



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Descripción de un caso: Hallazgos prenatales del síndrome de Silver-Russell



L.M. Martín Santos^{a,b,*}, E.K. Rikeros^c y E. Antolín Alvarado^a

^a Sección de Ecografía y Medicina Fetal, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

^b Unidad de Ecografía, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^c Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 6 de abril de 2022; aceptado el 5 de diciembre de 2022

Disponible en Internet el 13 de enero de 2023

PALABRAS CLAVE

Síndrome
Silver-Russell;
CIR severo y precoz;
Ecografía 3D;
MS-MLPA;
Caso clínico

Resumen

Introducción: El síndrome de Silver-Russell es un trastorno congénito que cursa con déficit de crecimiento intrauterino y posnatal, macrocefalia relativa, frente prominente, cara triangular, clinodactilia, asimetría esquelética, problemas de alimentación y bajo índice de masa corporal. Entre las causas genéticas más comunes se encuentran la hipometilación del alelo paterno en la región de control de impronta 1 (ICR1) localizado en 11p15.5 (50% de los casos) y la disomía uniparental materna en el cromosoma 7 (7-10%).

Hallazgos clínicos: Presentamos el caso de una gestante de 29 años con un cribado de cromosopatías de primer trimestre de bajo riesgo. En la ecografía selectiva, realizada con 20 + 4 semanas, se evidencia un crecimiento intrauterino restringido (CIR) precoz. Se realiza amniocentesis con QF-PCR, cariotipo y array-CGH normales. A las 31 + 3 semanas persiste CIR tipo I con un peso fetal estimado, circunferencia abdominal y longitud de fémur inferiores al percentil 1, siendo el diámetro biparietal y la circunferencia cefálica normales. Se evidencia prominencia frontal, facies pequeña y clinodactilia del quinto dedo de la mano derecha. A las 37 semanas nace mediante cesárea un varón de 1.410 g.

Diagnóstico, intervención terapéutica y resultados: A la exploración física destaca fenotipo peculiar sugestivo de síndrome de Silver-Russell. El estudio genético confirma hipometilación del ICR1 en la región 11p15.5. Se incluye iconografía del estudio ecográfico prenatal.

Conclusión: Es importante llegar al diagnóstico de esta entidad y conocer la correlación genotipo-fenotipo para poder ofrecer las mejores opciones terapéuticas, un adecuado seguimiento y realizar asesoramiento genético familiar.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lidiamartinsantos@gmail.com (L.M. Martín Santos).

KEYWORDS

Silver-Russell syndrome;
Severe and early IUGR;
3D ultrasound;
MS-MLPA;
Clinical case

Case description: Prenatal sonographic features of Silver-Russell Syndrome**Abstract**

Introduction: Silver-Russell syndrome is a congenital disorder that causes prenatal and postnatal growth restriction, relative macrocephaly, prominent forehead, triangular facies, clinodactyly, body asymmetry, severe feeding difficulties, and low body mass index. The most common underlying mechanisms are hypomethylation of the paternal allele at the imprinting control region 1 (ICR 1) located at 11p15.5 (seen in 50% of patients) and maternal uniparental disomy for chromosome 7 (seen in 7%–10% of patients).

Clinical findings: We present the case of a 29-year-old pregnant woman with low risk for chromosomal abnormalities at the first trimester screening. The 20-week ultrasound shows early intrauterine growth restriction (IUGR). We performed an amniocentesis with normal QF-PCR, foetal karyotype and array-CGH. Intrauterine growth restriction Type I persists at 31 + 4 weeks with estimated foetal weight, abdominal circumference, and femur length below the 1st centile. The biparietal diameter and head circumference centiles were normal. Prominent forehead, small face, and fifth finger clinodactyly of right hand were detected. At 37 weeks, a boy weighing 1,410 g was born by caesarean section.

Diagnosis, therapeutic intervention, and results: Physical examination revealed a peculiar phenotype suggestive of Silver-Russell syndrome. The genetic study confirmed hypomethylation of ICR1 in the 11p15.5 region. Prenatal ultrasound images are shown.

Conclusions: It is important to diagnose this entity and determine genotype-phenotype correlations in order to provide the best therapeutic options, ensure adequate follow-up, and offer timely family genetic counselling.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Silver-Russell (SSR) fue descrito por primera vez por Silver y Russell entre 1953 y 1954, como un «síndrome de enanismo reconocible al nacer con disostosis craneofacial, asimetría lateral y brazos cortos»^{1,2}. Actualmente, se sabe que se trata de un trastorno congénito que se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino y posnatal asimétrico, con circunferencia craneal normal, barbilla pequeña y puntiaguda que proporciona un aspecto de rostro triangular³. Afecta a 1 de cada 30.000-100.000 recién nacidos. En un 60% de los pacientes con diagnóstico clínico de SSR se puede identificar causa genética siendo las más comunes la pérdida de metilación del alelo paterno de la ICR1 localizada en la región 11p15.5 y la disomía uniparental materna del cromosoma 7³.

Se presenta el caso de un feto con un crecimiento intrauterino restringido (CIR) severo y precoz que asocia alteraciones faciales y en la disposición de los dedos evidenciadas mediante ecografía. Existe una buena correlación entre estos hallazgos ecográficos prenatales y el fenotipo final del recién nacido que permitió alcanzar el diagnóstico posnatal de SSR.

Información del paciente

Se trata de una gestante de 29 años, primigesta, sin antecedentes médicos de interés. Se realizó cribado combinado de primer trimestre con resultado de bajo riesgo de

cromosomopatías y alto riesgo de preeclampsia con Doppler de arterias uterinas patológico desde la semana 12. Recibió tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico 150 mg al día.

Hallazgos clínicos

En la ecografía selectiva se constata un CIR severo y precoz con peso fetal estimado (PFE) en percentil 1 y Doppler fetal normal, por lo que se plantea a los padres la posibilidad de realizar amniocentesis, la cual aceptan. Se cursa estudio microbiológico con PCR para TORCH (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus y herpes simple) con resultado negativo y estudio genético con QF-PCR normal para cromosomas 13, 18, 21 y sexuales, array-CGH normal y cariotipo 46, XY. En las ecografías posteriores persiste un PFE en percentil 1 siendo derivada a nuestro centro a las 31 + 3 semanas. En el estudio biométrico fetal destaca un diámetro biparietal (DBP) y circunferencia cefálica (CC) dentro de percentiles normales y circunferencia abdominal (CA) y longitud de fémur (LF) inferiores al percentil 1, con PFE calculado mediante fórmula de Hadlock inferior a percentil 1 de forma persistente, con Doppler fetal dentro de la normalidad.

A las 33 + 4 semanas, la valoración del perfil fetal en 2D y mediante 3D en modo superficie pone de manifiesto una frente prominente con facies pequeña. Además, se objetiva una clinodactilia del quinto dedo y una posible sindactilia asociada en la mano derecha (fig. 1).

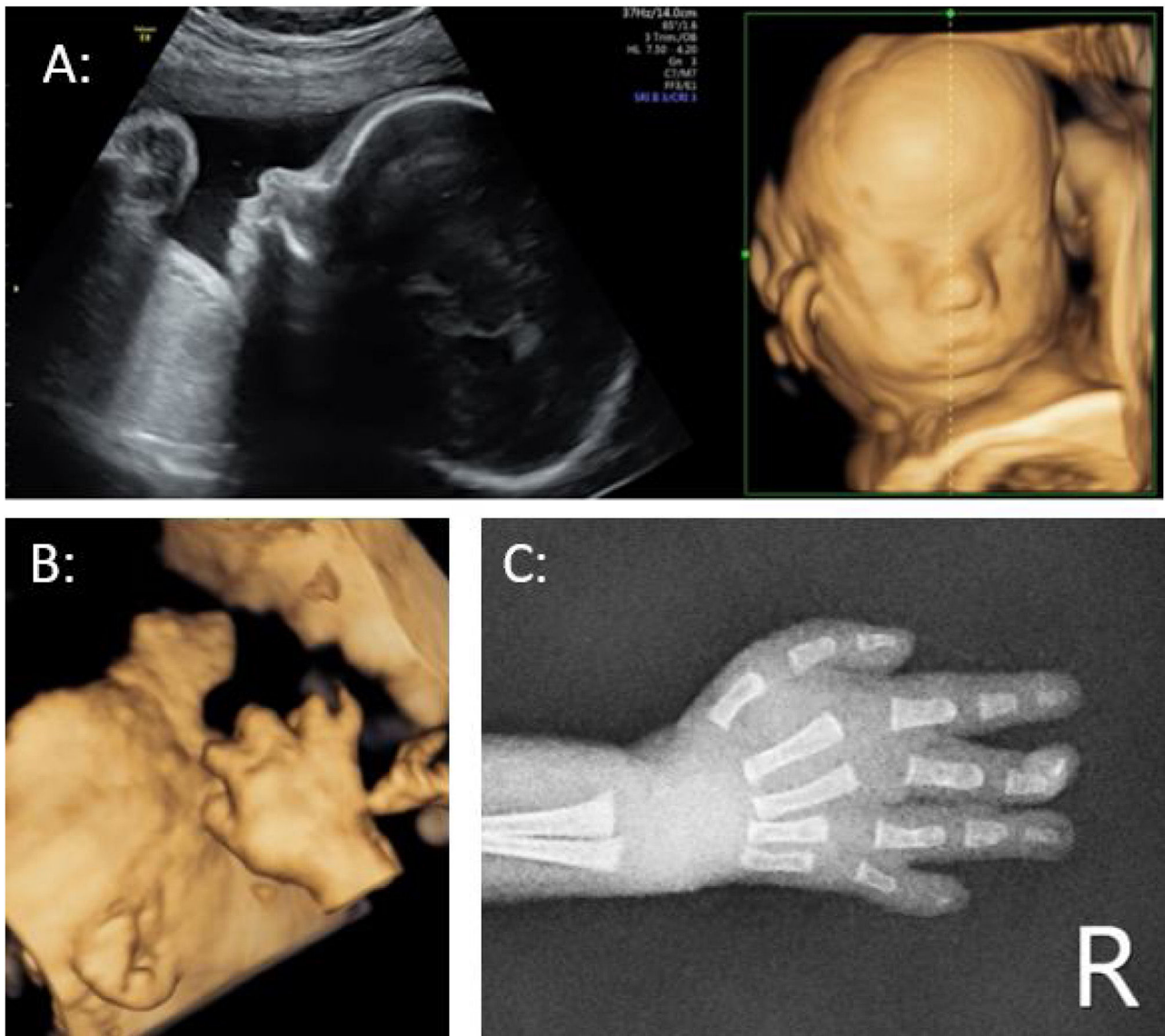


Figura 1 A) Ecografía 2D y reconstrucción tridimensional en modo superficie donde se aprecia facies pequeña con prominencia frontal. B) Reconstrucción tridimensional en modo superficie de la mano derecha donde se objetiva desviación radial del quinto dedo compatible con clinodactilia y posible sindactilia a nivel de la primera falange entre el cuarto y quinto dedo. C) Radiografía de la mano derecha del neonato en la que se evidencia ausencia de falange distal del quinto dedo con clinodactilia.

Línea temporal

A partir de las 33+4 semanas se empieza a constatar un polihidramnios leve con una columna máxima de líquido amniótico de 10 cm. Ante todos estos hallazgos dismórficos asociados al CIR severo y precoz se orienta el caso como probable síndrome genético, aun siendo normal el estudio genético prenatal. Así se explica a los padres recomendando valoración del recién nacido por un genetista clínico.

Dada la persistencia de CIR tipo I se finaliza la gestación con 37 semanas. Se realiza maduración cervical mecánica con doble balón transcervical, que se retira tras 12 horas y se inicia perfusión con oxitocina. Con 4 cm de dilatación el registro cardiotocográfico muestra una taquicardia fetal a 160 latidos por minuto con desaceleraciones tardías, por lo que se decide realizar un pH de calota fetal con resultado

7.16. Se indica cesárea urgente por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Nace un varón de 1.410 g (inferior a percentil 1), Apgar 6/8, pH arteria umbilical 7.07.

Evaluación diagnóstica

En la exploración física del recién nacido destaca una facies triangular, macrocefalia relativa, frente prominente, orejas rotadas posteriormente y en el límite bajo de implantación, micrognatia e hipertrofia gingival. En la mano derecha se evidencia una hipoplasia del quinto dedo que sugiere ausencia de falange distal con hipoplasia ungueal y clinodactilia de ese dedo, así como sindactilia de partes blandas a nivel de la primera falange entre el cuarto y el quinto dedo. Ante los hallazgos sugestivos de SSR se solicita estudio genético que

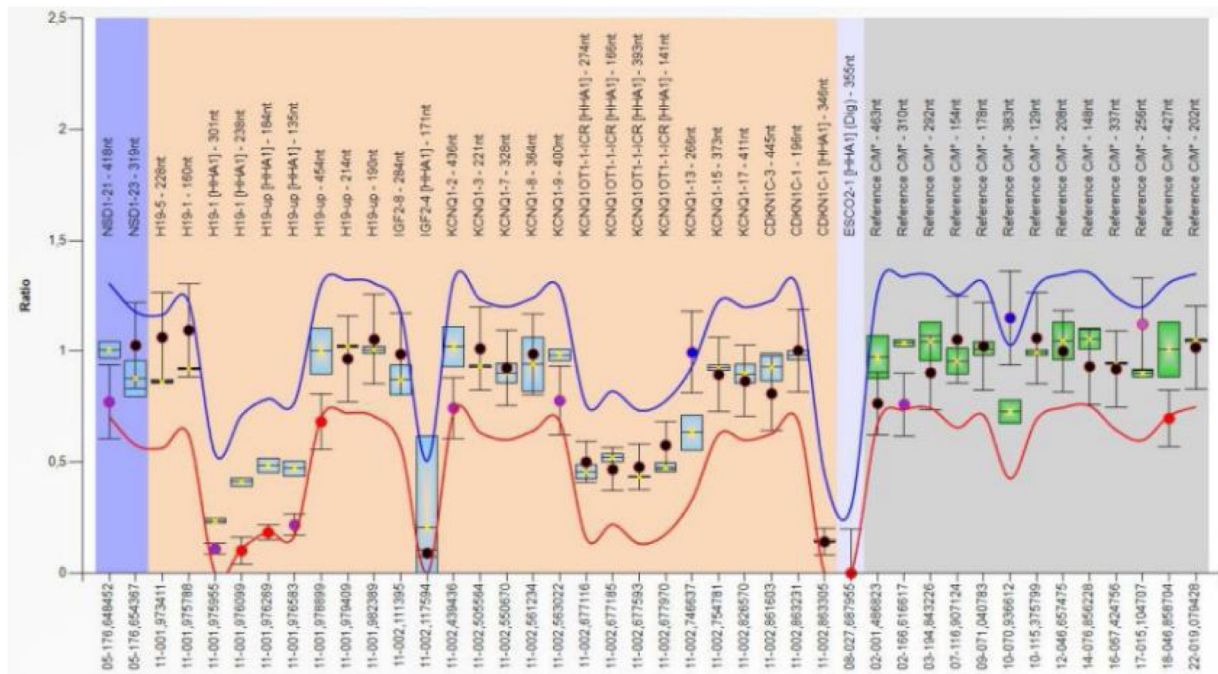


Figura 2 El estudio genético mediante MS-MLPA que confirma la sospecha de síndrome de Silver-Russell causado por hipometilación de ICR1 (H19/IGF2) en la región 11p15.5.

confirma hipometilación del ICR1 (H19/IGF2) en la región 11p15.5, con dosis normal (fig. 2).

Seguimiento y resultados

El recién nacido ingresó en Neonatología por distrés respiratorio y permaneció en esa unidad durante 25 días. A su ingreso se inició soporte ventilatorio con CPAP con progresiva mejoría de la dinámica respiratoria, retirándose a las 8 horas de vida. Cribado metabólico y auditivo normales. Se inició lactancia materna fortificada desde el primer día.

Con 4 meses de vida fue valorado por Rehabilitación por presentar un patrón anómalo con hipertensión generalizada y retraso motor. Se prescribió cinesiterapia y terapia ocupacional que desarrolla en la actualidad.

El peso y la talla del bebé siguen siendo bajos actualmente, con índices nutricionales disminuidos incluso para curvas de crecimiento del SSR, por lo que se ha iniciado suplementación con fórmula hipercalórica. Se iniciará hormona de crecimiento con 1-2 años de vida.

Discusión

Se presenta el caso clínico de un CIR severo y precoz en el que los hallazgos ecográficos dismórficos en el tercer trimestre orientan a síndrome genético.

Los fetos CIR presentan una limitación del potencial de crecimiento predeterminado genéticamente y sus causas son múltiples⁴. Ante el diagnóstico de un CIR severo y precoz debe descartarse una etiología infecciosa, anomalía estructural, causa genética, teratógenos e insuficiencia placentaria. Las infecciones más frecuentes son las del grupo TORCH, debiendo realizar serología materna y PCR en líquido

amniótico. Para el despistaje de la patología malformativa se realizará una ecografía anatómica detallada con neurosonografía y ecocardiografía. El consumo de tóxicos como el tabaco, alcohol y otras drogas o la exposición materna a teratógenos también pueden producir una restricción del crecimiento⁴. Los casos de CIR secundario a una insuficiencia placentaria normalmente cursan con oligohidramnios, alteración del Doppler de las arterias uterinas y a nivel de la circulación fetal. El estudio genético en los casos de CIR, además de descartar cromosomopatías mediante QF-PCR y cariotipo en líquido amniótico, debe incluir array-CGH para detectar ganancias o pérdidas de fragmentos de ADN (síndromes de microduplicación/microdelección) y MS-MLPA (Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) de las regiones 11p15.5, 14q32 y 7q32.

El SSR es un trastorno congénito que se debe tener en cuenta dentro de las causas genéticas de CIR⁵. Esta entidad se ha descrito al menos 400 veces en diferentes publicaciones, con fenotipos de expresividad variable⁵. Sin embargo, existe muy poca bibliografía sobre su detección prenatal. El hallazgo principal y común descrito en vida prenatal es una restricción temprana y asimétrica del crecimiento intrauterino, con afectación de la LF y la CA pero con biometrías cefálicas dentro de la normalidad. Esta característica estaba presente desde la semana 18 en el caso publicado por Falkert et al.⁵ y desde la semana 23 en el publicado por Wax et al.⁶. La sospecha clínica de síndrome genético se contempló en ambos casos^{5,6} pero no se llegó al diagnóstico hasta alcanzar la etapa posnatal. Las alteraciones craneofaciales y de la disposición de los dedos, a diferencia del caso presentado, no fueron detectadas prenatalmente.

Este síndrome suele presentar alteraciones craneofaciales como prominencia frontal, frente ancha, mentón pequeño y rostro de aspecto triangular. La nariz puede

ser puntiaguda con un puente nasal prominente. Se han descrito también orejas de implantación baja y rotadas posteriormente^{7,8}. Las características faciales de este síndrome se vuelven menos evidentes con la edad, lo que dificulta el diagnóstico en niños mayores y adultos⁹.

Se ha evidenciado que un tercio de estos pacientes presentan extremidades asimétricas tanto en longitud como en circunferencia. La clinodactilia del quinto dedo es una característica común pero no es específico del SSR. Otras anomalías de la mano descritas son la camptodactilia de todos los dedos, artrogriposis de la articulación interfalángica distal y la sindactilia del segundo o tercer dedo del pie⁸.

Es habitual que estos niños presenten problemas de alimentación tanto por falta de apetito como por problemas de motricidad bucal. La edad ósea será menor que la cronológica inicialmente; posteriormente se acelerará dando lugar a una talla final menor que la esperada inicialmente (149 cm en varones y 138 cm en mujeres)¹⁰. En ocasiones se asocia a alteraciones en el desarrollo motor, en la coordinación y en el habla¹¹.

Cuando se sospecha este síndrome se debe hacer un estudio molecular de metilación que incluye el análisis de los cromosomas 11 y 7. El cromosoma 11, banda p15 (11p15), está implicado al menos en cinco causas diferentes de SSR, representando el 45-60% de todos los casos de SSR: pérdida de metilación de la ICR1 paterna (40-55% de los casos), delección o duplicación afectando a ICR1 o ICR2, mutación del gen CDKN1C y mutación del gen IGF2 (insulin-like growth factor 2). La disomía uniparental materna del cromosoma 7 (matUPD7) está implicada, aproximadamente, en el 10% de los casos^{7,12}.

En el caso presentado existe una buena correlación entre los hallazgos ecográficos prenatales y el fenotipo del recién nacido. A pesar de realizar un estudio genético prenatal incluyendo array-CGH y cariotipo, no se consiguió detectar este síndrome en vida fetal dado que no se realizó la prueba genética que permite su diagnóstico, el MS-MLPA. Es importante destacar que el estudio genético se realizó en otro centro y la paciente fue remitida a las 31 + 3 semanas. Aun así, los hallazgos ecográficos dismórficos en el contexto de un CIR precoz y severo orientaban a una alta sospecha de síndrome genético y, por tanto, se pudo informar a los padres de esta incertidumbre diagnóstica y de la necesidad de pruebas complementarias neonatales para poder llegar al diagnóstico definitivo. En nuestro centro, el estudio de metilación mediante MS-MLPA de las regiones 11p15.5, 14q32 y 7q32 está incluido en el protocolo diagnóstico de CIR severo y precoz.

En conclusión, el SSR conlleva una amplia variedad de problemas médicos. Un diagnóstico precoz es importante porque nos permitirá realizar una estimulación temprana del niño, un seguimiento multidisciplinar y un asesoramiento genético familiar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Se solicitó consentimiento a la gestante para publicar el caso clínico y la iconografía prenatal.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics*. 1953;12:368–75.
2. Russell A. A syndrome of intrauterine dwarfism recognisable at birth with craniofacial dysostosis, disproportionately short arms and other abnormalities. *Proc Royal Soc Med*. 1954;47:1040–4.
3. Cammarata-Scalisi F, Callea M, Stock F, Zambito V, Sparago A, Riccio A. Síndrome de Silver-Russell Aspectos clínicos y etiopatológicos de una entidad ejemplo de impronta genómica. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118:258–64.
4. Rizzo G, Arduini D. Intrauterine growth restriction: diagnosis and management. A review. *Minerva Ginecol*. 2009;61:411–20.
5. Falkert A, Dittmann K, Seelbach-Göbel B. Silver-Russell syndrome as a cause for early intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn*. 2005;25:497–501.
6. Wax JR, Burroughs R, Wright MS. Prenatal sonographic features of Russell-Silver syndrome. *J Ultrasound Med*. 1996;15:253–5.
7. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliet J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:105–24.
8. Spiteri BS, Stafrace Y, Calleja-Agius J. Silver-Russell Syndrome: A Review. *Neonatal Netw*. 2017;36:206–12.
9. Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastaraud S, Lieber E, Netchine I, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypic-genotypic correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 2015;52:446–53.
10. 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;154:958–68.
11. Ribeiro EHP, Haduo MDH, Ribeiro CDC, Lamônica DAC. Silver-Russell syndrome: clinical, neurodevelopmental and communication characteristics: clinical case studies. *Codas*. 2021;34:e20200273.
12. Giabicani E, Netchine I, Brioude F. New clinical and molecular insights into Silver-Russell syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28:529–35.