

Síndrome de Silver-Russell Reporte de un Caso

Jorge Álvarez¹, Mónica Juma¹, Karina Merchán¹

Hospital "José Carrasco Arteaga". Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Cuenca-Ecuador.

RESUMEN

1. Servicio de Pediatría y Neonatología del Hospital "José Carrasco Arteaga", Cuenca-Ecuador.

CORRESPONDENCIA:

Karina. Merchán
e-mail: karinamerchan@gmail.com

Servicio de Neonatología – Hospital "José Carrasco Arteaga". IESS. José Carrasco Arteaga entre Popayán y Pacto Andino. Cuenca – Ecuador

Teléfono: [593] 07 287 1500

Fecha de Recepción: 10-02-2014

Fecha de Aceptación: 08-08-2014

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Rev Med HJCA 2014; 6(2): 184-188.
doi: 10.14410/2014.6.2.cc.06

ARTÍCULO ORIGINAL ACCESO ABIERTO

© 2014, Álvarez et al.; licencia Rev Med HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de "Creative Commons Attribution License" (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), el cual permite el uso no restringido, distribución y reproducción por cualquier medio, dando el crédito al propietario del trabajo original. El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición personal del autor.

* Cada término de los Descriptores De Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo han sido verificados por el editor en la biblioteca virtual en salud [BVS] de la edición actualizada a marzo del 2014, el cual incluye los términos MESH de MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).

INTRODUCCIÓN: El Síndrome de Silver-Russell fue descrito en 1953 por Henry K. Silver, un año después Alexander Russell publicó una serie de 5 casos similares. Se establecieron los criterios diagnósticos: peso igual o menor a dos desviaciones estándar con perímetro cefálico conservado, pobre crecimiento postnatal, asimetría corporal, clinodactilia y dismorfismo facial clásico.

CASO CLÍNICO: Recién nacido a término, de padres añosos, no consanguíneos, nacido por cesárea por riesgo de compromiso de bienestar fetal, que presentó los criterios diagnósticos establecidos y que por su distrés respiratorio fue ingresado a neonatología.

EVOLUCIÓN: Presentó distrés respiratorio, sin alteración neurológica; con retardo en su motilidad intestinal que dificultó su alimentación, se realizó gastrostomía para apoyo nutricional y en el período posquirúrgico desarrolló sepsis bacteriana refractaria a tratamiento, motivo de su defunción.

CONCLUSIÓN: Se cumplieron los principales criterios diagnósticos y se presentaron varias complicaciones ya descritas en otros casos como la alteración en la motilidad intestinal, hipoglicemias, trastornos en la succión e hiperhidrosis. Por lo que se concluyó que se trataba de un síndrome de "Silver Russell".

DESCRIPTORES DeCS: SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL, ASIMETRÍA FACIAL, INSUFICIENCIA DE CRECIMIENTO, RETARDO DEL CRECIMIENTO FETAL.

ABSTRACT

SILVER-RUSSELL SYNDROME, A CASE REPORT

BACKGROUND: Silver-Russell syndrome was described in 1953 by Henry K. Silver; one year after Alexander Russell published a series of five similar cases. They established the diagnostic criteria: weight equal to or less than two standard deviations with preserved head circumference, poor postnatal growth, body asymmetry, clinodactyly and classical facial dysmorphism.

CASE REPORT: A newborn term of older parents not by blood, born by cesarean risk, with compromised fetal well-being, which presented the established diagnostic criteria and respiratory distress, was admitted to the nursery.

EVOLUTION: He presented respiratory distress, without neurological impairment; with delayed intestinal motility that had difficulty feeding, gastrostomy was performed to support nutrition in the post-operative period and he developed bacterial sepsis refractory to treatment, the reason for his death.

CONCLUSION: Major diagnostic criteria were met and various complications described in other cases as alteration in intestinal motility, hypoglycemia, impaired suction and hyperhidrosis presented. So it was concluded that this was "Silver Russell" syndrome.

KEYWORDS: SILVER-RUSSELL SYNDROME, FACIAL ASYMMETRY, FAILURE TO THRIVE, FETAL GROWTH RETARDATION.

INTRODUCCIÓN

Descrito por primera vez en 1953 por Henry K. Silver [1], en dos niños con retardo en el crecimiento intrauterino y asimetría corporal; un año después Alexander Russell [2] publicó una serie de 5 casos, con características clínicas semejantes a las descritas por Silver. Es en 1961 cuando Black dada las evidentes similitudes entre ambos cuadros los reúne bajo el nombre de "Síndrome de Russel-Silver". Posteriormente Price et al, delimitó los criterios diagnósticos: peso al nacimiento menor a dos desviaciones estándar, pobre crecimiento postnatal, perímetro cefálico conservado, asimetría corporal, dismorfismo facial clásico [3]. La asimetría y las alteraciones faciales fueron hallazgos frecuentes, pero con gran rango de variabilidad, por lo que en pacientes con fenotipo intermedio deben tenerse en cuenta otros datos clínicos asociados que apoyen el diagnóstico: dificultad para la succión/deglución, clinodactilia, tendencia a la hipoglucemia, hiperhidrosis sobre todo en cabeza y parte superior del tronco, retraso en el desarrollo psicomotor, hipospadias [4, 5]. La frecuencia varía desde 1 en 3000 a 1 en 100.000 nacidos vivos, de acuerdo a

la población de estudio, afecta igual a ambos sexos. Los pacientes son pequeños al nacer y continúan con retraso en el crecimiento postnatal, no hay crecimiento proporcionado y se presenta asimetría corporal con afección de algún segmento corporal [4-6]. La facies es de forma triangular, pequeña, asimétrica, con pseudomacrocefalia y retraso en el cierre de fontanelas, frente amplia, mentón pequeño y afilado con micrognatia, boca ancha con comisuras hacia abajo y labio superior fino, paladar ojival [7-9] además hay clinodactilia de meñiques y sindactilia entre tercero y cuarto dedos [5, 10]. Genitales: signos de precocidad en el 30% de las niñas (estrogenización vaginal adelantada, aumento del clítoris), posible criptorquidia e hipospadias en varones [4, 5]. La evolución por lo general es con una vida media normal, el crecimiento y desarrollo tienden a mejorar con la edad, lo mismo que las dismorfias y la asimetría, un tercio de los pacientes pueden tener algún grado de deficiencia mental [4, 5].

CASO CLÍNICO

Se trató de un neonato masculino, producto único de primera gestación, madre de 38 años, padre de 39 años, sin antecedentes patológicos de importancia, con adecuado control prenatal, el embarazo cursó sin aparentes complicaciones, control ecográfico normal. Nació por cesárea de emergencia por compromiso de bienestar fetal, con 41 semanas de gestación por fecha de última menstruación, APGAR: 6 al minuto y 9 a los 5 minutos, ameritó un ciclo de ventilación con presión positiva. Por dificultad respiratoria y peso fue ingresado al servicio de neonatología. En el examen físico el peso fue de 1830 gr, bajo el percentil 3 (Gráfico 1), talla 43 cm, bajo el percentil 3 (Gráfico 2) y perímetro cefálico 36 cm, entre percentil 50 y 97 dentro de rangos normales para su edad (Gráfico 3), según tablas de la OMS [11]. Con asimetría corporal marcada, a expensas de hemihipertrofia corporal izquierda (Foto 1, 6, 8), acompañada de pseudomacrocefalia (Foto 2, 3, 4), facies característica, fontanelas grandes comunicadas entre si, frente amplia, cara pequeña de contorno triangular con vértice inferior, labios finos alargados, comisuras labiales descendentes, mejillas planas, micrognatia, (Foto 2, 3, 4). En extremidades presentó clinodactilia de dedo meñique y pliegue simiano bilateral (Foto 5), además de marcada asimetría (Foto 1, 6, 8). A nivel genital se observó hipospadias y criptorquidia bilateral (Foto 7).

GRÁFICO 1. Peso al nacimiento de 1830 gr, bajo el percentil 3. Según OMS

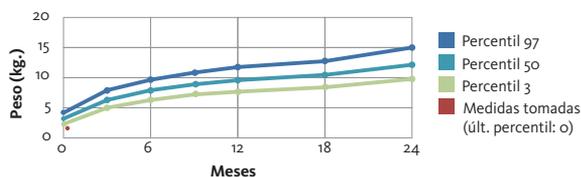


GRÁFICO 2. Talla al nacimiento de 43 cm, menor al percentil 3. Según OMS.

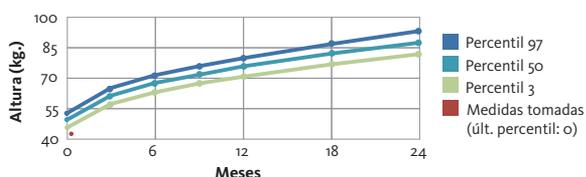


GRÁFICO 3. Perímetro cefálico al nacimiento 36 cm, entre percentil 50 y 97. Según OMS.

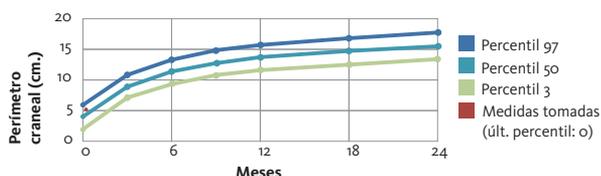


FOTO 1



FOTO 2



FOTO 3



FOTO 4



FOTO 5



FOTO 6



FOTO 7



EXÁMENES COMPLEMENTARIOS:

Radiológicos: Rx de Tórax con cardiomegalia, alteración de la configuración de hemitorax izquierdo por espacio intercostal alterado (amplio) y horizontalización de sus costillas. Rx. craneofacial (Imagen 1) Hipoplasia de maxilar inferior. Carpograma: Según Grewich y Pyle la edad ósea correspondía a 3 meses a pesar de aún no observar calcificación de núcleos de osificación de hueso grande y hueso ganchoso, clinodactilia de 5to dedo. (Imagen 2). Se realizó tránsito intestinal con medio de contraste baritado reportando: Severo retraso en el vaci-

miento gástrico y en el tránsito intestinal. La ecografía transfontanelar, resonancia magnética cerebral, ecografía abdominal y fondo de ojo fueron normales.

En lo referente a hematología la serología para TORCH fue negativo. Cariotipo 46 XY, se descartó causas cromosómicas, debiendo completarse con estudio citogenético, no disponible en nuestro medio. Hipoglucemia asintomática. La interconsulta a neurología reportó al paciente con probable genopatía, sin alteración en reflejos arcaicos, sin embargo se destacó la dificultad a la succión por su alteración anatómica. El tratamiento establecido fue nutrición parenteral total, nutrición enteral progresiva por gastroclisis, procinético, bloqueador de la bomba de protones, antibioticoterapia, manejo hemodinámico.

IMAGEN 1. Rx. Craneofacial



IMAGEN 2. Carpograma



EVOLUCIÓN

Desde su ingreso a neonatología el distrés respiratorio disminuyó progresivamente hasta su remisión, siendo catalogado como una taquipnea transitoria del recién nacido. No así en la parte digestiva y nutricional, donde se presentaron varias complicaciones en cuanto a la tolerancia oral secundarias a lenta motilidad intestinal y su dificultad para la succión, sin tolerar alimentación en bolos con leche materna exclusiva, por lo que se inició alimentación por gastroclisis (infusión continua) sumado a procinético, con evolución tórpida hasta alcanzar tolerancia, pasándose a alimentación por bolos con aporte de 130 ml/kg/día; sin embargo con succión débil, incoordinación succión-deglución que no mejora con fisioterapia y pobre incremento ponderal (Foto 8) por lo que a los 3 meses de edad (peso 2490) se planifica gastrostomía, que se realiza sin complicaciones. En el postquirúrgico presentó un cuadro séptico que progresa a choque séptico refractario a tratamiento lo cual conlleva a la defunción del paciente.

FOTO 8. Foto a los 94 días de vida, con peso: 2490 gr. Nótese la asimetría corporal



DISCUSIÓN

El síndrome de Silver-Russell (SRS), una enfermedad congénita caracterizada por un retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, macrocefalia relativa, facies triangular y asimetría corporal [4-6]. En los últimos años más de 400 pacientes han sido descritos con fenotipos desde leves hasta clásicos de éste síndrome [7-9]. El caso que presentamos reúne las características consideradas como criterios diagnósticos (peso al nacer menor o igual a 2 DS con perímetro cefálico conservado, fenotipo facial característico, asimetría corporal a expensas de hipertrofia de extremidad inferior izquierda, clinodactilia) a lo que se suma aquellas que se presentaron durante su evolución como dificultad en la alimentación por alteración en la succión y retardo en el vaciamiento gástrico, desarrollo de hipoglucemia, hiperhidrosis y pobre control cefálico también integrantes del síndrome [12, 13]. En la mayoría de los pacientes la presentación es esporádica aunque autosómica recesiva. Los modos autosómicos dominantes y ligados a X, son de mayor expresividad en el sexo masculino. Se ha asociado con diversas alteraciones cromosómicas: cariotipo 47XXX, translocaciones 17;20 y 1;17; deleciones: 8q11-q13 y 17q22-q24, deleción del brazo corto del cromosoma 18 y mosaicos trisomía 18/normal o triploidía/normal [6, 14]. En el presente caso el cariotipo resultó 46 XY y se descartó causas cromosómicas asociadas a SRS.

A pesar de que el espectro clínico es amplio y el diagnóstico clínico a menudo subjetivo, los disturbios genéticos y epigenéticos pueden ser detectados en aproximadamente 50% de los casos con características típicas de SRS [15]. Más del 38% de pacientes con SRS presentan defectos de impronta 11p15 como resultado de epimutación de duplicación ICR1 materna de 11p15. (Figura 1). También la pérdida de metilación paterna en el H19-IGF2 (ICR1) puede ser la causa subyacente en un número importante de casos de SRS [14-16]. El 10% de los pacientes tienen una disomía uniparental materna del cromosoma 7 (UPD (7) MAT) [14-16]. La aplicación posterior de técnicas genéticas de alta resolución ha identificado un gen candidato (GRB10) en una pequeña duplicación submicroscópica en 7p11.2-p13, comprobando su efecto supresor en el crecimiento [17]. En el presente caso no fue posible realizar el estudio citogenético, debido a limitantes de carácter técnico y económico por lo que nos basamos en las manifestaciones clínicas para establecer el diagnóstico.

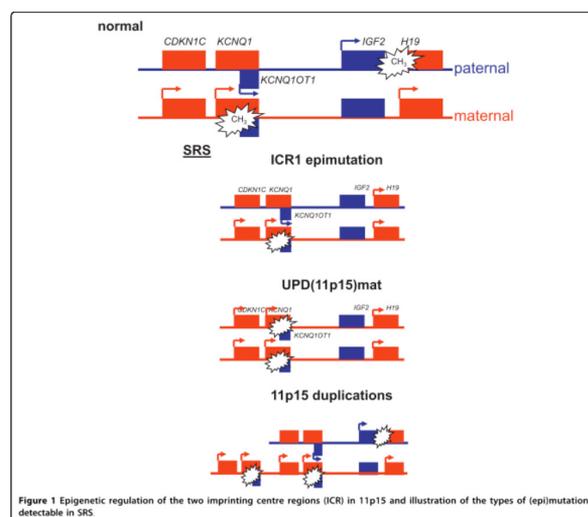
El diagnóstico diferencial debe ser realizado con todas las causas ambientales y genéticas de retardo en el crecimiento intrauterino

CONCLUSIÓN

El Síndrome de Silver-Russell es una patología de características muy definidas, como hemos visto las causas genéticas son varias sin que esto influya en el fenotipo, manteniendo siempre los criterios establecidos que se han descrito. Por lo tanto la premura diagnóstica está determinada por la perspicacia en identificar y reconocer estos hallazgos en un paciente.

Es importante realizar el diagnóstico lo más pronto posible, para establecer medidas terapéuticas de carácter multidisciplinario (pediatría, genética, gastroenterología, terapia del neurodesarrollo,

FIGURA 1. Tipos de (epi) mutaciones detectables en SRS [17]



y posnatal. Sin embargo un interrogatorio detallado, el examen físico y clínico completo permite en general la orientación diagnóstica debiendo diferenciarlo de otros síndromes similares como Proteus y síndrome de Parry Romberg [4-6]. En cuanto a la evolución se han hecho esfuerzos para optimizar la ingesta calórica y promover el incremento ponderal. En los casos de mala tolerancia oral o dificultad para la succión/deglución está indicada la alimentación enteral por gastrostomía lo cual fue necesario en nuestro paciente debido a la escasa succión que presentaba y la falta de respuesta a las medidas de rehabilitación establecidas.

Las disimetrías pueden acentuarse con la edad y existen casos asociados a retraso psicomotor. La hormona de crecimiento debe ser considerada en los casos en los que no se ha alcanzado el catch up de crecimiento a los 2 años de edad, sin embargo los resultados son contradictorios [18-20].

ortopedia, endocrinología, cirugía, nutrición) que nos permitan dar respuestas a las interrogantes médicas y del entorno familiar, así como brindar consejo genético en aquellos casos que existe un patrón hereditario.

Se considera además que existe un subdiagnóstico del Síndrome de Silver Russell y ante el creciente desarrollo de técnicas de reproducción asistida que según estudios pueden asociarse a alteraciones en impronta genética debemos estar preparados para abordar éste y otros síndromes.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Jorge Alvarez, Mónica Juma y Karina Merchán realizaron la recolección de datos, revisión bibliográfica y escribieron el manuscrito. Karina Merchán: realizó el manejo clínico y análisis crítico del artículo. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

INFORMACIÓN DEL AUTOR

Jorge Álvarez. Médico Residente de Pediatría y Neonatología. Hospital "José Carrasco Arteaga", Cuenca, Ecuador.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7933-5705>

Mónica Juma. Médico Tratante del Servicio de Pediatría, Hospital "José Carrasco Arteaga", Cuenca, Ecuador.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5745-3276>

Karina Merchán. Médico Tratante del Servicio de Neonatología, Hospital "José Carrasco Arteaga", Cuenca, Ecuador.  ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4486-7856>

ABREVIATURAS

OMS: organización Mundial de la Salud. SRS: Síndrome de Silver Russell. TORCH: Toxoplasma, Herpes, Citomegalovirus y Rubeola.

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Se obtuvo el respectivo consentimiento escrito para el reporte de este caso por parte de los familiares del paciente. Los autores cuentan con la firma del consentimiento informado para la revisión por parte del consejo editorial.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses.

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Álvarez J, Juma M, Merchán K. Síndrome de Silver-Russell reporte de un caso. Rev Med HJCA 2014; 6(2): 184-188. doi: 10.14410/2014.6.2.cc.06.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Silver HK, Kiyasu W, George J. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics*. 1953;12:368-75
- Russell A. A syndrome of "intrauterine dwarfism" recognizable at birth with craniofacial dysostosis, disproportionately short arms and other abnormalities (5 examples). *Proc Royal Soc Med*. 1954;47:1040-4
- Price SM, Stanhope R, Garret C, et al. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet* 1999; 36: 837-842
- Silver-Russell Syndrome Clinical Presentation. Sinha S, Buehler B. *Emedicine Medscape Reference*. Drugs, Diseases and Procedures. Actualización Junio 2013 Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/948786-overview>
- M. Cruz, J. Bosch. Atlas de síndromes pediátricos. 1998: 74-75
- Martínez AM. Medicina fetal y neonatología: Síndrome De Russell-Silver. *An Esp Pediatr*. 2001; 54: 591-594.
- Lamzouri A, Rabbi I, Seffani A. Syndrome de Silver Russell: à propos de 3 cas et revue de la litterature. *Pan African Medical Journal*. 2013; 14: 91.
- Varma SN, Varma BH. Clinical spectrum of Silver-Russell Syndrome. *Contemp Clin Dent* 2013; 4: 363-5
- Mendoza, Hugo. Síndrome de Russell Silver. *Archivos Dominicanos de Pediatría*. 1982; 18 (3): 161-165
- Lahiri A, Lester R. Hand anomalies in Russell Silver syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. Apr 2009;62(4):462-5.
- OMS. Estándares de crecimiento en niños. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/childdgrowth/standards/en/>
- Anderson J, Viskochil D, O'Gorman M, Gonzales C. Gastrointestinal complications of Russell-Silver syndrome: a pilot study. *Am J Med Genet*. 2002;113:15-9.
- Azcona C, Stanhope R. Hypoglycaemia and Russell-Silver syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Jul 2005;18(7):663-70
- Acosta Gordillo L, Espino Aguilar R, López-Canti Morales LF. Síndrome de Silver Russell: diagnóstico molecular. *Vox Paediatrica* 2011; XVIII(1):93-96
- Eggermann T, Gonzalez D, Spengler S, Arslan-Kirchner M, Binder G, Schönherr N. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010, 5:19
- Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, et al. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e6105
- Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, et al. Imprinting of Human GRB10 and its mutations in two patients with Russell-Silver Syndrome. *Am. J. Hum. Genet*. 2000. 67: 476-82
- Stanhope R, Preece MA, Hamill G. Does growth hormone treatment improve final height attainment of children with intrauterine growth retardation? *Arch Dis Child* 1991; 66: 1180-1183.
- Mascarenhas JV, Ayyar VS. Russell Silver Syndrome: a perspective on growth and the influence of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Sep-Oct; 16(5): 840-842.
- Amor DJ, Halliday J. A review of known imprinting syndromes and their association with assisted reproduction technologies. *Hum Reprod*. Dec 2008; 23 (12): 2826-34