

## Para Pacientes, Familiares y Cuidadores

### IDEAS PRINCIPALES y RESUMEN del “Diagnóstico y Manejo del síndrome de Silver–Russell: Primer Consenso Internacional”

Resumido por Jennifer B. Salem, Emma L. Wakeling, Deborah J.G. Mackay, Thomas Eggermann e Irène Netchine

Traducido por Guiomar Perez de Nanclares e Isabel Iglesias-Platas

**Documento Original del Consenso:** Diagnosis and Management of Silver-Russell Syndrome: First International Consensus Statement. *Nature Reviews/Endocrinology*, 13, 105-124 (2017). Publicado online 02 Septiembre 2016. Autores: Emma L Wakeling, Frédéric Brioude, Oluwakemi Lokulo-Sodipe, Susan Mary O’Connell, Jennifer Salem, Jet Bliet, Ana Pinheiro Machado Canton, Krystyna Halina Chrzanoska, Justin Huw Davies, Renuka P Dias, Béatrice Dubern, Miriam Elbracht, Eloise Giabicani, Adda Grimberg, Karen Grønskov, Anita Charlotte Suzanna Hokken-Koelega, Alexander Augusto Jorge, Masayo Kagami, Agnes Linglart, Mohamad Maghnie, Klaus Mohnike, David Monk, Gudrun Elisabeth Moore, Philip G Murray, Tsutomu Ogata, Isabelle Oliver Petit, Silvia Russo, Edith Said, Meropi Toumba, Zeynep Tümer, Gerhard Binder, Thomas Eggermann, Madeleine D Harbison, I Karen Temple, Deborah JG Mackay, Irène Netchine

Este documento es una versión abreviada del primer consenso internacional en SRS y no incluye citas o referencias. El Consenso de SRS, escrito por 36 especialistas internacionales en SRS, recoge las recomendaciones para el diagnóstico clínico, investigaciones moleculares y cuidado de los pacientes con síndrome de Silver-Russell (SRS). Estas recomendaciones fueron votadas y aprobadas en un encuentro realizado en Octubre 2015 y publicadas en Octubre 2016. El documento original del Consenso, con todas las referencias citadas, puede encontrarse en el siguiente link:

<http://www.nature.com/.../.../ncurrent/full/nrendo.2016.138.html>

### Introducción

El síndrome de Silver-Russell (SRS), también conocido como síndrome de Russell-Silver (RSS), es un trastorno congénito que implica un crecimiento deficiente y que afecta a 1 de cada 30.000-100.000 recién nacidos. Estos niños se caracterizan al nacimiento por ser pequeños para la edad gestacional (PEG) con una cabeza grande en relación al cuerpo al nacer (macrocefalia relativa), con problemas de crecimiento tras el nacimiento (fallo de medro postnatal), frente abombada que sobresale del plano de la cara (frente prominente, notoria principalmente sobre los 12-36 meses), asimetría corporal y problemas de alimentación/bajo IMC (Índice de Masa Corporal). En cerca de un 60% de los pacientes con diagnóstico clínico de SRS se puede identificar una causa genética. Las alteraciones más comunes incluyen, pérdida de metilación en el cromosoma 11p15 (11p15 LOM; 30-60% de los pacientes) y disomía uniparental materna del cromosoma 7 (matUPD7; 5-10% de los paciente). Este resumen del consenso clínico presenta las ideas más importantes para un correcto diagnóstico y manejo de los pacientes con SRS.

### Definiciones

#### Pequeño para su edad gestacional (PEG)

Dícese del recién nacido con un peso y/o talla al nacimiento menor a -2SDS para su edad gestacional [aproximadamente, percentil 3 (p3)].

#### Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR)

Diagnóstico prenatal basado, al menos, en dos determinaciones ecográficas donde se aprecia un enlentecimiento del crecimiento fetal, por debajo del p10. El CIR puede o no acabar en un bebé PEG.

## Diagnóstico clínico

El SRS es, ante todo, un diagnóstico clínico, basado en una combinación de características específicas. El estudio genético molecular puede confirmar el diagnóstico clínico, y un resultado genético positivo para SRS puede ayudar en el tratamiento del paciente. En aquellos individuos con un resultado genético negativo, el diagnóstico clínico les permitirá el acceso a grupos de apoyo de pacientes y al tratamiento adecuado.

Las características físicas pueden variar mucho entre los pacientes con SRS y, además, muchas de ellas son comunes a otros trastornos del crecimiento. Este consenso, por tanto, recomienda el uso de la escala de puntuación clínica para SRS de Netchine-Harbison (NH-CSS; ver Tabla 1) tanto para determinar cuándo debe realizarse un estudio genético de SRS como para decidir si debe establecerse el diagnóstico clínico de SRS. El NH-CSS incluye seis factores considerados estadísticamente robustos para identificar aquellos pacientes que *no* tendrán SRS (aquellos con una puntuación de 3 o menos sobre los 6 factores), y también para identificar aquellos pacientes que podrían tener SRS y, por tanto, podrían beneficiarse de un test genético para SRS (aquellos con 4 o más de los 6 factores). Los seis factores son fácilmente puntuables por un clínico, y el sistema de puntuación es suficientemente flexible para ser usado incluso cuando falten datos.

Si el resultado del estudio molecular es normal (es decir, no se identifica causa genética) (ver apartado de Diagnóstico Molecular), se llegará a un diagnóstico clínico de SRS *sólo* en aquellos pacientes que alcancen una puntuación de 4 o más sobre 6 del score NH-CSS y dentro de esos 4+ criterios *deben estar incluidos* tanto la frente prominente como la macrocefalia relativa al nacimiento. Es importante resaltar que es la macrocefalia relativa **al nacimiento** la que supone una característica distintiva de SRS. Aunque casi todos los bebés y niños con SRS presentan una cabeza grande para su tamaño corporal, esta desproporción es frecuente en otros trastornos del crecimiento y, por tanto, no puede utilizarse para el diagnóstico de SRS. Finalmente, el diagnóstico clínico de SRS puede ser difícil de establecer en la adolescencia o en la etapa adulta debido a que las características faciales cambian y puede haberse perdido la información del crecimiento de los primeros años. Para poder llegar al diagnóstico en niños más mayores es importante conseguir sus fotos de 1-3 años de edad, tanto de frente como de perfil, así como las medidas de longitud al nacimiento y los primeros dos años de vida.

Además de los seis rasgos clínicos del NH-CSS, hay una serie de características que son comunes en pacientes con SRS *pero que no son exclusivas de SRS* (Tabla 2, pg. 3). La mayoría de

**Tabla 1: Escala de puntuación clínica de Netchine-Harbison**

Criterio clínico	Definición
PEG (peso y/o talla al nacimiento)	$\leq -2$ SDS para la edad gestacional
Fallo en el crecimiento post-natal	Talla a los $24 \pm 1$ meses $\leq -2$ SDS o talla $\leq -2$ SDS por debajo de la talla diana parental
Macrocefalia relativa al nacimiento	Perímetro craneal al nacimiento $\geq 1.5$ SDS sobre las SDS del peso y/o talla al nacimiento
Frente prominente	En vista de perfil la frente se proyecta por delante del plano de la cara en la primera infancia (1-3 años)
Asimetría corporal	Dismetría de extremidades inferiores $\geq 0.5$ cm o asimetría en la longitud de los brazos o disimetría $< 0.5$ cm con al menos otras dos zonas corporales asimétricas (al menos una fuera de la cara)
Problemas de alimentación y/o bajo IMC	IMC $\leq -2$ SDS a los 24 meses o uso actual de tubo de alimentación o ciproheptadina para estimulación del apetito.

Se sospecha el diagnóstico clínico si el paciente presenta al menos cuatro de estos seis criterios. Si todos los estudios moleculares son normales y se han descartado los diagnósticos diferenciales, los pacientes con 4 de los seis criterios (incluidos la frente prominente y la macrocefalia relativa), pueden ser diagnosticados como SRS clínico. Abreviaturas: SDS, Standard Deviation score; PEG: pequeño para la edad gestacional.

estas características pueden estar presentes en niños con PEG que no tienen SRS, así como en otros síndromes. Sin embargo, algunas de estas características (indicadas con un asterisco en la tabla 2) aparecen con una mayor frecuencia en niños con SRS que en niños PEG sin SRS.

**Tabla 2: Otros rasgos clínicos frecuentes en SRS**

Rasgos clínicos	Frecuencia % (n° total de pacientes)
Cara triangular	94% (164)
Clinodactilia del 5º dedo	75% (319)
Hoyuelos en los hombros	66% (61)
Micrognatia*	62% (115)
Hipotonía*	56% (103)
Sudoración excesiva*	54% (106)
Orejas de implantación baja y/o rotadas hacia atrás	49% (266)
Comisuras de oblicuidad descendente*	48% (176)
Voz de pito o aguda	45% (26)
Talones prominentes	44% (61)
Cierre tardío de la fontanela	43% (47)
Anomalías genitales en varón	40% (85)
Retraso en el habla	40% (189)
Dientes irregulares o apiñados*	37% (195)
Retraso motor	37% (254)
Sindactilia de los dedos del pie	30% (264)
Hipoglucemia	22% (103)
Escoliosis y/o cifosis	18% (227)

\* Se ha encontrado que estas características aparecen con más frecuencia en pacientes con SRS que en aquellos con PEG sin SRS

### Diagnóstico Molecular

La figura 1 (p. 4) muestra las recomendaciones para el estudio y diagnóstico molecular de SRS. Se recomienda el estudio molecular para SRS en pacientes que tengan 4 o más de los 6 puntos del NH-CSS. En ocasiones puntuales con un 3 sobre 6, especialmente cuando el paciente es muy pequeño y uno de los factores negativos es límite (p.e., puede que el perímetro craneal esté muy justo para determinar macrocefalia relativa), el

médico puede valorar solicitar el estudio molecular de SRS. Pero en general, no se recomienda el estudio molecular de las causas conocidas de SRS en pacientes con puntuación de 3 o menos. En esas circunstancias se recomienda el estudio molecular de otros síndromes. **Es importante recordar que un resultado molecular positivo para SRS confirma el diagnóstico clínico de SRS, pero un resultado negativo no excluye el diagnóstico clínico.** Sin embargo, conocer la causa molecular de un paciente con SRS puede ser de utilidad para el clínico responsable de ese niño, principalmente porque tanto la alteración de la metilación en 11p15 como matUPD7 se asocian con manifestaciones clínicas específicas.

Actualmente, el estudio molecular incluye el análisis de las causas conocidas para SRS incluyendo dos cromosomas, el cromosoma 7 y el cromosoma 11. La disomía uniparental materna del cromosoma 7 (matUPD7) está implicada aproximadamente en el 10% de los casos de SRS.

El cromosoma 11, banda p15 (11p15), está implicado al menos en cinco causas diferentes de SRS, representando el 45-60% de todos los casos de SRS:

- A) Pérdida de metilación (LOM) de la región de control de impronta paterna 1 (ICR1) debido a errores de impronta (40-55% de los casos);
- B) duplicación de ICR1 e ICR2;
- C) delección o duplicación afectando a ICR1 o ICR2;
- D) mutación del gen *CDKN1C*;
- E) mutación del gen *IGF2*.

Las causas moleculares B y C se conocen como variaciones en el número de copias (CNVs) y pueden ser heredadas. Esto significa que si un paciente presenta una CNV en 11p15, existe el riesgo de que sus hermanos actuales o futuros y/o su futura descendencia puedan heredar la misma CNV y presentar SRS o, en algunos casos, síndrome de Beckwith-Wiedemann. El efecto de una CNV depende del progenitor del que es heredada, y por tanto el estudio genético debe ofertarse a ambos progenitores y los resultados ser discutidos con un genetista. Las mutaciones en *CDKN1C* responsables de SRS pueden heredarse

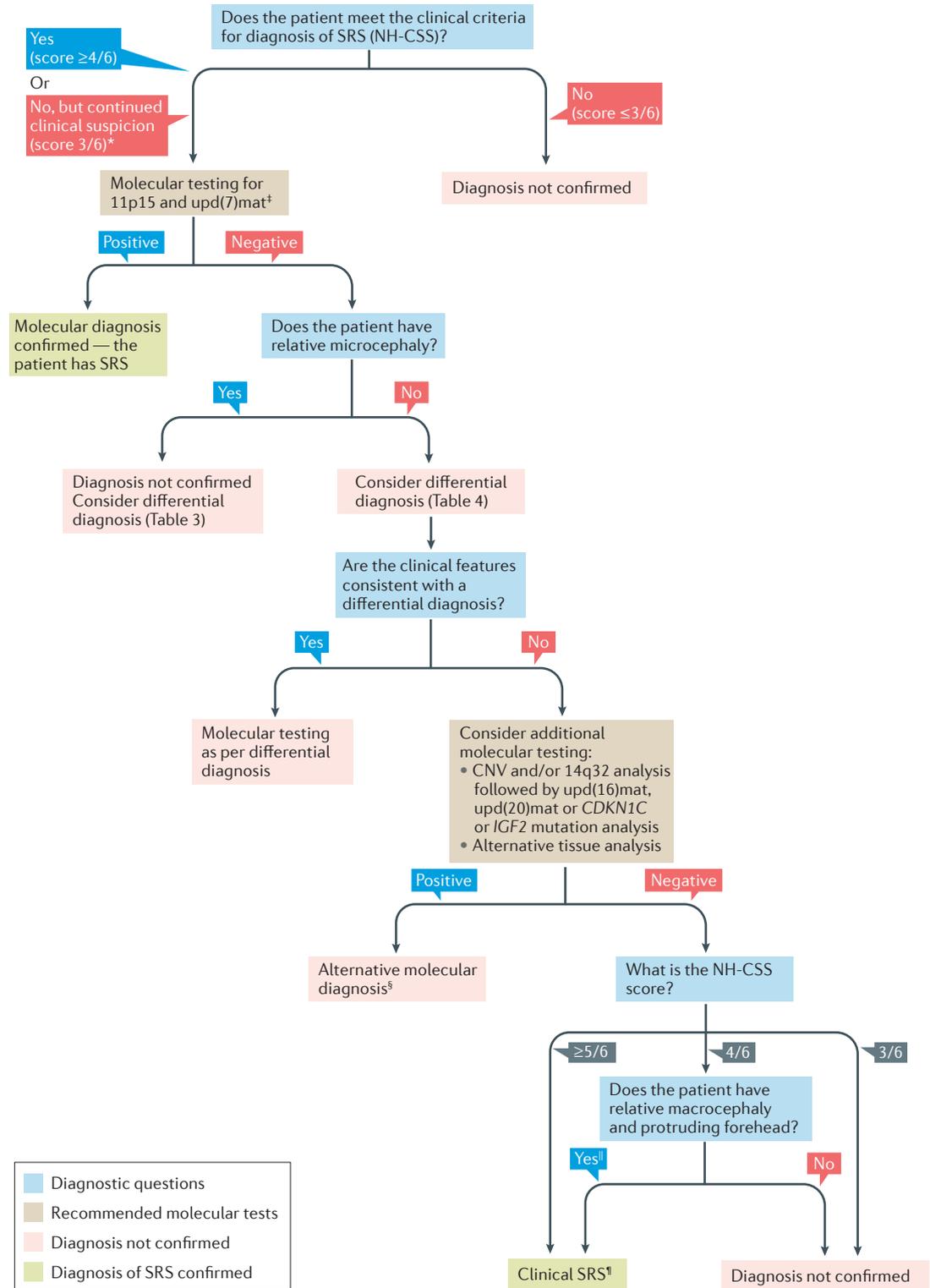


Figure 1 | **Flow chart for investigation and diagnosis of SRS.** Diagnostic questions are in blue boxes; recommended molecular tests are in beige boxes. Pink boxes: diagnosis not confirmed; green boxes: diagnosis of SRS confirmed. \*Studies have excluded 11p15 LOM and upd(7)mat in patients with intrauterine growth retardation and postnatal growth retardation alone; some patients, particularly those with upd(7)mat or children under 2 years, score 3/6 (see text for details). <sup>†</sup>Arrange CNV analysis before other investigations if patient has notable unexplained global developmental delay and/or intellectual disability and/or relative microcephaly. <sup>§</sup>Insufficient evidence at present to determine relationship to SRS, with the exception of tissue mosaicism for 11p15 LOM. <sup>||</sup>Unless evidence of catch-up growth by 2 years. <sup>¶</sup>Previously known as idiopathic SRS. CNV, copy number variant; LOM, loss of methylation; NH-CSS, Netchine-Harbitson clinical scoring system; SRS, Silver–Russell syndrome.

por vía materna, y las mutaciones en *IGF2* vía paterna. El estudio genético debe ofertarse a los progenitores de niños con estas mutaciones y los resultados ser discutidos con genetista.

Si en un paciente con sospecha clínica de SRS en base al NH-CSS (con puntuación de 4+ sobre los 6 factores), los estudios moleculares de los cromosomas 7 y 11 son negativos, se pueden considerar otros análisis moleculares (ver Figura 1). Primero, existen varias alteraciones cromosómicas que conllevan manifestaciones clínicas similares al SRS, incluyendo matUPD16, matUPD20, y alteraciones en el cromosoma 14q32 [síndrome de Temple]. Por ahora, no sabemos si son parte del SRS, aunque los planes de tratamiento son similares.

Algunos pacientes con 4+ del NH-CSS presentan rasgos inusuales en SRS: por ejemplo, retraso más severo en el desarrollo, discapacidad intelectual y/o *microcefalia* relativa (cuando el perímetro craneal está por debajo del p3 y en las curvas de crecimiento está por debajo de la talla y/o peso en sus curvas respectivas). En estos casos, se recomienda el estudio del cariotipo molecular. Si se identifica una CNV en una región diferente a 11p15, incluso si el niño presenta algunas características típicas de SRS, el diagnóstico debería ser el de la CNV y **no** el diagnóstico clínico de SRS. Esto permitirá un manejo clínico más específico para ese niño

Finalmente, la Figura 1 indica “diagnósticos diferenciales” – otras posibles causas de los trastornos de crecimiento y características clínicas en un niño PEG. alguna de estas causas potenciales pueden tener importantes implicaciones para el manejo clínico del niño (en algunos casos pueden implicar que el niño no debería ser tratado con hormona de crecimiento, GH). Los clínicos debieran considerar estos diagnósticos diferenciales, especialmente si el paciente presenta *microcefalia* relativa, importante retraso en el desarrollo global y/o discapacidad intelectual, ausencia de problemas severos de alimentación, presencia de otras anomalías congénitas, u otros rasgos atípicos para SRS. Por favor, revise las Tablas 3 y 4 del Consenso completo, donde se detallan los diagnósticos diferenciales más importantes y/o probables.

## **Correlaciones (epi)Genotipo-Fenotipo**

El *fenotipo* SRS son todas las características físicas encontradas en un individuo y que se cree se deben al SRS, y el *genotipo* es la genética que ha creado a ese individuo. Dado que sabemos que el SRS puede estar causado por diferentes genotipos, no debería sorprendernos que, aunque muchas características son comunes a todos los fenotipos, hay algunas de ellas distintivas. Llamamos a esas diferencias “correlaciones genotipo-fenotipo”.

Se conocen varias correlaciones genotipo-fenotipo en SRS. Los pacientes con LOM en 11p15 suelen tener un menor peso y talla al nacimiento (más del 99% nacen CIR/PEG), la asimetría corporal es más frecuente y presentan más anomalías congénitas que los pacientes con matUPD7 y con SRS clínico. Algunos pacientes con matUPD7 no nacen PEG, pero tienen una caída inmediata tanto en las curvas de peso como de talla tras el nacimiento. Además, los pacientes con matUPD7 presentan con mayor frecuencia que otros pacientes SRS problemas neurocognitivos (incluyendo trastornos del espectro autista y retraso en el habla). La Tabla Suplementaria 1 del documento completo original del Consenso detalla las características físicas específicas de los diferentes subgrupos genotípicos de SRS, comparados con pacientes PEG no SRS.

## **Recomendaciones de Manejo**

El SRS puede conllevar una amplia variedad de problemas médicos, y se necesita un seguimiento por diferentes especialistas e intervenciones precoces para el correcto manejo de este grupo de pacientes. Los autores del Consenso en SRS aprobaron cerca de 60 recomendaciones diferentes para el manejo de esta patología. Estas recomendaciones de manejo están divididas por temas, e incluimos a continuación un resumen de cada sección, con una lista detallada de todas al final de este documento. Por favor, acuda al Consenso original para ampliar detalles y referencias.

## **Alimentación temprana y soporte nutricional**

Durante el embarazo, los bebés con SRS experimentan una mayor restricción de talla que de peso intraútero, y, en el neonato, su talla está en

percentiles más bajos que su peso. Tras el nacimiento, sin embargo, la curva de peso del bebé empieza a caer y pronto está en un percentil menor que el de la talla y continúa cayendo por debajo del p3 (lo que se conoce como “fallo del medro”). Con el tiempo, y como resultado de la incapacidad del niño para ingerir la cantidad suficiente de calorías, la curva de talla también empieza a caer por debajo del p3 (“déficit de talla relacionado con las calorías”).

El fallo en el medro en niños con SRS es debido a una combinación de factores, que incluyen dificultades en la alimentación y problemas gastrointestinales. Las dificultades en la alimentación pueden incluir desde poco apetito hasta temas oromotores, que suelen implicar dificultades en el uso de los labios, lengua y mandíbula. Los problemas gastrointestinales incluyen reflujo gastroesofágico (a menudo sin síntomas visibles en los niños), vaciado gástrico retardado y estreñimiento (más frecuente a partir de los dos años de edad). Se ha visto que el antihistamínico ciproheptadina, usado como estimulante del apetito, mejora la ganancia ponderal en otras enfermedades pediátricas; se necesitan estudios específicos antes de poder recomendarlo oficialmente en pacientes con SRS.

Los principales objetivos terapéuticos en niños con SRS son el aporte nutricional, la prevención de hipoglucemia (bajos niveles de azúcar en sangre), y la recuperación del déficit de talla o peso causado por la falta de calorías, que debería solventarse antes de comenzar el tratamiento con GH. Sin embargo, es necesaria una monitorización estrecha, sobre todo en los casos en que el niño está siendo alimentado mediante gastrostomía. Una ganancia rápida de peso (cuando la curva de peso sube muy rápidamente y aumenta el IMC) se asocia con un mayor riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular en la madurez.

Los niños con SRS normalmente tienen poca masa muscular y suelen tener un peso bajo para su talla. Puede ser difícil establecer una relación peso/talla o IMC adecuado, y su diana depende significativamente de la masa muscular. En niños con SRS, incluso una discreta sobrealimentación puede aumentar rápidamente su masa grasa relativa. Asimismo, si el peso/IMC de un niño con SRS es demasiado bajo, podría no ser capaz de

tener un crecimiento adecuado en talla/altura y su respuesta al tratamiento con GH se vería negativamente afectada. Por tanto, es extremadamente importante monitorizar de forma muy estrecha el peso/IMC del niño con SRS. Por favor, consulte las recomendaciones específicas para las dianas de peso/talla del Consenso, pero, en general, se recomienda un IMC entre 12–14 kg/m<sup>2</sup>, o un peso del 75-85% del peso medio correspondiente a su talla/altura. En niños mayores de 4 años, el IMC diana óptimo depende de su masa muscular (el músculo pesa más que la grasa, por lo que más músculo implica mayor IMC). En dos grupos de pacientes se aplica una excepción a la recomendación de este IMC: en los pacientes con LOM en 11p15 que tengan muy baja masa muscular y asimetría corporal, un IMC más bajo puede ser adecuado (11–12 kg/m<sup>2</sup>); y en pacientes con matUPD7 y una masa muscular casi normal, un mayor IMC puede ser adecuado (14–15 kg/m<sup>2</sup>).

### **Prevención de la hipoglucemia**

Los niños con SRS, particularmente aquéllos con menos de 5 años, tienen un tamaño desproporcionado del cerebro en relación al cuerpo, baja masa muscular y hepática, y problemas de alimentación. Todo ello conlleva un mayor riesgo de hipoglucemia en ayunas y sus consecuencias neurocognitivas. La hipoglucemia generalmente ocurre durante la noche, mientras el niño duerme, y sin síntomas visibles.

En estos niños, la presencia de cetonas en orina es detectable generalmente antes de la hipoglucemia causada por el ayuno, actividad o enfermedad. Por tanto, la monitorización de los niveles de cetonas en orina mediante Ketostix puede ser efectiva para adelantarse a dicha hipoglucemia y puede usarse para establecer una “duración segura de ayuno”. La “duración segura de ayuno” es el número de horas que un niño puede estar sin comer sin presentar cetonas en orina. Esto es especialmente importante por la noche, cuando el niño estará un amplio periodo de tiempo sin comer/beber. Si se encuentran cetonas en orina, probablemente la hipoglucemia aparezca poco después y se necesita intervenir. La hipoglucemia nocturna puede prevenirse añadiendo polímeros de glucosa (para bebés menores de 10 meses) o fécula de maíz cruda

(para bebés mayores y niños en riesgo) a la última comida de la tarde (leche o fórmula, pero no en la sonda de alimentación por gastrostomía). Es esencial un buen cepillado de los dientes (o enjuagar la boca con agua) puesto que los carbohidratos complejos pueden causar caries.

Un niño con SRS puede necesitar que se le administre glucosa (10% de dextrosa) intravenosa (IV) durante enfermedades febriles o que provoquen disminución de la ingesta, o durante el ayuno previo a cirugía o estudios médicos. Después de enfermedades que conlleven vómitos, estos niños pueden necesitar periodos de descanso del tracto digestivo antes de volver a alimentarse debido a sus problemas gastrointestinales. Antes de que se les dé el alta hospitalaria, es importante confirmar que el niño puede alimentarse al menos durante 12h, sin ayuda IV, y sin cetonas en la orina. Si la hipoglucemia sigue siendo un problema, podría considerarse la terapia precoz con GH dado que puede ayudar en el control de la hipoglucemia recurrente.

### **Cirugía y anestesia**

Las cirugías deben ser cuidadosamente planeadas. Generalmente se requiere que el paciente esté en ayunas las horas anteriores a la cirugía, lo que incrementa el riesgo de hipoglucemia. En estos pacientes puede necesitarse la infusión IV de glucosa. Los pacientes jóvenes con SRS también presentan riesgo de hipotermia, y las heridas pueden curarse despacio debido a una mala alimentación. La distribución anómala de los dientes y el pequeño tamaño de la mandíbula pueden afectar al manejo de la vía respiratoria. Las familias deberían solicitar una visita con el anestesiólogo antes de cualquier cirugía para confirmar que conoce estos riesgos.

### **Tratamiento con hormona de crecimiento**

El SRS se asocia con una talla adulta significativamente baja - los estudios la describen como de 151-154cm en varones no tratados y 139-147cm en mujeres no tratadas. La mayoría de los niños con SRS cumplirían los criterios para el tratamiento con GH bajo la indicación de PEG pautada por la FDA Americana y la Agencia Europea del Medicamento. El déficit de GH no es

frecuente en SRS y el test de estímulo para GH puede tener riesgos, ya que requiere de ayuno. Además, los niños PEG sin déficit de GH responden de manera similar al tratamiento con GH que aquéllos PEG con déficit de GH. Por tanto, debería evitarse el test de estímulo para GH en la mayoría de los niños con SRS.

Los ensayos clínicos para el tratamiento con GH en niños PEG (incluyendo SRS) muestran un aumento en la talla estimada adulta de 7-11cm. Otros beneficios adicionales del tratamiento con GH incluyen el aumento de apetito, de la masa magra y de la fuerza muscular, lo que puede conllevar una mejor movilidad y reducción de la hipoglucemia. La mayoría de los efectos secundarios adversos del tratamiento con GH son transitorios (es decir, desaparecerán una vez suspendida la GH), ocurren en raras ocasiones y no parecen ser más frecuentes en SRS que en PEG sin SRS.

Los niños con SRS, especialmente aquéllos con 11p15 LOM, suelen presentar niveles altos de IGF1 antes de comenzar con la GH, sugiriendo algo de resistencia a IGF1. Al comparar los niveles de IGF1 de estos niños con el rango normal para su edad, suele estar en el rango alto de la normalidad. Sus niveles de IGFBP3 también tienden a estar en el rango alto. Con dosis estándar de GH, los niveles de IGF1 pueden elevarse significativamente por encima del rango de referencia. Hacen falta más estudios para comprender cómo usar estos niveles para monitorizar las dosis de GH en niños con SRS y resistencia a IGF1.

### **Edad ósea adelantada y pubertad**

Al principio, la edad ósea de un paciente típico con SRS está retrasada (es decir, la edad ósea es menor a la cronológica), posteriormente se acelera, por lo que la edad ósea del niño empieza a ser mayor que su cronológica. Este adelantamiento en la edad ósea conlleva un menor tiempo de crecimiento y, por tanto, la altura final es menor a la predicha inicialmente. Normalmente los niños con SRS experimentan este adelantamiento de la edad ósea sobre los 8-9 años de edad, pudiendo ocurrir mucho antes, sobre todo en los niños con IMC más altos. En los niños con SRS, especialmente en aquéllos con 11p15 LOM, la adrenarquia (signos prepuberales como olor corporal, vello axilar,

niveles de DHEA o DHEA-S elevados) puede empezar antes y progresar más rápidamente que en niños PEG no SRS. Los niños con SRS suelen empezar la pubertad en el rango normal de edad (8 a 13 años en niñas y 9 a 14 años en niños) pero en el extremo más joven. Los signos físicos más tempranos incluyen desarrollo del botón mamario en chicas y aumento del volumen testicular en niños (aunque algunos niños con SRS entran en pubertad sin desarrollo testicular).

En nuestra experiencia, los pacientes con adrenarquia precoz, generalmente empiezan antes la pubertad y ésta progresa más rápido de lo esperado. Esta pubertad precoz acelera aún más el adelantamiento de la edad ósea, por lo que disminuye el pico de crecimiento puberal. Como consecuencia, la altura final del adulto es menor que la inicialmente predicha. Un incremento rápido del IMC puede disparar el comienzo de la adrenarquia y pubertad, incluso en niños pequeños.

La adrenarquia y pubertad precoz pueden acortar el tiempo en el que un niño puede ser tratado de forma efectiva con GH. Los pacientes con SRS parecen empezar la pubertad antes que los niños PEG sin SRS y, sin intervención, experimentarán una disminución de su pico de crecimiento puberal, lo que contribuirá a una altura final menor que la predicha antes de la pubertad. Se han analizado los efectos de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa), que se usan para suprimir las hormonas puberales, sobre la altura final de pacientes PEG, incluyendo un grupo de niños con SRS. Los resultados sugieren que el uso combinado de GnRHa (empezando al comienzo de la pubertad y continuado al menos durante dos años) junto al tratamiento con GH, mejora la talla final en estos pacientes. Hacen falta más estudios con GnRHa en grupos más amplios de pacientes con SRS para analizar su efecto sobre la talla final.

En pacientes con adrenarquia y edad ósea avanzada, que no han entrado aún en pubertad, los inhibidores de aromatasas de tercera generación (como el anastrozol) podrían ayudar a prevenir un rápido avance de la edad ósea, pero actualmente no están autorizados para trastornos de crecimiento. Se necesitan ensayos clínicos al respecto.

### **Complicaciones metabólicas a largo plazo**

Los niños nacidos PEG o con un bajo peso al nacimiento, tienen un mayor riesgo para presentar problemas de salud en la edad adulta incluyendo enfermedad coronaria cardiaca, hipertensión, dislipemia (altos niveles de colesterol), resistencia a la insulina y obesidad. (Éstas son las características del síndrome metabólico). Este riesgo es aún mayor en niños nacidos PEG que tienen una recuperación en la ganancia de peso rápida y desproporcionada.

En general, el tratamiento con GH parece tener efectos metabólicos positivos en los niños PEG, incluyendo aumento en la masa magra, disminución de la masa grasa, disminución de la presión sanguínea y mejora del perfil lipídico. Estos efectos pueden durar incluso tras la suspensión del tratamiento.

En comparación con los niños con SRS debido a matUPD7 y también con los niños PEG, los niños con SRS debido a 11p15 LOM presentan un mayor riesgo de síndrome metabólico debido a su baja masa muscular y niveles elevados de IGF1. Se necesita más investigación sobre los efectos a largo plazo del tratamiento de GH en la composición corporal y parámetros metabólicos en SRS.

### **Problemas neurocognitivos**

El retraso motor y del habla son frecuentes en niños con SRS (Tabla 2), por lo que las terapias de intervención temprana (logopedia y fisioterapia) son esenciales. El retraso motor puede estar relacionado con su baja masa muscular y su macrocefalia relativa. Algunos niños con SRS, especialmente aquéllos con matUPD7, experimentan dispraxia verbal y retraso en el desarrollo global o dificultades leves de aprendizaje. Los trastornos del espectro autista también parecen ser más frecuentes en el subgrupo con matUPD7, y también puede aparecer distonía mioclónica.

### **Problemas ortopédicos**

Los problemas ortopédicos asociados con SRS incluyen asimetría, escoliosis, displasia de cadera y alteraciones menores en manos y/o pies (ver

Tabla 2). En niños con SRS y disimetría de las extremidades, la cirugía para el alargamiento de las extremidades con el objetivo de que ambas tengan la misma longitud presenta buenos resultados, cuando es necesaria. La presencia de escoliosis se ha descrito en el 9-36% de pacientes con SRS. Investigaciones en pacientes sin SRS han observado que el tratamiento con GH no afecta ni el comienzo ni la progresión de la escoliosis; faltan estudios en pacientes con SRS.

### Alteraciones maxilofaciales

El SRS se caracteriza por cara de apariencia triangular y frente prominente, y también es frecuente la micrognatia (mandíbula pequeña y, a menudo, hacia atrás). Los niños con SRS también pueden presentar una barbilla pequeña y puntiaguda, y una sobremordida debido a que su mandíbula inferior tiende a crecer más despacio que en niños sin SRS. El apiñamiento dental es frecuente, sobre todo en la mandíbula inferior, y los dientes pueden nacerles más tarde que a otros niños de su edad. La ortodoncia se ha usado con éxito para solucionar estos problemas. Además, este procedimiento parece mejorar las infecciones de oído que los niños más jóvenes con SRS suelen padecer. Los pacientes con SRS causado por 11p15 LOM pueden presentar insuficiencia velofaríngea (incapacidad para cerrar temporalmente la vía entre la cavidad nasal y la boca al hablar o tragar) con o sin hendidura palatina. Esto puede implicar que la voz del paciente tenga un tono nasal. Por último, algunos pacientes con SRS mencionan presentar una excesiva fatiga durante el día, sueño alterado y/o ronquidos. En un trabajo identificaron trastornos respiratorios leves del sueño en el 74% de los pacientes. Resaltar que el tratamiento con GH no empeora dichos trastornos.

### Otras anomalías congénitas

Se han descrito anomalías congénitas en algunos pacientes con SRS, sobre todo en aquéllos con 11p15 LOM (revise la Tabla Suplementaria 1 del Consenso original). Las anomalías genitales, incluyendo testículos sin descender e hipospadias, son frecuentes entre los varones con SRS, y

también en varones PEG sin SRS. Un pequeño grupo de niñas con 11p15 LOM nacen con el síndrome de Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser caracterizado por útero y parte superior de la vagina infradesarrollados o ausentes. También se han descrito alteraciones estructurales renales y defectos cardíacos congénitos en algunos pacientes con SRS.

### Edad adulta

Hay muy poca investigación publicada sobre la salud a largo plazo de los pacientes con SRS. La mayoría de los adultos con SRS no son seguidos clínicamente de forma rutinaria, y un pequeño grupo de pacientes adultos han comentado tener muy pocos problemas médicos. Sin embargo, es bien conocido que, el haber nacido PEG y presentar una rápida ganancia ponderoestatural durante los primeros años, aumenta el riesgo a problemas metabólicos en la edad adulta.

Acrónimo	Descripción
SRS o RSS	Síndrome de Silver-Russell o Síndrome de Russell-Silver
11p15 LOM	Pérdida de metilación en el cromosoma 11p15
IMC	Índice de masa corporal
CNV	Variación en el número de copias (duplicación y delección)
CIR	Crecimiento intrauterino restringido
GH	Hormona de crecimiento
GnRHa	Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina
ICR	Región controladora de la impronta
IGF1	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
IGFBP3	Proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina.
matUPD7	Disomía uniparental materna del cromosoma 7
NH-CSS	Sistema de puntuación clínica de Netchine-Haribson para SRS
PCOS	Síndrome de ovario poliquístico
SDS	Puntuación de la desviación estándar

## Asesoramiento genético

El correcto asesoramiento genético depende de la causa molecular subyacente al SRS. Para la mayoría de los progenitores con un niño con SRS causado por matUPD7, 11p15 LOM o diagnóstico clínico de SRS, el riesgo de tener otro niño con SRS parece ser muy bajo. Asimismo, el riesgo para los propios pacientes de tener un niño con SRS es también muy bajo. En ocasiones excepcionales, principalmente con CNVs en 11p15 (duplicaciones, deleciones), el riesgo de recurrencia puede ser tan alto como del 50%. Por tanto, el estudio genético es esencial antes de dar cualquier consejo sobre el riesgo familiar a SRS.

## Conclusiones

Los niños con SRS y sus familias se enfrentan a distintos retos desde el nacimiento hasta la edad adulta, incluyendo fallo del crecimiento post-natal sin *catch-up*, importantes dificultades en la alimentación, con la consecuente hipoglucemia, adrenarquia precoz, pubertad temprana y rápida, resistencia a la insulina, asimetría corporal, problemas de ortodoncia, trastornos respiratorios del sueño y otras anomalías congénitas.

Estas recomendaciones consensuadas para el diagnóstico y manejo son para todos los pacientes diagnosticados clínicamente de SRS, con o sin diagnóstico confirmado molecularmente. Sin embargo, la identificación del subtipo molecular puede orientar respecto a determinados factores de riesgo. El manejo debería incluir una aproximación multidisciplinar, trabajando estrechamente con los padres y los individuos enfermos.

---

### Filiación de los Autores

Jennifer B. Salem, The MAGIC Foundation, RSS/SGA Research & Education, 4200 Cantera Dr., Warrenville, IL 60555, USA.

Emma L. Wakeling, North West Thames Regional Genetics Service, London North West Healthcare NHS Trust, Watford Road, Harrow HA1 3UJ, UK.

Deborah J.G. Mackay, Human Development and Health, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton SO17 1BJ, UK.

Thomas Eggermann, Institute of Human Genetics, Technical University of Aachen, Pauwelsstr. 30, D-52074 Aachen, Germany.

Irène Netchine, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Est (AP-HP) Hôpital des Enfants Armand Trousseau, Service d'Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France.

---

### Filiación de las Traductoras

Isabel Iglesias-Platas, Servicio de Neonatología, Sant Joan de Déu, BCNatal, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

Guiomar Perez de Nanclares, Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Instituto de investigación Sanitaria BioAraba, Hospital Universitario Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, España.

# RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO Y CUIDADO DE PACIENTES CON SRS del PRIMER CONSENSO INTERNACIONAL EN SRS

## MANEJO y CUIDADO

- 4.1 Los pacientes con SRS deberían recibir una atención multidisciplinaria en un centro experto en SRS en coordinación con su centro local. El equipo multidisciplinario debería estar compuesto por subespecialistas pediátricos incluyendo al endocrinólogo (coordinador), gastroenterólogo, dietista, genetista clínico, equipo craneofacial, cirujano ortopédico, neurólogo, logopeda, y psicólogo.

## ALIMENTACIÓN TEMPRANA y APOORTE NUTRICIONAL

- 5.1 Para los objetivos nutricionales de los primeros años de vida, recomendamos repleción nutricional\* con atención a los posibles peligros de un rápido *catch-up* postnatal que pueden conllevar un aumento de riesgo metabólico.  
\*Nota: La baja masa muscular implica que las dianas de IMC clásicas sean excesivas en esta población.
- 5.2 Historiar y/o descartar rasgos de dismotilidad intestinal (reflujo gastroesofágico, vaciado gástrico retardado y estreñimiento) en todos los niños.
- 5.3 Diagnosticar y tratar cualquier problema oromotor y sensorial que pueda afectar la ingesta oral de comida.
- 5.4 En pacientes con graves problemas de alimentación que no responden al tratamiento estándar, hay que excluir desórdenes anatómicos o funcionales del tracto gastrointestinal, como malrotación.
- 5.5 Evitar la alimentación enteral nasogástrica o por sonda de gastrostomía en un niño capaz de comer si hay repleción nutricional adecuada.
- 5.6 En casos de dificultad extrema de alimentación o reflujo gastroesofágico, considerar la alimentación enteral por sonda de gastrostomía (con o sin funduplicatura) o sonda de yeyunostomía transgástrica de bajo perfil como último recurso de protección frente a la hipoglucemia y/o malnutrición.
- 5.7 En caso de alimentación enteral, evitar la ganancia excesiva de peso tanto en niños alimentados voluntaria como no voluntariamente.

## PREVENCIÓN DE HIPOGLUCEMIA

- 6.1 Controlar la cetonuria en casa puede ser útil para determinar qué niños necesitan que se intervenga para evitar la hipoglucemia. [Nota: Los niños con historial de hipoglucemia que no tienen una buena respuesta cetónica necesitarán adecuados estudios de ayuno.]
- 6.2 Desarrollar un plan de acción con el pediatra local y el servicio de urgencias para el ingreso rápido para tratamiento intravenoso con dextrosa cuando el niño esté enfermo
- 6.3 Ingresar rápido a los niños con SRS en el hospital en caso de que una enfermedad asocie cetonuria o hipoglucemia y no cursar el alta hasta que sean metabólicamente estables y puedan alimentarse adecuadamente.
- 6.4 No se recomienda el glucagón para corregir la hipoglucemia, debido al bajo almacenamiento de glicógeno y la capacidad limitada para la glucogenogénesis.
- 6.5 Proveer a los progenitores de un plan de actuación de emergencia en caso de enfermedad.
- 6.6 Educar a los progenitores para reconocer los signos de hipoglucemia, medir cetonas, determinar el "tiempo de ayuno seguro" para su hijo, prevenir la hipoglucemia usando carbohidratos complejos y evitar el ayuno fuera de un entorno controlado.
- 6.7 En casos severos de hipoglucemia en ayuno, tras excluir otras causas y si otras alternativas han sido inefectivas, considerar:
  - Comienzo temprano del tratamiento con GH para brindar fuentes de glucosa (aumento en la masa muscular y glucogenogénesis)
  - Colocación de una sonda de gastrostomía o de yeyunostomía.

## CIRUGÍA o ANESTESIA

- 7.1 Revisar con antelación los aspectos relacionados con SRS con el anestesista y el cirujano.
- 7.2 Considerar el ingreso la noche anterior a la cirugía para la administración temprana de dextrosa intravenosa antes de la cirugía para evitar la cetonuria y la hipoglucemia.

- 7.3 Programar cuanto antes la cirugía, si es posible.
- 7.4 Monitorizar la glucosa en sangre y administrar dextrosa intravenosa durante y después de la cirugía. No dar de alta hasta que desaparezca la cetonuria y el niño pueda alimentarse de forma oral o enteral.
- 7.5 Seguir el protocolo de mantenimiento de la temperatura intraoperatoria apropiada para el tamaño del paciente, no su edad.
- 7.6 Retrasar la cirugía electiva (o no urgente) hasta que el niño esté adecuadamente nutrido.
- 7.7 Ser consciente del alto riesgo de malnutrición después de la cirugía y seguir las indicaciones adecuadas.

### **TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO**

- 8.1 Aplazar el tratamiento con GH hasta que el déficit calórico esté solucionado.
- 8.2 Evitar el test de estimulación con GH.
- 8.3 Los objetivos del tratamiento con GH son mejorar la composición corporal (especialmente la masa magra corporal), el desarrollo psicomotor y el apetito, para reducir el riesgo de hipoglucemia, y mejorar el crecimiento lineal.
- 8.4 Tratar con GH tan pronto como sea posible; empezar sobre los 2-4 años es adecuado para la mayoría de los pacientes; sin embargo, hay que prestar especial atención a las excepciones indicadas abajo\*.
- 8.5 Comenzar el tratamiento con GH con una dosis aproximada de 35 µg/kg al día. Usar la dosis mínima que permita alcanzar el catch-up en crecimiento (o crecimiento recuperador).
- 8.6 Suspender el tratamiento con GH cuando la velocidad de crecimiento es <2cm al año durante un período de 6 meses y la edad ósea es >14 años (para mujeres) o >17 años (para varones).
- 8.7 Si hay una mala respuesta a la GH, re-evaluar el diagnóstico subyacente, la dosis de GH, la respuesta de IGFI, la adherencia al tratamiento y otros problemas sistémicos confusores.
- 8.8 Monitorizar los niveles circulantes de IGFI e IGFBP3 al menos anualmente durante el tratamiento con GH.

\*Nota: no hay indicaciones específicas para el tratamiento con GH en SRS y se prescribe bajo las indicaciones de PEG (SDS de talla -2.5; edad >2-4 años; dosis 35-70 µg/kg al día). Las excepciones a las indicaciones actuales para PEG usadas en algunos centros incluyen el comienzo del tratamiento con GH antes de los dos años en caso de: hipoglucemia severa en ayudas; malnutrición severa a pesar de aporte nutricional, que puede implicar gastrostomía si no se observa mejora; e hipotonía muscular severa.

### **ADELANTAMIENTO EN LA EDAD ÓSEA y PUBERTAD**

- 9.1 Vigilar signos de adrenarquia prematura, pubertad central claramente temprana y acelerada, y resistencia insulínica.
- 9.2 Monitorizar y anticipar la aceleración de la edad ósea, especialmente a partir de la mitad de la infancia.
- 9.3 Considerar el tratamiento con GnRHa durante al menos dos años en niños con evidencia de pubertad central (empezando no antes de los 12 años en niñas y 13 años en niños), para preservar la talla adulta potencial.

### **COMPLICACIONES METABÓLICAS A LARGO PLAZO**

- 10.1 Evitar la ganancia de peso excesiva o rápida para evitar el aumento de la resistencia insulínica, que está asociada con una adrenarquia temprana y de avance rápido, pubertad central prematura y, en niñas, riesgo futuro de desarrollar el síndrome de ovario poliquístico.
- 10.2 Aumentar el conocimiento entre los gastroenterólogos, dietistas, neonatólogos, pediatras y médicos de atención primaria sobre la importancia de no sobre-alimentar a este grupo de niños.
- 10.3 Aconsejar a los progenitores, abuelos y cuidadores sobre el riesgo de resistencia insulínica asociado con el crecimiento intrauterino y la sobre alimentación.
- 10.4 Buscar indicadores físicos y bioquímicos de resistencia insulínica durante el tratamiento con GH, especialmente en niños con baja masa muscular y niveles basales elevados de IGF1.
- 10.5 En pacientes con signos clínicos de resistencia insulínica, considerar la valoración formal de sensibilidad a la insulina con un test de tolerancia oral a la glucosa de dos horas, incluyendo la determinación de los niveles de insulina y péptido C.
- 10.6 Promover una dieta y estilo de vida saludable en los niños mayores y adultos jóvenes, incidiendo particularmente en el equilibrio calórico-proteico y el ejercicio regular para evitar una ganancia de peso desproporcionada, sobre todo al suspender el tratamiento con GH.

## **PROBLEMAS NEUROCOGNITIVOS**

- 11.1 Derivar a los lactantes y niños con SRS para evaluación del desarrollo cuando sea necesario para asegurar una intervención apropiada tan pronto como sea posible.
- 11.2 En pacientes con UPD(7)mat, analizar síntomas de distonía mioclónica en cada cita clínica y derivar al neuropediatra si es necesario.
- 11.3 Monitorizar en los niños con UPD(7)mat para la detección de signos de dispraxia verbal u oromotora y/o signos de trastornos del espectro autista.
- 11.4 Informar a los progenitores sobre el mayor riesgo de dificultades en el habla, oromotoras y de aprendizaje (especialmente en aquéllos con UPD(7)mat)
- 11.5 Seguir a los niños en edad escolar para detectar las dificultades de aprendizaje, problemas psicosociales y retraso cognitivo, para habilitar las intervenciones apropiadas.

## **PROBLEMAS ORTOPÉDICOS**

- 12.1 Cuando sea necesario, derivar al traumatólogo/ortopeda pediátrico para el tratamiento de la asimetría corporal, la disimetría de extremidades y la escoliosis.
- 12.2 Examinar de forma rutinaria a todos los pacientes de SRS en busca de escoliosis.
- 12.3 Antes del comienzo del tratamiento con GH, derivar a los pacientes con escoliosis al equipo de traumatología/ ortopedia pediátrica y monitorizarlo durante el tratamiento.
- 12.4 Evaluar la disimetría de extremidades regularmente y valorar el tratamiento ortopédico si es necesario.

## **ANOMALÍAS MAXILOFACIALES**

- 13.1 Establecer programas de derivación con un equipo maxilofacial y de ortodoncia con experiencia en el cuidado de pacientes con SRS.
- 13.2 Derivar a los pacientes al equipo maxilofacial para valoración tras la erupción de los dientes de leche, cuando sea necesario.
- 13.3 Promover las intervenciones dentales tempranas y el cumplimiento del seguimiento.
- 13.4 Buscar síntomas de trastornos de respiración del sueño (tales como ronquidos, apneas, fatiga diaria excesiva, sueño interrumpido y agitación)
- 13.5 Derivar a los pacientes con trastornos de respiración durante el sueño al especialista apropiado para evaluación de la apnea obstructiva del sueño.

## **OTRAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS**

- 14.1 Valorar las anomalías genitales en varones.
- 14.2 Descartar en niñas con amenorrea primaria el síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser.

## **EDAD ADULTA**

- 15.1 Valorar el seguimiento clínico de adolescentes y adultos jóvenes con SRS o desarrollar colaboraciones con equipos de medicina interna o general para el seguimiento
- 15.2 Evitar la pérdida de contacto con los pacientes adultos con SRS, para facilitar su participación, y posible beneficio de futuros ensayos clínicos.

## **ASESORAMIENTO GENÉTICO**

- 16.1 El asesoramiento genético debería realizarse por personal sanitario con experiencia en el ámbito de las enfermedades de impronta. Dado que el riesgo de recurrencia asociada con las CNV depende de su tamaño, localización y origen parental, estos factores deben tenerse en consideración durante el asesoramiento a la familia.