

Características electroclínicas de un paciente con síndrome del cromosoma 20 en anillo

Lorena Vega-Zelaya, Concepción Alonso-Cerezo, Juan F. Quesada, Rafael G. Sola, Jesús Pastor

Servicio de Neurofisiología Clínica (L. Vega-Zelaya, J. Pastor); Servicio de Análisis Clínicos (C. Alonso-Cerezo, J.F. Quesada); Servicio de Neurocirugía (R.G. Sola). Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Jesús Pastor Gómez.
Servicio de Neurofisiología Clínica.
Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León, 62. E-28006 Madrid.

Fax:

+34 914 013 582.

E-mail:

jesus.pastor@salud.madrid.org

Financiación:

Instituto de Salud Carlos III,
proyecto P112/02839.

Aceptado tras revisión externa:

06.02.14.

Cómo citar este artículo:

Vega-Zelaya L, Alonso-Cerezo C, Quesada JF, Sola RG, Pastor J. Características electroclínicas de un paciente con síndrome del cromosoma 20 en anillo. Rev Neurol 2014; 58: 450-4.

© 2014 Revista de Neurología

Introducción. El síndrome del cromosoma 20 en anillo (r20) es una alteración genética infrecuente, con un diagnóstico tardío.

Caso clínico. Varón de 17 años con epilepsia farmacorresistente de 14 años de evolución, que presentaba retraso mental moderado, alteraciones conductuales y crisis epilépticas consistentes en estados complejos no convulsivos y crisis generalizadas durante la vigilia, junto con manifestaciones epilépticas más sutiles durante el sueño. El estudio del cariotipo en sangre periférica mostró la existencia de un cromosoma 20 en anillo, cuyos puntos de corte parecen ser p13q13.3, y presentó un mosaicismo 46,XY[23]/46,XY,r(20)(p13q13.3)[25].

Conclusiones. El síndrome epiléptico r20 parece tener un fenotipo electroclínico característico y, aunque no es patognomónico, debería ser suficiente para realizar en todos los pacientes que lo cumplan un cariotipo en sangre periférica, que evite así los múltiples ensayos con fármacos y estudios exhaustivos innecesarios. En ese sentido, el estudio electroencefalográfico de sueño puede resultar de gran ayuda.

Palabras clave. Cariotipo. Epilepsia generalizada. Epilepsia genética. Estado epiléptico no convulsivo. Video-EEG.

Introducción

El síndrome del cromosoma 20 en anillo (r20) es una enfermedad genética rara, con una prevalencia menor de 1 en 1.000.000 [1]. Se trata de una alteración cromosómica en la que el brazo corto se ha fusionado con el brazo largo de dicho cromosoma. La fusión de estas regiones teloméricas puede originar la pérdida de dos genes que codifican para los canales que afectan a dos tipos de epilepsia: *CHRNA4* y *KCNQ2* [2]. Se han descrito cromosomas 20 en anillo heredados del padre o de la madre, sin embargo, la mayoría de los casos son esporádicos e implican verdadero mosaicismo [3].

Esta alteración genética da lugar a un síndrome epiléptico de gravedad variable, casi siempre farmacorresistente, que se caracteriza por crisis parciales complejas, crisis nocturnas del lóbulo frontal y estado epiléptico no convulsivo [4]. Los pacientes tienen en general, un desarrollo normal hasta que se inician las crisis [5,6]. Una vez que esto ocurre, suelen presentar diferentes grados de deterioro cognitivo, alteraciones de la conducta y característicamente la ausencia o presencia muy sutil de dismorfismo [6].

Como las manifestaciones clínicas son variadas e inespecíficas, la sospecha clínica es baja y el diagnóstico suele ser tardío [7]. El mecanismo patogénico subyacente a las crisis epilépticas y al resto de comorbilidades que afectan al r20 se desconoce [8].

Al contrario que con la clínica, en el registro de electroencefalograma (EEG), hay patrones bien descritos de actividad cerebral basal, interictal e ictal: descargas epileptiformes frontales de breve duración o brotes de ondas lentas hipervoltadas de larga duración con puntas frontales uni o bilaterales ocasionales [6].

Aunque este síndrome está identificado desde hace tiempo, en nuestro medio no son muchas las descripciones de esta patología, en especial en lo referente a sus características electroclínicas [5,9]. En este trabajo, describimos un caso clínico de r20 en mosaico y hacemos especial hincapié en las características bioeléctricas que acompañan a este síndrome.

Caso clínico

Varón de 17 años con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente y remitido a la Unidad de Referencia Nacional para el Tratamiento de la Epilepsia Refractaria del Hospital Universitario de La Princesa. Nacido tras un embarazo y parto normal, su desarrollo intelectual y psicomotor fue normal hasta los 3 años, cuando comenzó con crisis de ausencia y crisis motoras complejas del lóbulo frontal. A los 8 años, presentó alteración de la marcha que no se acompañaba de dificultad en la coordinación ni de debilidad muscular. No tenía antecedentes de con-

vulsiones febriles, infecciones del sistema nervioso central o traumatismos craneoencefálicos. Los padres no eran consanguíneos y tenía un hermano sano. No referían otros antecedentes familiares de interés. Presentaba dislexia, agresividad, onicofagia de las uñas de los pies y tendencia excesiva al orden. La audición y la visión eran normales. A los 13 años, presentaba un 63% de incapacidad mental, que había evolucionado hasta alcanzar un 77% en el momento de la evaluación, por lo que precisaba educación especial. La frecuencia de las crisis era diaria, y se agrupaban habitualmente varios episodios al día. En la exploración física presentaba sinofridia y pies planos valgus.

Dentro del protocolo de valoración preoperatoria [10,11], se llevó a cabo un estudio de resonancia magnética (RM) cerebral de 1,5 T, con protocolo específico para epilepsia, que mostró un aumento bilateral de la amplitud de los surcos de la convexidad frontal, aunque de predominio izquierdo, además de un estudio con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) cerebral con ^{99m}Tc -HMPAO [12], que mostró una alteración irregular en la perfusión cortical con hipoperfusión difusa, más significativa en ambas regiones temporales y frontales, aunque de predominio izquierdo.

Estudio genético

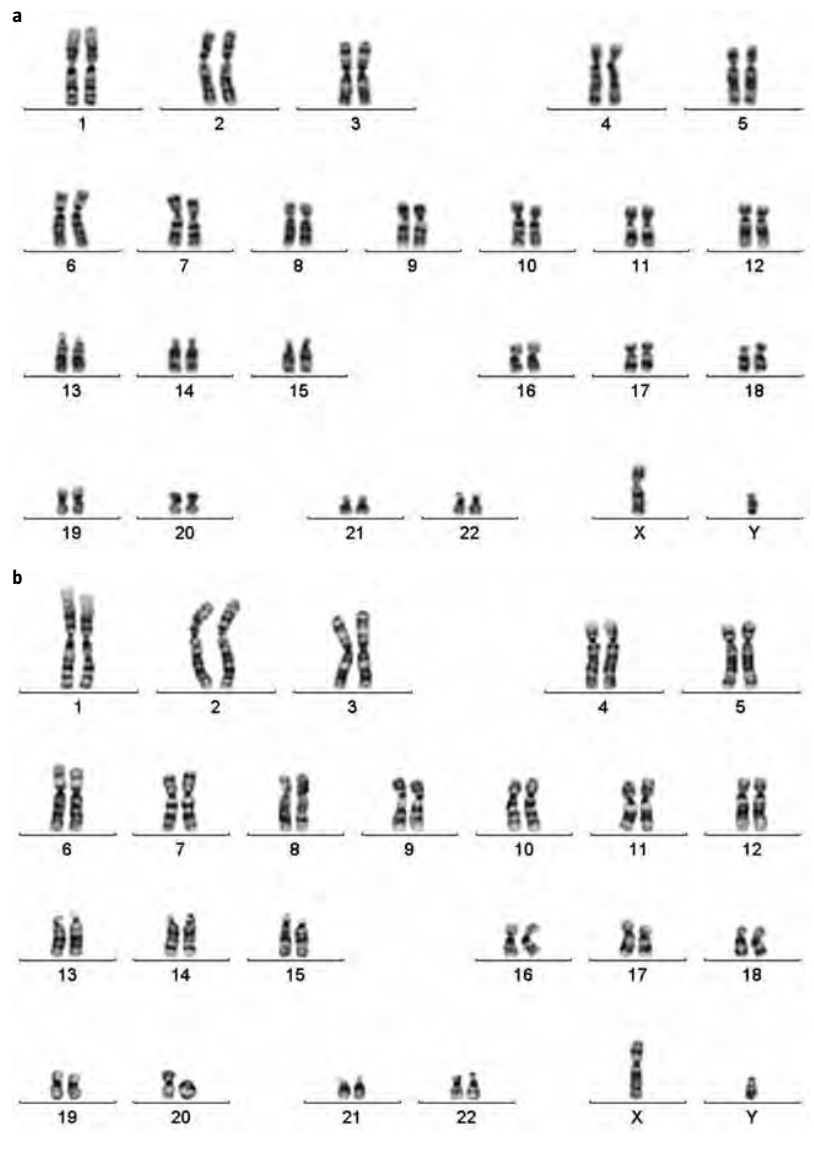
Se estudió el cariotipo en sangre periférica. En todas las 48 metafases estudiadas, se observaron 46 cromosomas, cuya fórmula sexual era XY. Se empleó la técnica de bandas G a una resolución de 400 bandas. En 25 de 48 (52%) metafases estudiadas se presenta un cromosoma 20 en anillo, cuyos puntos de corte parecen ser p13q13.3. Se trata, por lo tanto, de un mosaicismo 46,XY[23]/46,XY,r(20)(p13q13.3) [25], por lo que el paciente puede ser diagnosticado de síndrome r20 en mosaico (Fig. 1).

Fenomenología de la actividad bioeléctrica cerebral y manifestaciones ictales

Se practicó un estudio de video-EEG (vEEG) durante tres días con 24 electrodos de *scalp* (banda de filtros a 0,5-70 Hz, con filtro de línea a 50 Hz), colocados según la disposición del sistema internacional 10-20 y electrodos adicionales en línea temporal inferior (tipo Maudsley), fijados con colodión.

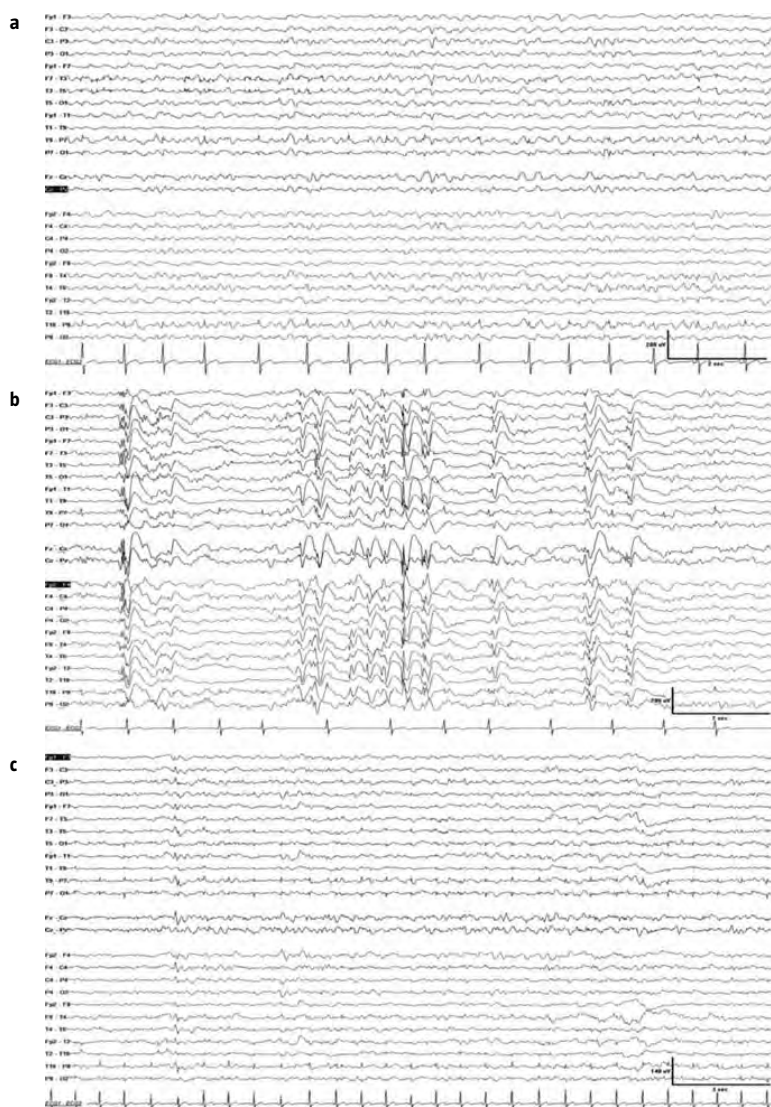
La actividad bioeléctrica cerebral en vigilia estaba formada por un patrón con pobre diferenciación topográfica, ausencia de ritmos alfa y beta, con presencia de actividad theta difusa. No se registraban grafoelementos epileptógenos en vigilia (Fig. 2a).

Figura 1. Cariotipo en sangre periférica realizado mediante técnica de bandas G. Los números indican el par de cromosomas. El cromosoma en anillo se muestra sobre el número 20 del panel b.



Durante el sueño no REM, se identificaron grafoelementos de sueño superficial (fase 1 y 2) consistentes en complejos K y husos de sueño epileptógenos, no se registró en ninguna de las noches ni durante las siestas fases de sueño lento (fase 3) y, aunque la transición entre sueño no REM y REM estaba conservada, el porcentaje de sueño REM estaba notablemente disminuido. La actividad irritativa que se registró durante el sueño no REM (Fig. 2b) y consistía en descargas generalizadas de punta-onda len-

Figura 2. Actividad bioeléctrica interictal: a) Registro durante la vigilia activa que no muestra manifestaciones irritativas; b) Registro durante el sueño no REM, se observan complejos K con husos de sueño epileptógenos y descargas de punta-onda; c) Actividad irritativa durante el sueño REM.



ta hipervoltada muy frecuentes a 1,5-2,5 Hz y brotes también generalizados de polipuntas con predominio en ambas regiones frontales. Durante el sueño REM (Fig. 2c), la actividad irritativa persistía aunque era escasa en comparación con la intensa actividad en sueño no REM.

Se registraron numerosos episodios ictales, tanto diurnos como nocturnos, aunque la mayoría de ellos fueron en vigilia. Las crisis en vigilia eran de dos tipos: desconexión del medio de duración va-

riable, sin evidencia de estupor postictal, y crisis motoras complejas, consistentes en expresión facial bilateral con elevación simétrica ocular y de hombros, seguida por crisis postural bilateral aunque asimétrica y mioclonías generalizadas; estos episodios eran breves, con una duración de 15-25 s, y sin evidencia de alteración del nivel de conciencia. Durante el sueño, se observaron crisis motoras simples que se caracterizaban por leves movimientos de torsión distales en ambos miembros superiores.

En cuanto a las manifestaciones bioeléctricas de las crisis, los episodios de desconexión del medio se acompañaban de un patrón insidioso reclutante theta que se propagaba progresivamente por todo el *scalp* hasta adquirir una morfología de punta-onda lenta con finalización igualmente insidiosa (Fig. 3a). Estos episodios duraban 20-40 minutos con un promedio de tres al día. Al inicio de las crisis motoras complejas, se observaba un patrón generalizado de desincronización con importante artefacto muscular (Fig. 3b). En el transcurso del sueño no REM, se registraron brotes de descargas generalizadas de polipuntas durante los que se registraban los breves movimientos tónicos distales de miembros superiores, que caracterizaban las crisis nocturnas (Fig. 3c).

Discusión

El síndrome r20 en anillo se describió por primera vez en 1972 en un paciente con epilepsia, retraso mental y alteración de la conducta [13]. En la actualidad, desde el informe inicial de 1972 se han publicado y se han descrito más de 100 casos.

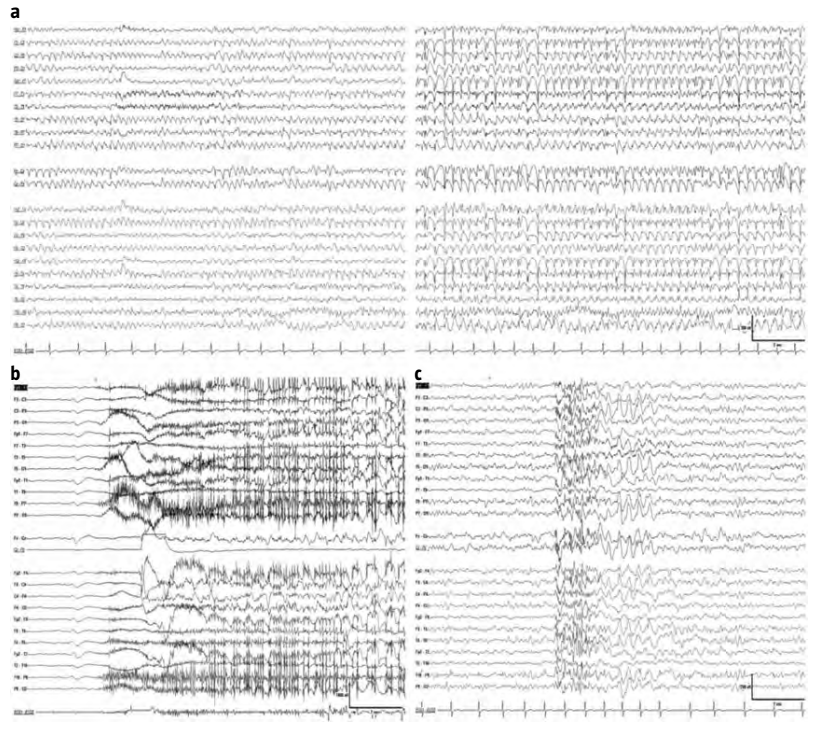
Como se trata de un trastorno poco frecuente con un nivel de sospecha bajo, no debe de sorprendernos que lo habitual sea que pase un tiempo considerable entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo. El tiempo de inicio de las crisis suele ser durante la infancia y la adolescencia. En nuestro paciente, la evolución clínica en el momento del diagnóstico era de 14 años. Se ha descrito una relación inversamente proporcional entre la edad de inicio de las crisis y el porcentaje de mosaicismos en sangre periférica [14]. Estudios recientes han mostrado casos con afectación en el 100% de las metafases y un inicio de las crisis en el período neonatal, que se asocian con un síndrome neurológico más grave [7,15], además en estos pacientes el retraso psicomotor fue el síntoma inicial y la causa por la que se llevó a cabo el estudio que identificó el trastorno, caso contrario al de los pacientes con inicio de epilepsia en la infancia, en los que el trastorno psicomotor se da después del inicio de las crisis.

Por esta razón, numerosos autores piensan que los pacientes afectados con el 100% de las células con el r20 deberían considerarse como un fenotipo diferente, con un retraso psicomotor y una epilepsia más grave [7]. Hay controversias acerca de si existe una correlación de la carga de r20 y la respuesta al tratamiento epiléptico [8,14,16]. En nuestro paciente, se observaba un r20 en el 52% de las metafases estudiadas, con un inicio de crisis a los 3 años y una comorbilidad asociada de retraso mental leve, alteraciones conductuales consistentes en episodios de agresividad y rasgos obsesivos, así como trastornos cognitivos que producían dependencia para todas las actividades de la vida diaria.

Las descripciones que se han hecho acerca de la actividad bioeléctrica de base de estos pacientes se encuentran en un rango muy variable, desde EEG normales o que muestran sólo una lentificación difusa, sin actividad irritativa, hasta patrones de actividad lenta hipervoltada con puntas en forma de descargas epileptiformes generalizadas y de predominio frontal [7,15]. Nuestro paciente presentaba actividad epileptiforme interictal únicamente durante el sueño, donde se observaban las descargas de punta-onda lenta y polipuntas generalizadas de predominio frontal antes descritas [7,17]. En cuanto a la estructura del sueño, encontramos un patrón notablemente alterado con un aumento de frecuencia de *arousal*, ausencia de sueño profundo y disminución marcada del porcentaje de sueño REM. Esta alteración en la estructura del sueño en los pacientes con síndrome de r20 se ha descrito anteriormente y señala la posible actuación de los constantes fenómenos epilépticos como causantes de la perturbación en la continuidad del sueño [18].

Aunque en casi todos los pacientes se describen crisis parciales complejas y las manifestaciones son variadas, sin duda el patrón característico de este síndrome es el estado epiléptico no convulsivo [6], que suele presentarse en la mayoría de los casos con una frecuencia diaria y con un claro predominio durante la vigilia. Se ha sugerido que podría existir en el síndrome r20 una alteración tanto en el sistema de control como en el de interrupción de las crisis, del cual, según estudios realizados en animales, podrían encargarse los circuitos en los ganglios basales y la transmisión dopaminérgica en el cuerpo estriado, respectivamente [19]. Estudios llevados a cabo con tomografía por emisión de positrones con fluoro-L-dopa en pacientes con r20 muestran una disminución en la captación de los ganglios basales [19]. Otros llevados a cabo con SPECT apoyan el papel del sistema dopaminérgico en la epilepsia de estos pacientes [20].

Figura 3. Diversidad electroclínica de las crisis: a) Izquierda: registro durante el inicio de uno de los episodios de estado no convulsivo con desconexión del medio en el que se observa un patrón ictal theta difuso; derecha: registro a los 10 minutos de iniciado el episodio que muestra un patrón generalizado de punta-onda a 3,5 Hz. La duración total del episodio fue de 35 min; b) Durante una de las crisis motoras, el EEG muestra desincronización generalizada y artefacto muscular, que impide diferenciar la actividad cerebral; c) Registro durante el sueño, se observa un brote generalizado de actividad rápida seguido de ondas lentas de mayor voltaje, la descarga se acompaña de movimientos distales de los miembros superiores.



Las crisis nocturnas registradas en nuestro paciente se han descrito antes en pacientes con síndrome r20 como crisis nocturnas sutiles, síntomas mínimos motores asociados en el EEG a descargas generalizadas de predominio frontal de ritmos rápidos hipervoltados y ondas agudas, que suelen pasar desapercibidas y que tan sólo se diagnostican con un vEEG, ya que clínicamente podrían confundirse con un *arousal* fisiológico. Se han descrito en pacientes con síndrome r20 sin dismorfismos, y en ocasiones, como única manifestación ictal [17].

Se trata de una epilepsia farmacorresistente no susceptible al tratamiento quirúrgico, por lo que el tratamiento es limitado. Se han publicado resultados favorables con estimulador del nervio vago [21]. Aunque la evolución de estos pacientes no está del todo documentada, se cree que existe una tendencia a un empeoramiento clínico progresivo con la edad, con un aumento de la frecuencia de las crisis y ma-

por resistencia al tratamiento, y puede incluso tener mayor riesgo de estado epiléptico letal [22].

El síndrome r20 es una epilepsia infrecuente, poco definida y con un diagnóstico tardío. Parece tener un fenotipo electroclínico característico y, aunque no es patognomónico, debería ser suficiente para realizar en todos los pacientes que lo cumplan un cariotipo en sangre periférica, que evite así los múltiples ensayos con fármacos y estudios exhaustivos innecesarios. No obstante, la concomitancia con un registro EEG normal durante la vigilia puede requerir el estudio de EEG durante el sueño para un diagnóstico precoz correcto.

Bibliografía

- Orphanet. Base de datos en Internet sobre enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. URL: <http://www.orpha.net>. [24.11.2013].
- Elghezal H, Hannachi H, Mougou S, Kammoun H, Triki C, Saad A. Ring chromosome 20 syndrome without deletions of the subtelomeric and CHRNA4-KCNQ2 genes loci. *Eur J Med Genet* 2007; 50: 441-5.
- Daber RD, Conlin LK, Leonard LD, Canevini MP, Vignoli A, Hosain S, et al. Ring chromosome 20. *Eur J Med Genet* 2012; 55: 381-7.
- Radhakrishnan A, Menon RN, Hariharan S, Radhakrishnan K. The evolving electroclinical syndrome of epilepsy with ring chromosome 20. *Seizure* 2012; 21: 92-7.
- Serrano-Castro PJ, Aguilar-Castillo MJ, Olivares-Romero J, Jiménez-Machado R, Molina-Aparicio MJ. Cromosoma 20 en anillo: ¿una canalopatía epiléptica? *Rev Neurol* 2001; 32: 237-41.
- Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K, Kubota H, Tanaka M, Yagi K, et al. Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome. *Brain* 1997; 120 (Pt 6): 939-53.
- Ville D, Kaminska A, Bahi-Buisson N, Biraben A, Plouin P, Telvi L, et al. Early pattern of epilepsy in the ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsia* 2006; 47: 543-9.
- Conlin LK, Kramer W, Hutchinson AL, Li X, Riethman H, Hakonarson H, et al. Molecular analysis of ring chromosome 20 syndrome reveals two distinct groups of patients. *J Med Genet* 2011; 48: 1-9.
- Ortiz-Sáenz de Santa María MR, Barriuso-Pérez E, Soto-Álvarez MI, Moche-Loeri JA. Cromosoma 20 en anillo, hipersensibilidad al valproato y encefalopatía hiperamoniémica. *Rev Neurol* 2003; 37: 733-5. [Erratum in: *Rev Neurol* 2003; 37: 900].
- Pastor J, Hernando-Requejo V, Domínguez-Gadea L, De Llano I, Meilán-Paz ML, Martínez-Chacón JL, et al. Impacto de la experiencia sobre los resultados quirúrgicos en la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2005; 41: 709-16.
- Sola RG, Hernando-Requejo V, Pastor J, García-Navarrete E, DeFelipe J, Aljjarde MT, et al. Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal. Exploración con electrodos del foramen oval y resultados quirúrgicos. *Rev Neurol* 2005; 41: 4-16.
- Domínguez-Gadea L, Herrera-Peco I, Pastor J. Aplicaciones de la SPECT cerebral en neurocirugía funcional. In Navarrete EG, Sola RG, eds. *Neurocirugía funcional y estereotáctica*. Barcelona: Viguera Editores; 2011. p. 57-68.
- Atkins L, Miller WL, Salam M. A ring-20 chromosome. *J Med Genet* 1972; 9: 377-80.
- Nishiwaki T, Hirano M, Kumazawa M, Ueno S. Mosaicism and phenotype in ring chromosome 20 syndrome. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 205-8.
- Eleni I, Vanrykel K, De Waele L, Jansen K, Segeren M, Van Paesschen W, et al. Ring chromosome 20 syndrome: electroclinical description of six patients and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 409-14.
- Giardino D, Vignoli A, Ballarati L, Recalcati MP, Russo S, Camporeale N, et al. Genetic investigations on 8 patients affected by ring 20 chromosome syndrome. *BMC Med Genet* 2010; 11: 146.
- Augustijn PB, Parra J, Wouters CH, Joosten P, Lindhout D, Van Emde Boas W. Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children: electroclinical features. *Neurology* 2001; 57: 1108-11.
- Zambrelli E, Vignoli A, Nobili L, Didato G, Mastrangelo M, Turner K, et al. Sleep in ring chromosome 20 syndrome: a peculiar electroencephalographic pattern. *Funct Neurol* 2013; 28: 47-53.
- Biraben A, Semah F, Ribeiro MJ, Douaud G, Remy P, Depaulis A. PET evidence for a role of the basal ganglia in patients with ring chromosome 20 epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 73-7.
- Del Sole A, Chiesa V, Lucignani G, Vignoli A, Giordano L, Lecchi M, et al. Exploring dopaminergic activity in ring chromosome 20 syndrome: a SPECT study. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 564-9.
- Parr JR, Pang K, Mollett A, Zaiwalla Z, Selway R, McCormick D, et al. Epilepsy responds to vagus nerve stimulation in ring chromosome 20 syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 80. [author reply: 80].
- Jacobs J, Bernard G, Andermann E, Dubeau F, Andermann F. Refractory and lethal status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Epileptic Disord* 2008; 10: 254-9.

Electroclinical characteristics of a patient with ring chromosome 20 syndrome

Introduction. The ring chromosome 20 syndrome (r20) is a rare genetic disorder with a late diagnosis.

Case report. A 17 year old boy with drug-resistant epilepsy of 14 years of evolution, which has moderate mental retardation, behavioral alterations and seizures consisting of complex non-convulsive status and generalized seizures during wakefulness, along with more subtle epileptic manifestations during sleep. Karyotype in peripheral blood showed the existence of a ring chromosome 20, whose breakpoints were p13q13.3, presenting a mosaicism 46,XY[23]/46,XY,r(20)(p13q13.3)[25].

Conclusions. The epileptic r20 syndrome seems to have a characteristic electroclinical phenotype and, although not pathognomonic, should be sufficient for all patients who meet a karyotype in peripheral blood, thus avoiding multiple trials with unnecessary drugs and exhaustive studies. In this sense, the study of sleep EEG may be helpful.

Key words. Generalized epilepsy. Genetic epilepsy. Karyotype. Non-convulsive status epilepticus. v-EEG.