

COMUNICACIÓN DE CASOS | 21
Síndrome de Silver Russell

CINTIA VALLARINO

ANABEL PANIZZARDI

MARGARITA LARRALDE

Residente de Dermatología, Servicio de Dermatología del Hospital Alemán

Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Alemán

y de la sección Dermatología Pediátrica del Servicio de Dermatología del Hospital Ramos Mejía

BUENOS AIRES, ARGENTINA

Resumen

EL SÍNDROME DE SILVER RUSSELL ES UNA ENFERMEDAD GENÉTICA CLASIFICADA COMO UN DESORDEN DEL IMPRINTING CON ALTERACIONES GENÉTICAS Y EPIGENÉTICAS. SE CARACTERIZA POR PRESENTAR ASIMETRÍA FACIAL O DE LOS MIEMBROS, CARA TRIANGULAR, CLINODACTILIA Y RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y POSNATAL. ESTOS PACIENTES TIENEN, ADEMÁS, UN MAYOR RIESGO DE DESARROLLAR UN RETRASO MADURATIVO DE LEVE A MODERADO. LOS HALLAZGOS DERMATOLÓGICOS ASOCIADOS QUE SE HAN DESCRITO HASTA LA ACTUALIDAD SON ALTERACIONES DE LA PIGMENTACIÓN (COMO MÁCULAS CAFÉ CON LECHE E HIPERPIGMENTACIÓN DIFUSA CON ÁREAS HIPOPIGMENTADAS ESCASAS Y PEQUEÑAS) E HIPERHIDROSIS. SE PRESENTA UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE SILVER RUSSELL EVALUADA EN NUESTRO SERVICIO DE DERMATOLOGÍA.

PALABRAS CLAVE: MÁCULAS CAFÉ CON LECHE; SÍNDROME DE SILVER RUSSELL

Abstract

SILVER RUSSELL SYNDROME IS A GENETIC DISEASE CLASSIFIED AS AN IMPRINTING DISORDER WITH GENETIC AND EPIGENETIC DISTURBANCES. IT IS CHARACTERIZED BY ASYMMETRIC FACE OR LIMB-LENGTH ASYMMETRY, TRIANGULAR-SHAPED FACE, CLINODACTYLY AND INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION TOGETHER WITH POSTNATAL GROWTH DEFICIENCY. THESE PATIENTS ARE AT SIGNIFICANT RISK FOR MILD TO MODERATE DEVELOPMENTAL DELAY (BOTH MOTOR AND COGNITIVE) AND LEARNING DISABILITIES. THE ASSOCIATED SKIN MANIFESTATIONS REPORTED ARE PIGMENTATION DISORDERS (THAT INCLUDE CAFÉ AU LAIT MACULES OR DIFFUSE BROWN PIGMENTATION WITH A FEW SMALL HYPOPIGMENTED AREAS) AND HYPERHIDROSIS. WE PRESENT A PATIENT WITH SILVER-RUSSELL SYNDROME EVALUATED AT OUR DERMATOLOGY DEPARTMENT.

KEY WORDS: CAFÉ AU LAIT MACULES; SILVER-RUSSELL SYNDROME

Dermatol Pediatr Latinoam (En línea). 2013; 11 (1): 21-4.

INTRODUCCIÓN

Las máculas café con leche (MCL) son una manifestación dermatológica común en la práctica diaria. Cuando se hallan en forma aislada, no tienen un significado clínico; pero cuando son múltiples, pueden formar parte de distintos síndromes. Si bien la neurofibromatosis tipo 1 es la genodermatosis que con mayor frecuencia se asocia a las MCL múltiples, existen muchas otras entidades que también pueden presentarlas (Cuadro 1).¹

El síndrome de Silver Russell (SSR) es una enfermedad genética clasificada como un desorden del *imprinting* con alteraciones genéticas y epigenéticas.²

Se caracteriza por presentar asimetría facial o de los miembros, cara triangular y retraso del crecimiento intrauterino y posnatal y puede existir también un retraso madurativo de leve a moderado. Desde el punto de vista dermatológico, se lo ha asociado principalmente a distintos tipos de alteraciones de la pigmentación: MCL e hiperpigmentación difusa con áreas hipopigmentadas escasas y pequeñas, así como hiperhidrosis.³

Se presenta una paciente con SSR evaluada en el servicio de Dermatología del Hospital Alemán.

Correspondencia:

MARGARITA LARRALDE

Av. PUEYREDÓN 1640, CABA, BUENOS AIRES, ARGENTINA

CP: C1118AAT

E-MAIL: doctoralarralde@gmail.com

COMUNICACIÓN DE CASOS Síndrome de Silver Russell

CINTIA VALLARINO ET AL.

Cuadro 1. Síndromes que presentan máculas café con leche.

Neurofibromatosis tipo 1
Neurofibromatosis tipo 2
Síndrome de Mc Cune-Albright
Síndromes con cromosomas en anillo
Síndrome de Watson
Síndrome de Bloom
Ataxia telangiectasia
Esclerosis tuberosa
Síndrome LEOPARD
Síndrome cardiofaciocutáneo
Síndrome de Legius
Síndrome de Silver Russell

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 2 años y 6 meses de edad, sin historia familiar de importancia. Como antecedentes personales había tenido un trastorno de la maduración placentaria y, aunque el nacimiento fue de término, su peso había sido bajo para la edad gestacional (percentilo 10). Al momento de la consulta presentaba asimetría facial, erupción dentaria retrasada, cuello corto, frente prominente, micrognatia, clinodactilia, 3 MCL mayores de 2 cm de diámetro y múltiples MCL de menor tamaño. Además se observaban otras máculas hipopigmentadas lenticulares en la región inguinal y la raíz de los muslos (Figuras 1, 2 y 3). Evidenciaba también un retraso madurativo (ausencia de deambulación y lenguaje).

Los estudios complementarios demostraron cariotipo normal, acidosis tubular renal, pseudohidrocefalia evidente en la resonancia magnética cerebral y edad ósea menor de la correspondiente a un año. De acuerdo a los hallazgos clínicos y estudios complementarios, se arribó al diagnóstico de SSR.



Figura 1. Evolución de la asimetría facial.

Figura 2. Características faciales: cara triangular, frente prominente y micrognatia.

Figura 3. Manchas café con leche.

COMUNICACIÓN DE CASOS Síndrome de Silver Russell

CINTIA VALLARINO ET AL.

COMENTARIO

El SSR fue comunicado inicialmente por Silver *et al.* en el año 1953 y por Russell en 1954.⁴ Desde 1970 se denomina a esta entidad síndrome de Silver Russell.⁵ Su prevalencia varía entre 1/50.000 y 1/100.000.^{6,7} El SSR es la expresión de diferentes mutaciones, pero las principales son la hipometilación y alteración del *imprinting* del cromosoma 11p15 paterno (crecimiento fetal y placentario) y la disomía uniparental (DUP) del cromosoma 7 materno.⁸ Cabe destacar que para arribar al diagnóstico de este cuadro, es necesario el seguimiento de los pa-

cientes en el tiempo, ya que los hallazgos, como en este caso, suelen evidenciarse en forma sucesiva. Nuestra paciente llegó a la consulta con 3 MCL asociadas a otras hipopigmentadas, por lo que inicialmente el cuadro se interpretó como cutis tricolor. Si bien en la consulta inicial ya se observaba una leve asimetría facial, ésta, al igual que el retraso madurativo, fueron acentuándose a lo largo del tiempo.

Debido a la ausencia de hallazgos clínicos patognomónicos, el diagnóstico resulta un verdadero desafío médico. Si bien algunos rasgos son característicos y habituales, existen otras expresiones clínicas inespecíficas e inconstantes (Cuadro 2).⁹⁻¹² De hecho, Eggermann *et al.* describieron una forma de SSR atenuada.⁸

El diagnóstico genético se realiza a través del estudio de la metilación de IC1 en 11p15.5 y de la DUP 7, pero dado que es difícil llevar a cabo estos estudios de rutina, se han formulado algunos criterios clínicos que avalan el diagnóstico (Cuadro 2).⁹⁻¹² Nuestra paciente reunió los criterios y hallazgos clínicos necesarios y, así, se arribó al diagnóstico de SSR.

El tratamiento de este cuadro es multidisciplinario y debe basarse en las manifestaciones particulares de cada paciente. En términos generales se aconseja la estimulación temprana, el dosaje periódico de la hormona de crecimiento y, en aquellos pacientes que presenten hiperhidrosis, se recomienda controlar la glucemia a fin de descartar a la hipoglucemia como factor causal.

Los individuos con SSR no tendrían un riesgo aumentado en la incidencia de neoplasias, a pesar de que existen algunas descripciones aisladas.¹³⁻¹⁵

Habitualmente los padres y otros miembros de la familia no están afectados. El riesgo de que una pareja tenga otro hijo con el mismo síndrome no es mayor que el de la población general. A su vez, la posibilidad de que un paciente con SSR le transmita la enfermedad a su descendencia es baja. Sólo hay comunicaciones de casos de herencia autosómica dominante o mosaicismos.

En la actualidad, nuestra paciente está en seguimiento por los servicios de Genética, Neurología, Pediatría, Dermatología, Endocrinología y un equipo de estimulación temprana. La terapia de reemplazo con hormona de crecimiento está en consideración.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos del síndrome de Silver Russell.

MAYORES

Retardo del crecimiento intrauterino o BPEG (Pc <10)

Crecimiento posnatal retardado o relación peso/altura Pc <3

Perímetro cefálico normal

Asimetría de miembros, cara o cuerpo

MENORES

Longitud desproporcionada del brazo y antebrazo

Clinodactilia del 5° dedo

Cara triangular

Frente prominente

CRITERIOS DE APOYO

MCL o cambios de color de la piel

Retraso motor, del habla o cognitivo

Hipoglucemia

Desórdenes alimentarios

Otros hallazgos: historia de infertilidad, reproducción

Otros hallazgos: historia de infertilidad, reproducción asistida, anomalías placentarias, macrocefalia relativa, alteraciones de la conducta, paladar hendido, úvula bifida, defectos cardíacos, anomalías de los genitales masculinos, escoliosis, hiperhidrosis, reflujo gastroesofágico, otitis media, retraso del cierre de fontanelas, desórdenes del movimiento, dientes pequeños, comisuras labiales hacia abajo, labio superior fino, implantación baja de las orejas, sindactilia del 2° o 3° dedo, camptodactilia, contractura de las articulaciones, retraso de la edad ósea y pseudohidrocefalia.

BPEG: bajo peso edad gestacional; **MCL:** máculas café con leche

Para el diagnóstico definitivo de SSR; los pacientes deben reunir 3 criterios mayores o 2 mayores y 1 menor.

COMUNICACIÓN DE CASOS
Síndrome de Silver Russell

CINTIA VALLARINO ET AL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Landau M, Krafchik B. The diagnostic value of café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40:877-90.
2. Kanai C, Terao M, Tanemura A, Miyoshi Y, Ozono K, Katayama I. Generalized lichen nitidus in Russell-Silver syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30:150-1.
3. Millington GW. Genomic imprinting and dermatological disease. *Clin Exp Dermatol*. 2006; 31:681-8.
4. Wong KF, Wong WW, Li BX, Song YZ. The first case of Silver-Russell syndrome accompanied by linea alba hernia in China. *Singapore Med J*. 2010; 51:e9-11.
5. Wakeling EL. Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child*. 2011; 96:1156-61.
6. Christoforidis A, Maniadaki I, Stanhope R. Managing children with Russell-Silver syndrome: more than just growth hormone treatment? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18:651-2.
7. Javadzadeh M, Saneifard H, Hosseini A. Torticollis as the main presentation in a child with Russell-Silver syndrome: a case report. *Case Rep Pediatr*. 2012; 2012:109416.
8. Saal HM. Russell-Silver syndrome. 2002 Nov 2 [Updated 2011 Jun 2]. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, eds. *GeneReviews™* [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993-2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/>
9. Netchine I, Rossignol S, Dufour MN, Azzi S, Rousseau A, Perin L, et al. 11p15 ICR1 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; 92:3148-54.
10. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K, Gaspar H, Chrzanowska KH, Ilyana H, 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; 46:192-7.
11. Eggermann T, Gonzalez D, Spengler S, Arslan-Kirchner M, Binder G, Schönherr N. Broad clinical spectrum in Silver-Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics*. 2009; 123:e929-31.
12. Wakeling EL, Abu Amero SA, Alders M, Blik J, Forsythe E, Kumar S, et al. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47:e760-8.
13. Bruckheimer E, Abrahamov A. Russell-Silver syndrome and Wilms tumor. *J Pediatr*. 1993; 122:165-6.
14. Chitayat D, Friedman JM, Anderson L, Dimmick JE. Hepatocellular carcinoma in a child with familial Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet*. 1988; 31:909-14.
15. Draznin MB, Stelling MW, Johanson AJ. Silver-Russell syndrome and craniopharyngioma. *J Pediatr*. 1980; 96:887-9.
16. Hernández-Martín A, Torrelo A. Rasopathies: developmental disorders that predispose to cancer and skin manifestations. *Actas Dermosifilogr*. 2011; 102:402-16.