

Síndrome de Russel-Silver

A.M. Martínez Nogueiras, M.J. Teixeira Costeira, H.P. Saraiva Moreira y H. Araujo Antunes

Servicio de Pediatría. Hospital de São Marcos. Braga. Portugal

(An Esp Pediatr 2001; 54: 591-594)

El síndrome de Russel-Silver es un cuadro polimalformativo que presenta como características más significativas la existencia de retraso de crecimiento prenatal y/o posnatal, una facies típica y asimetría corporal.

El caso clínico que se describe corresponde a un lactante varón de 9 meses de edad, sin antecedentes familiares de interés, que en el momento del nacimiento presenta una somatometría adecuada a la edad gestacional (peso y estatura en el P₂₅₋₅₀), y macrocefalia relativa debido a desproporción craneofacial.

En la exploración se observa una cara pequeña de aspecto triangular, frente prominente, escleróticas azules, labios finos, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, retromicrognatia, clinodactilia del quinto dedo de ambas manos y asimetría en la longitud y perímetro de las 4 extremidades con crecimiento a favor del brazo derecho y la pierna izquierda.

Desde el nacimiento presentó retraso de crecimiento (peso y talla inferior al P₅), y el perímetro cefálico se mantuvo en el P₉₀.

El desarrollo psicomotor (a los 9 meses), era adecuado a la edad, según la escala de Sheridan.

Este cuadro clínico corresponde a un síndrome de Russel-Silver destacando como aspectos diferenciadores en nuestro paciente la asimetría corporal cruzada y la ausencia de retraso de crecimiento intrauterino.

Palabras clave:

Síndrome de Russel-Silver. Macrocefalia relativa. Asimetría corporal cruzada. Crecimiento intrauterino normal.

RUSSEL-SILVER SYNDROME

Russel-Silver syndrome is a pattern of malformations whose most characteristic features are intrauterine and postnatal growth retardation, a characteristic facial appearance and limb asymmetry. We report a 9-month-old male born at 37 weeks' gestation. Family history, pregnancy and delivery revealed no significant anomalies. The infant had no intrauterine growth retardation (birth weight and height ranging between the 25th and 50th percentile).

The infant's head circumference was disproportionately large for the small facial mass. Clinical findings included a small triangular face with frontal bossing, blue sclerae, thin lips with down-turned corners, retromicrognathia, clinodactyly of the fifth finger in both hands and limb asymmetry with undergrowth of the right leg and the left arm. The patient presented postnatal growth deficiency with weight and height < 5th percentile; his head circumference grew normally along the 90th percentile. Psychomotor development was appropriate for his age (9 months) according to the Sheridan Scale. On the basis of this clinical evidence we diagnosed Russel-Silver syndrome, attributing particular relevance to the normal intrauterine growth and the crossed asymmetry of the limbs.

Key words:

Russel-Silver syndrome. Craniofacial disproportion. Crossed asymmetry of the limbs. Normal intrauterine growth.

INTRODUCCIÓN

En 1953, Henry Silver¹ describió 2 casos clínicos caracterizados por retraso de crecimiento intrauterino, asimetría corporal y aumento de gonadotropinas en orina. Durante los años siguientes se publicaron hasta 29 casos más con características similares, lo que llevó en 1964 a una clasificación de los síntomas² en principales y secundarios. Entre los principales se encuentran retraso de crecimiento intrauterino, peso bajo al nacimiento en relación con la edad gestacional, asimetría corporal, precocidad en el desarrollo sexual y discrepancia entre la edad ósea y el estado de desarrollo sexual y entre los secundarios facies triangular, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, mandíbula hipoplásica, malformaciones dentarias, clinodactilia y braquidactilia, sindactilia, manchas café con leche y embarazo con múltiples gestosis.

Así, para establecer el diagnóstico de síndrome de Silver, era necesaria la existencia de tres síntomas principales y al menos uno de los secundarios.

Correspondencia: Dr. A.M. Martínez Nogueiras.
Avda. Fabril do Norte, 803, 7º F. 4460-314 Senhora da Hora. Portugal.
Correo electrónico: henedina@mail.telepac.pt

Recibido en diciembre de 2000.

Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

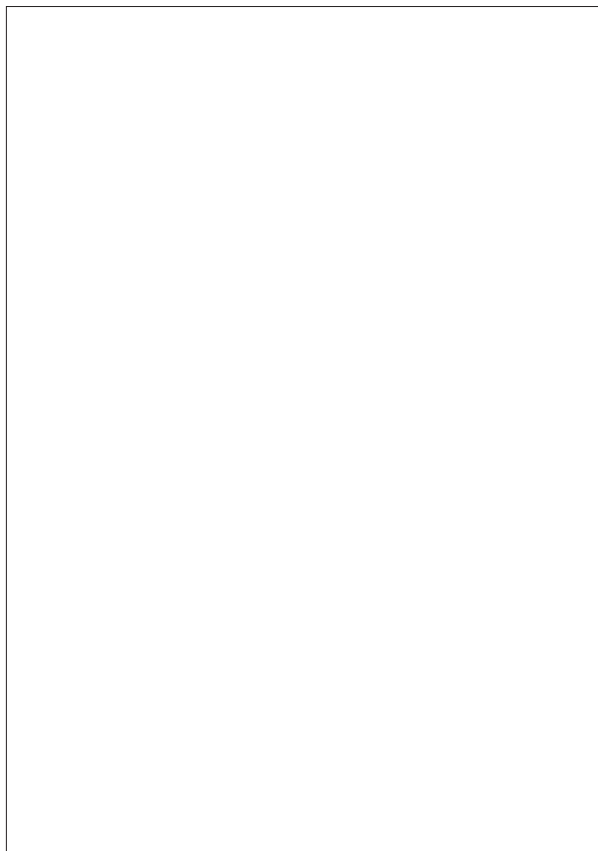


Figura 1. Obsérvese la presencia de una cara pequeña y triangular con frente prominente, bendiduras palpebrales oblicuas hacia abajo, macrostomía, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, micrognatia, orejas de implantación baja, asimetría en el perímetro de ambos brazos siendo el derecho el mayor.

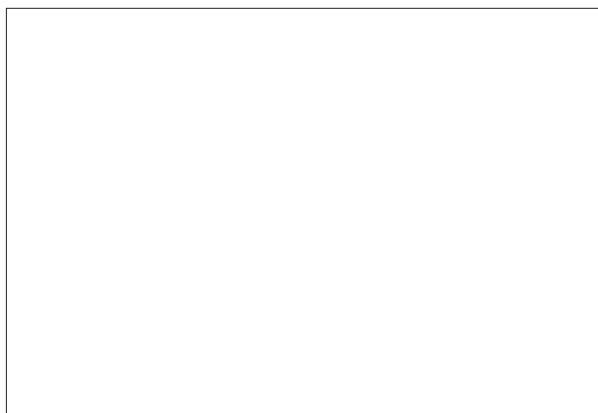


Figura 2. Clinodactilia del quinto dedo de ambas manos.

Por otra parte Russel, en 1954³, en un estudio realizado en 5 pacientes, define otro síndrome consistente en talla y peso bajo al nacimiento, facies triangular, aumento del diámetro biparietal, mandíbula hipoplásica, comisuras

bucales dirigidas hacia abajo, clinodactilia, braquidactilia y criptorquidia.

Es en 1961 cuando Black⁴, dadas las evidentes similitudes entre ambos cuadros los reúne bajo el nombre de "síndrome de Russel-Silver".

Posteriormente, se han descrito muchos casos en la literatura, y numerosos autores han propuesto nuevos criterios para establecer el diagnóstico de la enfermedad. Así, en 1999, Price et al⁵ consideraron como características más significativas la existencia de retraso de crecimiento intrauterino y posnatal, con perímetro craneal normal. La asimetría y las alteraciones faciales fueron hallazgos frecuentes, pero con gran rango de variabilidad, por lo que sugirieron que en algunos pacientes con fenotipo intermedio deben tenerse en cuenta otros datos clínicos asociados que apoyen el diagnóstico.

Nuestro caso representa un diagnóstico ocasional realizado durante un internamiento por gastroenteritis, y presenta como datos característicos la asimetría cruzada de extremidades y la ausencia de retraso de crecimiento intrauterino.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se presenta el caso de un lactante varón de 9 meses de edad, hijo de padres sanos, no consanguíneos. El embarazo cursó sin incidencias y el parto tuvo lugar por cesárea a las 37 semanas debido a presentación de nalgas. La puntuación de Apgar, 8-10; peso, 2.500 g (P₂₅₋₅₀); talla, 46 cm (P₂₅) y perímetro craneal, 36 cm (P₉₀).

A los 5 meses ingresó en el hospital por gastroenteritis. El peso era de 5.000 g (<P₃), la talla de 57 cm (<P₃) y el perímetro craneal de 45 cm (P₉₀). Destacaba la desproporción craneofacial, con una cara pequeña y triangular, frente prominente, escleróticas azuladas, labios finos, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, retromicrognatia, orejas de implantación baja (fig. 1), clinodactilia del quinto dedo de ambas manos (fig. 2) y asimetría en la longitud de las extremidades inferiores de 1,5 cm a favor de la izquierda (fig. 3). El desarrollo psicomotor y sexual en este momento eran adecuados para la edad.

Después de una semana tiene alta orientada a las consultas externas con el diagnóstico de síndrome de Russel-Silver para su posterior seguimiento.

En un control efectuado a los 6 meses de vida se observó que las alteraciones fenotípicas iniciales se mantenían, incrementándose la asimetría en la longitud de ambas piernas, que en este momento es de 2,5 cm. Se realizaron los análisis convencionales de sangre y orina, glucemia y curva de glucemia, creatininemia, calcemia, fosforemia, sideremia, bilirrubina, fosfatasas alcalinas, transaminasas, lipidograma, proteinograma, equilibrio acidobásico, orina de 24 h, calciuria, fosfaturia e hidroxiprolinuria que fueron normales.

El estudio hormonal: triyodotironina, tiroxina y hormonas tiroestimulante, del crecimiento (GH), adrenocor-

ticotropina, foliculoestimulante y luteinizante, cortisol, insulina, en sangre y gonadotropinas urinarias fue normal.

Se efectuó una serie esquelética que mostró acortamiento de la segunda falange del quinto dedo de ambas manos, asimetría en la longitud de los huesos largos de las extremidades inferiores y una edad ósea retrasada con respecto a la cronológica.

La ecografía transfontanelar y abdominopélvica, así como la urografía intravenosa, electroencefalograma y ecocardiografía fueron normales. El estudio citogenético y con técnicas de alta resolución en linfocitos del paciente y de sus padres no mostró alteraciones.

A los 8 meses se apreciaba una diferencia en el perímetro de los miembros superiores e inferiores de 1 cm a favor del brazo derecho y de la pierna izquierda.

Desde el nacimiento el peso y la talla se mantuvieron siempre por debajo del P₅ y el perímetro cefálico en el P₉₀.

DISCUSIÓN

Desde que en 1961 Black⁴ definió el síndrome de Russel-Silver, se han propuesto numerosos criterios para establecer el diagnóstico de la enfermedad. Price et al, dado el polimorfismo clínico observado en una revisión de 57 pacientes, consideraron como características más significativas la existencia de retraso de desarrollo prenatal y posnatal < 2 DE de la media, perímetro craneal normal, asimetría de extremidades y fenotipo facial característico, sugiriendo que en algunos casos con fenotipo intermedio sería útil considerar otros hallazgos clínicos asociados para ayudar al diagnóstico⁵.

Aunque la mayoría son esporádicos, la aparición de casos familiares ha sugerido la posibilidad de transmisión hereditaria⁶, y se han descrito casos de discordancia en gemelos monozigóticos⁷. También se ha asociado con diversas alteraciones cromosómicas: cariotipo 47XXX⁸, 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. En nuestro caso el estudio citogenético no mostró alteraciones.

Varios estudios han demostrado, en aproximadamente el 10% de los pacientes, la existencia de una disomía uniparental materna del cromosoma 7⁵, por lo que se pensó en la posibilidad de que una mutación en un gen de dicho cromosoma fuese responsable de las características fenotípicas de la enfermedad⁹; posteriormente, mediante técnicas genéticas de alta resolución, se identificó un gen candidato (*GRB10*) en una pequeña duplicación submicroscópica en 7p11.2-p13 y se comprobó que tenía un efecto supresor del crecimiento, lo cual vino a reforzar la hipótesis de la implicación de una mutación genética en la etiología de la enfermedad¹⁰.

Saal observó en una serie de 15 pacientes que el 20% presentaban una antropometría adecuada a la edad ges-

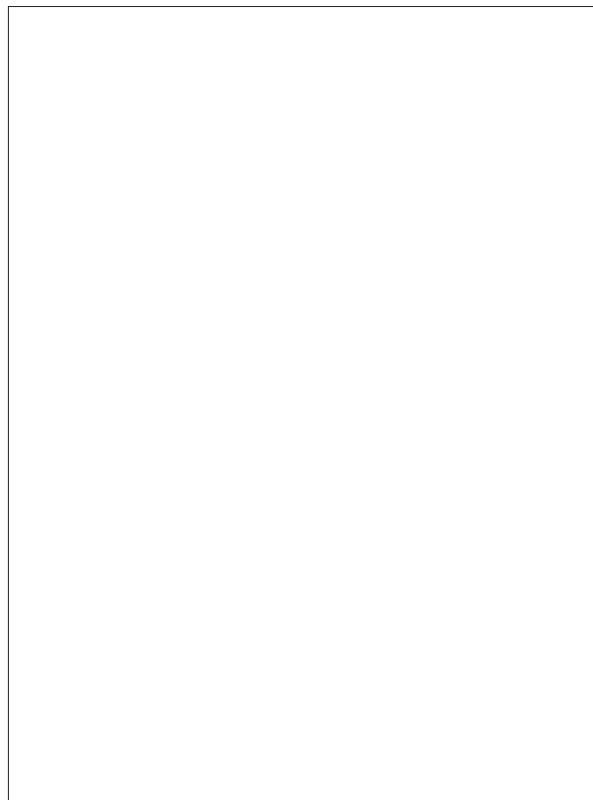


Figura 3. Asimetría en la longitud y el perímetro de los miembros inferiores a favor del izquierdo.

tacional de nacimiento (como ocurrió en nuestro caso), todos presentaron retraso de crecimiento posnatal y cinco de los 15 niños estudiados alcanzaron una estatura final adecuada a la edad, normalizándose la curva de crecimiento alrededor de los 4-8 años de vida¹¹.

La mayor parte de los autores refiere que las disimetrías se acentúan con la edad, lo que ocurre también en nuestro caso^{1,2,11}; sin embargo, la asimetría cruzada de las extremidades (fig. 3), sólo se había descrito anteriormente en 2 ocasiones^{11,12}.

En relación con el desarrollo psicomotor, aunque en la bibliografía se describe que por lo habitual no hay alteraciones, han aparecido casos con retraso mental y alteraciones del aprendizaje y lenguaje^{5,11,13}. En nuestro paciente es difícil aventurar algún pronóstico, pero a los 9 meses el desarrollo era adecuado a la edad según la escala de Sheridan.

Se ha estudiado la posibilidad de tratamiento con GH sintética con resultados diversos: en un principio se afirmó que con dosis mayores que las habitualmente recomendadas se podía acelerar inicialmente el crecimiento de pacientes con síndrome de Russel-Silver y deficiencia de GH¹⁴; los últimos trabajos parecen demostrar que no se observan modificaciones en la talla final^{15,16}, aunque hay un caso descrito con disomía uniparental materna en que se han obtenido buenos resultados¹⁷.

Es importante establecer el diagnóstico lo más precozmente posible. En nuestro caso, fue a los 5 meses de edad, para instaurar medidas terapéuticas (colaboración de especialistas en ortopedia, psicología, medicina física y rehabilitación), así como consejo genético en aquellos casos en que se sospecha un patrón hereditario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotrophins. *Pediatric* 1953; 12: 368-375.
2. Silver HK. Asymetry, short stature, and variations in sexual development. A syndrome of congenital malformatios. *Am J Dis Child* 1964; 107: 495-515.
3. Russell A. A syndrome of intra uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionnated short arms and other anomalies. *Proc Roy Soc Mec* 1954; 47: 1040-1044.
4. Black J. Low birth weight dwarfism. *Arch Dis Child* 1961; 36: 633-644.
5. Price SM, Stanhope R, Garret C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet* 1999; 36: 837-842.
6. Duncan PA, Hall JG, Shapiro LR, Vibert BK. Three-generation dominant transmission of the Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 35: 245-250.
7. Bailey W, Popovich B, Jones KL. Monozygotic twins discordant for the Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 58: 101-105.
8. Moreno F, Cardesa JJ, Espinosa J, Fernández-Novoa C, Rubio J, Benito E et al. Un caso de asociación del fenotipo del síndrome de Silver-Russell con cariotipo 47, XXX. *Rev Esp Pediatr* 1985; 41.5: 397-400.
9. Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H et al. Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 583-587.
10. Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, Ogata T, Tsukahara M, Goto Y et al. Imprinting of human GRB10 and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 476-482.
11. Saal HM, Pagon RA, Pepin MG. Reevaluation of Russell-Silver syndrome. *J Pediatr* 1985; 107: 733-737.
12. Soler G, Fenellos V. Un caso de síndrome de Russell-Silver. *Bol Soc Val Ped* 1971; 56: 461-466.
13. Lai KYC, Skuse D, Stanhope R, Hindmarsh P. Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71: 490-496.
14. Cassidy SB, Blonder O, Courtney VW, Ratzan SK, Carey DE. Russell-Silver syndrome and hypopituitarism. *AJDC* 1986; 140: 155-159.
15. 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.
16. Guzzaloni G, Grugni G, Moro D, Minocci A, Morabito F. Kne-mometry in the assessment of short term effects of growth hormone therapy in children with several growth disorders. *Minerva Pediatr* 1997; 49: 139-145.
17. Eggermann T, Wollmann HA, Kuner R, Eggermann K, Enders H, Kaiser P et al. Molecular studies in 37 Silver-Russell syndrome patients: frequency and etiology of uniparental disomy. *Human Genet* 1997; 100: 415-419.