

Síndrome de Silver-Russell. Aspectos clínicos y etiopatológicos de una entidad ejemplo de impronta genómica

Silver-Russell syndrome. Clinical and etiopathological aspects of a model genomic imprinting entity

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^a, Dr. Michele Callea^b, Dra. Frances Stock^c, Dra. Valentina Zambito^d, Dra. Angela Sparago^e y Prof. Andrea Riccio^{e,f}

- a. Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- b. Unidad de Odontología, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Roma, Italia.
- c. Unidad de Oncología Pediátrica, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- d. Odontología, Verona, Italia.
- e. Departamento de Ciencias y Tecnologías Ambientales, Biológicas y Farmacéuticas, Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Caserta, Italia.
- f. Istituto di Genetica e Biofisica Acriano Buzzati Traverso, Consiglio Nazionali delle Ricerche (CNR), Nápoles, Italia.

RESUMEN

El síndrome de Silver-Russell se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino asimétrico, con circunferencia craneal normal, barbilla pequeña y puntiaguda, que proporciona un aspecto de rostro triangular. Puede, además, presentar asimetría corporal, entre otros. Tiene una incidencia mundial estimada de 1 en 30 000-100 000 nacimientos, aunque este número es, probablemente, subestimado. En alrededor del 60 % de los casos, se puede identificar una causa molecular y la principal es la hipometilación del alelo paterno en la región de control de impresión 1 localizado en 11p15.5-p15.4. Realizar el diagnóstico de esta entidad, excluir los diagnósticos diferenciales y conocer las correlaciones (epi)genotipo-fenotipo son necesarios para realizar el adecuado seguimiento, brindar las opciones terapéuticas disponibles y el oportuno asesoramiento genético familiar. El objetivo del presente artículo es mostrar el estado actual del síndrome de Silver-Russell, un ejemplo de trastorno de impronta genómica.

Palabras clave: *impronta genómica, síndrome de Silver-Russell, enfermedad, correlación genotipo-fenotipo.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e258>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e258>

Cómo citar: Cammarata-Scalisi F, Callea M, Stock F, Zambito V, et al. Síndrome de Silver-Russell. Aspectos clínicos y etiopatológicos de una entidad ejemplo de impronta genómica. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e258-e264.

las proteínas de transcripción puedan acceder y, por ende, cumplir su función.¹ Es, por lo tanto, un proceso de modificaciones epigenéticas en el ADN adquiridas durante la gametogénesis,¹⁻³ que afectan las señales de expresión,⁴ lo que permite que un gen sea expresado en forma monoalélica, con un origen parental específico.^{3,4}

Los trastornos de impronta genómica son un grupo de entidades congénitas asociadas, en las que se describen cuatro tipos diferentes de cambios moleculares:⁴

1. Disomía uniparental (DUP) con alteración en la dosificación de la expresión de genes impresos.^{2,4}
2. Variaciones en el número de copias.⁴
3. Mutaciones epigenéticas, metilación aberrante del ADN en regiones de control de impresión (RCI) que regulan la expresión alélica específica de los genes impresos.^{2,4,5}
4. Menos frecuente, las mutaciones puntuales.⁴

Las RCI son secuencias genómicas de 2-4 kb caracterizadas por marcadores epigenéticos permisivos y represivos en el alelo parental opuesto. Un gran grupo de genes impresos localizados en 11p15.5-p15.4 presenta dos RCI independientes,³ que luego se detallarán.

Entre estos tipos de trastornos se encuentra el síndrome de Silver-Russell (SSR, OMIM 180860), los cuales se caracterizan clínicamente por presentar alteraciones en el crecimiento, asimetría corporal,

INTRODUCCIÓN

La impronta genómica es un tipo de regulación en la transcripción casi exclusivo de los mamíferos placentarios.^{1,2} Esto puede ocurrir a través de la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), donde se agrega al nucleótido citosina un grupo metilo para reducir la expresión génica, ya que impide que

Correspondencia:
Prof. Francisco Cammarata-Scalisi:
francocammarata19@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-4-2019
Aceptado: 21-10-2019

trastornos metabólicos, endocrinológicos y neurológicos,^{2,3} entre otros. Algunas de estas entidades se mencionan en la *Tabla 1*.^{1,2}

El objeto del presente artículo es mostrar el estado actual del SSR, poder realizar el diagnóstico a través de una aproximación clínica y descartar los diagnósticos diferenciales. Ante las variadas causas etiopatológicas, es necesario orientar los protocolos de vigilancia médica precoz con la finalidad de minimizar las posibles complicaciones, realizar el adecuado seguimiento interdisciplinario e incluir un oportuno asesoramiento genético familiar.

SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL

Es un ejemplo de trastorno de impronta congénita. Se encuentra, típicamente, asociado con retraso del crecimiento intrauterino y posnatal.^{2,4,6-9} Silver et al., en 1953, describieron por primera vez el fenotipo de dos niños con bajo peso al nacer que presentaban marcada hemihipertrofia congénita, falla en el crecimiento y elevación en los valores de gonadotropinas.^{1,2,8,10} Un año más tarde, Russell describió a cinco pacientes nacidos con retraso grave del crecimiento intrauterino,^{1,2,10} con una muy pequeña placenta infartada (4 de 5 casos) y hallazgos craneofaciales específicos, como cara triangular con una frente alta y ancha que se estrechaba hacia el mentón, con una boca ancha con labios delgados.^{1,8,10} Algunos mostraron hemihipertrofia y resistencia a la insulina.¹⁰

Estas eran, en realidad, diferentes características del mismo síndrome,¹ y fue en 1961 cuando Black et al., reunieron estos fenotipos y lo denominaron SSR.¹⁰ A nivel mundial, presenta una incidencia estimada de 1 en 30 000-100 000 nacimientos.^{1,8-10} Este número es, probablemente, subestimado debido a la falta de conocimiento sobre esta entidad, variedad de presentaciones

clínicas, gravedad del trastorno y alteraciones genéticas,^{1,8,9} por lo que su incidencia exacta sigue siendo desconocida.⁸

CLÍNICA

Su presentación abarca un amplio espectro de signos que son fáciles de reconocer en los casos típicos, pero pueden ser difíciles de diagnosticar en los individuos menos afectados.^{7,11} El retraso del crecimiento intrauterino asimétrico es una de las principales características clínicas, a pesar de que la mayoría de los embarazos llegan a término, sin antecedentes de complicaciones obstétricas. Este se prolonga en el período posnatal^{1,10-13} y no ocurre por deficiencia de la hormona de crecimiento, aunque su pulsatilidad anormal es común en esta entidad.

Además, los pacientes presentan circunferencia craneal normal para la edad, que da una apariencia grande, retraso en el cierre de la fontanela anterior, región frontal protuberante y ancha que luego se estrecha en una barbilla pequeña y puntiaguda, que da el ya comentado rostro triangular descrito por Russell (*Figura 1*).^{1,11,12} El puente nasal puede ser convexo y prominente y el *filtrum* es bien demarcado. La boca es ancha, los labios son delgados,

FIGURA 1. Región frontal ancha, que luego se estrecha en la barbilla y produce el descrito rostro triangular en un paciente con SSR portador de hipometilación del alelo paterno en la región de control de impresión 1 localizado en 11p15.5-p15.4



Tabla 1. Trastornos de impronta^{1,2}

Trastornos de impronta	OMIM
Síndrome de Silver-Russell	180860
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	130650
Síndrome de Angelman	105830
Síndrome de Prader-Willi	176270
Diabetes mellitus neonatal transitoria 1	601410
Pseudohipoparatiroidismo de tipo 1 b	603233
Síndrome de Temple	616222
Síndrome de Kagami-Ogata	608149
DUP materna del cromosoma 20	-
Síndrome de pubertad precoz	-

DUP: disomía uniparental.

especialmente el superior, con micrognatia, que puede llevar al apiñamiento dental, sobre todo, en la parte inferior y el pabellón auricular con rotación posterior.¹ Estos hallazgos faciales tienden a atenuarse con la edad, lo que puede dificultar luego su diagnóstico.^{1,7}

La asimetría corporal se observa en alrededor de un tercio de los casos e igualmente en los primeros años de vida.^{1,10-13} Otros hallazgos se resumen en la *Tabla 2*.^{1,8,10,12} Las dificultades en la alimentación se consideran características importantes, con falta de interés en la lactancia desde el nacimiento, y persiste un apetito pobre, alimentación lenta y disfunción motora oral.^{1,11} Entre las complicaciones, pueden evidenciarse reflujo gastroesofágico y esofagitis.² Además, el retraso cognitivo suele ser leve e incluye dificultades en el lenguaje y el aprendizaje.¹¹

ETIOPATOLOGÍA

Aproximadamente, en el 60 % de los casos del SSR, se puede identificar una causa molecular subyacente.^{1,8} Los principales mecanismos etiopatogénicos son la hipometilación del alelo paterno en la RCI 1 en el 50 %, DUP materna del cromosoma 7 en el 10 % y alteraciones cromosómicas submicroscópicas en el 1 %. El 39 % de los casos se considera idiopático.^{1-4,6-9,12,14-17} Por esto, un porcentaje importante de pacientes con fenotipo probable permanece sin confirmación molecular, debido a la heterogeneidad genética, lo que indica que aún no se han descrito todas las causas genéticas.^{4,7-9}

Se han informado casos con hallazgos clínicos del SSR de forma familiar con microdelección en 12q14, en los que se encuentra el gen *HMGA2*, el cual puede causar deficiencia en el crecimiento.^{13,18} Por esto, la haploinsuficiencia de este gen debe ser investigada en los pacientes sin las principales causas etiopatogénicas.¹³ Además, se deben realizar estudios en 14q32 asociados con el síndrome de Temple, diagnóstico diferencial del SSR, por lo que las pruebas de citogenética molecular se han sugerido como un paso posterior.⁴

Es importante tener en cuenta que las pruebas de rutina se realizan en linfocitos y casi todos los pacientes con hipometilación de la RCI 1 presentan mosaicismo. Esto significa que un subgrupo puede no presentar diagnóstico molecular. Si hay una fuerte sospecha clínica del SSR, un segundo sistema celular, como el epitelio bucal, debe ser analizado. Sin embargo, ante la etiología heterogénea de esta entidad, la ausencia

de la prueba molecular positiva no debe anular el diagnóstico clínico. Este mosaicismo observado es clínicamente reflejado por la presencia de asimetría encontrada en estos casos,¹ así como en la presentación fenotípica variable.¹¹ Además, el origen de las epimutaciones posfertilización pueden explicar la alta tasa de discordancia entre gemelos con el SSR.¹

La mayoría de los casos ocurren esporádicamente,^{1,10,12} sin la presencia de antecedentes familiares. Sin embargo, se

Tabla 2. Características clínicas encontradas en el síndrome de Silver-Russell y su frecuencia^{1,8,10,12}

Hallazgos clínicos	Frecuencia en %
Retraso del crecimiento intrauterino asimétrico	100
Masa muscular reducida	56
Sudoración excesiva	54
Macrocefalia relativa	-
Retraso en el cierre de la fontanela anterior	43
Prominencia frontal	-
Frente ancha	-
Facies triangular	94
Puente nasal prominente	-
Puente nasal convexo	-
Filtrum bien demarcado	-
Labios delgados (superior)	-
Comisura labial hacia abajo	48
Boca ancha	-
Micrognatia	62
Apiñamiento dental	37
Pabellón auricular con baja implantación o rotación posterior	49
Asimetría corporal	-
Hoyuelo en el hombro	66
Cifosis y/o escoliosis	9-36
Útero aplásico	-
Vagina hipoplásica	-
Hipospadias	*
Criptorquidia	*
Genitales ambiguos	-
Pubertad precoz	-
Camptodactilia	-
Clinodactilia del quinto dedo	75
Artrogriposis de la articulación interfalángica distal	-
Sindactilia del segundo y tercer dedo del pie	30
Talón prominente	44
Dificultades en la alimentación (amamantamiento)	-
Reflujo gastroesofágico	55
Leve retraso cognitivo	-
Retraso motor	37
Dificultad en el lenguaje	40
Voz aguda	45
Dificultad en el aprendizaje	-
Alteraciones metabólicas (hipoglucemia)	22-27

* Alteraciones genitales masculinas en el 40 %.

- La frecuencia no está en la literatura descripta.

han reportado casos con patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X y vinculados con técnicas de reproducción asistida,^{1,12} como se discutirá posteriormente.

Por esto, investigaciones futuras en pacientes con anomalías genéticas no confirmadas actualmente pueden permitir una mayor estratificación del SSR y adelantar los esfuerzos actuales en asociación con pruebas prenatales.⁹ Además, en la identificación de la causa molecular, se han planteado preguntas sobre el manejo de los pacientes según los subtipos moleculares.⁸

CONSENSOS DIAGNÓSTICOS

Debido a su heterogeneidad clínica,^{1,6} los sistemas de puntuación clínica para el SSR son un requisito previo para el protocolo diagnóstico, el cual es relativamente complejo.^{1,2,6} A pesar de la existencia de numerosos ensayos clínicos, la identificación de los pacientes apropiados para realizar las pruebas moleculares sigue siendo un reto, debido a que muchas de las características clínicas son inespecíficas o leves.⁷

El método más reciente, sencillo y ampliamente aceptado ante la sospecha para el diagnóstico es el sistema de puntuación clínica de Netchine-Harbison, sobre la base de un estudio prospectivo. Se considera el diagnóstico clínico probable si un paciente presenta, al menos, cuatro de los seis criterios descritos (Tabla 3).^{1,2,8-10} Este ha demostrado ser altamente sensible para la identificación de individuos con

probabilidades de dar positivo para una de las causas moleculares conocidas.⁷

Un cribado de 69 pacientes con el sistema de Netchine-Harbison identificó el 98 % de los casos de SSR. En los casos probables de SSR que no presentaron hipometilación de la RCI 1 o DUP materna del cromosoma 7, se encontró DUP materna del cromosoma 20 en un paciente, que se caracterizó por presentar restricción del crecimiento pre- y posnatal, además de dificultades en la alimentación. Otro paciente tuvo hipometilación intergénica en *DLK1/MEG3 DMR (IG-DMR)*, que era una característica del síndrome de Temple.^{2,7}

Por lo tanto, el diagnóstico clínico no es del todo exacto. Depende de la experiencia del clínico y del reconocimiento del amplio espectro de características que puede presentar el SSR.¹ Una revisión realizada por Fokstuen y Kotzot señaló que ninguno de los sistemas incluían el retraso en la edad ósea, aunque se observó en la mayoría de los pacientes con DUP materna del cromosoma 7.^{2,19}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños con déficit pondoestatural de aparición prenatal, deben diferenciarse diversos reordenamientos cromosómicos y diagnósticos sindrómicos (Tabla 4).^{4,8} Algunas de las características típicas más comunes del SSR se superponen con otras entidades con retraso del crecimiento intrauterino, como en el síndrome 3M (OMIM 273750, 612921, 614205).⁷ La talla baja desproporcionada sugiere

Tabla 3. Sistema de puntuación clínica de Netchine-Harbison^{1,2,8-10}

Criterio clínico	Definición
Pequeño para la edad gestacional según peso y talla al nacer	≤ -2 puntaje z para la edad gestacional
Falla en el crecimiento posnatal	Talla a los 24 ± 1 mes ≤ -2 puntaje z o talla ≤ -2 puntaje z por debajo de la media de la talla promedio de los padres.
Macrocefalia relativa al nacer	Perímetro cefálico al nacer $\geq 1,5$ puntaje z por encima del peso y talla al nacer.
Prominencia frontal	La región frontal se proyecta más allá del plano facial en una vista lateral en un niño pequeño (1-3 años).
Asimetría corporal	DLP de $\geq 0,5$ cm o asimetría del brazo o DLP $< 0,5$ cm con, al menos, otras dos partes del cuerpo asimétricas (una no cara).
Dificultad en la alimentación y/o IMC bajo	IMC ≤ -2 puntaje z a los 24 meses o uso actual de una sonda de alimentación o ciproheptadina para la estimulación del apetito.

DLP: discrepancia en la longitud de la pierna; IMC: índice de masa corporal.

Se considera el diagnóstico clínico probable si un paciente presenta, al menos, cuatro de seis criterios. Se ha recomendado que la presencia de la región frontal prominente y la macrocefalia relativa deben estar incluidos en el diagnóstico si las pruebas moleculares son normales y se han descartado diagnósticos diferenciales.

la presencia de displasias esqueléticas. La erupción cutánea fotosensible o recurrente, las infecciones broncopulmonares deben impulsar la investigación de trastornos de ruptura de cromosomas. Como el SSR es, generalmente, esporádico, un historial familiar de falla de crecimiento y/o consanguinidad podría indicar una alternativa subyacente de diagnóstico,⁸ lo que sugeriría, sobre todo, un patrón de herencia autosómico recesivo.

Un diagnóstico correcto puede ser extremadamente importante en las implicaciones referentes al tratamiento con hormona de crecimiento, que varía según el diagnóstico. Por ejemplo, este es contraindicado en los pacientes con trastornos de rotura cromosómica, como el síndrome de Bloom (OMIM 210900), debido al riesgo asociado de malignidad. Por su parte, en el síndrome de talla baja, hiperextensibilidad, hernia, depresión ocular, anomalía de Rieger y retraso de la erupción dentaria (*short stature, hyperextensibility of joints, ocular depression, Reiger ocular and dental-anomaly and teething delay*; *SHORT*, por sus siglas en inglés; OMIM 269880), precipita la resistencia a la insulina y, posteriormente, la diabetes *mellitus* de tipo 2.⁸

TRATAMIENTO

Es sintomático y los principales objetivos terapéuticos en los primeros dos años son el apoyo nutricional, la prevención de la hipoglucemia y la recuperación del déficit de talla con el inicio de la terapia con hormona de crecimiento recombinante sugerido a los 2-4 años de edad.⁸ El manejo inicial de la hipoglucemia es la alimentación y el

monitoreo.^{1,9} La administración intravenosa de glucosa o dextrosa al 40 % puede emplearse con el objeto de evitar lesiones cerebrales y trastornos del desarrollo neurológico.¹ La hipoglucemia recurrente se puede determinar a través de un control estricto en orina de los niveles de cetonas. Esta se puede prevenir por las noches en los niños menores de 10 meses usando polímeros de glucosa de alto peso molecular^{1,8,9} o almidón de maíz sin cocer (para los niños mayores) en la última comida de la noche. La higiene dental es importante, ya que los carbohidratos complejos pueden promover las caries.⁸

Tiene un pronóstico favorable. La estatura media alcanzada es de 153,5 cm en el sexo masculino y de 147 cm en el sexo femenino. Sin embargo, esto puede ser mejorado con terapia de hormona de crecimiento recombinante durante un largo período.^{1,9} Se apoya en la teoría de que el apetito y la ingesta de alimentos podrían estar relacionados con el crecimiento.^{1,8} Se observó mayor ganancia en estatura en los pacientes que presentaron talla más corta al inicio del tratamiento.¹ El método de administración es subcutáneo y la dosis ha sido aumentada de dos a tres veces por semana a una dosis diaria, ya que ha demostrado que produce mejor respuesta en la talla final,^{1,9} independientemente de la etiología e incluso en los casos en que no hubo deficiencia de la hormona.

Puede haber retraso motor, principalmente, causado por la macrocefalia relativa y la disminución en la masa muscular. La edad promedio para caminar es de 20 meses en alrededor del 50 % de los casos. Puede estar

TABLA 4. Diagnósticos diferenciales en el síndrome de Silver-Russell^{4,8}

Normocefalia relativa o macrocefalia	Microcefalia relativa
Síndrome 3M	Síndrome de Bloom
Síndrome de Mulibrey	Síndrome de <i>Nijmegen breakage</i>
Síndrome <i>SHORT</i>	<i>MOPD II</i>
Síndrome de Floating-Harbour	Síndrome Meier-Gorlin
Síndrome <i>IMAGE</i>	Mutación o delección <i>IGF1R</i>
Osteogénesis imperfecta	Mutación <i>IGF1</i>
Neurofibromatosis de tipo 1	Síndrome de KBG
Síndrome de Temple	-

3M: Debe su nombre a las iniciales de los tres investigadores que lo identificaron por primera vez (Miller, McKusick y Malvaux). *SHORT*: Acrónimo de talla baja, hiperextensibilidad, hernia, depresión ocular, anomalía de Rieger y retraso de la erupción dentaria. *IMAGE*: Acrónimo de retraso del crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia adrenal congénita y anomalías genitourinarias en el sexo masculino.

MOPD II: Por sus siglas en inglés, enanismo primordial osteodisplásico microcefálico de tipo 2.

IGF1R: Por sus siglas en inglés, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1.

IGF1: Por sus siglas en inglés, gen que codifica el factor de crecimiento similar a la insulina 1.

KBG: Debe su nombre a los primeros tres pacientes descritos con esta enfermedad.

asociado a retraso cognitivo y alteración en el aprendizaje, por lo que algunos niños necesitan de terapia del lenguaje. Además, se han documentado infecciones óticas recurrentes, por lo que la realización de pruebas de audición debe ser considerada para identificar un potencial compromiso auditivo.¹

Ante esto y el resto de las alteraciones que pueden presentarse, debe operar un equipo interdisciplinario que oriente, pueda educar y apoyar a los padres y a otros integrantes de la familia.¹ El seguimiento debe ser temprano y específico, y las intervenciones son necesarias para el manejo óptimo. Este equipo debe estar compuesto por subespecialidades pediátricas, como neuropediatría, psicología, terapeutas de lenguaje, logopedas, odontología, otorrinolaringología, endocrinología, gastroenterología, cirugía pediátrica, nutrición, ortopedia y genética médica.^{2,8}

CORRELACIÓN (EPID)GENOTIPO-FENOTIPO

Se han realizado consensos a través de la colaboración de expertos con respecto a las implicaciones clínicas, que pueden servir como un marco para establecer futuras pautas diagnósticas. Las recomendaciones están dirigidas a permitir que los clínicos puedan proporcionar una atención óptima basada en la etiología del SSR.⁹

La pérdida de metilación en 11p15.5 se ha asociado con peso y talla más bajos al nacer,⁸ con recuperación del crecimiento posnatal,¹ asimetría corporal,^{1,8} macrocefalia relativa, alteraciones dentales, paladar ojival, comisuras labiales hacia abajo, braquidactilia, clinodactilia del quinto dedo, sindactilia,¹ además del inicio temprano de la pubertad y la fusión de la placa epifisaria.⁹ También se ha demostrado la presencia más frecuente de malformaciones congénitas, que incluyen cardiopatías, alteraciones renales¹⁰ y genitales, como criptorquidia,^{1,10} hipospadias y síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser.¹⁰

Además, los pacientes con DUP materna del cromosoma 7 presentan trastorno generalizado del desarrollo,¹⁰ trastornos neurocognitivos,⁸ retraso en el lenguaje, voz aguda, dificultades en la alimentación, sudoración excesiva, pabellones auriculares de implantación baja y deficiencia en el crecimiento posnatal.¹

ASESORAMIENTO GENÉTICO

Depende de la causa molecular subyacente. La pérdida de metilación en 11p15 no presenta, por lo general, riesgo de recurrencia, así como

en la descendencia de individuos con SSR. En la literatura, se documentan solo tres hermandades con esta causa etiológica, cuyo mecanismo subyacente es desconocido. Igualmente, no suele ocurrir la recurrencia en la DUP materna del cromosoma 7. Se han notificado casos familiares infrecuentes del SSR con mecanismos subyacentes, que incluyen duplicación de 11p15 heredada por la madre, mutaciones de ganancia de función en el gen *CDKN1C* heredadas por la madre y mutaciones de pérdida de función del gen *IGF2* heredadas por el padre, y, en estos casos, el riesgo de recurrencia podría ser del 50%.⁸⁻¹⁰

RELACIÓN CON TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El empleo de este tipo de tecnología puede tener un impacto en el aumento observado del SSR.¹ La mayoría de los estudios publicados han sugerido que los productos concebidos por estas técnicas presentan mayor riesgo en los trastornos de impronta.^{1,5} No obstante, otros informes no encontraron tal relación, por lo que aún no está claro.⁵

Muchos estudios han sugerido que los procedimientos como la estimulación ovárica, los medios de cultivo utilizados en gametos y embriones, manipulaciones en la fertilización *in vitro*, inyección intracitoplásmica de espermatozoides,^{1,5} congelación y descongelación de embriones pueden impedir el establecimiento adecuado y el mantenimiento de la impronta genómica.⁵ Por ejemplo, el empleo de una mezcla de factores de crecimiento usados en medios de cultivo, posiblemente, podría tener un efecto en la metilación no solo en los dominios responsables de los trastornos de impresión, sino también en múltiples *loci* impresos adicionales, en un período crítico cuando las huellas genómicas son vulnerables. Sin embargo, estos procedimientos no son los únicos que causan este tipo de defecto.¹

En 2005, los primeros dos casos del SSR fueron documentados después de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides. En 2006, se reportó otro caso asociado con hipometilación del promotor *H19* y, un año después, un cuarto caso fue descrito en una niña gemela concebida por fertilización *in vitro*. No obstante, la asociación entre una inyección intracitoplásmica de espermatozoides y una mayor incidencia del SSR es poco concluyente.¹

Ante todos estos datos, el pediatra debe tener en cuenta las diferentes características clínicas que

puede exhibir el SSR, considerando el sistema de puntuación clínica de Netchine-Harbison, además de indagar los antecedentes, si se presentan casos similares en la familia, información prenatal, como la presencia de retardo de crecimiento intrauterino hasta si se empleó un método de reproducción asistida. Realizada la impresión diagnóstica, se debe establecer la causa etiológica que confirme el diagnóstico y, con ello, brindar las opciones terapéuticas disponibles y el asesoramiento genético familiar. ■

REFERENCIAS

- Spiteri BS, Stafrace Y, Calleja-Agius J. Silver-Russell Syndrome: A Review. *Neonatal Netw.* 2017; 36(4):206-12.
- Ishida M. New developments in Silver-Russell syndrome and implications for clinical practice. *Epigenomics.* 2016; 8(4):563-80.
- Boonen SE, Freschi A, Christensen R, Valente FM, et al. Two maternal duplications involving the *CDKN1C* gene are associated with contrasting growth phenotypes. *Clin Epigenetics.* 2016; 8:69.
- Neuheuser L, Meyer R, Begemann M, Elbracht M, et al. Next generation sequencing and imprinting disorders: Current applications and future perspectives: Lessons from Silver-Russell syndrome. *Mol Cell Probes.* 2019; 44:1-7.
- Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics.* 2019; 11(1):21.
- Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastaraud S, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2015; 52(7):446-53.
- Mackay DJG, Blied J, Lombardi MP, Russo S, et al. Discrepant molecular and clinical diagnoses in Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes. *Genet Res (Camb).* 2019; 101:e3.
- Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(2):105-24.
- Pianka MA, McIntosh AT, Patel SD, Bakhshi PR, et al. Close yet so far away: a look into the management strategies of genetic imprinting disorders. *Am J Stem Cells.* 2018; 7(4):72-81.
- Giabicani E, Netchine I, Brioude F. New clinical and molecular insights into Silver-Russell syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28(4):529-35.
- Eggermann K, Blied J, Brioude F, Algar E, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(10):1377-87.
- Cocchi G, Marsico C, Cosentino A, Spadoni C, et al. Silver-Russell syndrome due to paternal *H19/IGF2* hypomethylation in a twin girl born after in vitro fertilization. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A(10):2652-5.
- De Crescenzo A, Citro V, Freschi A, Sparago A, et al. A splicing mutation of the *HMGA2* gene is associated with Silver-Russell syndrome phenotype. *J Hum Genet.* 2015; 60(6):287-93.
- Sparago A, Cerrato F, Riccio A. Is ZFP57 binding to *H19/IGF2:IG-DMR* affected in Silver-Russell syndrome? *Clin Epigenetics.* 2018; 10:23.
- Cardarelli L, Sparago A, De Crescenzo A, Nalesso E, et al. Silver-Russell syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome phenotypes associated with 11p duplication in a single family. *Pediatr Dev Pathol.* 2010; 13(4):326-30.
- Abi Habib W, Brioude F, Azzi S, Salem J, et al. 11p15 ICR1 partial deletions associated with *IGF2/H19* DMR hypomethylation and Silver-Russell syndrome. *Hum Mutat.* 2017; 38(1):105-11.
- De Crescenzo A, Sparago A, Cerrato F, Palumbo O, et al. Paternal deletion of the 11p15.5 centromeric-imprinting control region is associated with alteration of imprinted gene expression and recurrent severe intrauterine growth restriction. *J Med Genet.* 2013; 50(2):99-103.
- Leszinski GS, Warncke K, Hoefele J, Wagner M. A case report and review of the literature indicate that *HMGA2* should be added as a disease gene for Silver-Russell syndrome. *Gene.* 2018; 663:110-4.
- Fokstuen S, Kotzot D. Chromosomal rearrangements in patients with clinical features of Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A(6):1595-605.