autista, englobándose el TEA y TGD en el ámbito de todos nuestros fines y actividades descritas en los estatutos.

Y para su consecución desarrollará las siguientes actividades:

- Promoción, creación, organización o patrocinio, en caso de existir, centros de diagnosis y evaluación, unidades de atención especializada, de atención temprana de asesoramiento familiar y/o apoyo ambulatorio y centros de apoyo especial, así como aquellos otros servicios que se consideren necesarios.
- Colaboración con los apoyos de personal o de tipo técnico que los niños con IDIC-15 necesitan durante su escolarización.
- Fomento de la toma de conciencia y la cooperación por parte de la sociedad, y en especial por aquellos cuyas actividades tengan relación con los fines de la Asociación, de los problemas

que plantean los IDIC-15, tanto desde el punto de vista de su intervención específica, como investigación, inclusión social, educativa y profesional, incentivando las acciones y medidas procedentes para su más adecuado tratamiento.

- Recopilación y difusión de toda la información y recursos posibles en referencia al IDIC-15 a familiares, profesionales e instituciones.
- Coordinación y realización de cuantas acciones e iniciativas sean precisas tanto para la obtención de recursos como para la promoción de la investigación en este síndrome a nivel local, autonómico, estatal, e internacional así como la colaboración de los fines anteriores con de otros organismos público y privados, así como de Agrupaciones, asociaciones o Federaciones Estatales o Internacionales que redunden en beneficio de las personas con IDIC-15 y en el cumplimiento de los fines de la Asociación.
- Promoción y realización de cursos de formación, jornadas, seminarios y congresos relacionados con los IDIC-15.
- Acogida y asesoría a personas con IDIC-15, familias, profesionales, organizaciones o cualesquiera otros interesados. Creación de un registro de familias afectadas y actuar como nexo de unión entre ellas.
- Organización y ejecución de actividades encaminadas al esparcimiento, convivencia, ocio y tiempo libre de las personas con IDIC-15 y sus familiares.
- Colaboración y fomento de acciones e iniciativas relacionadas con la defensa de los derechos de las personas con IDIC-15.

- *CARACTERISTICAS DEL SINDROME IDIC15*

¿Qué es el síndrome Idic15?

Es una alteración de origen genético. Se trata de una cromosopatía de origen numérico y a su vez, estructural, originada por un cromosoma 15 extra (supernumerario). Es una especie de trisomía del cromosoma 15 visualizada en cariotipo. El cromosoma extra, no es una copia exacta de un de un cromosomas 15 sin alteración, realmente es un cromosoma isodicéntrico del cromosoma 15 y de ahí el nombre del síndrome "**Idic15**" (IsoDICéntrico del cromosoma 15), aunque ésta alteración en el la bibliografía médica también la denominan síndrome "**invdup15**", "**Dup15q**", o "**tetrasomía parcial del cromosoma 15**". En la base de datos de enfermedades raras la catalogan como tetrasomía15q. En cualquiera de los casos, se trata de la misma alteración cromosómica completamente compatible con la vida. Existen casos en los que se tiene una inversión-duplicación sin tener un cromosoma extra, son las llamadas inversiones-duplicaciones intersticiales en el propio cromosoma 15. Son idic15 intersticiales.

¿Cuál es su origen?

Todos los casos son "de novo", se inician el en propio individuo que sufre ésta alteración. El origen del cromosoma 15 extra se produce siempre en la división celular (anafase) en la cual, la migración de los cromosomas hacia los polos del huso mitótico

o meiotico arrastra una porción de cromosoma 15 extra. La región 15q11q13 es muy susceptible a reorganizaciones estructurales como deleciones, traslocaciones, duplicaciones, inversiones y cromosoma isodicéntrico como es el caso del síndrome idic15.

Su causa tiene dos orígenes distintos.

El primero de ellos, en la cual la gametogénesis de los progenitores (formación de gametos haploides) en ocasiones no es perfecta, y en éste caso la meiosis es anómala. Como resultado un gameto con 24 cromosomas en lugar de 23. La fecundación del óvulo anómalo produce como resultado, un individuo con 47 cromosomas en todos y cada uno de los núcleos celulares.

El segundo de los casos causantes del síndrome, no ocurre en la meiosis de los gametos. Puede ocurrir que la gametogénesis y fecundación se produzca sin alteración. Y se obtenga el primer par de células absolutamente sin anomalías (con 46 cromosomas). Pero de estas dos iniciales, una de ellas realice su primera mitosis de manera incorrecta, arrastrando a un polo del huso mitótico una porción extra de cromosoma 15. En este caso podemos denominar un mosaicismo. Algunos de los núcleos celulares tendrán en su interior 46 cromosomas y en otros 47, existiendo un porcentaje determinado de células anómalas.

En cualquiera de los dos casos “siempre” se origina en el propio individuo.

En los casos de idic15 intersticiales el fragmento extra del cromosoma 15 (15q11q13) tiene el mismo origen, pero no se reorganiza formando un cromosoma extra, se reorganiza una vez duplicado e invertido en el propio cromosoma. Por lo tanto presentan 46 cromosomas, pero con una alteración estructural en el cromosoma 15.

Características

Aunque existe una alta variabilidad clínica, existe en común algunos aspectos relevantes, como son:

El síndrome tiene una prevalencia de 1 cada 30.000 nacidos vivos. Los cuales tienen una esperanza de vida absolutamente normal a la media poblacional.

Retraso evolutivo generalizado o TGD (psicomotor) observable a partir de los 6 meses aproximadamente.

Sin antecedentes familiares de interés.

Embarazo normalmente sin complicaciones causadas por del síndrome y parto a término.

El peso al nacer suele inferior a 3kg si el embarazo es “normal”.

Presentan una alteración del tono muscular, como hipotonía generalizada, aunque se ha dado algún caso de hipertonía que ha mejorado en el tiempo.

Con la evolución suelen presentar trastorno con déficit de atención (TDA) y se asocia a hiperactividad (TDAH).

Comprensión limitada y variable en diferentes individuos.

Afectación en la expresión comunicativa acompañada de una discapacidad intelectual en la mayoría de casos grave y en menor medida moderada.

Problemas motrices y en el comportamiento, con lo que dependen de terceras personas para la vida cotidiana.

Diversidad fenotípica y alta variabilidad clínica debido al tamaño del fragmento que se ha duplicado e invertido. La gravedad de la repercusión clínica está relacionada con fragmentos de mayor tamaño.

Pruebas diagnósticas

Entre las pruebas diagnósticas solicitadas se encuentran:

Aminoácidos en sangre, Bioquímica, hemograma, serología Torch, RMN cerebral, potenciales evocados y estudio oftalmológico. En ocasiones ECO cerebral, pero ninguna de ellas es diagnóstica para el síndrome de manera positiva.

El cariotipo y finalmente el FISH (técnica de hibridación in situ) marcando las bandas con fluorescencia de la región de síndrome de Angelman (SA) y Prader Willi (PW) en el cromosoma 15, será la prueba diagnóstica definitiva.

Otras pruebas que se realizan una vez realizado el diagnóstico, son los EEG nocturnos y oximetría (pruebas durante el sueño), Ecocardiograma, Eco abdominal. Que son pruebas de control y propias de la sintomatología evolutiva.

¿Cómo se forma el cromosoma 15 extra?

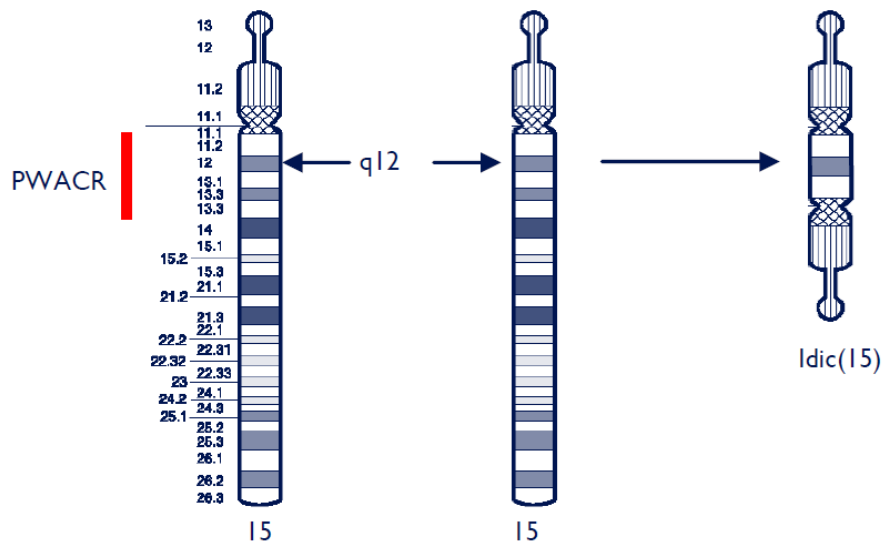
La división celular en ocasiones no es perfecta y arrastra fragmentos o porciones de DNA de determinados cromosomas. El origen del fragmento extra en éste síndrome es en el cromosoma 15.

El cromosoma 15 es un cromosoma acrocéntrico con 106 millones de pares de bases y con unos 800 genes. El cromosoma 15 constituye el 3,5% de la totalidad del ADN humano.

Concretamente, el fragmento extra corresponde una copia de la región comprendida en el brazo largo "q" del cromosoma 15, y que se extiende desde la región q11, hasta individuos que llegan a la región q14.

El fragmento extra está formado por dos porciones de la región q11q13 que se copian de manera idéntica en el proceso de la replicación, durante la división. Éstos dos fragmentos se unen uno con el otro, pero justo antes de la unión, uno de los fragmentos realiza una inversión. En consecuencia se forma una imagen especular (en espejo) en la confrontación de ambos fragmentos. La aportación del fragmento o porción extra, solamente expresa sintomatología si es de origen materno. La aportación paterna en este caso, es asintomática o al menos en la bibliografía médica se desconocen casos de síndrome idic15 de origen paterno. Investigadores estadounidenses en laboratorio clínico se atreven a afirmar que cabe la posibilidad de

la existencia idic15 de origen paterno que podrían llevar una vida relativamente normal ya que no han tenido ningún tipo de síntoma.



¿Cómo se diagnostica?

El diagnóstico del síndrome se confirma con un estudio cromosómico “cariotipo” en el que puede observar un cromosoma número 15 extra. El cariotipo pone de manifiesto la triplicación del cromosoma implicado, el que el individuo afectado posee una trisomía en el par 15.

El cariotipo nos da una información de tipo numérico y estructural. Pero si realmente, queremos tener la información de la estructura a nivel de regiones en la secuencia del DNA es más específico un estudio molecular, un estudio de hibridación por fluorescencia in situ ó “FISH”. Éste estudio indica el tamaño del fragmento de la región duplicada.

Existe además otra técnica de hibridación por fluorescencia que nos permite detectar variaciones en el número de cromosomas, en el que se si existe pérdida o ganancia de cromosomas completos, ésta técnica se denomina “CGH-array”.

Resultados

La manera de expresar el resultado del cariotipo sigue unas normas establecidas pero podemos decir en un mismo resultado que es un derivado del 15, como que es una inversión duplicación, como que es un isodicétrico. En los casos de idic15 intersticiales la formulación es la misma pero con 46 cromosomas. En los casos de mosaicismo se ponen porcentajes de afectación numérica en cromosomas. Podemos encontrar los siguientes:

47,XX,+invdup 15(pter→q14::q14→pter).ish trp(15)(q13)(D15Z1 X 4, D15S10 X 4)

47,XY,+mar.ish dic(15)(D15Z1++,D15S10++,SNRPN++)
47,XY+der(15)(q13;p11.2)(pter->q13::p11.2- >pter)
46, XX, + mar.ish idic (15)(q11q13)
47,XX+ der (15) inv (15)(q11;p11.2) [40%] / 46,XX [60%]
47,XX,idic(15)(q11)dn
47,XX,+psu dic(15)(q11q13)
46,XX,+inv dup(15)(q11q13)
47,XY.ish idic(15)(q13)(D15Z1x2,SNRPNx2,PML-)

¿Existe alguna cura?

Hay que entender que la alteración se encuentra el ADN del núcleo de la totalidad de las células del organismo (excepto mosaicos que existen %) y que no existe ningún fármaco que pueda modificar la alteración estructural ya producida. En la actualidad se están desarrollando avances en muchas enfermedades de origen genómico en las cuales se puede realizar una terapia génica (activando o inactivando genes). La medicina en vista al futuro será una medicina predictiva y no paliativa como la actual. En el caso del síndrome idic15 se trata de paliar la sintomatología como la epilepsia, con anticonvulsivos y la hiperactividad con déficit de atención con antipsicóticos y/o sedantes. La creación de nuevos fármacos que sean capaces de activar o inhibir la expresión de los genes implicados en la región 15q11q13 son motivo de esperanza para los familiares de los afectados con una tetrasomía parcial del cromosoma 15 (idic15).

¿Qué tipo de alteraciones puede tener una persona que posee el síndrome idic15?

A nivel morfológico las personas que sufren ésta alteración no tienen rasgos faciales significativos. Pero se ha observado en muchos individuos engrosamiento de los labios, nariz achatada con orificios nasales de mayor diámetro, pliegue palpebral en el canto interno del ojo "epicanto", orejas de implantación baja con cierto grado de rotación hacia el lado posterior.

En ocasiones se observa mentón prominente en individuos de mayor edad. Los individuos no tienen porqué tener todas las morfologías faciales que se indican, bien pueden tener algunas de ellas, o incluso no tener ninguna. Por ello el fenotipo característico de una persona que posee el síndrome idic15 no sigue unos rasgos fijos. La sospecha de ésta alteración por los rasgos morfológicos pasa totalmente desapercibida para profesionales e incluso para familiares ya que son rasgos que pueden ser considerados heredados por los progenitores.

Algunos de ellos presentan ligeros estrabismos divergentes (hacia el lado externo de la órbita).

La microcefalia es una característica que puede alertar al profesional en pediatría de un problema neurológico.

A nivel motriz se ven claramente desfavorecidos ya que tienen alterado el tono muscular. Poseen una hipotonía muscular generalizada desde el periodo postnatal, pero se han dado casos que ocurre todo lo contrario, una hipertonía generalizada que suele mejorar con el tiempo. Por ello se habla de alteración del tono muscular de manera generalizada que les impide una coordinación de movimientos de manera fluida. Atonía muscular, deambulación atáxica. Presentan dificultades en la motricidad fina a la hora de realizar tareas con ligera dificultad como es pinchar con un tenedor una pieza troceada de fruta ó poner una moneda en la hucha.

Existe un predominio de la musculatura flexora sobre la extensora. Por ejemplo suelen caminar con la mano caída (antebrazo relajado) con el brazo flexionado (bíceps en contracción) adoptando una postura de “brazo en garza” en el brazo contrario al que le dan la mano al acompañante.

A nivel psicológico, cognitivo y comunicativo presentan en un 90% trastorno del espectro autista (TEA), que se manifiesta por la triada característica; trastorno en la relación social, trastorno de la comunicación y conductas estereotipadas, pero que hasta los tres años de edad no se expresa con toda seguridad.

Por otro lado un 3-5% de todos los TEA de origen sindrómico corresponden al síndrome idiopático. En la actualidad se catalogan como autismos idiopáticos (causa desconocida) en los casos que no se les ha realizado pruebas genéticas. De ahí la importancia del conocimiento y características del síndrome por el Neuropediatra fundamentalmente y psiquiatras infantiles.

Psicológicamente tienen un predominio hacia la impaciencia, fácilmente alterables, comunicación con predominio gestual, muy nerviosos. La capacidad de comprensión está mucho más desarrollada que la capacidad expresiva, con lo que muchos de ellos, por frustración comunicativa presentan rabietas y patadas en muchas ocasiones y que suele ser motivo de preocupación para los padres en sus relaciones sociales.

Destacar aspectos psicológicos propios del TEA como la dificultad de interacción social, evitan el contacto directo, mirada huidiza, posturas extrañas, comportamiento obsesivo por determinados objetos, uso no funcional de objetos (traslado de objetos de un lugar a otro, colocación de objetos en hilera...), conductas estereotipadas, expresividad variable, cambios de humor repentinos.

La mayoría tienen fascinación por el agua y la música. Los objetos brillantes como broches, pendientes, gafas y los espejos... suelen llamar su atención. Muchos de ellos suelen tener afinidad por los animales, como las actividades con caballos por ejemplo. Sin embargo tienen impulsos obsesivos por el cabello largo y suelen estirarlos con facilidad. Además muchos de ellos si quieren solicitar atención lo demuestran sometiendo a pellizcos a las personas de su entorno.

Los signos neurológicos más importantes desde periodo postnatal, aunque son muy variables son la dificultad para mantener cabeza erguida debida a la falta de tono muscular. La aparición de las crisis epilépticas son variables en la edad, frecuencia y tipos de crisis, incluso cambian en el mismo individuo. Bien pueden aparecer a los 3 meses con numerosas crisis al día pero de intensidad leve y duración breve, como aparecer a los 7 años de edad y ser menos frecuentes pero más agresivas. Las pruebas solicitadas para discriminar tipo de crisis y administrar una terapéutica adecuada nos la dará el resultado de un EEG.

Los estados de vigilia y sueño dentro de la alta variabilidad suelen estar alterados observables en EEG.

Poseen una hipersensibilidad a estímulos sensoriales de tipo acústico (aumentado el sistema de alerta). Ante cualquier tipo de sonido de tipo repentino e intenso suelen mostrar una respuesta excesiva. Por ejemplo un repentino aplauso, fuegos artificiales, tormentas.

Los espasmos nocturnos no se dan en todos los individuos y los que los poseen tienen una dificultad para conciliar de nuevo el sueño y las fases del sueño se ven constantemente interrumpidas, lo cual condiciona la actividad diaria.

A nivel orgánico estructural tienen predisposición a alteraciones cardiacas que en la mayoría de casos no son graves, aunque se han dado en raras ocasiones comunicaciones entre ambos ventrículos y otras patologías más graves como "tetralogía de Fallot".

Las anomalías en el aparato genitourinario también pueden darse, como por ejemplo hipospadias en los varones, agenesias renales e hipogonadismo. Por tal motivo se recomienda que el neuropediatra pida ecografía abdominal y ecocardiograma como pruebas complementarias para descartar posibles problemas asintomáticos.

Algunos de los afectados suelen tener paladar estrecho u ojival que suele tener su origen en un crecimiento adenoideo. Ese motivo sumado a la afectación del control voluntario de la musculatura lisa implicada en procesos de deglución, muchos de los afectados en periodo postnatal tienen procesos de atragantamiento sobretodo con los líquidos.

Algunos de los afectados muestran problemas gastrointestinales desde la infancia con episodios de regurgitación de contenido estomacal por la inervación vagal gastroesofágica.

El sistema inmunológico suele estar debilitado por lo que tienen predisposición a enfermedades infecciosas de origen estacionario como refriados comunes y gripes.

Suelen tener hiperlaxitud articular observable de manera notable en regiones distales del miembros superior concretamente en articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas.

¿Qué conclusiones podemos afirmar?

1. Afectación a igualdad de sexos con una prevalencia de 1:30.000
2. Que todos poseen en mayor o menor grado déficit intelectual y trastorno generalizado del desarrollo (TGD).
3. Alteración en el tono muscular. Hipotonía en casi todos los casos.
4. Compresión y expresión limitada. Dificultades en el aprendizaje.
5. Riesgo elevado a poseer TEA (90%).
6. Diversidad fenotípica y clínica por la variabilidad del fragmento duplicado.

El presidente
Miguel Ángel Orquín González

