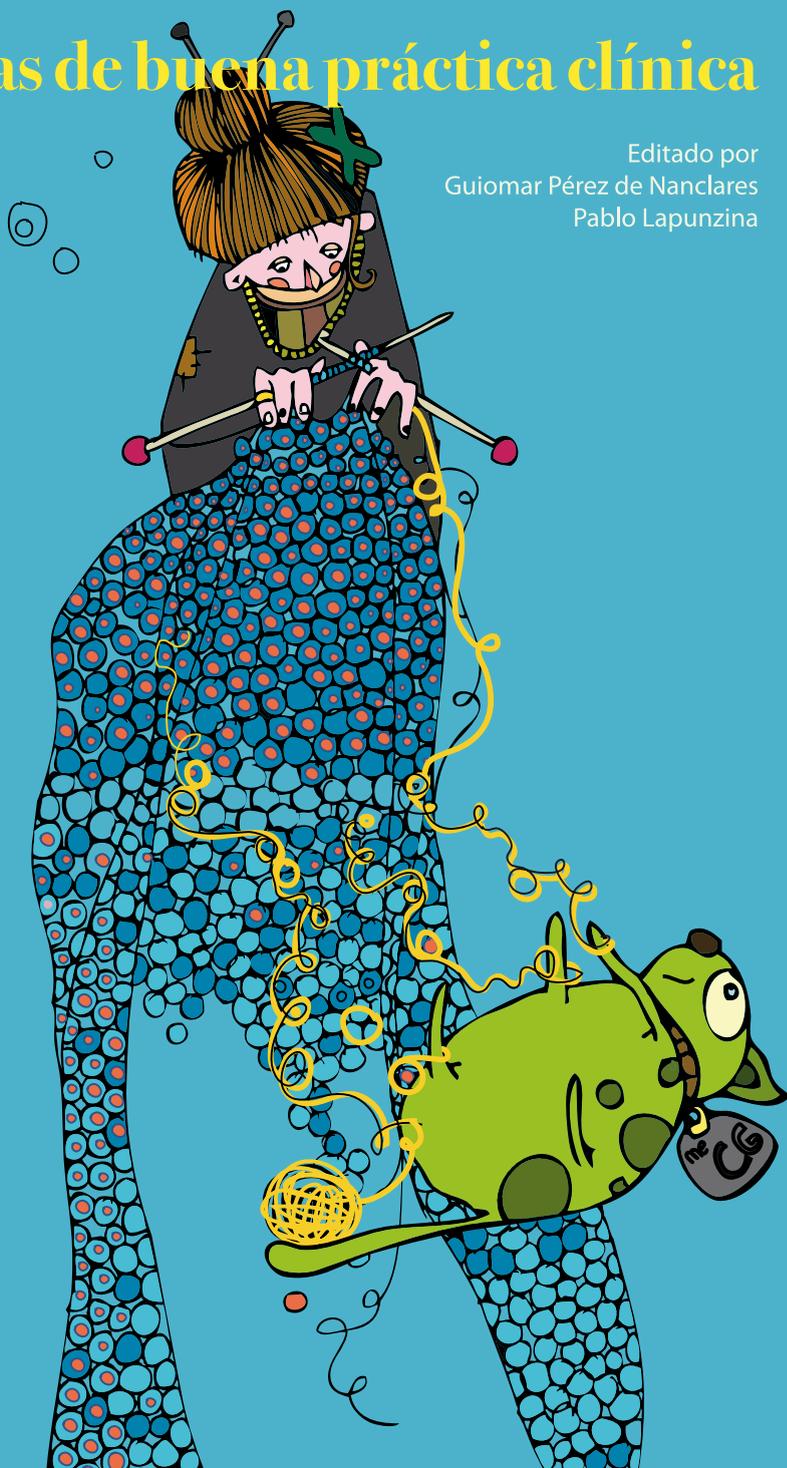


# ENFERMEDADES DE IMPRONTA

## Guías de buena práctica clínica

Editado por  
Guiomar Pérez de Nanclares  
Pablo Lapunzina



Avalado por:



# ENFERMEDADES DE IMPRONTA

Guías de buena práctica clínica

Editado por:

Guiomar Pérez de Nanclares

Pablo Lapunzina

© Texto y figuras: Todos los autores, 2015  
© Diseño portada e ilustración: David Ulibarri, 2015

Depósito legal: BI-1284-2015  
ISBN: 978-84-608-2142-7

Esta obra ha sido creada con carácter gratuito. Está absolutamente PROHIBIDA SU VENTA. Agradecemos sea difundida y compartida lo máximo posible para poder satisfacer el objetivo con el que fue creada: dar a conocer estas raras enfermedades de impronta.

# ÍNDICE

<b>Prefacio</b>	i
<b>Prólogo</b>	iii
<b>Capítulo 1: Conceptos básicos: Técnicas moleculares para el estudio de enfermedades de impronta</b> <i>Intza Garin, Elena Beristain, Arrate Pereda</i>	1
<b>Capítulo 2: Diabetes neonatal transitoria asociada a 6q24</b> <i>Oscar Rubio-Cabezas, Guiomar Pérez de Nanclares</i>	29
<b>Capítulo 3: Síndrome Silver-Russell</b> <i>Sixto García-Miñaur, Francisco Martínez, Julio Guerrero-Fernández, Sonia Mayo</i>	47
<b>Capítulo 4: Síndrome de Beckwith-Wiedemann</b> <i>Jair Tenorio, Guiomar Pérez de Nanclares, Julián Nevado, Irene Dapia, Gema Gordo, David Monk, Pablo Lapunzina</i>	67
<b>Capítulo 5: Disomía uniparental del cromosoma 14 y síndromes relacionados</b> <i>Clara Serra-Juhé, Luis A. Pérez-Jurado</i>	93
<b>Capítulo 6: Síndrome de Angelman</b> <i>Miriam Guitart, Cristina Camprubí, Conchita Fernandez, Blanca Gener, Elisabeth Gabau</i>	113
<b>Capítulo 7: Síndrome de Prader-Willi</b> <i>Elisabeth Gabau, Neus Baena, Assumpta Caixàs, Ramon Novell, Miriam Guitart</i>	147
<b>Capítulo 8: Pseudohipoparatiroidismo</b> <i>Beatriz Lecumberri, Intza Garin, Guiomar Pérez de Nanclares</i>	181
<b>Capítulo 9: Causas y consecuencias de los defectos de metilación en múltiples loci en trastornos asociados a la impronta genómica</b> <i>Marta Sanchez-Delgado, Alex Martin Trujillo, Isabel Iglesias-Platas, David Monk</i>	223
<b>Capítulo 10: La voz del paciente</b>	
<i>Asociación Española de Síndrome de Beckwith-Wiedemann</i>	259
<i>Asociación de Síndrome de Angelman</i>	261
<i>Asociación Española para el síndrome de Prader-Willi</i>	267
<i>Asociación Española de Pseudohipoparatiroidismo</i>	269

# PREFACIO

En los últimos años, las enfermedades debidas a alteraciones del imprinting genómico han cobrado importancia capital, no sólo en el ámbito de la biología del cáncer, sino también en las enfermedades raras de base genética. Su relevancia ha crecido con la introducción de tecnologías de modificación del ADN, técnicas de recombinación genética, microchips de ADN/ARN y la introducción de técnicas de secuenciación masiva.

Como editores, cuando comenzamos a pensar en escribir este libro, vimos claramente la necesidad de que sea un libro de consulta rápido, estructurado y organizado bajo subtítulos que permitan al lector identificar inmediatamente la patología de imprinting específica, el área específica de consulta y la posibilidad de hallar en cada uno de los capítulos la información compilada y actualizada. Creemos que, dentro de las enfermedades raras, éstas son especialmente desconocidas.

En “Enfermedades de impronta: guías de buena práctica clínica”, nuestro objetivo ha sido actualizar, compendiar, revisar y comunicar a los profesionales de la salud y personas interesadas en el campo de la genética y epigenética los aspectos más importantes de este grupo complejo de enfermedades. Hemos realizado un esfuerzo de síntesis en cuanto a contenido y a la organización del libro para intentar transmitir lo mejor posible la importancia de las enfermedades de *imprinting* y las enfermedades raras con alteraciones epigenéticas. En diez capítulos, con múltiples tablas, figuras y gráficos, y con bibliografía actualizada, el libro aborda las principales patologías asociadas a alteraciones del *imprinting* genómico, con contribuciones de destacados genetistas de nuestro país, expertos en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Esta obra ha salido a la luz gracias al esfuerzo desinteresado de muchas personas e instituciones. Nuestra inmensa gratitud a todos y cada uno de los autores de estas guías, que voluntariamente han dedicado su tiempo y su conocimiento para que otros profesionales podamos estar al tanto de las últimas novedades en cada una de estas enfermedades; a ellos, que han tenido una paciencia infinita con la presión a las que les hemos sometido para cumplir los plazos y una comprensión extrema para escuchar todas nuestras sugerencias sobre el texto que con tanto amor han

preparado. Gracias, por tanto a Neus Baena, Elena Beristain, Assumpta Caixàs, Cristina Camprubí, Irene Dapia, Conchita Fernández, Elisabeth Gabau, Sixto García-Miñaur, Intza Garin, Blanca Gener, Gema Gordo, Julio Guerrero-Fernández, Miriam Guitart, Isabel Iglesias-Platas, Beatriz Lecumberri, Alex Martin-Trujillo, Francisco Martínez, Sonia Mayo, David Monk, Julián Nevado, Ramon Novell, Arrate Pereda, Luis A. Pérez-Jurado, Oscar Rubio-Cabezas, Marta Sanchez-Delgado, Clara Serra-Juhé, Jair Tenorio. Gracias por aceptar desde el principio ser parte de esta aventura.

Gracias a David Ulibarri, que con su imaginación y creatividad ha sido capaz de plasmar en la portada el mecanismo tan complejo que subyace en estas raras enfermedades de impronta. Gracias también a Fernando Castillo, de Genzyme, que desde el principio estuvo con nosotros y supo ver y valorar la importancia de que estas guías viesan la luz. A CIBERER, por su apuesta sin condiciones por las enfermedades raras; a la AEGH, por confiar en nosotros y a EUCID, por enseñarnos tanto y hacernos ver la importancia de trabajar juntos para el avance del conocimiento.

Y, por supuesto, a las Asociaciones de Pacientes, cuya voz es tan importante oír y a quienes está realmente dedicado este libro.

**Dres. Guiomar Pérez de Nanclares y Pablo Lapunzina**

# PRÓLOGO

El acto médico, el establecimiento de una relación entre el médico y el paciente, es un momento fundamental de la atención sanitaria y es un momento de toma de decisiones, no necesariamente inmediatas pero sobre las cuales se va a fundamentar todo el proceso diagnóstico y terapéutico que pueda llevar a la cura o al cuidado y mejora la calidad de vida de la persona enferma. Es un acto de toma de decisiones que involucra a todos los profesionales sanitarios que participan en el manejo clínico, sea mediante la realización de pruebas complementarias y de laboratorio (aquí se incluyen, claro está, la pruebas genéticas y genómicas), sea para manejo terapéutico global y la orientación psicológica y social, en un proceso de atención integral.

Para poder ofrecer respuestas prácticas a las preguntas y necesidades de los pacientes, el médico y los profesionales biosanitarios han de conocer la enfermedad y sus variantes en función del modo de enfermar el individuo. La mejor manera de llegar a un diagnóstico y ofrecer un tratamiento y un plan terapéutico es conocer la biología de la enfermedad y su efecto en cada persona. En este proceso acerca de la fisiopatología el primer punto es saber cuáles son la(s) causa(s) biológica(s) que la originan y cómo la originan en una persona concreta, incluso en una familia cuando la patología es hereditaria. La enfermedad genética se caracteriza porque la causa primaria reside en una mutación en los genes o el genoma del individuo. Esta mutación es una variación genética que conduce a una función anómala del organismo y a una mala adaptación a su entorno ambiental de la persona portadora. Hay muchos tipos de mutaciones y variantes genéticas de susceptibilidad, desde mutaciones puntuales que afectan a un par de bases nucleotídicas en la doble cadena de ADN a alteraciones cromosómicas, pasando por reordenamientos genómicos por debajo de las 3-5 megabases. Los conceptos de la genética tradicional mendeliana sugieren que la mayoría de los genes se expresan por igual tanto cuando se heredan del linaje materno como del paterno. Las excepciones a esta regla han venido siendo los genes en el cromosoma X que son susceptibles a la inactivación, por el fenómeno de lyonización, y los genes de las inmunoglobulinas sujetos a la exclusión alélica, un fenómeno que resulta en la expresión monoalélica de una cadena de inmunoglobulina particular mediante la conexión y desconexión de la expresión

de los alelos de los progenitores. La impronta genómica se produce cuando la expresión fenotípica de un gen depende del origen parental de ciertos genes o, en algunos casos, regiones enteras de cromosomas. En esta situación biológica el que un gen se exprese o no depende del sexo del progenitor de quien proviene la copia genética. Las enfermedades por impronta tienen su causa en este fenómeno que acontece durante el desarrollo y afecta a la herencia de los caracteres humanos. El conocimiento de los mecanismos de la impronta genómica deviene así fundamental para comprender cómo se produce la enfermedad, qué aspectos biológicos y qué dianas moleculares son de interés para el diagnóstico y tratamiento, y cómo hemos de manejar el asesoramiento genético.

El libro ‘Enfermedades de Impronta – Guías de Buena Práctica Clínica’ compilado por los Dres. Guiomar Pérez de Nanclares y Pablo Lapunzina, quiere ser una respuesta a las cuestiones que se plantean en la praxis médica integral de los niños y adultos afectados por estos trastornos que comparten un proceso biológico y causa genética comunes aunque la consecuencia clínica y fisiopatológica sea distinta. Y todo ello con el ánimo de ofrecer apoyo a los profesionales sanitarios no especialistas, tanto en el ámbito de la atención primaria como especializada, y a las familias.

En un primer capítulo se aborda la biología y la genética/epigenética del fenómeno de impronta génica o genómica, con indicación de las técnicas moleculares que permiten el diagnóstico genético. Los capítulos dedicados a las distintas enfermedades consideradas están estructurados para ofrecer una comprensión amplia y completa de los aspectos clínicos y genéticos de las mismas. En cada uno de ellos se indican las manifestaciones clínicas y su evolución y evaluación temporal a lo largo de la historia natural, la variabilidad fenotípica, el manejo clínico y terapéutico, el diagnóstico y el diagnóstico diferencial, la genética y herencia, los aspectos moleculares y los mecanismos de producción genéticos y epigenéticos subyacentes, la correlación genotipo-fenotipo y el asesoramiento genético.

En cada capítulo los autores han hecho un esfuerzo por reflejar el conocimiento actual de la enfermedad, tanto por lo que corresponde al fenotipo y la acción clínica, diagnóstica y terapéutica, como por mostrar los mecanismos moleculares y las consecuencias de todo ello en el consejo o asesoramiento genético. Se ha puesto especial hincapié en resaltar los diferentes momentos vitales del niño considerando que el proceso es evolutivo y qué es fundamental conocer e investigar, pues, en la historia natural de la enfermedad en cada individuo. Todo ello sustentado en una amplia revisión de la literatura científica y médica.

Los autores trabajan en diversos centros hospitalarios distribuidos por la geografía española, ejercen la práctica genética en la clínica pediátrica o genética, en el

laboratorio... Representan las diferentes maneras de acercarse al fenómeno de la enfermedad genética, esto es, el pediatra –médico especialista en el niño y el adolescente–, el genetista clínico que se interesa por los pacientes con enfermedades y condiciones causadas por variaciones y mutaciones en los genes y los genomas, el profesional biomédico que hace posible escudriñar los genes en los laboratorios de citogenética, de genética molecular, de genética bioquímica, el asesor genético que hace de la comunicación informada el arte de ofrecer al paciente o a sus padres qué riesgos de recurrencia y cómo modificarlos en el marco de la familia, el investigador que quiere averiguar por qué y cómo la enfermedad aparece y se desarrolla. Este conjunto de profesionales, trabajando en un medio clínico y científico, permiten conocer mejor las enfermedades genéticas por mecanismo de impronta, ofrecer diagnóstico y asesoramiento, mejorar la calidad de vida de los pacientes y su familia.

Las enfermedades las padecen las personas y ellas participan en todo su proceso vital. En este libro las personas, las asociaciones de pacientes que se preocupan por ellas, también nos dicen qué quieren y cuáles son sus preocupaciones, sus ocupaciones y sus necesidades. Los pacientes han de participar en todo aquello que les incumbe, junto con los profesionales, del proceso clínico, de los proyectos de investigación, de las decisiones de política sanitaria. Y esto es bueno y necesario. Y en este libro esto se tiene en cuenta... esperemos que cree impronta.

Francesc Palau

*Hospital Sant Joan de Déu y CIBER de Enfermedades Raras  
Barcelona*



# Capítulo 3: SÍNDROME SILVER-RUSSELL

Sixto García-Miñaur<sup>1,2,\*</sup>, Francisco Martínez<sup>3,4,\*</sup>, Julio Guerrero-Fernández<sup>5</sup>, Sonia Mayo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética Clínica, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>2</sup>Unidad 753, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>3</sup>Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. <sup>4</sup>Grupo de Investigación de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Valencia. <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital infantil La Paz, Madrid.

\* Ambos autores colaboraron por igual y deben considerarse co-primeros autores

## 1. Revisión clínica: principales aspectos diagnósticos

### 1.1. Introducción

El síndrome Silver-Russell (SRS) es un trastorno genético con manifestaciones variables, causado por diferentes mecanismos moleculares<sup>1,2</sup>. SRS fue inicialmente descrito de forma independiente en 1953 por Silver<sup>3</sup>, que resaltaba la talla baja y la “hemihipertrofia congénita” y por Russell<sup>4</sup>, que resaltaba el “enanismo intrauterino” y la “disostosis craneofacial”. A pesar de los recientes avances en el conocimiento de los diversos mecanismos moleculares causantes del SRS, la orientación diagnóstica sigue siendo fundamentalmente clínica.

### 1.2. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas características del SRS son las siguientes:

- **Retraso del crecimiento intrauterino:** La mayoría de estos niños presentan retraso del crecimiento intrauterino con un peso y talla al nacimiento muy inferiores (entre -2 y -4 DE) al correspondiente para la edad de gestación<sup>5</sup>.
- **Restricción del crecimiento postnatal:** En los dos primeros años de vida el ritmo de crecimiento suele ser normal pero sin recuperación o *catch-up*, por lo que se mantiene la talla baja. La talla final media suele ser -4 DE<sup>5</sup>.
- **Escasa ganancia ponderal:** Es habitual el fallo de medro con

escaso tejido graso y muscular. Las dificultades de alimentación añadidas obligan en ocasiones a recurrir a la alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía en los primeros años de vida.

- **Macrocefalia relativa:** El crecimiento del cráneo no se ve afectado y el perímetro craneal se mantiene en el rango de la normalidad. Esta discrepancia entre el tamaño de la cabeza y la talla produce una impresión de pseudomacrocefalia o macrocefalia relativa, definida recientemente como un perímetro craneal al menos 1,5DE superior al correspondiente a la talla<sup>6</sup>.
- **Rasgos faciales característicos:** La frente amplia y prominente y la micrognatia confieren una forma triangular a la cara. Una boca amplia con comisuras de oblicuidad descendente contribuye al aspecto facial característico de estos niños que resulta más evidente en los primeros años de vida (Figura 1).



**Figura 1:** (A) Lactante de 10 meses de edad con SRS debido a hipometilación en ICR1; presenta pseudomacrocefalia y cara triangular características. (B) La misma paciente 6 años más tarde; los rasgos craneofaciales resultan menos evidentes.

- **Asimetría corporal:** Habitualmente del mismo lado. Puede incluir la cara y diferentes segmentos de distintas extremidades, mano, pie y dedos. Realmente se trata de una hemihipoplasia de la parte afectada. En ocasiones se manifiesta como una reducción del diámetro más que de la longitud de la extremidad implicada.
- **Anomalías menores:** La clinodactilia del V dedo de la mano y las anomalías de los pabellones auriculares se describen a menudo, pero no dejan de ser anomalías poco específicas. Lo mismo sucede con las hipospadias en los niños.
- **Retraso del desarrollo psicomotor:** Es habitual la hipotonía y el retraso en el desarrollo de aspectos motores, posiblemente asociados a la menor fuerza muscular. El desarrollo cognitivo, sin embargo, es habitualmente normal.

#### 1.4. Diagnóstico

En el momento actual no se logra identificar el mecanismo molecular en cerca de la mitad de los casos de SRS<sup>1</sup>. Esto plantea la posibilidad de que se estén diagnosticando como SRS pacientes que no lo son y la necesidad de contar con criterios diagnósticos que permitan establecer un diagnóstico clínico con cierta seguridad.

Se han establecido diferentes criterios y algoritmos diagnósticos, que se han revisado y modificado a medida

que se han ido identificando nuevos mecanismos moleculares causantes del SRS<sup>6,7</sup>.

En un trabajo reciente, Dias *et al.*<sup>8</sup> recurrieron a la regresión logística y a la elaboración de curvas ROC para comparar el poder predictivo de los cuatro modelos previamente propuestos en una muestra de 139 pacientes británicos identificados a lo largo de 10 años. Finalmente desarrollaron un nuevo modelo simplificado, bautizado como el *Birmingham Silver-Russell Syndrome Screening Score*, con el fin de poder ser utilizado en un ámbito clínico no especializado. Los criterios diagnósticos son los siguientes:

1. Peso bajo para la edad de gestación (peso al nacimiento < -2 DE)
2. Restricción del crecimiento postnatal (talla a los 2 años de edad < -2 DE)
3. Macrocefalia relativa (perímetro craneal 1,5 DE > DE talla)
4. Asimetría corporal o de extremidades

Se necesitan tres de estos cuatro criterios diagnósticos para establecer el diagnóstico clínico de SRS e indicar el estudio molecular. Este sistema tiene una sensibilidad del 82% con un valor predictivo positivo del 67% (la probabilidad de detectar una alteración molecular en un paciente que cumple criterios diagnósticos); su especificidad es del 80% con un valor predictivo negativo del 90,2% (la probabilidad de no detectar una alteración en un paciente que no cumple criterios diagnósticos).

Las manifestaciones clínicas también varían de acuerdo con el mecanismo molecular causante del SRS (ver apartado 7).

## 2. Morbilidad asociada y tratamiento

El retraso de crecimiento intrauterino y el trastorno de conducta alimentaria tan característicos de los niños con SRS representan el origen de las tres comorbilidades más importantes asociadas a SRS: la talla baja, el bajo peso y las hipoglucemias nocturnas, sin olvidar otros posibles problemas descritos en estos pacientes. Es por ello que se requiere de un seguimiento rutinario que los detecte de forma temprana y, en muchos casos, de terapias concretas que reduzcan las posibles secuelas descritas en ellos a medio y largo plazo.

### 2.1. Crecimiento

El escaso crecimiento prenatal de los niños con SRS que se traduce en un importante bajo peso y/o longitud al nacimiento, junto con una desaceleración que se hace máxima con 3 años de edad y en ausencia de *catch-up*, determinan una talla durante la infancia que se sitúa paralela al percentil 3 pero en -4 DE de media respecto a la población normal (-3,9 DE en varones y -4,3 DE en mujeres). Durante esta evolución, la edad ósea suele retrasarse a principios y mediados de la niñez, y se sincroniza con la edad cronológica en torno a los 10 años, lo que indica riesgo de pubertad de evolución rápida

(adelantada tan solo en un 10% de los casos) y con un estirón de crecimiento que, habitualmente, está disminuido. Con todo ello, la media de la talla adulta en los varones con SRS se ha calculado en 151,2 cm y en mujeres en 139,9 cm<sup>5,9,10</sup>.

Se desconocen con exactitud los mecanismos implicados en esta desaceleración inicial de la talla y en la ausencia de *catch-up* pero probablemente su origen sea multifactorial e influyan factores tales como la reducida masa corporal total, la escasa ingesta y anomalías menores en la secreción de GH<sup>11,12</sup>.

La terapia con hormona de crecimiento recombinante (rhGH) es aceptada, desde el año 2003, como tratamiento para los niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) siempre que se cumplan las siguientes premisas: niños mayores de 4 años de edad (o mayores de 2 años en algunos países) con estatura baja postnatal (altura actual inferior a -2,5 DE y talla parental ajustada en -1 DE) y que han nacido con un peso y/o longitud <-2 DE, donde no se haya demostrado en su evolución recuperación del crecimiento o *catch-up*<sup>13</sup>. Dado que muchos niños con SRS reunirían estos criterios, se podría decir que deberían beneficiarse de dicha terapia, si bien, en algunos países como el nuestro, una entidad sindrómica, como es el caso del SRS, constituye un criterio de exclusión. Pese a ello, dicha terapia debe ser considerada en estos niños con 4 años de edad o incluso antes. Aunque la evidencia existente es escasa, varios estudios parecen demostrar que se trata de una terapia

eficaz, si bien menor en comparación con el resto de niños con PEG no sindrómico. Por ejemplo, un estudio de Toumba *et al.* mostró una mejoría significativa del crecimiento con una altura final de -1,3 DE, especialmente si la talla inicial se encontraba más afectada<sup>14</sup>. Otro estudio más reciente de Binder *et al.* mostró una ganancia algo más discreta, de +1,16 DE (u 8 cm) en varones, y de +1,11 DE (o 7,4 cm en niñas)<sup>15</sup>. Respecto a los factores predictivos de eficacia, sólo se ha podido demostrar una relación directa con la duración del tratamiento, siendo menor la relación con otros factores como la severidad de la talla al comienzo del tratamiento, la longitud al nacimiento, la respuesta en el primer año de terapia, la altura materna o la presencia de una alteración epigenética<sup>14-16</sup>. Por último, aunque son aún menos numerosos estos estudios, la terapia combinada con análogos de GnRH en casos de pubertad adelantada podría mejorar ligeramente esta eficacia<sup>15</sup>.

Otros posibles beneficios de la terapia con rhGH, como cambios en el perfil lipídico, el aumento de la densidad mineral ósea, los cambios en el comportamiento y la mejora en la auto-estima requieren ser estudiados en estos pacientes y sopesados con los posibles efectos adversos ya conocidos. De hecho, estos niños también pueden desarrollar resistencia a la insulina, aunque no hay evidencia hasta la fecha para sugerir que esto tenga efectos negativos a largo plazo sobre el metabolismo de la glucosa<sup>11</sup>.

Pese a todo, algunos autores abogan por mejorar la nutrición de estos niños y

evitar las hipoglucemias nocturnas para potenciar el *catch-up* de crecimiento en los primeros años de vida; y en caso de que este no tenga lugar o no sean prevenibles las hipoglucemias, plantear la terapia con rhGH<sup>12</sup>.

## 2.2. Nutrición

Al igual que el crecimiento, aunque en menor grado, la masa grasa corporal de los niños con SRS sufre un empeoramiento postnatal progresivo hasta los 3 años de edad, que sitúa al peso en -4,1 DE en varones y -4,3 DE en niñas, pero que mejora ligeramente hasta una media en -3 DE (-3,1 DE en varones y -3 DE en mujeres)<sup>5</sup>. Los factores que influyen en este retraso ponderal son similares a los de la talla, si bien parece que la falta de apetito desempeña un factor importante y obliga en algunos casos a una alimentación enteral con sonda o gastrostomía en los primeros años<sup>5,11</sup>.

## 2.3. Hipoglucemia

Tanto la escasa ingesta por falta de apetito como un gasto calórico elevado en estos niños son responsables de las hipoglucemias cetósicas nocturnas que padecen durante los primeros años de su vida, sin olvidar la posibilidad, aunque mucho menos probable según algunos autores, de un déficit concomitante de GH<sup>17,18</sup>. En tales casos se recomienda la ingesta de cantidades reducidas aunque frecuentes a lo largo del día y en forma de suplementos calóricos ricos en carbohidratos de lenta absorción; sin olvidar que se debe instruir a los padres sobre la detección y tratamiento de

esta posible eventualidad. Pese a ello, algunos casos requieren de nutrición enteral continua durante la noche con sonda nasogástrica o gastrostomía y, si se confirma un déficit de GH, terapia con dicha hormona desde el momento del diagnóstico en una, o incluso dos, dosis diarias como forma de prevenirlas<sup>18</sup>.

## 2.4. Asimetría corporal

Es generalmente sutil y de escasa o nula progresión durante la infancia (máximo de 2,5 cm). No suele requerir terapia ortopédica aunque sí seguimiento que constate periódicamente una adecuada estabilidad lumbo-pélvica<sup>11</sup>. Por otro lado, no parece que la terapia con rhGH determine un empeoramiento de la misma<sup>12-16,18,19</sup>.

## 2.5. Alteraciones oculares

Frecuentes pero poco referidas en la literatura<sup>20</sup>, las alteraciones oculares que parecen asociarse con más significación al SRS son una reducción de la agudeza visual, los trastornos leves de refracción y la anisometropía, no siendo infrecuente, por tanto, el uso de gafas por parte de estos niños. Otras alteraciones menores pero que podrían precisar igualmente de terapia oftalmológica para frenar el desarrollo de la ambliopía, son la ptosis palpebral y el estrabismo. Y dado que la terapia con rhGH es una práctica frecuente en estos niños, se especula que ésta podría modificar el desarrollo ocular y consecuentemente dichas alteraciones, requiriéndose de más estudios a largo

plazo que definan qué beneficio puede reportar dicho tratamiento.

## 2.6. Desarrollo cognitivo

Las habilidades cognitivas de los niños con SRS son en promedio -1DE por debajo de la población normal, tanto en términos de habilidades verbales como no verbales. Un tercio de ellos, en su mayoría formas de SRS debidas a UPD(7)mat, presentan dificultades en el aprendizaje con bajo rendimiento en lectura y aritmética, precisando un gran porcentaje de ellos apoyo educativo y terapia del habla (ver apartado 7)<sup>11</sup>. No hay que olvidar que factores como la presencia de hipoglucemias y la frecuente desnutrición de estos niños podrían influir en este aspecto<sup>11,21</sup>.

Otras comorbilidades menos frecuentes pero que pueden requerir terapia específica son la fisura palatina, problemas menores de audición, anomalías dentarias y craneofaciales, cardiopatías congénitas, defectos de reducción en miembros y anomalías genitales como criptorquidia o hipospadias<sup>11</sup>.

## 3. Manejo clínico de los pacientes

El seguimiento de estos pacientes requiere de un manejo multidisciplinar que implique esencialmente a especialistas en endocrinología pediátrica, para controlar el crecimiento y valorar la indicación de terapia con hormona de crecimiento (rhGH); en nutrición, para evaluar la composición

corporal y la necesidad de intervención nutricional; y en genética clínica, para intentar realizar un diagnóstico molecular adecuado y un asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia. Las demás comorbilidades exigirían la derivación a los especialistas correspondientes<sup>11</sup>.

No existen propuestas concretas de seguimiento aunque sugerimos lo siguiente:

### 3.1. Al diagnóstico

- Valoración, estudio y asesoramiento genético que determine el riesgo de recurrencia (véase apartado 8).
- Informar a los padres de los problemas médicos asociados al SRS en su evolución y en función del mecanismo molecular implicado.
- Anamnesis y exploración física exhaustivas prestando especial atención a los siguientes aspectos: problemas de alimentación, sudoración nocturna (posibles hipoglucemias recurrentes), antropometría (peso, talla/longitud e índice de masa corporal) y malformaciones visibles (configuración craneofacial, del paladar y ocular, asimetría corporal y genitales).
- Determinación de niveles plasmáticos de factores de crecimiento (IGF-1 e IGF-BP3) y glucemia en ayunas. Se recomienda la determinación domiciliaria de glucemia capilar en ayunas y cuando se constate sudoración (nocturna).
- Valoración por los especialistas

en endocrinología y nutrición pediátrica. Interconsulta a otros especialistas en función de los hallazgos encontrados en el momento del diagnóstico (gastroenterología si reflujo gastroesofágico severo, neurología si retraso motor, oftalmología si anomalías oculares –estrabismo o ptosis palpebral-, cardiología si soplo, etc.).

### 3.2. En el primer año de la vida

- Constatación domiciliaria de las glucemias (en ayunas y cuando se constate sudoración), cuya periodicidad se establecerá en función de que haya tendencia real o no a padecerlas.
- Seguimiento antropométrico frecuente, fundamentalmente del peso, y valoración de la posible necesidad de nutrición enteral (sonda nasogástrica o gastrostomía) en función del hábito de succión, la composición corporal y la tasa de hipoglucemias nocturnas.
- Interconsulta a otros especialistas en función de los hallazgos encontrados en el seguimiento: reflujo gastroesofágico severo (gastroenterología), estrabismo o ptosis palpebral (oftalmología), asimetría corporal que afecte a los miembros inferiores o el tronco si ya existe deambulación (ortopedia).

### 3.3. En la infancia temprana (1-5 años)

- Constatación domiciliaria de las glucemias hasta el tercero o cuarto año de vida si previamente existían hipoglucemias.
- Seguimiento antropométrico de peso y talla, y de la asimetría:
  - Cada 3 meses, evaluación frecuente de la composición corporal que adecúe la terapia enteral a la edad del paciente.
  - Cada 6 meses, evaluación del crecimiento. Debe valorarse la terapia con rhGH si no existe *catch-up* con 4 años de edad, o antes si persistieran las hipoglucemias pese a la terapia nutricional.

Si se ha iniciado terapia con rhGH, seguimiento anual con edad ósea y analítica que recoja factores de crecimiento (IGF-1, IGF-BP3), función tiroidea (T4L, TSH), glucosa, insulina, HbA1C y lipidograma.

En el seguimiento de dicha terapia se han observado diferencias de eficacia y de niveles séricos de IGF-1 e IGF-BP3 entre los dos mecanismos moleculares implicados. Aquellos niños con hipometilación de ICR1 presentan niveles excesivamente elevados de IGF-1 y IGF-BP3, hallazgo que sugiere insensibilidad a IGF-1 en comparación con aquellos con UPD(7)mat y de origen idiopático. En consonancia con este hallazgo, se ha demostrado

una mejor respuesta en niños con UPD(7)mat que en aquellos con hipometilación de ICR1<sup>22</sup>, si bien, este hecho no ha podido ser demostrado en adultos que recibieron la misma terapia, por lo que requieren más estudios a largo plazo que establezcan diferencias en este punto<sup>10</sup>. Otros estudios parecen demostrar que la terapia con rhGH a corto plazo hasta una recuperación adecuada de la talla puede funcionar sin que esto resulte, como sucede en el resto de los PEG, en un *catch-down* tras su retirada<sup>12</sup>.

- Seguimiento anual de una posible asimetría.
- Interconsulta a otros especialistas:
  - Valoración oftalmológica anual/bianual o en función de los hallazgos encontrados.
  - Valoración ortopédica si se constata por primera vez asimetría de los miembros inferiores o del tronco, o si ya existía pero ésta ha empeorado.
  - Valoración neurológica semestral o anual que vigile la adquisición de las habilidades motoras y cognitivas.
  - Valoración maxilofacial a partir de los 2 años de edad, y revisión anual posterior por maxilofacial/odontólogo.

### 3.4. En la infancia tardía (6-11 años)

- Seguimiento antropométrico de peso, talla y de asimetría de tronco o miembros inferiores, sobre todo en presencia de terapia con rhGH:
  - Cada 6 meses o cada año, evaluación del peso y de la composición corporal.
  - Cada año, evaluación antropométrica del crecimiento y, bianualmente, de edad ósea. Si existe terapia con rhGH, realización anual de edad ósea y analítica que recoja factores de crecimiento (IGF-1, IGF-BP3), función tiroidea (T4L, TSH), glucosa, insulina, HbA1C y lipidograma.
- Interconsulta a otros especialistas, como se ha indicado anteriormente y con la frecuencia establecida en función de las posibles anomalías detectadas.

### 3.5. En la adolescencia

- Seguimiento antropométrico de peso, talla, asimetría, desarrollo puberal y edad ósea anual:
  - Si existe terapia con rhGH, realización anual de edad ósea y analítica que recoja factores de crecimiento (IGF-1, IGF-BP3), función tiroidea (T4L, TSH), glucosa, insulina, HbA1C y lipidograma. La suspensión de la rhGH, si no se hecho previamente por falta de eficacia o como prueba que constate ausencia de

*catch-down*, debe realizarse con edad ósea de 14 años en mujer y 15-16 años en varones, o si la velocidad de crecimiento anual es menor de 2 cm/año.

- Interconsulta a otros especialistas, como se ha indicado anteriormente y con la frecuencia establecida en función de las posibles anomalías detectadas.

### 3.6. En la época adulta

Los problemas médicos en adultos con SRS reportados son muy escasos y la mayoría de ellos no precisan seguimiento de manera rutinaria, por lo que es poca la información disponible sobre la historia natural de la enfermedad en esta edad. Dado que hay evidencia en adultos PEG sobre la propensión a desarrollar problemas como diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, enfermedades del corazón, hipercoagulabilidad y osteoporosis, se requieren más estudios que establezcan si existen diferencias entre aquellos que padecen SRS y el resto de los PEG<sup>23</sup>.

## 4. Diagnóstico diferencial

Determinadas anomalías cromosómicas y síndromes monogénicos pueden presentar manifestaciones clínicas que se solapan con las del SRS (retraso del crecimiento pre- y postnatal, rasgos craneofaciales, problemas de alimentación, escasa respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento, etc.), por lo que deben considerarse en el diagnóstico diferencial.

### 4.1. Delección subtelomérica 15q

Este síndrome es debido a la haploinsuficiencia de *IGF1R* localizado en 15q26.3. Características distintivas: es habitual el retraso psicomotor, posiblemente debido a la pérdida de genes contiguos, y la asociación de cardiopatía congénita atribuible a la pérdida de *NR2F2*, implicado en angiogénesis y en el desarrollo de estructuras cardiacas<sup>24-26</sup>.

### 4.2. Delección intersticial 12q14

El síndrome de microdelección 12q14 se caracteriza por retraso del crecimiento, retraso psicomotor y osteopoiquilosis (displasia ósea esclerosante benigna y asintomática). El retraso del crecimiento se atribuye a la haploinsuficiencia de *HMG2* y la osteopoikilosis al gen contiguo *LEMD3*<sup>26,27</sup>.

### 4.3. Síndrome (nanismo) Mulibrey (MIM 253250)

Acrónimo del inglés *Muscle, liver, brain, eye*. Características distintivas: hallazgos oculares (manchas de pigmentación amarillenta en la retina), cardiacos (engrosamiento del pericardio que puede progresar a pericarditis constrictiva) y radiológicos (huesos largos finos con engrosamiento de la cortical y canal medular estrecho, silla turca en forma de jota). Causado por mutaciones en homocigosis del gen *TRIM3*<sup>728,29</sup>.

#### 4.4. Síndrome SHORT (MIM 269880)

Acrónimo del inglés *Short stature, hyperextensible joints and inguinal hernia, ocular depression, delays of tooth eruption*. Características distintivas: hallazgos oculares (anomalía de Axenfeld-Rieger), dentales (retraso de la erupción dental, hipodontia), rasgos faciales (ojos hundidos, nariz prominente, filtro corto y micrognatia, escasez de tejido graso facial), e hipoacusia neurosensorial (25%). Es frecuente la lipodistrofia y el desarrollo de diabetes tipo 2 a partir de la adolescencia debido a resistencia a la insulina. Se ha descrito nefrocalcinosis asociada (10%). Causado por mutaciones en heterocigosis del gen *PIK3R1*<sup>30,31</sup>.

#### 4.5. Síndrome 3-M (MIM 237750)

Acrónimo de la inicial de los tres primeros autores que lo describieron<sup>32</sup>. Características distintivas: estructura corporal compacta (cuello corto, discreto acortamiento de extremidades), macrocefalia (cabeza grande para el tamaño del cuerpo), rasgos faciales (forma de la cara más triangular con una frente menos prominente) y hallazgos radiológicos (huesos largos delgados con estrechamiento de la diáfisis, metáfisis ensanchadas y engrosamiento cortical). No es un diagnóstico fácil de realizar con confianza. Causado por mutaciones en homocigosis en los genes *CUL7* (~70%), *OBSL1* (25%) o *CCDC8* (5%)<sup>33,34</sup>.

#### 4.6. Síndrome Dubowitz (MIM 223370)

Inicialmente descrito por Dubowitz en 1965<sup>35</sup>. Características distintivas: microcefalia, rasgos faciales (hendiduras palpebrales cortas, ptosis palpebral, hipertelorismo), anomalías cutáneas (eczema, pelo escaso, cejas poco pobladas), anomalías del paladar (hendiduras, insuficiencia velo faríngea), retraso psicomotor con trastornos del comportamiento (déficit de atención, hiperactividad). Estas manifestaciones se solapan a su vez con el **síndrome alcohólico fetal**. La evidencia disponible sugiere una herencia autosómica recesiva pero hasta el momento no se ha identificado el gen causante del síndrome Dubowitz<sup>36</sup>.

#### 4.7. Síndrome Floating-Harbor (MIM 136140)

El nombre procede de los hospitales donde se describieron los primeros casos en los años 70. Características distintivas: rasgos faciales (similares a SHORT, pero sin la ausencia de tejido graso facial de éste, nariz prominente con aletas nasales poco desarrolladas y columella pronunciada que sobresale por debajo del nivel de la narinas, filtro corto, labio superior fino), retraso psicomotor (50%) con retraso específico del desarrollo del lenguaje (100%). Causado por mutaciones en heterocigosis del gen *SRCAP*<sup>37,38</sup>.

#### 4.8. Síndrome Temple (véase capítulo 5)

Debido a disomía uniparental materna del cromosoma 14 o a epimutaciones en la región 14q32.2. Características distintivas: déficit de crecimiento pre- y post-natal, rasgos faciales (frente prominente, ojos almendrados, nariz con punta gruesa), hipotonía y retraso psicomotor, manos y pies pequeños. Es frecuente la tendencia a la obesidad tras el fallo de medro inicial. Se ha propuesto que el solapamiento de manifestaciones con SRS puede ser especialmente llamativo en aquellos casos debidos a epimutación<sup>39</sup>.

#### 4.9. Síndrome IMAGE (MIM 300290)

Acrónimo del inglés *Intrauterine growth retardation, Metaphyseal dysplasia, Adrenal hypoplasia congenita, Genital anomalies*. Descrito por Vilain et al. en 1999<sup>40</sup>. Este síndrome se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino, en ocasiones acompañado de macrocefalia, frente prominente o anomalías genitales, por lo que guarda similitudes con el Silver-Russell<sup>41</sup>. Características distintivas: hipoplasia adrenal, una forma leve de displasia metafisaria e hipogonadismo hipogonadotrópico con criptorquidia y micropene. Causado por mutaciones de ganancia de función en el dominio de unión a PCNA del gen *CDKN1C*, en heterocigosis y de transmisión materna<sup>41</sup>.

#### 4.10. Otras

Otras entidades con características

distintivas mucho más evidentes incluyen el **síndrome Bloom** (MIM 210900: trastorno de la reparación del ADN que asocia fotosensibilidad, eritema telangiectático y fragilidad cromosómica; causado por mutaciones en homocigosis del gen *RECQL3*) y al **enanismo primordial osteodisplásico tipo II** (MIM 210720: displasia esquelética que asocia acortamiento mesomélico de extremidades y hallazgos radiológicos característicos; causado por mutaciones en homocigosis del gen *PCNT*).

### 5. Alteraciones genéticas asociadas

Dado el amplio rango de rasgos clínicos asociados al síndrome de Silver-Russell, el diagnóstico clínico puede ser en ocasiones subjetivo, y necesita sustentarse en pruebas de laboratorio. Sin embargo, hay que destacar que sólo se conoce en torno al 50% de las causas genéticas o epigenéticas de este síndrome (Tabla 1).

Tabla 1: Resumen de los distintos mecanismos implicados en el SRS.		
Mecanismo	Región	% casos explicados
Hipometilación ICR1 ( <i>H19</i> )	11p15	44
Duplicación		1-2
Disomía uniparental materna		Raro (1 caso)
	chr7	5-10
Otras alteraciones: translocaciones, deleciones, duplicaciones...	17q24-q25	1
	12q14	

## 5.1. Alteraciones en 11p15

Las alteraciones más frecuentes responsables del síndrome de Silver-Russell son epimutaciones (o duplicaciones) en la región cromosómica 11p15. En una primera instancia, se descubrió que la duplicación de esta región cromosómica de origen materno se asociaba con retraso de crecimiento, y más específicamente con rasgos del Silver-Russell<sup>42</sup>. Por analogía con el síndrome de Beckwith-Wiedemann (véase capítulo 4), que igualmente puede deberse a la duplicación paterna de esta misma región, se analizó el estado de metilación en los centros de la impronta en 11p15. De esta forma se averiguó que la desmetilación del centro regulador de la impronta telomérico ICR1 (*imprinted control region 1*) es una causa frecuente del síndrome, entre el 38% y el 63% de los casos<sup>43,44</sup>. Además, es importante destacar que esta pérdida de metilación en ICR1 habitualmente aparece en mosaico, lo que tiene importantes consecuencias para el asesoramiento genético de esta enfermedad, como se verá más adelante, así como desde el punto de vista clínico, ya que justifica la frecuente presencia de asimetría en el crecimiento (hemihipoplasia) o un cierto grado de expresividad variable de este síndrome, cuya manifestación más llamativa son aquellos casos de gemelos monozigóticos con gran disparidad fenotípica<sup>45</sup>. Se ha sugerido que un grupo de pacientes con este tipo de epimutación en mosaico escape al diagnóstico molecular basado en el ADN de células sanguíneas, por lo que podría ser recomendable el estudio

de otros tipos de tejidos con diferente origen embrionario<sup>46</sup>.

ICR1 es una región de metilación diferencial, de tal forma que la copia de origen paterno se encuentra completamente metilada, mientras que la copia materna ha de estar desmetilada. Además la región contiene siete sitios de unión al factor de transcripción CTCF, de tal forma que en la copia desmetilada (materna) la unión del factor CTCF favorece la expresión de *H19* y bloquea la expresión de *IGF2*. Por el contrario, el estado metilado de ICR1 en la copia paterna impide la unión a CTCF, facilitando indirectamente la expresión del factor de crecimiento *IGF2*. *IGF2* es un gen de expresión paterna que promueve el crecimiento y desarrollo fetal en tejidos derivados del endodermo y mesodermo<sup>47</sup>. Por su parte, *H19* genera un transcrito no codificante que podría servir como precursor de microRNAs, y cuya función, aparte de competir por la expresión con *IGF2*, no está completamente definida<sup>48</sup>.

Curiosamente, esta alteración de la impronta es complementaria a una de las causas del síndrome de Beckwith-Wiedemann, que consiste en la hipermetilación de esta misma región ICR1. Otras causas de este síndrome son la pérdida de metilación en la región ICR2 o mutaciones de pérdida de función del gen *CDKN1C*, gen de expresión materna cuyo patrón de impronta está regulado por ICR2 (véase capítulo 4). Recientemente se ha descrito un paciente con síndrome de Silver-Russell debido a una duplicación del dominio ICR2<sup>49</sup>. Igualmente se

ha descrito otro paciente con disomía uniparental materna del cromosoma 11 en mosaico y metilación anómala de ICR2<sup>50</sup>. Todo lo cual sugiere que ambos dominios de impronta en 11p15 pueden estar implicados en el desarrollo del síndrome, de forma complementaria con la etiología del Beckwith-Wiedemann. Además, como se menciona más arriba, determinadas mutaciones en el gen *CDKN1C* que afectan al dominio de unión a PCNA ocasionan el síndrome IMAGE.

## 5.2. Disomía uniparental materna del cromosoma 7

Otra causa recurrente del síndrome es la disomía uniparental (*uniparental disomy*, UPD) materna del cromosoma 7 [UPD(7)mat], presente en torno al 10% de pacientes con Silver-Russell<sup>51</sup>. Este tipo de disomía uniparental se describió inicialmente en un paciente con isodisomía que presentaba retraso del crecimiento y fibrosis quística debida a una mutación en el gen *CFTR* heredada de su madre en homocigosis. Por otra parte, la ausencia de un segmento común de isodisomía en pacientes con UPD(7)mat y retraso del crecimiento permite descartar una herencia recesiva<sup>52</sup>.

Actualmente hay dos regiones candidatas en el cromosoma 7 en las que se han centrado numerosos estudios, aunque por el momento no se han encontrado resultados concluyentes. En la región 7p11.2-p13 se han descrito duplicaciones asociadas a trastornos del crecimiento y rasgos de Silver-Russell.

En esta región se localiza el gen *GRB10* (*Growth factor Receptor Bound protein 10*) que está sometido a impronta según un patrón complejo específico de tejidos, y también específico de isoformas. Por ejemplo, en cerebro fetal se expresa exclusivamente la copia paterna, en trofoblasto de *villi* coriónico se expresa la copia materna, mientras que en otros tejidos fetales se expresan ambas copias por igual<sup>53</sup>. De hecho se ha propuesto que es la sobreexpresión de este represor del crecimiento, y no la ausencia de expresión de un gen con impronta paterna, lo que causaría el síndrome por UPD(7)mat<sup>54</sup>. De momento, no se han detectado mutaciones puntuales ni epimutaciones de *GRB10* en pacientes con el síndrome<sup>55,56</sup>. Por otra parte, hay datos que sugieren la implicación de la región 7q32 en el síndrome, como son la presencia de tres genes sometidos a impronta (*MEST/PEG1*, *CPA4* y *COPG2*) y de dos RNAs no codificantes (*MESTIT1*, *COPG2IT1*), así como la descripción de varios casos con disomía uniparental materna restringida a esta región<sup>57,58</sup>. No obstante, tampoco se han identificado alteraciones genéticas o defectos de la impronta aislados, por lo que sigue sin estar definida la implicación de estos genes en la etiología del síndrome.

Ocasionalmente, se han descrito pacientes aislados con rasgos sugestivos de Silver-Russell que presentan reordenamientos cromosómicos. Además de las duplicaciones en los cromosomas 7 y 11, ya mencionadas, se han descrito translocaciones cromosómicas equilibradas con

implicación de la región 17q24-q25 en dos pacientes distintos que, sin embargo, no comparten el punto de rotura<sup>59</sup>. Otra alteración recurrente es la deleción de menos de 3 Mb en la región cromosómica 12q14, descrita en algunos pacientes con síndrome de Silver-Russell o signos sugestivos del mismo<sup>27,60</sup>. Esta misma deleción se identificó en un paciente en nuestra propia serie asociada a signos de Silver-Russell (resultados no publicados).

## 6. Estudios moleculares

En algunos casos, los rasgos fenotípicos del paciente hacen sospechar que la causa genética del SRS pueda ser una pérdida de metilación en 11p15 o una UPD(7)mat (véase apartado 7). Sin embargo, si la orientación no es clara, se recomienda empezar por los estudios de metilación, dada la mayor incidencia de esta causa en el SRS (Figura 2).

Existen distintas técnicas para detectar cambios específicos de la metilación

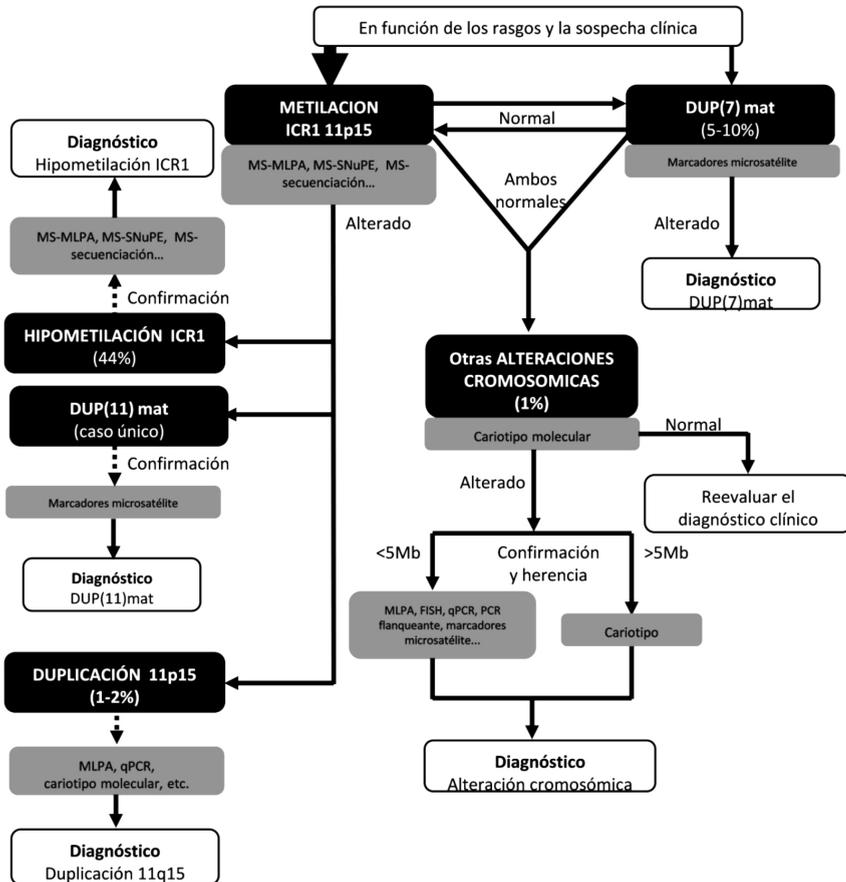


Figura 2: Algoritmo diagnóstico en el SRS (adaptado de Eggermann *et al.*, 2012<sup>68</sup>)

(ver capítulo 1 de estas guías). Si se encuentra una alteración, algunas de estas técnicas, como el MS-MLPA, permiten diferenciar entre las posibles causas: una epimutación en el *locus* ICR1, una duplicación en 11p15, o sospechar una UPD(11)mat. Si no es así, se requerirá aplicar otros estudios complementarios que permitan discernir el mecanismo causante.

Si el resultado del estudio de metilación es normal, o cuando la UPD(7)mat supone la primera sospecha clínica, el estudio de segregación familiar (del paciente y padres) con marcadores microsatélites, siempre que sean informativos, permitirá confirmar o descartar una UPD(7)mat.

Por último, en caso de que ambas aproximaciones hayan sido negativas, es recomendable realizar un cariotipo molecular mediante CGH-array para descartar otras alteraciones cromosómicas. Si esta prueba detecta algún cambio de dosis, se pueden utilizar distintas técnicas confirmatorias en función del resultado. Si se trata de una microdelección o microduplicación de un tamaño inferior a 5 Mb, se pueden utilizar diferentes aproximaciones, como MLPA, qPCR o marcadores microsatélites, según la región afectada y las técnicas disponibles en el laboratorio. En caso de que la alteración sea visible en un cariotipo convencional, especialmente si es terminal, se recomienda realizar esta técnica y descartar que los progenitores sean portadores de una translocación cromosómica equilibrada.

Finalmente, si no hemos conseguido

confirmar la sospecha clínica, es recomendable reevaluar el caso y realizar un diagnóstico diferencial que permita reorientarlo.

## 7. Correlación genotipo-fenotipo

No se han publicado series amplias de pacientes que permitan establecer de forma inequívoca una correlación (epi)genotipo-fenotipo, debido tanto a la rareza de algunas causas, como al hecho de que el cuadro clínico en la edad adulta es menos evidente que en la primera infancia.

Las formas de SRS debidas a hipometilación de ICR1 suelen presentar manifestaciones “clásicas” y más severas, con menor peso y talla al nacimiento y menor índice de masa corporal. Es más frecuente en estos casos la asimetría corporal, la macrocefalia relativa y los rasgos faciales característicos<sup>6</sup>. Por el contrario, las formas de SRS debidas a UDP(7)mat suelen presentar manifestaciones más leves, con menor restricción del crecimiento y ausencia de macrocefalia<sup>2,51,52,61</sup>.

En la serie más amplia descrita hasta el momento de pacientes con SRS y confirmación molecular, Wakeling et al.<sup>10</sup> compararon el fenotipo de 40 casos debidos a hipometilación ICR1 con el de 24 casos debidos a UPD(7)mat. El 61% de los casos con hipometilación ICR1 presentaban manifestaciones clásicas de SRS, frente a tan solo el 20% de los casos con UPD(7)mat. La asimetría era más frecuente en los casos

con hipometilación en ICR1, reflejando posiblemente el mosaicismo de la hipometilación en los diferentes tejidos. También se observó en estos casos una menor tendencia a la restricción del crecimiento postnatal que en los casos de UPD(7)mat, quienes, por otro lado, muestran mejor respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento<sup>22</sup>. Se observó retraso del desarrollo psicomotor, habitualmente en grado leve, en aproximadamente una tercera parte de todos los pacientes con SRS. Los casos debidos a UPD(7)mat son los que mostraron una mayor frecuencia de retraso global del desarrollo, y dificultades posteriores de aprendizaje, en un 65% frente a tan solo el 20% de los casos por hipometilación en ICR1<sup>10</sup>. El retraso del desarrollo del lenguaje se ha atribuido a la ausencia de una copia paterna del gen *FOXP2*, presuntamente sometido a impronta genética<sup>61,62</sup>. Los problemas de alimentación y la falta de interés por la comida se observaron en ambos grupos, al igual que la hipersudoración nocturna. Curiosamente, se observó una mayor frecuencia de anomalías congénitas (hendidura del paladar, cardiopatía, anomalías urogenitales y esqueléticas) en los casos con hipometilación ICR1.

En cualquier caso, tanto los pacientes con hipometilación ICR1 como UPD(7)mat pueden no mostrar el fenotipo característico, por lo que el estudio genético molecular debe considerarse siempre ante un paciente con fenotipo sugestivo de SRS. La ausencia de retraso del crecimiento intrauterino no debe excluir la indicación de estudio en estos pacientes<sup>63</sup>.

Por último, hay que tener en cuenta que algunas causas del síndrome pueden conllevar otras anomalías por la pérdida o ganancia de dosis en genes en aquellos casos ocasionados por duplicaciones o deleciones cromosómicas. Igualmente, la isodisomía uniparental del cromosoma 7 puede condicionar la aparición de otras enfermedades si se hereda (en este caso de la madre) una mutación recesiva en homocigosis; así se han descrito dos casos con fibrosis quística y otro con mutación del gen *COL1A2*<sup>64</sup>.

## 8. Asesoramiento genético

La mayoría de los pacientes con el síndrome de Silver-Russell son casos esporádicos. Los escasos casos familiares suelen ser compatibles con una herencia autosómica dominante y una marcada variabilidad intrafamiliar<sup>65</sup>. Tan sólo se han descrito dos parejas de hermanos con recurrencia de la desmetilación de ICR1, supuestamente debidos a mosaicismo germinal, y una aparente transmisión vertical de padre a hija por causas no aclaradas<sup>66</sup>.

La pérdida de metilación en 11p15 aparece habitualmente en mosaico, lo cual se considera indicativo de un error epigenético que se produce de forma post-cigótica, por lo que difícilmente será transmisible<sup>46</sup>. El riesgo de recurrencia es comparable al de la población general. De igual forma, todos los casos conocidos con UPD(7)mat son el resultado de una no-disyunción cromosómica durante

la meiosis materna, seguida de un rescate trisómico en el que se pierde el cromosoma de origen paterno, por lo que el riesgo de recurrencia tampoco se considera aumentado, asociándose sin embargo a edad materna avanzada<sup>61</sup>. En ninguno de los dos casos está indicado el diagnóstico prenatal.

La única excepción es la presencia de una translocación cromosómica equilibrada que pudiera favorecer una mayor predisposición a trisomía del cromosoma 7, y por tanto una posterior UPD(7)mat<sup>67</sup>.

Una situación completamente distinta es la de aquellos casos debidos a un reordenamiento cromosómico, ya que los portadores de una deleción, duplicación o translocación cromosómica causante del síndrome tendrán un riesgo *a priori* del 50% de transmitirla a su descendencia.

En los casos en los que no se logra identificar el defecto molecular, se debe ser prudente y asegurarse de descartar otras entidades sindrómicas mencionadas en el diagnóstico diferencial (véase apartado 4).

## RESUMEN

El síndrome de Silver-Russell (SRS) es un trastorno genético de causa heterogénea que se caracteriza por restricción del crecimiento pre y postnatal, rasgos faciales característicos y asimetría corporal. La desnutrición y las hipoglucemias nocturnas constituyen las principales complicaciones médicas, especialmente en los primeros años de vida. El desarrollo cognitivo y pronóstico intelectual es habitualmente favorable en la mayoría de los casos de SRS. La orientación diagnóstica es fundamentalmente clínica e implica descartar otras entidades con manifestaciones clínicas similares que forman parte del diagnóstico diferencial.

Las epimutaciones de la región 11p15 y la disomía uniparental materna del cromosoma 7 explican la mitad de los casos del SRS; sin embargo, en cerca de un 40% de casos no se logra establecer una causa específica. El análisis molecular debe realizarse escalonadamente, teniendo en cuenta la frecuencia de las diferentes causas epigenéticas y genéticas.

Las formas de SRS debidas a epimutaciones de la región 11p15 suelen presentar manifestaciones clásicas y más severas. La mayoría de los casos de SRS son esporádicos y el riesgo de recurrencia es bajo en los casos debidos a epimutaciones de la región 11p15 y disomía uniparental materna del cromosoma 7, comparable con el de la población general.

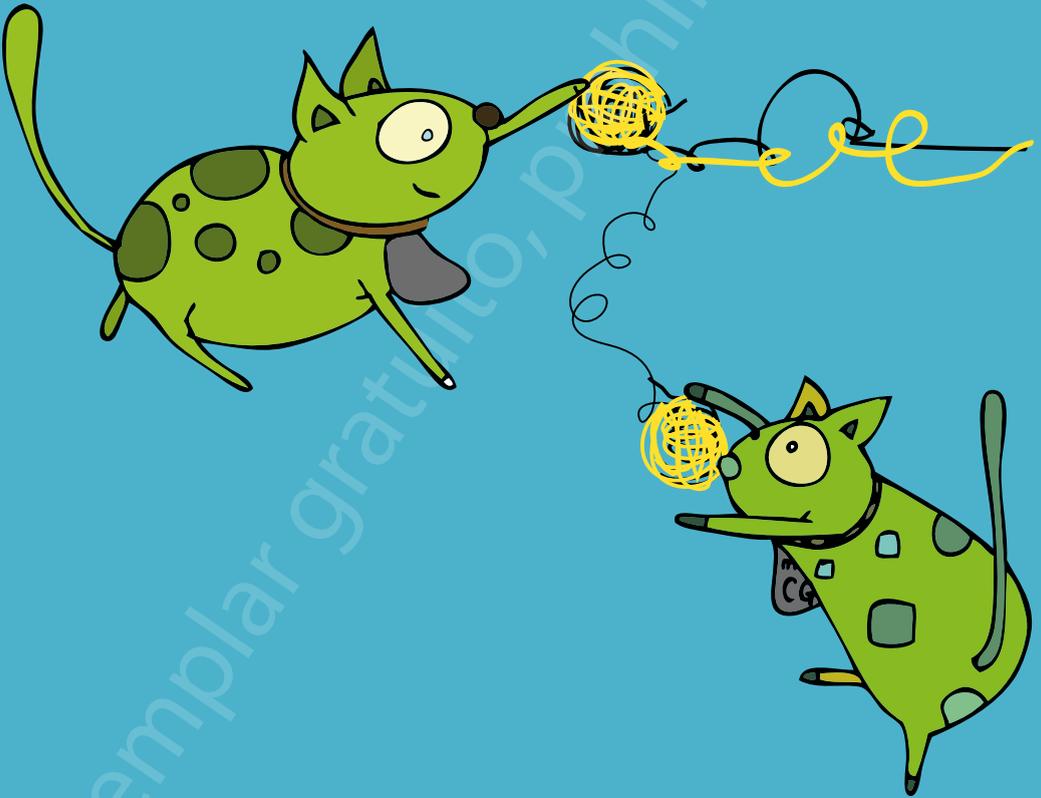
## REFERENCIAS

1. Eggermann T. Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:355-364.
2. Binder G, Begemann M, Eggermann T, Kannenberg K. Silver-Russell syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:153-160.
3. Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics* 1953;12:368-376.
4. Russell A. A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples). *Proc R Soc Med* 1954;47:1040-1044.
5. Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB. Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr* 1995;154:958-968.
6. Netchine I, Rossignol S, Dufourg MN et al. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3148-3154.
7. Price SM, Stanhope R, Garrett 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.
8. Dias RP, Nightingale P, Hardy C et al. Comparison of the clinical scoring systems in Silver-Russell syndrome and development of modified diagnostic criteria to guide molecular genetic testing. *J Med Genet* 2013;50:635-639.
9. Davies PS, Valley R, Preece MA. Adolescent growth and pubertal progression in the Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child* 1988;63:130-135.
10. Wakeling EL, Amero SA, Alders M et al. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2010;47:760-768.
11. Wakeling EL. Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child* 2011;96:1156-1161.
12. Christoforidis A, Maniadaki I, Stanhope R. Managing children with Russell-Silver syndrome: more than just growth hormone treatment? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:651-652.
13. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111:1253-1261.
14. Toumba M, Albanese A, Azcona C, Stanhope R. Effect of long-term growth hormone treatment on final height of children with Russell-Silver syndrome. *Horm Res Paediatr* 2010;74:212-217.
15. Binder G, Liebl M, Woelfle J, Eggermann T, Blumenstock G, Schweizer R. Adult height and epigenotype in children with Silver-Russell syndrome treated with GH. *Horm Res Paediatr* 2013;80:193-200.
16. Ranke MB, Lindberg A. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Paediatr* 2010;74:259-266.
17. Azcona C, Albanese A, Bareille P, Stanhope R. Growth hormone treatment in growth hormone-sufficient and -insufficient children with intrauterine growth retardation/Russell-Silver syndrome. *Horm Res* 1998;50:22-27.
18. Azcona C, Stanhope R. Hypoglycaemia and Russell-Silver syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:663-670.
19. Rizzo V, Traggiai C, Stanhope R. Growth hormone treatment does not alter lower limb asymmetry in children with Russell-Silver syndrome. *Horm Res* 2001;56:114-116.
20. Andersson GM, Dahlgren J, Aring E, Kraemer M, Hellstrom A. Ophthalmological findings in children and adolescents with Silver-Russell syndrome. *Br J Ophthalmol* 2011;95:637-641.
21. Lai KY, Skuse D, Stanhope R, Hindmarsh P. Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child* 1994;71:490-496.
22. Binder G, Seidel AK, Martin DD et al. The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1402-1407.
23. Hall JG. Review and hypothesis: syndromes with severe intrauterine growth restriction and very short stature--are they related to the epigenetic mechanism(s) of fetal survival involved in

- the developmental origins of adult health and disease? *Am J Med Genet A* 2010;152A:512-527.
24. Davidsson J, Collin A, Bjorkhem G, Soller M. Array based characterization of a terminal deletion involving chromosome subband 15q26.2: an emerging syndrome associated with growth retardation, cardiac defects and developmental delay. *BMC Med Genet* 2008;9:2-
  25. Nakamura E, Makita Y, Okamoto T et al. 5.78 Mb terminal deletion of chromosome 15q in a girl, evaluation of NR2F2 as candidate gene for congenital heart defects. *Eur J Med Genet* 2011;54:354-356.
  26. Fokstuen S, Kotzot D. Chromosomal rearrangements in patients with clinical features of Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet A* 2014;164A:1595-1605.
  27. Spengler S, Schonherr N, Binder G et al. Submicroscopic chromosomal imbalances in idiopathic Silver-Russell syndrome (SRS): the SRS phenotype overlaps with the 12q14 microdeletion syndrome. *J Med Genet* 2010;47:356-360.
  28. Karlberg N, Jalanko H, Perheentupa J, Lipsanen-Nyman M. Mulibrey nanism: clinical features and diagnostic criteria. *J Med Genet* 2004;41:92-98.
  29. Avela K, Lipsanen-Nyman M, Idanheimo N et al. Gene encoding a new RING-B-box-Coiled-coil protein is mutated in mulibrey nanism. *Nat Genet* 2000;25:298-301.
  30. Koenig R, Brendel L, Fuchs S. SHORT syndrome. *Clin Dysmorphol* 2003;12:45-49.
  31. Dymont DA, Smith AC, Alcantara D et al. Mutations in PIK3R1 cause SHORT syndrome. *Am J Hum Genet* 2013;93:158-166.
  32. Miller JD, McKusick VA, Malvaux P, Temtamy S, Salinas C. The 3-M syndrome: a heritable low birthweight dwarfism. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975;11:39-47.
  33. Huber C, Munnich A, Cormier-Daire V. The 3M syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:143-151.
  34. Hanson D, Murray PG, Coulson T et al. Mutations in CUL7, OBSL1 and CCDC8 in 3-M syndrome lead to disordered growth factor signalling. *J Mol Endocrinol* 2012;49:267-275.
  35. Dubowitz V. Familial low birthweight dwarfism with an unusual facies and skin eruption. *J Med Genet* 1965;2:12-17.
  36. Stewart DR, Pemov A, Johnston JJ et al. Dubowitz syndrome is a complex comprised of multiple, genetically distinct and phenotypically overlapping disorders. *PLoS One* 2014;9:e98686-
  37. White SM, Morgan A, Da CA et al. The phenotype of Floating-Harbor syndrome in 10 patients. *Am J Med Genet A* 2010;152A:821-829.
  38. Hood RL, Lines MA, Nikkel SM et al. Mutations in SRCAP, encoding SNF2-related CREBBP activator protein, cause Floating-Harbor syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90:308-313.
  39. Kagami M, Mizuno S, Matsubara K et al. Epimutations of the IG-DMR and the MEG3-DMR at the 14q32.2 imprinted region in two patients with Silver-Russell syndrome-compatible phenotype. *Eur J Hum Genet* 2014;
  40. Vilain E, Le MM, Lecoindre C et al. IMAGE, a new clinical association of intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital anomalies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4335-4340.
  41. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R et al. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. *Nat Genet* 2012;44:788-792.
  42. Eggermann T, Meyer E, Obermann C et al. Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver-Russell syndrome? *J Med Genet* 2005;42:e26-
  43. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet* 2005;37:1003-1007.
  44. Blik J, Terhal P, van den Bogaard MJ et al. Hypomethylation of the H19 gene causes not only Silver-Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype. *Am J Hum Genet* 2006;78:604-614.
  45. Bailey W, Popovich B, Jones KL. Monozygotic twins discordant for the Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet* 1995;58:101-105.
  46. Eggermann T, Begemann M, Binder G, Spengler S. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:19-
  47. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 1990;345:78-80.
  48. Cai X, Cullen BR. The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor. *RNA* 2007;13:313-316.
  49. Schonherr N, Meyer E, Roos A, Schmidt A, Wollmann HA, Eggermann T. The centromeric 11p15 imprinting centre is also involved in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2007;44:59-63.

50. Bullman H, Lever M, Robinson DO, Mackay DJ, Holder SE, Wakeling EL. Mosaic maternal uniparental disomy of chromosome 11 in a patient with Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2008;45:396-399.
51. Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F et al. Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet* 1995;4:583-587.
52. Preece MA, Price SM, Davies V et al. Maternal uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 1997;34:6-9.
53. Monk D, Arnaud P, Frost J et al. Reciprocal imprinting of human GRB10 in placental trophoblast and brain: evolutionary conservation of reversed allelic expression. *Hum Mol Genet* 2009;18:3066-3074.
54. Monk D, Wakeling EL, Proud V et al. Duplication of 7p11.2-p13, including GRB10, in Silver-Russell syndrome. *Am J Hum Genet* 2000;66:36-46.
55. Mergenthaler S, Hitchins MP, Blagitko-Dorfs N et al. Conflicting reports of imprinting status of human GRB10 in developing brain: how reliable are somatic cell hybrids for predicting allelic origin of expression? *Am J Hum Genet* 2001;68:543-545.
56. Abu-Amero S, Monk D, Frost J, Preece M, Stanier P, Moore GE. The genetic aetiology of Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2008;45:193-199.
57. Hannula K, Lipsanen-Nyman M, Kontiokari T, Kere J. A narrow segment of maternal uniparental disomy of chromosome 7q31-qter in Silver-Russell syndrome delimits a candidate gene region. *Am J Hum Genet* 2001;68:247-253.
58. Eggermann T, Schonherr N, Jager S et al. Segmental maternal UPD(7q) in Silver-Russell syndrome. *Clin Genet* 2008;74:486-489.
59. Dorr S, Midro AT, Farber C, Giannakudis J, Hansmann I. Construction of a detailed physical and transcript map of the candidate region for Russell-Silver syndrome on chromosome 17q23-q24. *Genomics* 2001;71:174-181.
60. Bruce S, Hannula-Jouppi K, Puoskari M et al. Submicroscopic genomic alterations in Silver-Russell syndrome and Silver-Russell-like patients. *J Med Genet* 2010;47:816-822.
61. Hannula K, Kere J, Pirinen S, Holmberg C, Lipsanen-Nyman M. Do patients with maternal uniparental disomy for chromosome 7 have a distinct mild Silver-Russell phenotype? *J Med Genet* 2001;38:273-278.
62. Feuk L, Kalervo A, Lipsanen-Nyman M et al. Absence of a paternally inherited FOXP2 gene in developmental verbal dyspraxia. *Am J Hum Genet* 2006;79:965-972.
63. Eggermann T, Gonzalez D, Spengler S, Arslan-Kirchner M, Binder G, Schonherr N. Broad clinical spectrum in Silver-Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics* 2009;123:e929-e931.
64. Eggerding FA, Schonberg SA, Chehab FF, Norton ME, Cox VA, Epstein CJ. Uniparental isodisomy for paternal 7p and maternal 7q in a child with growth retardation. *Am J Hum Genet* 1994;55:253-265.
65. 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.
66. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K et al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *J Med Genet* 2009;46:192-197.
67. Dupont JM, Cuisset L, Cartigny M et al. Familial reciprocal translocation t(7;16) associated with maternal uniparental disomy 7 in a Silver-Russell patient. *Am J Med Genet* 2002;111:405-408.
68. Eggermann T, Spengler S, Gogiel M, Begemann M, Elbracht M. Epigenetic and genetic diagnosis of Silver-Russell syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* 2012;12:459-471.

¿Quién no ha oído alguna vez el dicho “eres más raro que un perro verde”?  
Así se sienten o hacemos sentir a los pacientes con enfermedades raras.  
Con la elaboración de este libro nuestro objetivo es ayudar a desentrañar  
el ovillo de los complejos mecanismos (epi)genéticos responsables de  
unas enfermedades especialmente infrecuentes, las enfermedades  
de impronta, en la que un “terrible grupo metilo” (mCG) juega un  
importante papel.  
Confiamos en el resultado de utilidad para profesionales, pacientes y familias.



La impresión de esta obra ha sido posible gracias  
a la colaboración de las siguientes instituciones:

