

JORNADAS
PARA FAMILIARS, PERSONAL
SOCIO-SANITARIO CON
INVERSIÓN-DUPLICACIÓN
DEL CROMOSOMA 15



31 DE MAYO
HOSPITAL UNIVERSITARIO
NIÑO JESÚS
MADRID

 Hospital Universitario
Niño Jesús

PROYECTO DE DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE INVERSIÓN-DUPLICACIÓN DEL CROMOSOMA 15



CRISTINA BENÍTEZ PROVEDO

VÍCTOR SOTO INSUGA

ELENA GONZÁLEZ ALGUACIL

JUAN JOSÉ GARCÍA PEÑAS

ANNA DUAT RODRÍGUEZ

EL PROYECTO

OBJETIVOS

- Elaboración de una **guía de cuidados, diagnóstico y tratamiento** específica para pacientes con invdup15.
- **Desarrollo de un registro nacional.**

¿POR QUÉ EN EL NIÑO JESÚS?

- **Servicio de referencia** en trastornos del neurodesarrollo y epilepsia refractaria a nivel nacional.
- Especial **interés en patologías poco frecuentes** y encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo como el Síndrome de InvDup15.
- **Compromiso con la investigación** con las epilepsias genéticas.
- **Colaboración con las asociaciones y fundaciones de pacientes** para una óptima **relación bidireccional médica-clínica.**
- Los investigadores **trabajan en red con otros hospitales** a nivel nacional e internacional.



¿DÓNDE ESTAMOS?



Guía de cuidados, diagnóstico, manejo y tratamiento

- Diagnóstico y etiología
- Tratamientos más eficaces
- Seguimiento y cuidados
- Resolución de dudas frecuentes



Difusión científica en entorno sanitario y general

- **Artículos en revistas** nacionales e internacionales
- **Congresos nacionales e internacionales (ILAE, SEEP)**
- Sociedades científicas (SENEP, SEEP)
- Medios generales (podcast “Duplicando esperanzas”, RRSS fundación Inv-Dup 15q)



Registro de pacientes nacional

- Identificación y selección de los pacientes dentro del histórico del HU Niño Jesús
- Obtención de pacientes en resto de hospitales nacionales (37 centros)
- Consolidación de datos



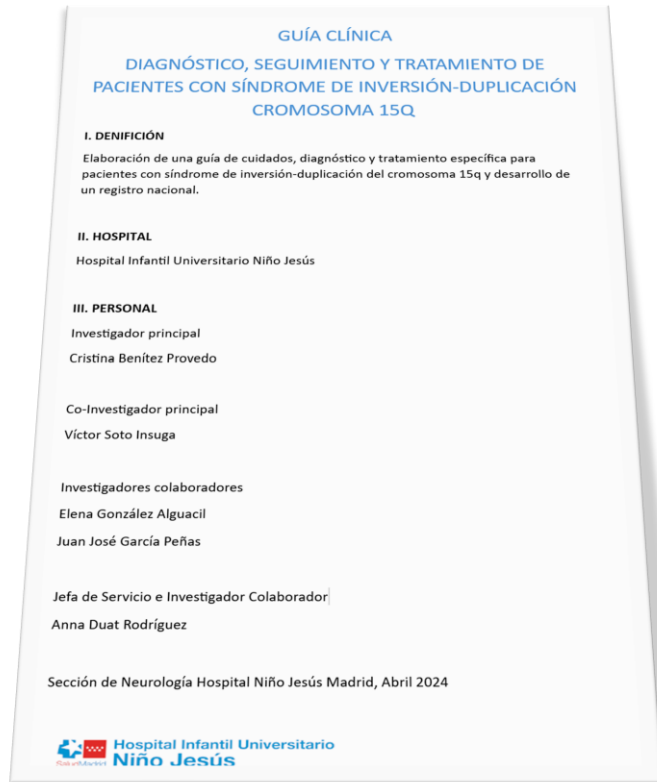
Programas específicos de formación

- Desarrollo de materiales de formación
- Impulso de jornadas de conocimiento y concienciación, talleres, cursos, etc.

PRESENTACIÓN DE LA GUÍA



Guía de cuidados, diagnóstico, manejo y tratamiento



MÉTODO

- Estudio multicéntrico nacional (37 centros)
- Revisión de la evidencia científica
- Por medio del apoyo de la fundación



OBJETIVO FINAL DE LA GUÍA:

Aportar recomendaciones prácticas sobre el síndrome de inversión duplicación del cromosoma 15

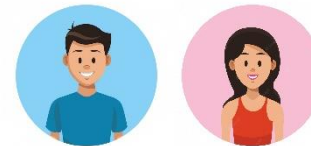
INTRODUCCIÓN

- El síndrome de inversión-duplicación del cromosoma 15 (invdup15) es una **cromosomopatía** en la que se produce una **duplicación invertida** de la región proximal del cromosoma 15, concretamente en la región 15q11q13.1.
- Se caracteriza por un síndrome que presenta **epilepsia y trastorno del neurodesarrollo** caracterizado por retraso psicomotor, discapacidad intelectual evolutiva y trastorno del espectro autista.

Incidencia:

1:30.000 recién nacidos

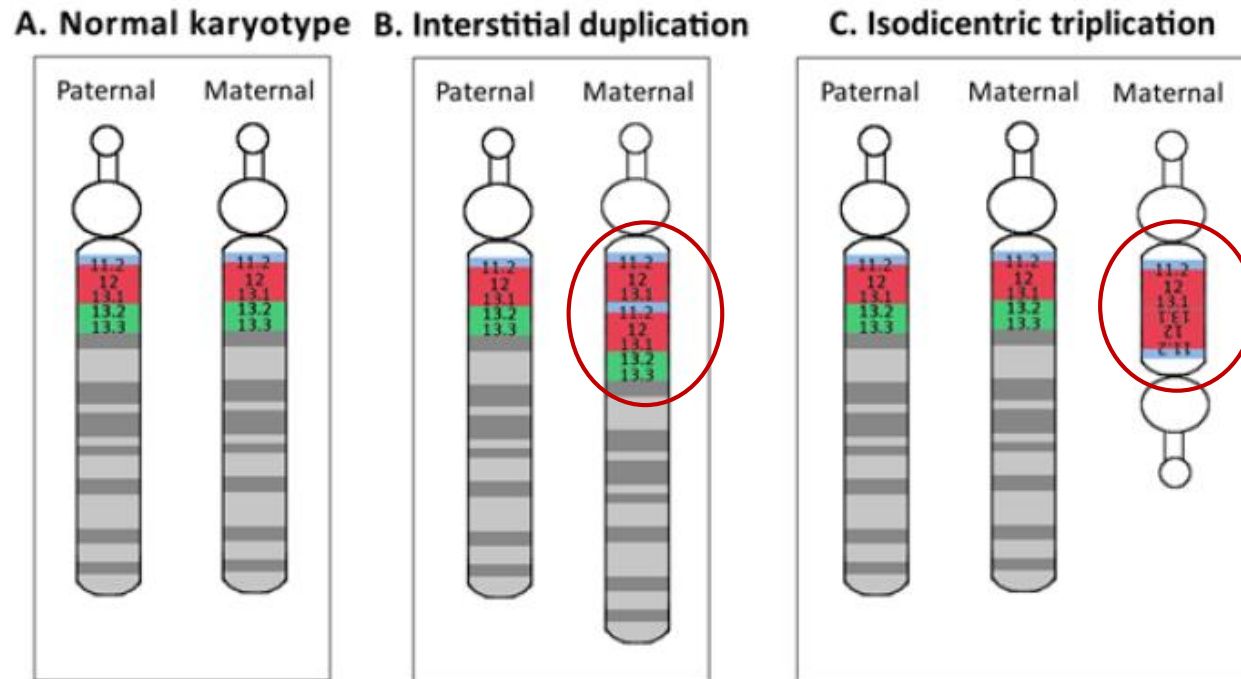
Proporción V/M:



1 : 1

INTRODUCCIÓN

- La **región cromosómica 15q11q13** es muy susceptible a **reordenamientos genéticos** ya que contiene cinco regiones de duplicaciones segmentarias o repeticiones de baja copia (denominados puntos de rotura o BPs).



Trisomía (20-40%), una duplicación intersticial (intdup15) con **una copia extra** de 15q11.2-q13.1 dentro del cromosoma 15 (duplicación parcial)

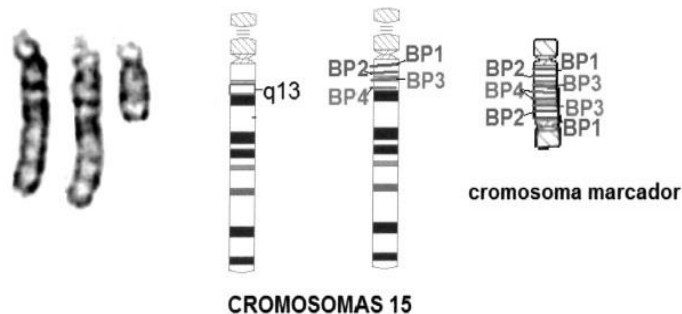
Tetrasomía (60-80%), un cromosoma materno isodicéntrico 15q11.2-q13.1 supernumerario (idic 15) o inversión duplicación 15q (invdup15) con **dos copias extra**

DIAGNÓSTICO Y ETIOLOGÍA

- El diagnóstico **genético es esencial** en estos pacientes y presentan una serie de características **clínicas y electroencefalográficas** específicas que si se reconocen permiten un **diagnóstico más precoz**.

Técnicas genéticas:

- Cariotipo
- CGH array
- Técnica FISH
- Exoma o NGS (secuenciación de nueva generación)



***Cariotipo** con **cromosoma marcador isodicéntrico** en el 15 (idic 15) o inversión-duplicación del cromosoma 15q.*



***Cariotipo** en el que se objetiva un cromosoma isodicéntrico en el 15 (idic 15) o también llamado inversión-duplicación del cromosoma 15q.*

CLÍNICA (BIBLIOGRAFÍA)

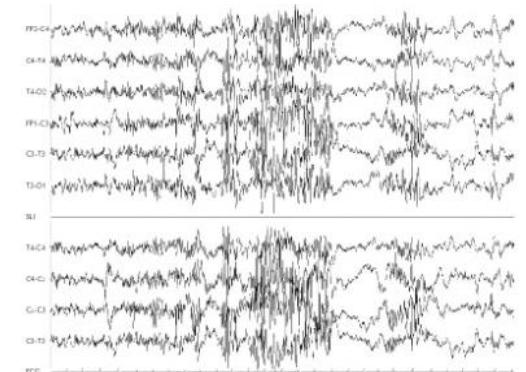


- Hipotonía central precoz y retraso psicomotor
- Dismorfias faciales menores
- **Epilepsia**

- Trastorno del neurodesarrollo: retraso del desarrollo psicomotor y diferentes grados de discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista.
- Alteraciones sistémicas

La **epilepsia** presenta hasta en un **60-80% de los pacientes** y generalmente refractario:

- Inicio entre los 6 meses y 9 años.
- El tipo de epilepsia es muy variado.
- Patrones frecuentes en el electroencefalograma



CLÍNICA: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA



TOTAL PACIENTES

54



27

27

Edad media
diagnóstico

genético: 3,6 años

GRUPO INVDUP15Q

34



15

19

Edad media
diagnóstico

genético: 2,5 años

GRUPO INTDUP15Q

20



12

8

Edad media
diagnóstico

genético: 5,1 años



Resonancia Magnética cerebral (RMC)

Realizada a 43 pacientes (80%)

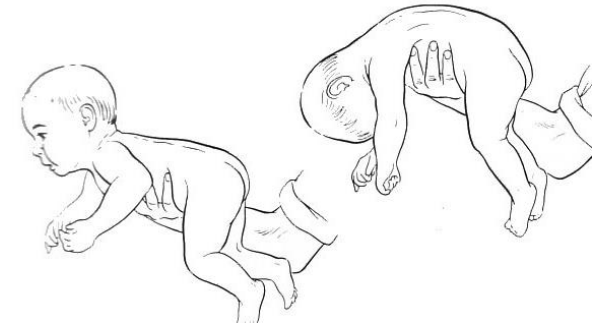
34 (63%) normal
12 (22%) hallazgos inespecíficos*

* Atrofia cerebral supratentorial, aumento del espacio extraaxial, adelgazamiento del cuerpo caloso, heterotopias periventriculares, quiste de cisura coroidea y quiste retrocerebeloso

CLÍNICA: TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

RETRASO PSICOMOTOR Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL

- Hipotonía central y retraso psicomotor desde primeras fases (98%)
- Dificultad en adquirir la marcha (en torno 2-3 años)
- Evolución a discapacidad intelectual (91%)
- Dificultades en el aprendizaje (93%)
- Alteraciones en el lenguaje (89%)
- Grupo intdup15q fenotipos más leves
- **Regresión cognitiva** tras el debut de la **epilepsia** (66%), mayor si la epilepsia se iniciaba en el grupo menor de 2 años (83%)



CLÍNICA: TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)

- Alteraciones de la comunicación y de la sociabilidad
- Escaso contacto visual
- Estereotipias y manierismos
- Intereses restringidos, fascinación hacia ciertos sonidos, agua, luces u objetos que giran.
- Escaso interés por juego con iguales, no juego simbólico
- Lenguaje pobre o ausente, suele ser ecolálico (repetitivo)

En nuestro estudio:

- El desarrollo de TEA en nuestros pacientes fue del 41%



CLÍNICA: TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS Y CONDUCTUALES

- El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (**TDAH**) fue identificado en el 33% de los pacientes (intdup15q 50% y invdup15q 24%)
- Comorbilidades psiquiátricas en el 56% de los pacientes (59% invdup15q, 50% intdup15q)
- Los más frecuentes: **trastornos conductuales graves**, como episodios de agresividad, irritabilidad, ansiedad, **dificultad en la regulación emocional**, oposicionismo y **mal control de los impulsos**
- **Incremento de comorbilidad psiquiátrica** si además presentaban **epilepsia** (66% vs 44%)



CLÍNICA: TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

TRASTORNOS DE SUEÑO

- Presentes en el 50% de los pacientes en nuestro estudio
- Repercusión negativa sobre trastornos del neurodesarrollo, la epilepsia y otras manifestaciones como las gastrointestinales

En nuestro estudio:



- El **insomnio de conciliación o mantenimiento** fue el principal trastorno de sueño (93%)
- Algunos casos pueden beneficiarse de tratamiento como melatonina



CLÍNICA: TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

	TOTAL PACIENTES	GRUPO INVDUP15Q	GRUPO INTDUP15Q
Neurodesarrollo alterado desde primeras fases	98%	100%	95%
Retraso/ regresión DPM posterior	94%	91%	100%
Discapacidad intelectual	Moderada- grave 91% Leve 9%	Moderada- grave 88% Leve 12%	Moderada- grave 95% Leve 5%
Otros Trastornos de aprendizaje	93%	91%	95%
Trastorno de lenguaje	89%	85%	95%
Trastorno del espectro autista (TEA)	41%	44%	35%
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)	33%	24%	50%
Comorbilidad psiquiátrica/ conductual	56%	59%	50%
Trastorno de sueño	50% Insomnio: 93% Sueño fragmentado por crisis: 15%, Síndrome de apnea del sueño: 7% Parasomnias: 4%	47%	55%

CLÍNICA: MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

	MANIFESTACIONES	TIPO DE MANIFESTACIONES POR GRUPO	INCIDENCIA
	Dismorfias menores	Pliegues epicánticos, Fisuras palpebrales cortas y estrechas, Raíz nasal ancha, Filtrum largo, Micrognatia, Orejas de implantación baja, Clinodactilia o sindactilia	33%
	Alteraciones perímetro cefálico	Microcefalia, macrocefalia	16%
	Trastorno del movimiento	Dispraxia motora, Temblor, Distonía paroxística, Trastorno motor secundario a tratamiento farmacológico	19%
	Manifestaciones digestivas	Estreñimiento, Trastornos de la conducta alimentaria (aversión a la comida o escasa ingesta)	28%
	Manifestaciones genito-urinarias	Hipospadias, Infecciones de orina de repetición, Valvas de uretra posterior	11%
	Manifestaciones endocrinas	Pubertad adelantada o precoz, Ovario poliquístico	11%
	Manifestaciones musculoesqueléticas	Hiperlaxitud articular, Escoliosis	19%
	Manifestaciones cardiológicas	Comunicación interauricular (CIA), Foramen oval permeable	11%
	Manifestaciones oftalmológicas	Estrabismo, Defectos de refracción (miopía, hipermetropía o astigmatismo), Heterocromía del iris	19%

CLÍNICA: MANIFESTACIONES SISTÉMICAS



Pacientes con síndrome de inversión-duplicación 15, en el que se pueden observar dismorfias faciales menores: **cara alargada, pliegues epicánticos, fisuras palpebrales cortas y estrechas, filtrum largo.**

Imágenes cedidas por las familias de pacientes.

CLÍNICA: EPILEPSIA

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA EPILEPSIA

La epilepsia en estos pacientes es uno de los síntomas neurológicos más frecuentes e incapacitantes

■ Incidencia total de epilepsia: 29/54 (54%)

- Invdup15q: 22/34 (65%)
- Intdup15q: 7/20 (35%)

Coincide con estudios previos
(Verotti, Conant, Arkilo, Battaglia)

⌚ Edad de debut de epilepsia:

- Bibliografía: entre 6 meses y 9 años
- Nuestro estudio: media **7,3 años**
(invdup15q: **5,6 años** / intdup15q: **12,3 años**,
 $p < 0,05$)

❓ Tipo de síndrome epiléptico al debut

- **Epilepsia focal: 52%** (vs 100% en mayores)
- Epilepsia generalizada: 31%
- Espasmos epilépticos (<2 años): 17%

❓ Tipo de síndrome epiléptico evolutivo

- **Síndrome de Lennox-Gastaut: 55%**
Debut tardío (>8 años): 38% de los casos
- Encefalopatía epiléptica no especificada: 21%
- Encefalopatía epiléptica DEE/EE-SWAS*: 10%
- Epilepsia focal 10%
- Epilepsia generalizada: 10%

* Encefalopatía epiléptica con punta onda continua activada en sueño

CLÍNICA: EPILEPSIA

EVOLUCIÓN, ELECTROENCEFALOGRAMA Y TIPOS DE CRISIS

📈 **Evolución de la epilepsia:** 83% con múltiples tipos de crisis

Crisis epilépticas evolutivas más comunes:

- Tónicas: 62%
- Tónico-clónicas generalizadas: 55%
- Focales motoras: 48%
- Espasmos tardíos (>2 años): 28%
- Otras menos frecuentes: mioclónicas (21%), atónicas (14%), focales no motoras (14%), mioclono negativo (7%), crisis reflejas (3%).

📈 **Epilepsia refractaria:** 90% de los pacientes

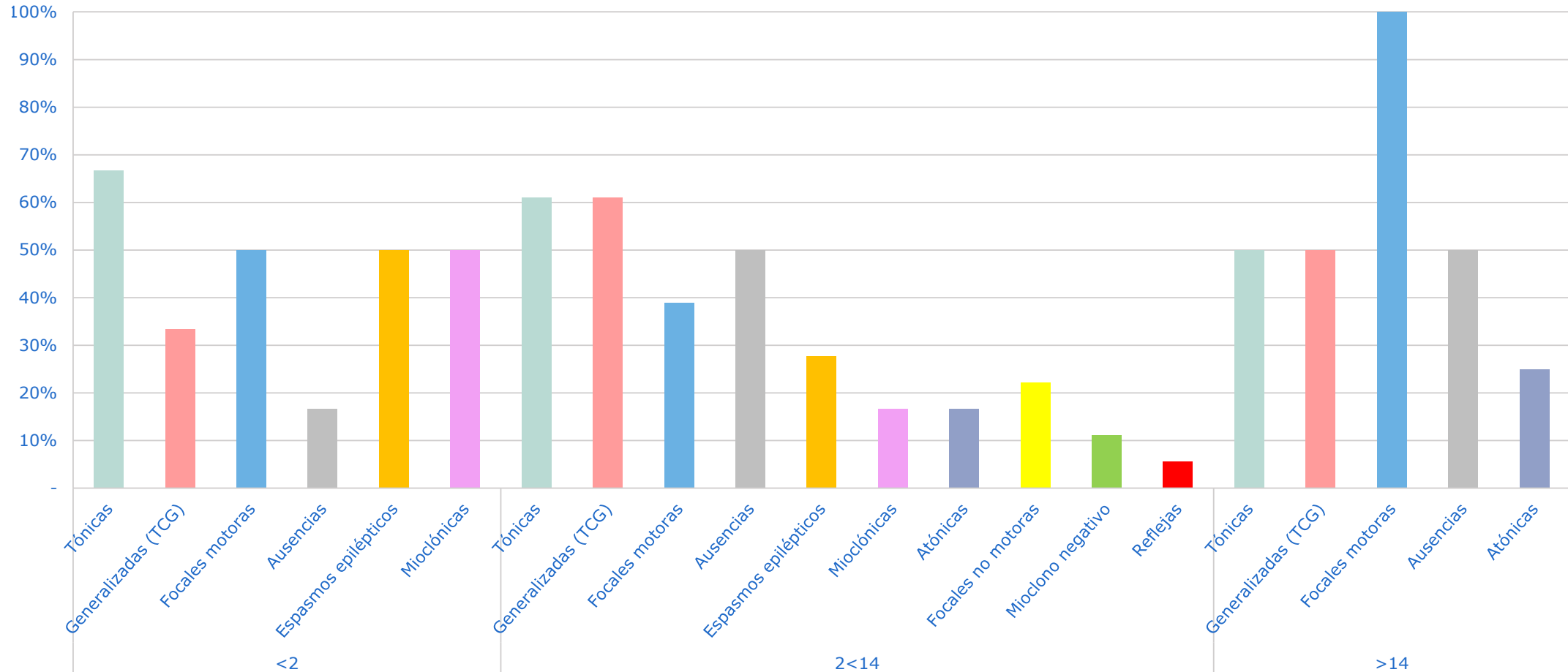
- Por genética: invdup15q 86% y intdup15q 100%
- Por grupos de edad:
 - <2 años: 85%
 - 2–14 años: 88%
 - 14 años: 100% (difiere de Matricardi et al.)

❓ **EEG característico:**

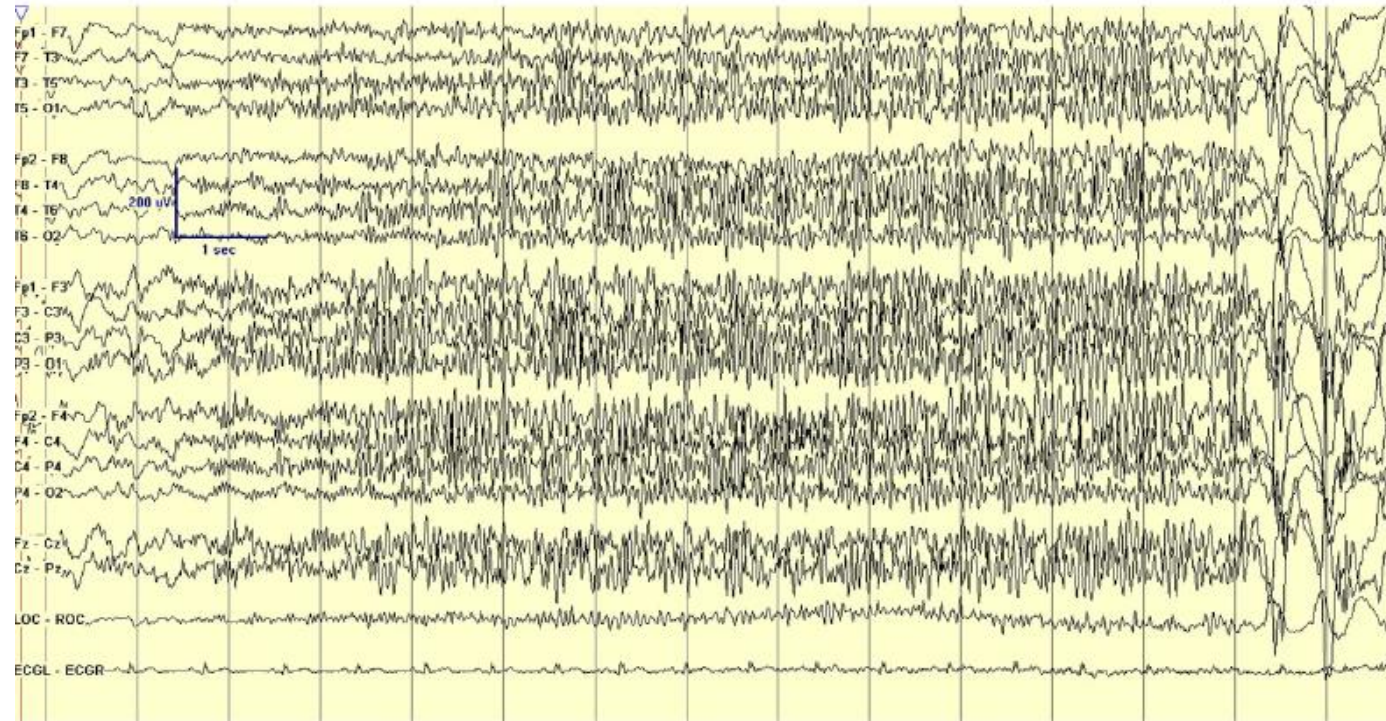
- <2 años: hipsarritmia
- Actividad focal/multifocal (frontal)
- Actividad epiléptica generalizada PO/PPO difusa
- Ritmos rápidos inhabituales beta difusos

CLÍNICA: EPILEPSIA

Crisis epilépticas evolutivas en función de la edad de debut de la epilepsia



CLÍNICA: EPILEPSIA

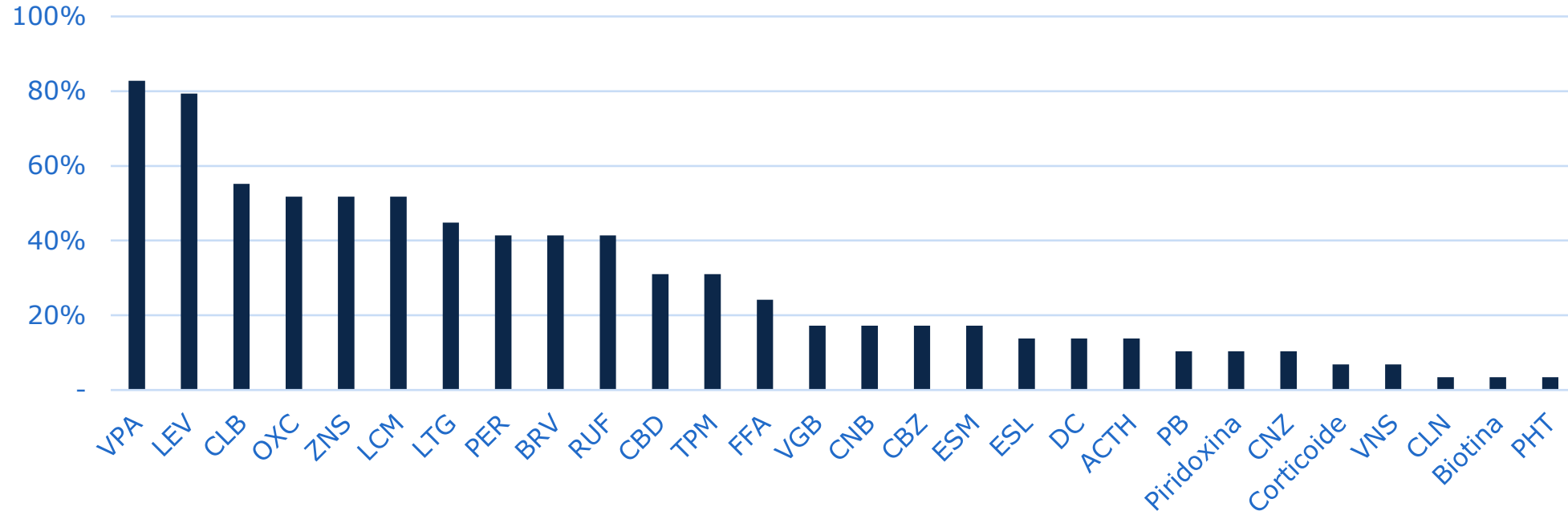


Electroencefalograma con patrón característico del síndrome de inversión duplicación del cromosoma 15 con actividad rápida de gran amplitud y predominio bifrontal durante el sueño no REM

Arkilo D, Devinsky O, Mudigoudar B, Boronat S, Jennesson M, Sassower K, et al. Electroencephalographic patterns during sleep in children with chromosome 15q11.2-13.1 duplications (Dup15q). *Epilepsy Behav.* 2016.

CLÍNICA: EPILEPSIA

Tratamientos más utilizados



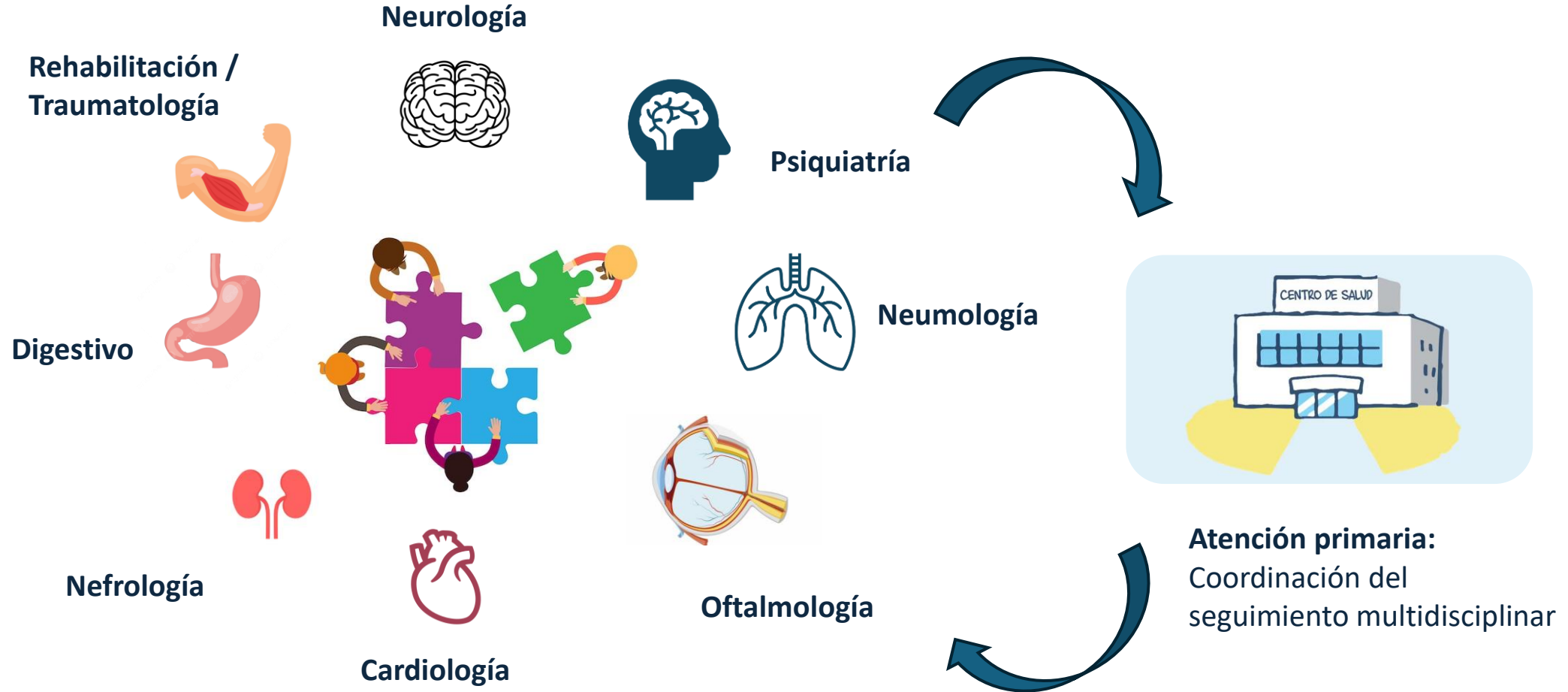
Los fármacos anticrisis más utilizados en nuestra serie fueron:

Ácido valproico (83%), levetiracetam (79%), clobazam (55%) y oxcarbazepina (52%).

CLÍNICA: EPILEPSIA

Tipo de epilepsia	Ambos grupos	Grupo Invdup15q	Grupo Intdup15q
Síndrome de espasmos epilépticos (n=5)	ACTH eficacia 100% (3/3) libertad de crisis 67% VPA eficacia 60% (3/5) DC eficacia 50% (1/2) VGB eficacia 50% (2/4)		
Epilepsia focal (n=18)	OXC eficacia 81% (9/11), 36% libertad crisis VPA eficacia 69% (9/13), 23% libertad crisis CNB eficacia 100% (3/3) LEV eficacia 53% (7/13), 15% libertad de crisis LCM eficacia 71% (5/7) LTG eficacia 75% (6/8)	OXC eficacia 80% (4/5) VPA eficacia 77% (7/9) RUF eficacia 75% (3/4) LEV eficacia 66% (6/9) CBD eficacia 66% (2/3)	OXC eficacia 83% (5/6) CNB eficacia 100% (3/3) LTG eficacia 73% (3/4) CBD eficacia 50% (1/2)
Epilepsia generalizada (n=6)	OXC eficacia 67% (2/3) VPA eficacia 60% (6/10) CBD eficacia 66% (2/3)	VPA eficacia 55% (5/9) CBD eficacia 66% (2/3) OXC eficacia 50% (1/2) CLB eficacia 39% (3/8)	OXC eficacia 100% (1/1), 100% libertad crisis LEV eficacia 100% (1/1), 100% libertad crisis
Síndrome de Lennox-Gastaut (n=16)	OXC eficacia 66% (8/12) 25% libertad crisis VPA eficacia 61% (11/18) CBD eficacia 66% (6/9) LTG eficacia 50% (6/12) LEV eficacia 46% (7/15)	VPA eficacia 61% (8/13) CBD eficacia 72% (5/7) OXC eficacia 51% (3/6) LEV eficacia 45% (5/11) LTG eficacia 39% (3/8)	OXC eficacia 83% (5/6), 33% libertad crisis CNB eficacia 75% (3/4), libertad crisis 25%
EE inespecífica (n=6)	OXC eficacia 66% (2/3), libertad crisis 33% (1/3) LCM eficacia 75% (3/4) CBZ eficacia 50% (1/2) con libertad de crisis en ese caso VPA eficacia 40% (2/5) CNB eficacia 100% (1/1)	OXC eficacia 50% (1/2) VPA eficacia 50% (2/4) CBZ eficacia 50% (1/2) con libertad de crisis en ese caso	Cenobamato eficacia 100% (1/1) Lacosamida eficacia 100% (1/1)
EE tipo DEE/EE SWAS (n=3)	Corticoides 67% libertad de crisis (2/3) TPM libertad de crisis 50% (1/2) VPA eficacia 50% (2/4)		

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR



ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR



SISTEMA / ÁREA	EVALUACIÓN RECOMENDADA	FRECUENCIA
NEUROLOGÍA	<ul style="list-style-type: none">• Evaluación del desarrollo psicomotor, cognitivo y conductual• EEG basal incluyendo sueño en pacientes con epilepsia• EEG si hay cambio en el tipo de crisis, regresión conductual o cognitivo• Evaluación del sueño	<ul style="list-style-type: none">• Al diagnóstico y en cada consulta• La frecuencia de las visitas dependerá de la situación clínica de cada paciente.• EEG: Según evolución clínica y control de crisis
PSIQUIATRÍA	<ul style="list-style-type: none">• Valoración conductual y emocional (trastorno del espectro autista, ansiedad, agresividad...)• Evaluación del sueño, irritabilidad	<ul style="list-style-type: none">• Según evolución clínica
CARDIOLOGÍA	<ul style="list-style-type: none">• Ecocardiograma si sospecha de CIA, CIV, cardiopatías congénitas• Electrocardiograma si hay síntomas sugestivos	<ul style="list-style-type: none">• Al menos una vez durante la infancia• Repetir si hay hallazgos o síntomas sugestivos de alteración cardíaca
DIGESTIVO/ NUTRICIÓN / ALIMENTACIÓN	<ul style="list-style-type: none">• Monitorización del crecimiento (peso, talla, IMC)• Evaluación de la seguridad de la deglución y estado nutricional• Evaluación clínica de reflujo, estreñimiento o dificultades deglutorias	<ul style="list-style-type: none">• Preguntar en cada visita por síntomas digestivos.• En caso de que estos síntomas que no se controlen en atención primaria derivar a especialista
NEFROLOGÍA	<ul style="list-style-type: none">• Ecografía renal si hay infecciones urinarias de repetición	<ul style="list-style-type: none">• Preguntar en cada visita por síntomas genito-urinarios• En caso de que estos síntomas que no se controlen en atención primaria derivar a especialista• Ecografía si hay sospecha clínica específica

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR



SISTEMA / ÁREA	EVALUACIÓN RECOMENDADA	FRECUENCIA
OFTALMOLOGÍA	<ul style="list-style-type: none">• Valoración para detección de estrabismo, errores de refracción o nistagmo entre otros	<ul style="list-style-type: none">• Al diagnóstico• Seguimiento anual o según hallazgos
MUSCULO-ESQUELÉTICO/ REHABILITACIÓN	<ul style="list-style-type: none">• Valoración por rehabilitación, fisioterapia y terapia ocupacional• Evaluar hipotonía, marcha, pie plano, escoliosis	<ul style="list-style-type: none">• Al diagnóstico especialmente la hipotonía• Evaluar escoliosis, en caso de presentarla remitir a especialista• Reevaluación anual o según necesidad funcional
SUEÑO/NEUMOLOGÍA	<ul style="list-style-type: none">• Valoración clínica del sueño en cada consulta• Evaluar infecciones respiratorias de repetición y otra patología respiratoria	<ul style="list-style-type: none">• Preguntar en cada visita por síntomas respiratorios.• En caso de que estos síntomas que no se controlen en atención primaria derivar a especialista
APOYO FAMILIAR / SOCIAL	<ul style="list-style-type: none">• Valoración de necesidades familiares (ayudas sociales, coordinación escolar y médica)• Apoyo por trabajo social o equipos de atención temprana	<ul style="list-style-type: none">• En cada visita se debería reevaluar• Previo a transición reevaluar necesidades y aspectos sociales-legales• Reevaluación según cambios en dinámica familiar o entorno
ATENCIÓN PRIMARIA	<ul style="list-style-type: none">• Coordinación del seguimiento multidisciplinar• Revisión periódica del estado general	<ul style="list-style-type: none">• Valoración inicial y cribado según necesidad: cardiología, neumología, nefrología, digestivo y musculoesquelético

PREGUNTAS FRECUENTES PARA FAMILIAS

- ¿Qué es exactamente la epilepsia?
- ¿Por qué le ha dado epilepsia a mi hijo?
- ¿Es una enfermedad para toda la vida?
- ¿Qué hacer si olvido una dosis del medicamento?
- ¿Cómo se debe actuar durante una crisis epiléptica?
- ¿Qué son las medicaciones de rescate?
- ¿Qué significa que la epilepsia es refractaria?
- ¿Hay asociaciones o grupos de apoyo?
- ¿Qué pasa cuando mi hijo/a crezca? ¿Quién lo va a seguir?
- ¿Dónde puedo encontrar ayuda social o económica?



CONSIDERACIONES FINALES



- Los pacientes con síndrome de inversión duplicación del cromosoma 15 requieren **seguimiento a largo plazo y abordaje multidisciplinar**.
- La **epilepsia** suele ser **refractaria** y puede evolucionar hacia **encefalopatía epiléptica** (como el síndrome de Lennox-Gastaut).
- Un **tratamiento precoz** mejora el pronóstico; oxcarbazepina y ácido valproico fueron los más eficaces en nuestro estudio.
- Alta frecuencia de **regresión cognitiva y trastornos del neurodesarrollo**.
- Fundamental el **apoyo continuo a familias**, acceso a terapias y recursos como la Fundación invdup15q.

BIBLIOGRAFÍA

- Chen CP, Lin HY, Wang LK, Chern SR, Wu PS, Chen SW, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a small supernumerary marker chromosome derived from inv dup(15). *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020 Jul;59(4):580-585. doi: 10.1016/j.tjog.2020.05.019. PMID: 32653133.
- Czakó M, Till Á, Szabó A, Ripszám R, Melegh B, Hadzsiev K. Possible Phenotypic Consequences of Structural Differences in Idic(15) in a Small Cohort of Patients. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 5;20(19):4935. doi: 10.3390/ijms20194935. PMID: 31590400; PMCID: PMC6801911.
- 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. PMID: 19019226; 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. doi: 10.1016/j.braindev.2004.08.006. Epub 2005 Apr 22. PMID: 16023554
- McCauley JL, Olson LM, Delahanty R, Amin T, Nurmi EL, Organ EL, et al. A linkage disequilibrium map of the 1-Mb 15q12 GABA(A) receptor subunit cluster and association to autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004 Nov 15;131B(1):51-9. doi: 10.1002/ajmg.b.30038. PMID: 15389768.
- Verrotti A, Sertorio F, Matricardi S, Ferrara P, Striano P. Electroclinical features of epilepsy in patients with InvDup(15). *Seizure.* 2017 Apr;47:87-91. doi: 10.1016/j.seizure.2017.03.006. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28343008.
- Matricardi S, Darra F, Spalice A, Basti C, Fontana E, Dalla Bernardina B, et al. Electroclinical findings and long-term outcomes in epileptic patients with inv dup (15). *Acta Neurol Scand.* 2018 Jun;137(6):575-581. doi: 10.1111/ane.12902. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29363096.
- Bernardo P, Del Gaudio L, Madia F, Riccio MP, Marino M, Santoro C, et al. High-functioning autism spectrum disorder with fluent speech and late-onset epilepsy: an unusual presentation of Inv-Dup (15) syndrome. *Neurocase.* 2019 Feb-Apr;25(1-2):62-65. doi: 10.1080/13554794.2019.1602144. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30991884.
- Dangles MT, Malan V, Dumas G, Romana S, Raoul O, Coste-Zeitoun D, et al. Electro-clinical features in epileptic children with chromosome 15q duplication syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2021 May;132(5):1126-1137. doi: 10.1016/j.clinph.2021.02.010. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33773177.
- Arkilo D, Devinsky O, Mudigoudar B, Boronat S, Jennesson M, Sassower K, et al. Electroencephalographic patterns during sleep in children with chromosome 15q11.2-13.1 duplications (Dup15q). *Epilepsy Behav.* 2016 Apr;57(Pt A):133-136. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.02.010. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26949155.
- Conant KD, Finucane B, Cleary N, Martin A, Muss C, Delany M, et al. A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. *Epilepsia.* 2014 Mar;55(3):396-402. doi: 10.1111/epi.12530. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24502430.
- Matricardi S, Darra F, Spalice A, Basti C, Fontana E, Dalla Bernardina B, et al. Electroclinical findings and long-term outcomes in epileptic patients with inv dup (15). *Acta Neurol Scand.* 2018 Jun;137(6):575-581. doi: 10.1111/ane.12902. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29363096.

The image shows the exterior of a large, multi-story brick building with a stepped gable roof. A stone inscription on the upper facade reads "ASILO Y HOSPITAL DEL NIÑO JESUS". The building features arched windows and a central entrance. In the foreground, there is a green lawn with several trees, including a large one on the left and a fountain on the right. The scene is captured in bright daylight.

ASILO Y HOSPITAL DEL NIÑO JESUS

¡MUCHAS GRACIAS!