



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ETIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL
SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL, PRESENTACIÓN DE
UN CASO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

DANIEL ALEJANDRO MAYORGA ESLAVA

TUTOR: Mtro. OCTAVIO GODÍNEZ NERI

ASESORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A mis padres:

Iris María Julieta Eslava Flores y José V. Mayorga Armisen, gracias por el apoyo y confianza depositados en mí, para lograr un propósito muy importante en mi vida, como es la culminación de mi carrera profesional, sus consejos y palabras de aliento han sido de gran importancia para mí.

A las personas que además de ser familiares y amigos, se convirtieron en mis mejores maestros, ya que me enseñaron las cosas de una forma más práctica y siempre me brindaron su apoyo; **Dr. Jorge González Trejo, Dr. José Ramírez Mendoza, Dr. Ignacio Ibarra Ramírez, Dr. Alejandro Ruvalcaba Campos, Dr. Ángel Guzmán, Dr. Víctor Segura, Dra. Gisela Fuentes y Dr. Marco Torrico.**

A la **Dra. Melissa Fuentes** y al **Dr. Ángel Kameta**; gracias Meli por contribuir con la culminación de mi tesina al proporcionarme tan gentilmente el caso clínico que forma parte de esta tesina.

A mi tutor y a mi asesora, **Mtro. Octavio Godínez Neri** y la **C.D. Rebeca Acitores Romero**, gracias por su dedicación y apoyo, en este tiempo de trabajar juntos en la tesina, ha sido un honor para mí trabajar a su lado.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** y a la **Facultad de Odontología**: gracias por haberme dado la oportunidad de formar parte de esta magnífica institución, durante mis estudios profesionales siempre hice lo mejor para poner en alto el nombre de mi universidad y mi facultad. Siempre llevaré con orgullo el nombre de la UNAM.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Ciudad Universitaria, Noviembre 2013.



Índice.

Introducción.....	5
Antecedentes históricos.....	6
1. Gametogénesis.....	8
2. Las anomalías cromosómicas y las alteraciones genéticas.....	12
3. Bases genéticas y moleculares.....	14
3.1 Generalidades de las enfermedades genéticas.....	14
1. Impronta genética.....	15
2. Metilación del ADN.....	16
2. Las enfermedades monogénicas o mendelianas.....	16
3. Las enfermedades multigénicas.....	17
4. Las enfermedades cromosómicas.....	17
3.2 Mutaciones.....	18
1. Aberraciones genómicas.....	18
2. Aberraciones cromosómicas.....	18
3. Mutaciones génicas.....	18
4. Epigenética y epimutaciones.....	19
3.3 Generalidades de las enfermedades hereditarias.....	20
1. Enfermedad congénita.....	21
2. Enfermedad genética.....	21
3. Tipos de herencia.....	21
Herencia autosómica dominante.....	21
Herencia autosómica recesiva.....	21
Herencia ligada al cromosoma X.....	22
3.4 Técnicas de diagnóstico para las anomalías genéticas.....	23
1. Análisis citogenético.....	23
2. Hibridación <i>in situ</i> por fluorescencia (FISH).....	23
3. Pintado cromosómico.....	24
4. Análisis espectral de cariotipos (SKY).....	24
4. Síndrome de Silver-Russell.....	25



4.1 Diagnóstico.....	26
4.2 Etiología.....	28
1. Alteraciones cromosómicas.....	28
2. El cromosoma 7 y el síndrome de Silver-Russell.....	28
3. Disomía uniparental 7.....	28
4. Disomía segmentaria.....	31
5. Segmentos del cromosoma 7 y genes asociados.....	31
6. Cromosoma 11.....	35
7. Epimutaciones en 11p15.....	37
8. Hipometilación como error postfertilización.....	38
9. Microduplicación de ICR2 en 11p15.....	39
10. Traslocaciones recíprocas del cromosoma 11.....	40
11. Microduplicación del cromosoma 17p13.1.....	41
12. Otras alteraciones cromosómicas.....	42
4.3 Manifestaciones clínicas.....	44
1. Retraso en el crecimiento intrauterino.....	44
2. Retraso del crecimiento postnatal.....	47
3. Cráneo y cara.....	48
4. Asimetría de los miembros.....	51
5. En las manos	52
6. En los pies	55
7. Manifestaciones bucales.....	56
4.4 Tratamiento.....	60
4.5 Diagnóstico diferencial.....	65
5. Presentación de un caso clínico.....	66
5.1 Diagnóstico bucal.....	74
5.2 Progreso del tratamiento.....	75
Conclusiones.....	77
Referencias bibliográficas.....	81



INTRODUCCIÓN.

La odontología como parte de la ciencia, está en constante evolución, con el objetivo de mejorar las técnicas de diagnóstico, los materiales y los protocolos de tratamiento, a favor de proporcionar una atención óptima a nuestros pacientes, motivo por el cual el Cirujano Dentista se ve obligado a realizar un esfuerzo para mantener sus conocimientos actualizados en beneficio de nuestros pacientes.

Este trabajo proporciona una visión que va mas allá del mundo de la odontología, vinculando varias ciencias, en favor del conocimiento de una enfermedad poco común, para poder realizar el diagnóstico adecuado, conocer las características que integran el padecimiento y los protocolos previamente establecidos para el tratamiento de estos pacientes afectados por esta rara enfermedad.

Existen enfermedades genéticas con manifestaciones bucales, que son importantes conocer, para saber cómo manejar estos casos, sin embargo el síndrome de Silver-Russell es una enfermedad genética poco común, de manifestaciones clínicas variables y etiología heterogénea, donde existen pocos reportes relacionados con sus manifestaciones bucales y su manejo odontológico, por lo cual pretendo colaborar en este aspecto haciendo referencia a la etiología del síndrome, sus características clínicas y sus manifestaciones bucales, así como también el tratamiento realizado, por medio de la publicación de un caso clínico.

En los primeros capítulos de este trabajo presento los aspectos generales relacionados con las enfermedades genéticas, para poder comprender de una mejor manera la etiología del síndrome, con las características clínicas relacionadas y por último presento un caso clínico, en el cual se describe la historia médica de la paciente, su diagnóstico y la elaboración del plan de tratamiento.



ANTECEDENTES.

El primero, en describir esta rara enfermedad, fue Silver en el año de 1953, que la detectó en dos niños pequeños, que presentaban al nacimiento retraso en el crecimiento intrauterino, asimetría corporal y aumento de gonadotropinas en la orina¹. Un año más tarde Russell publicó una serie de 5 pacientes con características similares, con alteraciones faciales como frente amplia, cara pequeña, y boca de labios finos, con las comisuras hacia abajo². Fue Patton³ el primero en utilizar el nombre de “Síndrome de Silver-Russell”, (es también referido como “Síndrome de Russell-Silver”); dependiendo de las características clínicas encontradas, siendo cualquiera de las dos formas sinónimo, para nombrar este síndrome^{4,5}. Fue Price⁶ en el año 1999, quien delineó los criterios diagnósticos para este síndrome: peso al nacimiento, menor a dos desviaciones estándar, pobre crecimiento postnatal, perímetro cefálico conservado, asimetría corporal y dismorfismo facial clásico (cara triangular).⁷

En la actualidad se conocen múltiples características clínicas presentes en este síndrome, que se dividen en: de primero o de segundo orden, según su aparición más común.⁸

De primer orden: Retraso del crecimiento intrauterino, peso bajo al nacimiento en relación con la edad gestacional, asimetría corporal, precocidad en el desarrollo sexual y discrepancia entre la edad ósea y la edad cronológica.⁸

De segundo orden: facies triangular, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, mandíbula hipoplásica, malformaciones dentarias, clinodactilia y braquidactilia, sindactilia, manchas “café con leche” y embarazo con múltiples gestosis.⁸



Figura 1. Facies característica triangular y clinodactilia V.^{9,10,11.}

De este modo para establecer el diagnóstico clínico del Síndrome de Silver-Russell, es necesaria la existencia de tres signos principales y al menos uno de los secundarios.^{12.}

Desde su primera descripción, hasta la actualidad se han analizado diferentes criterios, para establecer su etiología y su diagnóstico molecular, de tal forma que su etiología es muy heterogénea, pero se han podido relacionar con una disomía uniparental del cromosoma 7 materno (mUPD7) que es la causa del 10% de estos casos. Se han hallado mutaciones genéticas y epigenéticas en el 35% de los casos del Síndrome de Silver-Russell, que afectan a la impronta de la región cromosómica 11p15.5, región que guarda estrecha relación con el Síndrome de Beckwith-Wiedemann. En esta región se han descrito mutaciones puntuales en distintos genes implicados como son GRB10 (7p11-p12), MEST (7q32), IGF2, ICR1 y H19 (11p15). De forma excepcional se han descrito casos dominantes ligados al cromosoma X.^{13,14.}

1. GAMETOGENESIS.

Los gametos derivan de las células germinales primordiales que son formadas en el epiblasto durante la segunda semana del desarrollo y se desplazan hacia la pared del saco vitelino.¹⁵

Es en la cuarta semana del desarrollo, cuando estas células comienzan a migrar, desde la pared del saco vitelino hacia las gónadas, a las cuales llegan hacia el final de la quinta semana.¹⁵

Su número se incrementa por divisiones mitóticas durante la migración y también cuando llegan a las gónadas.¹⁵

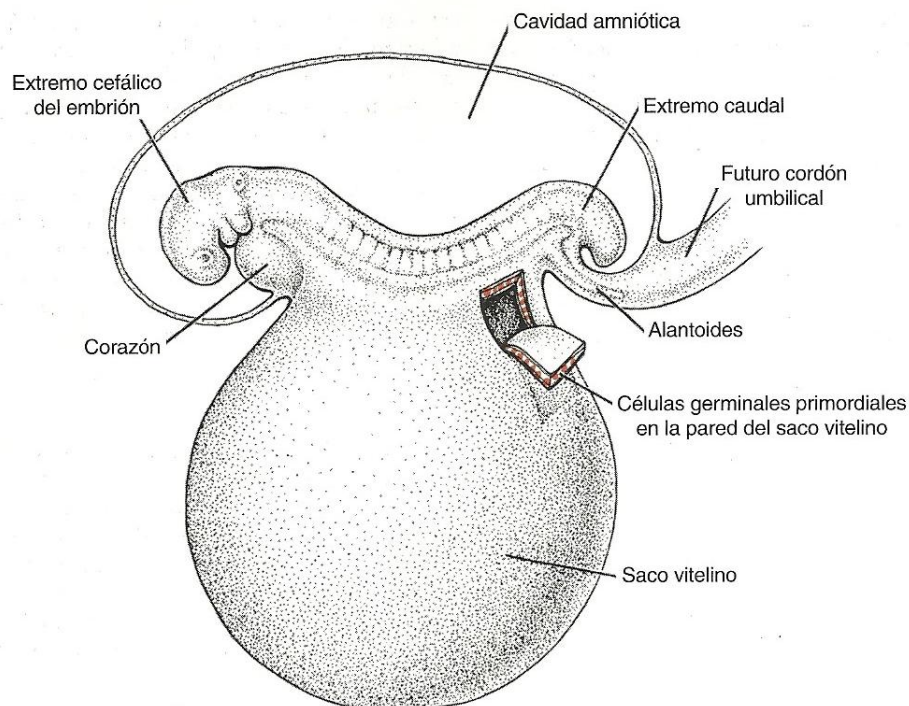


Figura 1.0 Embrión al final de la tercera semana, se observa el lugar que ocupan las células germinales primordiales en la pared del saco vitelino, cerca de la inserción del futuro cordón umbilical. Estas células migran desde esa zona hacia la gónada en desarrollo.¹⁵

Como preparación para la fecundación, las células germinales experimentan el proceso denominado gametogénesis, en el cual se produce la meiosis para



reducir el número de cromosomas, y citodiferenciación para completar su maduración.^{15,16.}

Los rasgos de un nuevo individuo son determinados, por genes específicos presentes, en los cromosomas heredados del padre y de la madre, existen aproximadamente 35,000 genes localizados en 46 cromosomas. En las células somáticas, los cromosomas se presentan como 23 pares de homólogos, para formar un número diploide de 46 cromosomas.^{15.}

Hay 22 pares de autosomas y un par de gonosomas. Un cromosoma de cada par proviene del gameto materno, el ovocito, y otro componente del gameto paterno, el espermatozoide. Es decir que cada gameto contiene un número haploide de 23 cromosomas, y la unión de los gametos en la fecundación restaura el número diploide de 46 cromosomas.^{15,16.}

La división celular que realizan las células germinales, para generar los gametos femeninos y masculinos, es la meiosis. Durante la meiosis se producen dos divisiones celulares sucesivas, la meiosis I y la meiosis II, con la finalidad de reducir los cromosomas a un número haploide de 23. Al igual que la mitosis las células germinales replican su DNA al comienzo de la primera división meiotica, de forma que cada uno de los 46 cromosomas se duplica y queda constituido por dos cromátides hermanas. En el proceso de meiosis a diferencia de la mitosis. Los cromosomas homólogos se aparean alineados entre sí. El apareamiento es exacto, excepto para la combinación de X y Y. Luego los homólogos apareados se separan y quedan uno para cada una de las células hijas. Poco tiempo después la meiosis II separa las cromátides hermanas, y así finalmente cada gameto contiene 23 cromosomas.^{15.}

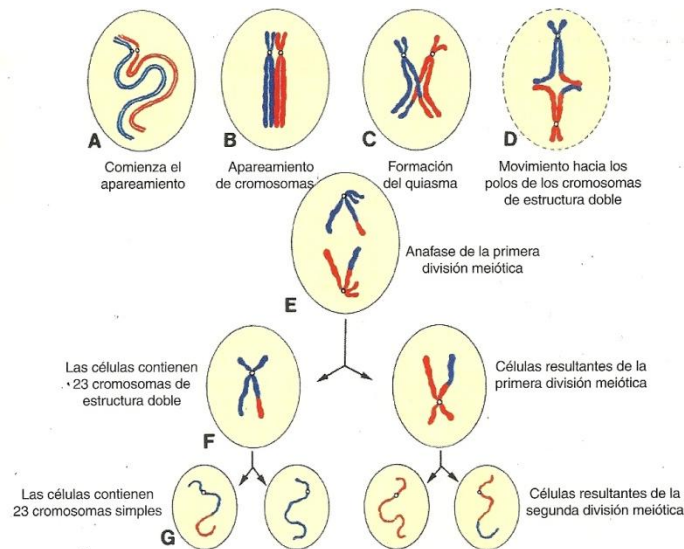


Figura 1.1 Primera y segunda división meiótica.¹⁵

Durante el proceso de meiosis I se lleva a cabo el transcruzamiento (*cross-overs*), estos consisten en el intercambio de segmentos de cromátides entre cromosomas homólogos apareados, estos segmentos se rompen e intercambian a medida que los cromosomas homólogos se separan. Durante la separación de los cromosomas homólogos, los sitios intercambiados permanecen unidos y la estructura cromosómica tiene un aspecto similar a la letra X y se le denomina quiasma. En cada meiosis I se producen 30 a 40 transcruzamientos. Como resultado de los transcruzamientos, en la meiosis, la variabilidad genética se incrementa y se produce, un número haploide de cromosomas, de modo que la fecundación restaura el número diploide de cromosomas.¹⁵

En el caso de los gametos femeninos, durante la meiosis un ovocito primario da origen a cuatro células hijas, y cada una de ellas contiene 22 cromosomas más un cromosoma X. Sin embargo solo una de estas células hijas llegará a convertirse en un gameto maduro, las otras tres células hijas reciben escaso citoplasma y degeneran durante su desarrollo posterior, a estas células hijas se



les denomina cuerpos polares. Mientras que los gametos masculinos, un espermatozoida da origen a cuatro células hijas, dos con 22 cromosomas más un cromosoma X, y dos con 22 cromosomas más un cromosoma Y, en contraste con la formación del ovocito, las cuatro células se transforman en gametos maduros.^{15,16.}



2. LAS ANOMALIAS CROMOSÓMICAS Y ALTERACIONES GENÉTICAS.

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales, dentro de las anomalías numéricas la aneuploidía designa a cualquier número de cromosomas que no sea normal en general se aplica a la presencia de un cromosoma de más (trisomía) o de menos (monosomía), estas anomalías son originadas durante las divisiones mitóticas o meióticas. En la meiosis, dos miembros de un par de cromosomas homólogos normalmente se separan durante la primera división meiótica, de modo tal que cada célula hija recibe un miembro de cada par. Sin embargo, en ocasiones esa separación no ocurre (no disyunción) y los dos miembros de un par se dirigen hacia una célula, a causa de esta falta de disyunción, una célula recibe 24 cromosomas y la otra 22. Cuando se produce la fecundación con un gameto normal de 23 cromosomas, el resultado de la unión de un gameto con 24 o 22 cromosomas es que el individuo va a tener 47 cromosomas (trisomía) o 45 cromosomas (monosomía). La falta de disyunción se puede originar en la primera o segunda división meiótica y puede afectar a cualquier cromosoma, autosómico o sexual. La incidencia de estas alteraciones cromosómicas suele estar relacionada con la edad de la madre. Cuando la no disyunción se da durante la división mitótica de las células primordiales, el resultado es el mosaicismo, en el cual algunas células tienen el número normal de cromosomas y otras células tienen el número alterado. En este caso el individuo puede presentar una o muchas características de un síndrome dependiendo del número de células afectadas. En ocasiones se pueden presentar rupturas de un cromosoma y partes de un cromosoma se unen a otro, estas translocaciones pueden ser balanceadas cuando no existe pérdida de material genético esencial o no balanceadas con lo cual existe la pérdida de material genético y lo que produce es la aparición de un fenotipo alterado.^{15,16.}

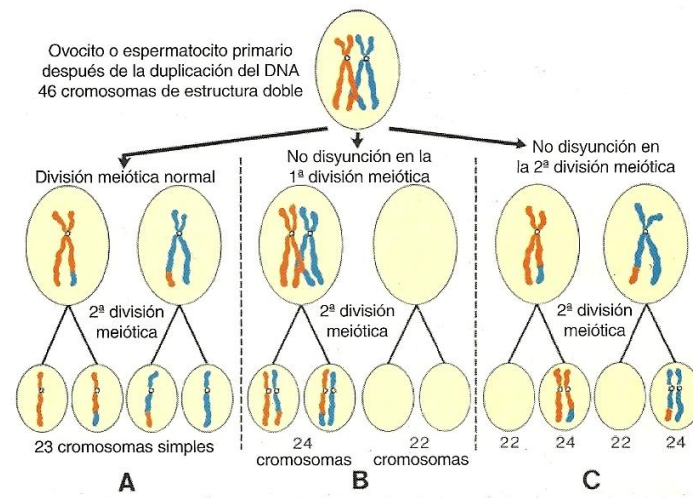


Figura 2.0 A. Divisiones meióticas normales, B. No disyunción en la primera división, C. No disyunción en la segunda división.¹⁵



3. BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES.

La información genética, es la que determina la composición de proteínas estructurales, reguladoras y factores, que intervienen en el crecimiento, desarrollo, diferenciación y fisiología celular.^{17.}

Los rasgos de un nuevo individuo están determinados por genes específicos presentes en los cromosomas heredados de sus progenitores. Aproximadamente los humanos tienen 35 mil genes localizados en los 46 cromosomas.^{18.}

Los genes están contenidos en un complejo de ADN y proteínas, denominado cromatina, cuya unidad básica es el nucleosoma.^{18.}

Para que los genes puedan ser transcritos y estén en forma activa deben estar de una forma desenrollada a lo que se le denomina eucromatina, mientras que los genes que se encuentran enrollados e inactivos dentro de la cromatina reciben el nombre de heterocromatina.^{17.}

En las células eucariotas, el ADN está mayormente contenido en el núcleo, dentro de los cromosomas, en las células somáticas se encuentran 46 cromosomas en forma de 23 pares homólogos (número diploide, $2n$), de los cuales 22 pares son autosomas y un par de gonosomas.^{17,18.}

En las células germinales solo existe la mitad de la información genética, es decir 23 cromosomas (número haploide n).^{18.}

Cada par de cromosomas homólogos tiene características morfológicas parecidas y sus genes contienen información para los mismos caracteres, aunque la información puede ser distinta ya que uno es de origen materno y otro paterno.^{17.}



Depende de la penetrancia del gen, para que se pueda expresar, ya sea el gen paterno o materno, o existen ocasiones en las que los dos genes pueden expresarse al mismo tiempo y a esto se le denomina codominancia.¹⁵

La expresión o no, de cada gen, depende de la metilación que exista, si la porción de un gen se encuentra metilado no podrá ser transcrito y por lo tanto carece de expresividad, mientras que el otro gen que no se encuentra metilado, es el que se expresa en el individuo.¹⁹

En ocasiones un gen materno debe ser metilado para permitir la expresión del gen paterno, si esta metilación no existe o es escasa (hipometilación) el resultado puede ser un fenotipo alterado.^{19,20}

Impronta genómica.

Para el desarrollo normal del cigoto es necesaria la contribución genética de ambos juegos de cromosomas, heredados del padre y de la madre. La razón, radica en que la expresión de ciertos genes depende de manera específica del origen parental. El genoma contiene regiones definidas donde solo se expresa la copia materna del gen, y no la paterna, y viceversa. Esta expresión génica específica del alelo, dependiente del origen parental, es resultado de la denominada impronta genómica (*genomic imprinting*). Este fenómeno tiene implicaciones importantes para las enfermedades genéticas del ser humano.¹⁹

La impronta genómica se establece durante el desarrollo embrionario temprano, el patrón de impronta presente en todas las células somáticas, con un solo alelo activo, ya sea materno o paterno, se propaga a través de todas las divisiones mitóticas. Sin embargo en los primordios de las células germinales la impronta se elimina. Durante la gametogénesis la impronta se reprograma. En la línea germinal masculina todos los gametos reciben la impronta paterna y en la línea germinal femenina todos los gametos reciben la impronta materna. Después de la fertilización, en el cigoto está presente el

patrón correcto de impronta. Este se mantiene a través de todas las divisiones subsecuentes bajo el control de un centro de impronta regional (ICR).¹⁹

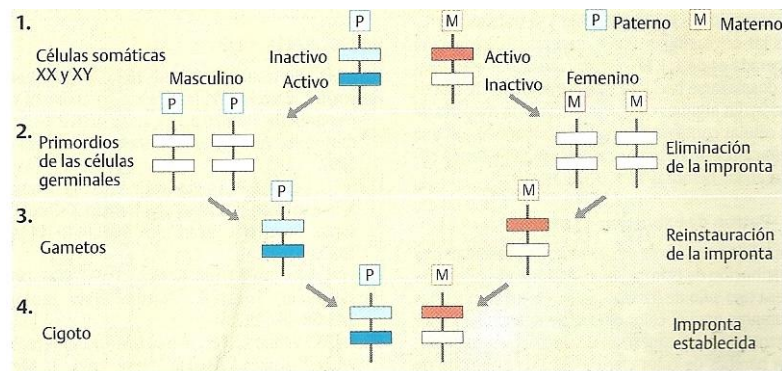


Figura 3.0 Proceso de impronta genómica.¹⁹

Metilación del ADN.

La metilación de los residuos de citosina en el ADN desempeña un papel importante en la regulación genética. La metilación del ADN se requiere para el desarrollo embrionario normal. La impronta genómica, la inactivación del cromosoma X y la modificación de la cromatina, todos ellos dependen del establecimiento y mantenimiento de los patrones de metilación adecuados. La metilación del ADN es específica de cada gen y se produce con amplitud en todo el genoma.²¹

ENFERMEDADES GENÉTICAS.

Las alteraciones genéticas pueden ser monogénicas, multigénicas o cromosómicas.²²

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS O MENDELIANAS.

Se producen por la mutación de un único gen. Su prevalencia global al nacimiento es de 1%. Estas enfermedades presentan un patrón de herencia simple o herencia mendeliana que se clasifica en autosómico dominante (la



acondroplasia, la neurofibromatosis I, la esclerosis tuberosa, etc.) autosómico recesivo (fenilcetonuria, fibrosis quística, etc.) y ligado al cromosoma X (La distrofia muscular de Duchenne o la hemofilia A) la alteración bioquímica básica de estas enfermedades reside en los defectos de una gran variedad de proteínas, como: enzimas, receptores, proteínas de transporte, hormonas, inmunoglobulinas, factores de coagulación, factores de transcripción o colágeno.^{22.}

El concepto de enfermedad monogénica asume la estabilidad de las mutaciones, la transmisión de un alelo de cada progenitor para un determinado *locus* autosómico y la transmisión al azar de cualquier alelo a la descendencia.^{22.}

ENFERMEDADES MULTIGÉNICAS.

Es el resultado de la interacción de múltiples genes y factores exógenos ambientales. Los defectos congénitos como el labio y el paladar hendido, la espina bífida, las cardiopatías congénitas y las enfermedades crónicas más comunes como la diabetes mellitus, la enfermedad coronaria o la hipertensión, están dentro de este grupo. La existencia de una gran proporción de genes con alelos polimórficos, sugiere una respuesta diferente de cada uno de ellos a distintos factores ambientales. Hasta ahora, el complejo mayor de la histocompatibilidad (HLA), situado en el brazo corto del cromosoma 6 y formado por distintos locus (A, B, DR, DQ y DP), es el que está más frecuentemente asociado a la predisposición a ciertas enfermedades.^{22.}

ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS.

Son aberraciones por la carencia, el exceso o configuración anormal de uno o más cromosomas, que producen material genético deficiente o excesivo que



afecta a muchos genes, estas enfermedades son relativamente más frecuentes.^{22.}

MUTACIONES.

Las mutaciones son anomalías atribuidas a un cambio en la estructura o función de un gen. Se estima que este tipo de mutaciones, representa un 8% de las anomalías del desarrollo del hombre.

Las enfermedades genéticas son secundarias a mutaciones del ADN. Estas mutaciones pueden ocurrir en cualquier célula somática (relacionadas con el cáncer y el envejecimiento) o en las células germinales (responsables de las enfermedades hereditarias) estas mutaciones pueden ser clasificadas dentro de tres grupos:

Aberraciones genómicas. Son responsables de las aneuploidias tales como trisomías. Se producen por una mala segregación cromosómica durante la división celular.

Aberraciones cromosómicas. Son alteraciones del tipo de deleciones, duplicaciones o traslocaciones de una porción del cromosoma a otro. Este tipo de mutaciones son menos frecuentes y se estima, una mutación de este tipo, por cada 1,700 divisiones celulares.

Mutaciones génicas. Se originan por errores en el proceso normal de la replicación de ADN o por mutágenos que inducen cambios en las bases del ADN.

Mutaciones puntuales, micromutaciones o cambio de una base ocurre cuando una base es movida de su posición.^{22.}

Deleciones e inserciones, cuando estas alteraciones son múltiplos de tres bases la proteína resultante tendrá un número de residuos menor en el caso de deleciones o mayor en caso de inserciones, en caso de que las variaciones no sean múltiplos de tres existirá una pauta de lectura distinta y los aminoácidos cambiarán a partir de ese punto.^{22.}

Inversiones y duplicaciones, la mayoría de las inversiones se dan en las células germinales masculinas. Las duplicaciones pueden ser de todo un gen o de exones y se pueden producir por transcruzamiento desigual entre homólogos en la división celular.²²

Mutaciones por expansión de repeticiones de trinucleótidos. La inestabilidad de ciertas repeticiones de trinucleótidos y su expansión en determinados genes puede causar enfermedades hereditarias como el síndrome de X frágil.²²

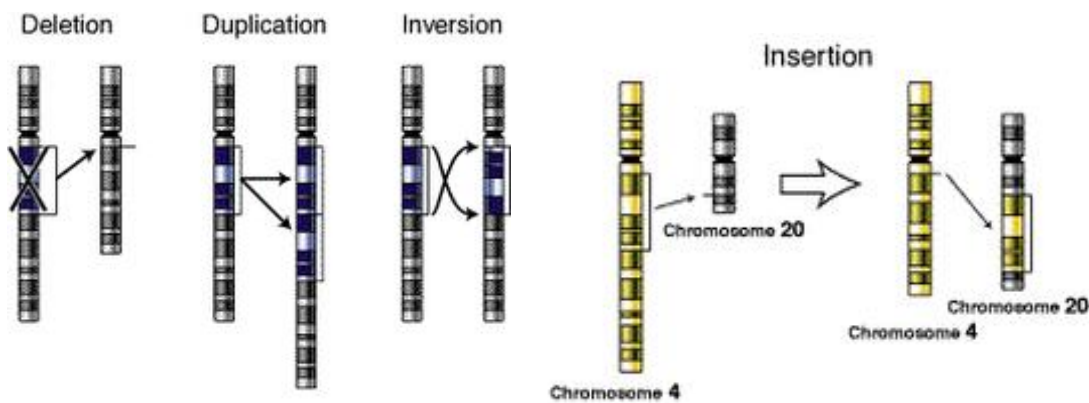


Figura 3.1 Principales aberraciones cromosómicas.²³

```

AAGCGCCTT TACCGTCAA
TTCGCGGAAATGCGAGTT
  
```

Secuencia de ADN (= gen)

```

AAGCGCCTT TACCGTCAA
TTCGCGGAAATGCGAGTT
  
```

Secuencia de ADN mutada

Figura 3.2 Mutación de una base.²⁴

EPIGENÉTICA Y EPIMUTACIONES.

La epigenética se refiere a modificaciones de la cromatina que no afectan a la propia secuencia de ADN, lo que resulta en la regulación de la expresión genética^{25,26}. Estas modificaciones son heredables de forma estable a través de la mitosis y la meiosis. Los cambios epigenéticos son cruciales para el desarrollo (diferenciación celular), así como para la inactivación del cromosoma X y la impronta genómica. Los cambios epigenéticos también están asociados a cambios patológicos como el cáncer. Los mecanismos epigenéticos más



estudiados son la metilación del ADN, así como modificaciones en las histonas, la acetilación del ADN y el efecto de los fragmentos de ARN no codificantes. Estos dos tipos de modificaciones epigenéticas están vinculados y regulan la conformación de la cromatina con lo que también regulan la actividad o silenciamiento de regiones genómicas.^{25.}

Las modificaciones epigenéticas no implican un cambio en la secuencia de nucleótidos, sino que consisten en un cambio en la expresión de los genes, estos cambios en la expresividad de los genes están asociados a factores ambientales para controlar el desarrollo de un fenotipo, por lo que se encuentra ligado a la plasticidad fenotípica y la salud. A estas modificaciones se les denomina epimutaciones, que según varias teorías están ligadas al origen de diversas enfermedades.^{25.}

La epigenética es un fascinante campo de investigación y en un futuro nos proporcionará conocimientos profundos en la etiología de muchos procesos biológicos complejos, como el crecimiento, y vamos a ser capaces de inferir la contribución de los cambios epigenéticos a trastornos humanos. La prevalencia y gravedad de estos trastornos están probablemente influenciados por factores ambientales. Por lo tanto el futuro de la investigación epigenética nos ayudará a descubrir el vínculo entre el medio ambiente, el genotipo y el fenotipo.^{25.}

GENERALIDADES DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS.

Las enfermedades hereditarias son el conjunto de enfermedades genéticas que se transmiten de generación en generación, y que pueden manifestarse o no en algún momento de la vida.^{26.}



Es importante no confundir enfermedad hereditaria con:

Enfermedad congénita: es aquella enfermedad que se manifiesta al momento del nacimiento y puede ser producida por algún trastorno durante el desarrollo embrionario o en el parto.

Enfermedad genética: es una enfermedad producida por alteraciones en el ADN, pero que no necesariamente es adquirida de los progenitores, por ejemplo: el cáncer.

TIPOS DE HERENCIA.

Las enfermedades monogénicas o mendelianas, siguen un patrón de herencia según las leyes de Mendel, en la actualidad se conocen más de 6000 enfermedades hereditarias, con una prevalencia de una por cada 200 nacimientos.^{26.}

Herencia autosómica dominante, en este caso solo se necesita una copia del gen mutado para que la persona manifieste la enfermedad, normalmente uno de los padres, de la persona afectada, padece la enfermedad y estos padres tienen un 50% de probabilidad de transmitir el gen mutado a su descendencia, que padecerá la enfermedad.^{26.}

Herencia autosómica recesiva, para que la enfermedad se manifieste es necesario que existan dos copias del gen mutado en la persona afectada, en este caso los padres no padecen la enfermedad, pero son portadores de una copia del gen mutado, por lo que pueden transmitirlo a su descendencia. La probabilidad de tener un hijo afectado con una enfermedad autosómica recesiva es del 25%.^{26.}

Herencia ligada al cromosoma X, en estos casos el gen mutado se encuentra en el cromosoma X y de igual forma estas enfermedades pueden transmitirse de forma dominante o recesiva.²⁶

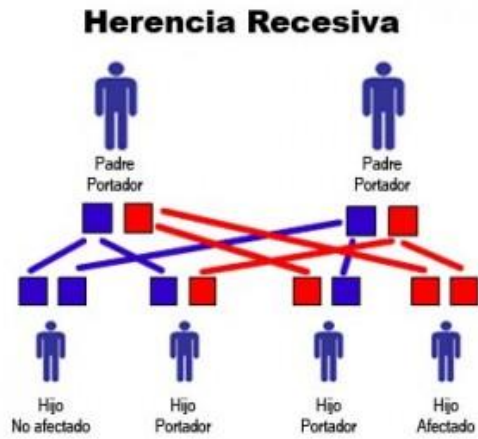


Figura 3.3 Por cada hijo existe la probabilidad de un 25% que sea sano, un 50% de probabilidad de ser portadores y un 25% de estar afectado por la enfermedad.²⁷

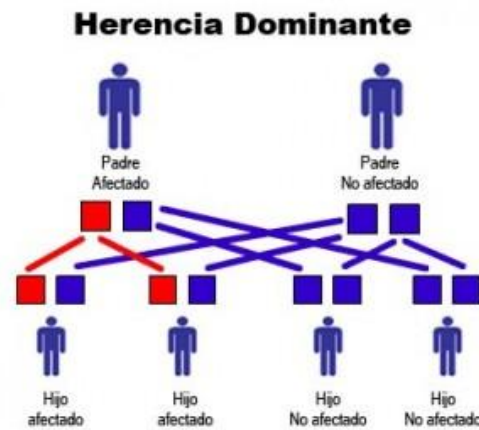


Figura 3.4 Cada hijo tiene la probabilidad en un 50% de estar afectado por la enfermedad.²⁷

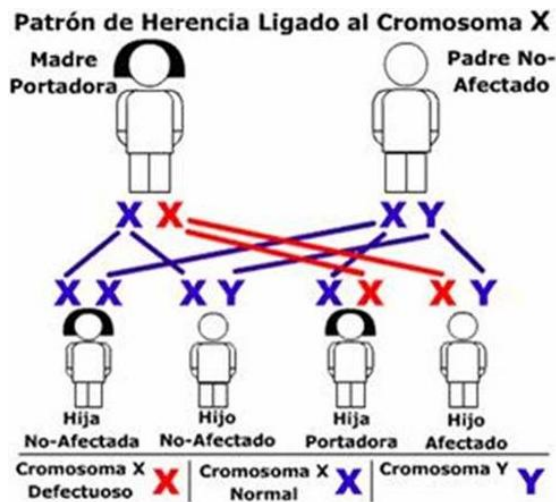


Figura 3.5 Por cada hijo de una madre portadora tendrá un 50% de probabilidades de ser portadora genética en caso de ser mujer y un 50% de probabilidades de padecer la enfermedad en caso de que sea varón.²⁷

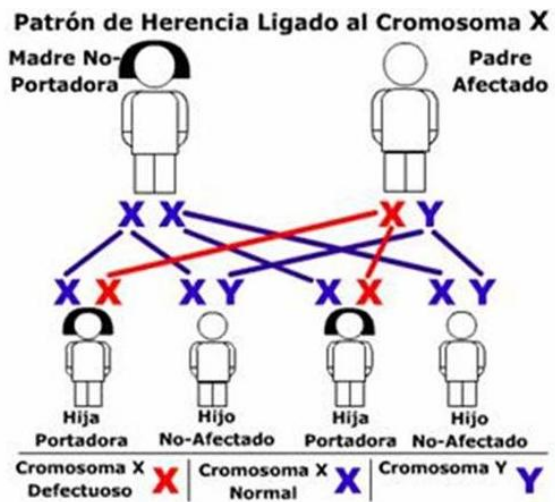


Figura 3.6 Cada hija concebida por un padre afectado, será portadora genética mientras que los varones serán totalmente sanos.²⁷

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PARA IDENTIFICAR ANOMALÍAS GENÉTICAS.

Análisis citogenético, es utilizado para valorar el número y la integridad de los cromosomas. La técnica requiere células en proceso de división, lo que significa el establecimiento de cultivos celulares detenidos en metafase, mediante tratamiento químico. Los cromosomas son teñidos con la coloración de Giemsa, para revelar patrones de bandas claras y oscuras, particulares en cada cromosoma.^{28,29.}

Actualmente se ha desarrollado la técnica de bandeado, en metafase de alta resolución, que muestra un número elevado de bandas que representan incluso pequeños fragmentos de ADN, lo que facilita el diagnóstico de deleciones pequeñas.^{28.}

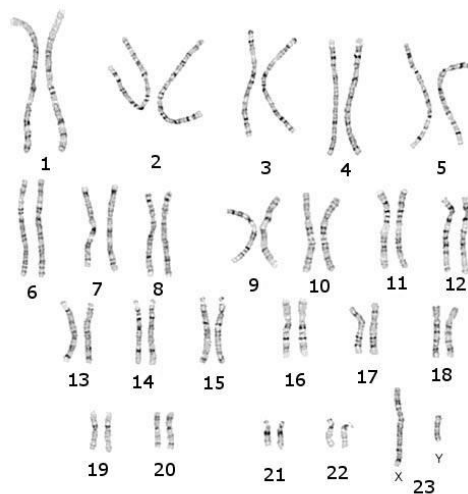


Figura 3.7 Análisis citogenético o cariotipo.^{30.}

Hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), para este estudio se emplean sondas de ADN específicas para identificar ploidías, en unos pocos cromosomas seleccionados, estas sondas están hibridadas para cromosomas o locus genéticos utilizando células en un porta objetos, y los resultados se observan en el microscopio de fluorescencia.^{28.}

Pintado cromosómico, implica el uso de sondas fluorescentes que reconocen regiones a lo largo de toda la longitud de un cromosoma, esta técnica puede identificar traslocaciones y reorganizaciones entre cromosomas.²⁸

Análisis espectral de los cariotipos (SKY), es una técnica en la que cada cromosoma es hibridado, para una única sonda fluorescente, de un color diferente. Los resultados son analizados mediante una computadora.^{28,29}

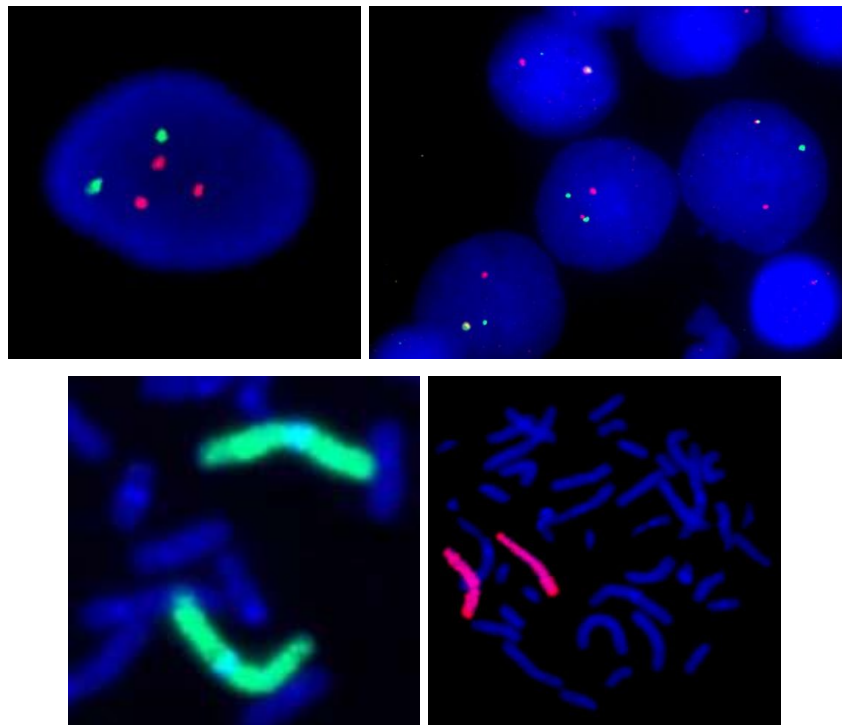


Figura 3.8 Técnicas FISH y pintado cromosómico, para diagnóstico de anomalías cromosómicas.²⁸



4. SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL.

Definición.

El Síndrome de Silver-Russell es una rara enfermedad genética caracterizada principalmente por el retraso en el crecimiento intrauterino y postnatal, con asimetría corporal por, hemihipertrofia, macrocefalia relativa y facies triangular.^{31,32,33.}

Hallazgos más frecuentemente encontrados en pacientes afectados con el síndrome de Silver-Russell.³⁴

Facies	Triangular, retraso en el cierre de las fontanelas, frente prominente, maxilares hipoplásicos, barbilla poco desarrollada y puntiaguda, boca grande con comisuras caídas, apiñamiento dental y ligera exoftalmia.
Extremidades	Asimetría por hemihipertrofia, clinodactilia del 5° dedo, sindactilia cutánea entre 2°y 3° dedos del pie y escaso desarrollo muscular.
Otras	Voz piante, manchas “café con leche”, hiperhidrosis en la cabeza, malformaciones esqueléticas y escleróticas azules.

En algunos casos se han considerado como síndromes diferentes los descritos por Silver (1953) y Russell (1954), actualmente son considerados como uno solo, aunque algunos autores cambian el orden (síndrome de Russell-Silver).

Diagnóstico.

Desde su primera descripción en el año de 1953 y 1954, los criterios para el diagnóstico han sido clínicos, Price delineó los criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome de Silver-Russell: peso al nacimiento menor en dos desviaciones estándar, pobre crecimiento postnatal, perímetro cefálico conservado, asimetría corporal y dismorfismo facial clásico.^{35,36.}

Mediante el empleo de auxiliares de diagnóstico se pueden obtener datos que complementen y confirmen la existencia de este síndrome.

Radiología: retraso en la maduración ósea en el carpo, hipoplasia de la 2ª falange del dedo meñique, hipoplasia del húmero, huesos largos adelgazados, base craneal pequeña en relación con la calota y posible agenesia de sacro o coxis.^{33.}

Estudios de laboratorio: hipoglucemia, posibles alteraciones hormonales como el descenso de somatotrofina (GH) y elevación de gonadotrofinas.^{33.}

Ultrasonido craneal: se emplea para descartar la existencia de hidrocefalia.^{33.}

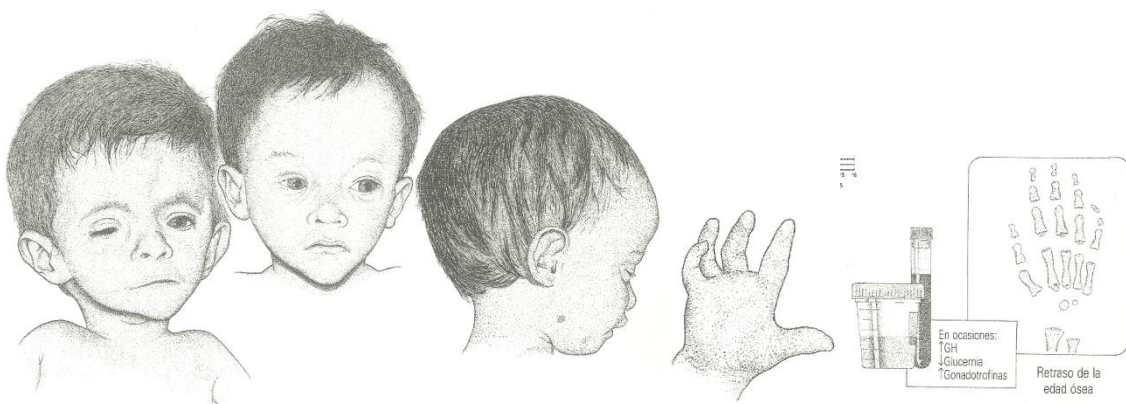


Figura 4. Características clínicas principales del síndrome, dismorfismo facial clásico, clinodactilia del 5º dedo y retraso de la edad ósea.^{33.}



En la actualidad se ha tratado de establecer un diagnóstico molecular para este síndrome, sin embargo se ha descubierto que la etiología es heterogénea por lo cual no se puede establecer un diagnóstico molecular único.¹¹

Se ha podido relacionar el síndrome con una disomía uniparental del cromosoma 7 materno (mUPD7) que es la causa del 10% de estos casos. Se han hallado mutaciones epigenéticas en el 38-63% de los casos del Síndrome de Silver-Russell, que afectan a la impronta de la región cromosómica 11p15 materno.^{37,38.}

El síndrome de Silver-Russell está altamente vinculado con la región 11p15, misma región que está vinculada con el síndrome de Beckwith-Wiedemann, se considera que estos síndromes son opuestos en cuanto a las características clínicas que se encuentran en cada uno de estos síndromes y están relacionados, ya que son enfermedades que tienen relación en cuanto al mismo cromosoma, lo que varía es la expresión del fenotipo de cada uno de estos síndromes y es la impronta genómica alterada la causa de este, ya sea de la madre o del padre.³⁹

Síndrome de Silver-Russell	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Retraso en el crecimiento intrauterino y postnatal	Peso neonatal superior a 4kg
Perímetro cefálico conservado	Microcefalia leve
Micrognatia	Prognatismo
Edad ósea retrasada	Edad ósea acelerada

En la tabla se muestran las principales diferencias clínicas entre estos dos síndromes.^{40.}



ETIOLOGÍA.

Alteraciones cromosómicas.

Varias alteraciones citogenéticas han sido descritas en un grupo reducido de pacientes con fenotipo clásico del síndrome de Silver-Russell, abarcando los cromosomas **7, 8, 11, 15, 17 y 18**. Sin embargo hasta la fecha los datos más recientes indican que los genes impresos en el cromosoma 7 y 11p15 son los más frecuentemente asociados en pacientes con este síndrome.^{41,42,43.}

Dentro de las alteraciones cromosómicas más frecuentemente conocidas, está la disomía uniparental del cromosoma 7 materno (mUPD7), traslocaciones recíprocas, deleciones o microdeleciones y duplicaciones afectando al cromosoma 7 u 11.^{39,42.}

El cromosoma 7 y el síndrome de Silver-Russell.

Las aberraciones citogenéticas del cromosoma 7 materno incluyendo la duplicación de 7p11.2p13 se han identificado en pacientes con el síndrome, el hallazgo más significativo es la disomía uniparental del cromosoma 7 materno (mDUP7) que representa el factor etiológico de un 10% de los casos del síndrome de Silver-Russell, debido al origen trisómico de la mDUP7 se podría suponer una trisomía en el cariotipo del paciente (47XX o 47XY).^{39,42,44.}

Disomía uniparental (DUP).

La disomía uniparental se produce cuando cromosomas homólogos o parte de estos son heredados del mismo progenitor, puede ser resultado de una no disyunción meiótica.^{39,42.}



Los mecanismos que interactúan con la disomía uniparental son:

- Complementación de gametos, es cuando se da la unión de un gameto disómico con uno nulisómico.³⁹
- Trisomía de rescate, cuando un gameto disómico se une con un gameto normal, mediante este proceso se da la pérdida de un cromosoma supernumerario de la trisomía resultante.³⁹
- Monosomía de rescate, resulta de la unión de un gameto disómico con uno monosómico pero con alteración de su cromosoma, como por ejemplo la alteración del cromosoma en anillo.³⁹

Se reportó por primera vez en 1994 un caso de mDUP7³⁹, que provocó un fenotipo de baja estatura, asimetría y fibrosis quística.

Años más tarde se realizaron estudios para relacionar la mDUP7 como factor etiológico del fenotipo del síndrome de Silver-Russell, en 1995 se seleccionaron 35 pacientes con retraso en el crecimiento y características del síndrome, los estudios revelaron que existían 4 casos que resultaron positivos con la existencia de la mDUP7 lo que demostró la asociación que tiene con el fenotipo del síndrome.³⁹

En los años 2000 y 2001 se trató de definir el fenotipo específico de la mDUP7 y se define como el retraso del crecimiento pre y postnatal de los pacientes, macrocefalia relativa y cara triangular en casi todos los casos. También se descubrió que el retraso en el crecimiento a diversos grados está más frecuentemente asociado a la mDUP7, así como la facies triangular del paciente está más marcada en estos casos.⁴⁵

Existe una tipificación en casi todos los pacientes con mDUP7 que indica la existencia del fenómeno llamado trisomía de rescate, que consiste en la pérdida de un cromosoma supernumerario de una trisomía, resultante de la fusión de un gameto disómico con uno normal, en el caso de existir este



fenómeno encontramos la disomía en uno de cada tres casos, por lo que existe mUPD7 en mosaicismo implicado en pacientes con el síndrome de Silver-Russell.^{45.}

La disomía aumenta la dosis de un gen recesivo y es causa adicional del fenotipo aberrante de la enfermedad.

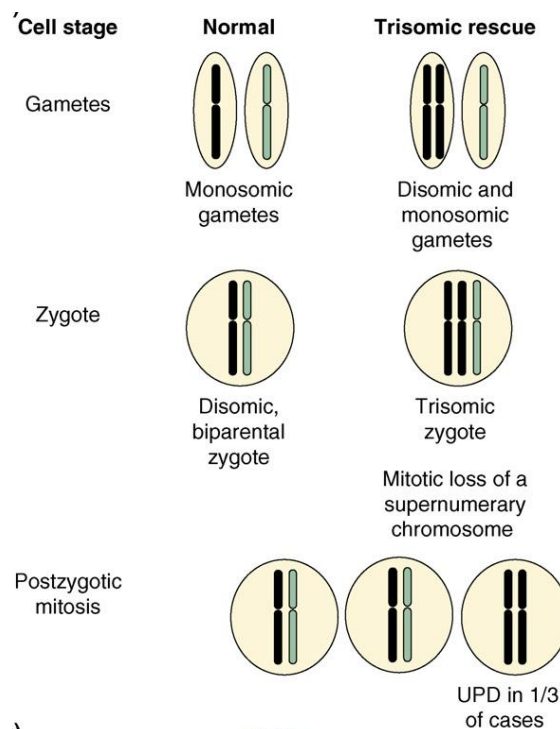


Figura 4.1
Esquematación del fenómeno de trisomía de rescate.^{39.}

No existe un segmento isodisómico en común encontrado en los pacientes con el síndrome, por lo que la explicación más acertada para el fenotipo de la disomía uniparental 7 materno es la expresión alterada de genes impresos en el cromosoma 7 materno donde existen genes vinculados con el retraso del crecimiento, por lo que un aumento en los genes maternos expresados es la causa del fenotipo del síndrome.^{39,42,45.}

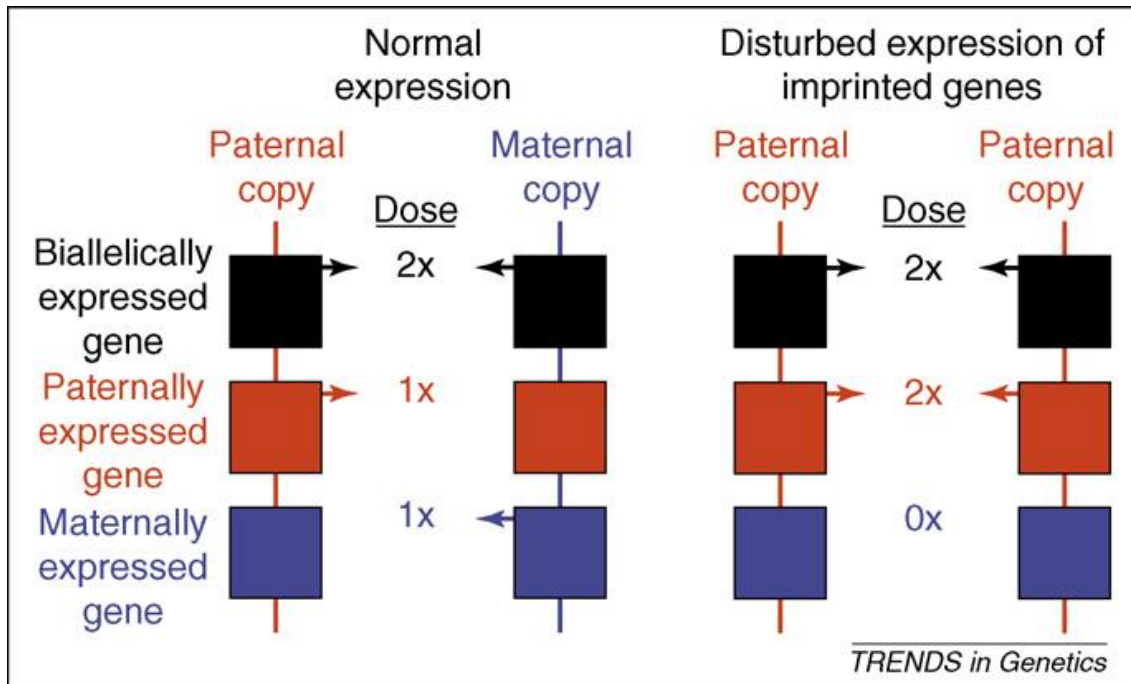


Figura 4.2 Esquemización de la dosis genética expresada normalmente y cuando existe una disomía uniparental.³⁹

Disomía uniparental 7 materna segmentaria.

Existen evidencias que la UPD7p3 segmentaria materna, está involucrado con la etiología del síndrome, existen, 3 genes impresos en esa región el MEST, PEG1 y COPG2IT1, pero hay estudios que detectan patologías variables.³⁹

Segmentos del cromosoma 7 y genes asociados.

Se ha identificado una duplicación para la región 7p11.2-p13 en pacientes con síndrome de Silver-Russell, con duplicaciones en la región que alberga un gen impreso GRB10 (receptor del factor de crecimiento de proteína unida 10) y factores de crecimiento similares a la insulina 1 y 3, (IGFBP1 y 3). Los marcadores indicaron que la duplicación es de origen materno. Estos resultados proporcionaron la primera evidencia de que el síndrome de Silver-Russell, puede resultar de la sobreexpresión de un gen materno impreso.^{39,46}



El gen GRB10 se expresa en el alelo materno y la pérdida de éste da como resultado un aumento en el crecimiento, lo que demuestra su función crucial como supresor del crecimiento, por lo tanto la sobre expresión de este gen ocasiona un retraso en el crecimiento.^{39,46.}

Hay estudios que han demostrado que el gen GRB10 interactúa con la vía del crecimiento fetal independiente (IGF1), con los receptores de insulina y que regula negativamente la cascada de crecimiento del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF).^{39,46.}

El gen GRB10 se encuentra dentro de la región duplicada y es un fuerte candidato a ser el factor etiológico de la enfermedad debido al papel que juega dentro de la supresión del crecimiento, es posible que existan pequeñas micro duplicaciones citogenéticamente indetectables, responsables del hipocrecimiento.^{39.}

El gen GRB10 juega un papel importante en el hipocrecimiento además que su expresión materna lo hacen un candidato fuerte para ser el factor etiológico del síndrome de Silver-Russell, sin embargo no se han encontrado mutaciones puntuales ni metilación aberrante del gen GRB10 en pacientes afectados con el síndrome a pesar de extensos estudios. Por lo tanto la explicación que concuerda con un fenotipo aberrante de la enfermedad, asociado al gen GRB10 y que el aumento en la dosis de este gen u otros dentro de la duplicación en el cromosoma 7 son los factores que ocasionan el fenotipo de hipocrecimiento.^{39,46,47,48,49.}

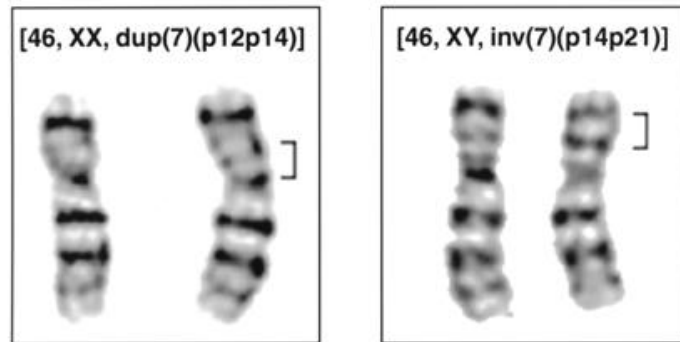


Figura 4.3 Duplicación de una región del cromosoma 7 materno y la inversión de la región 7p14p21 del cromosoma 7 materno en dos pacientes diagnosticados con síndrome de Silver-Russell.⁴⁹



Figura 4.4 Paciente con síndrome de Silver-Russell asociado a duplicación 7p11.2-p13 y su madre.⁴⁷

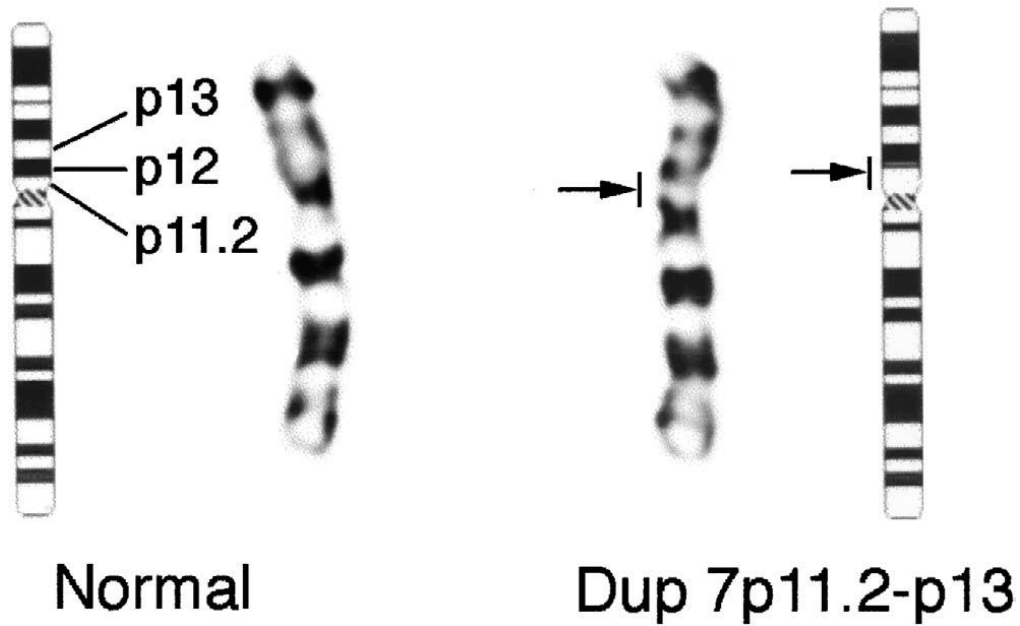


Figura 4.5 Análisis citogenético donde se muestra un cromosoma normal y otro con duplicación de 7p11.2-p13, en un paciente con síndrome de Silver-Russell.⁴⁷

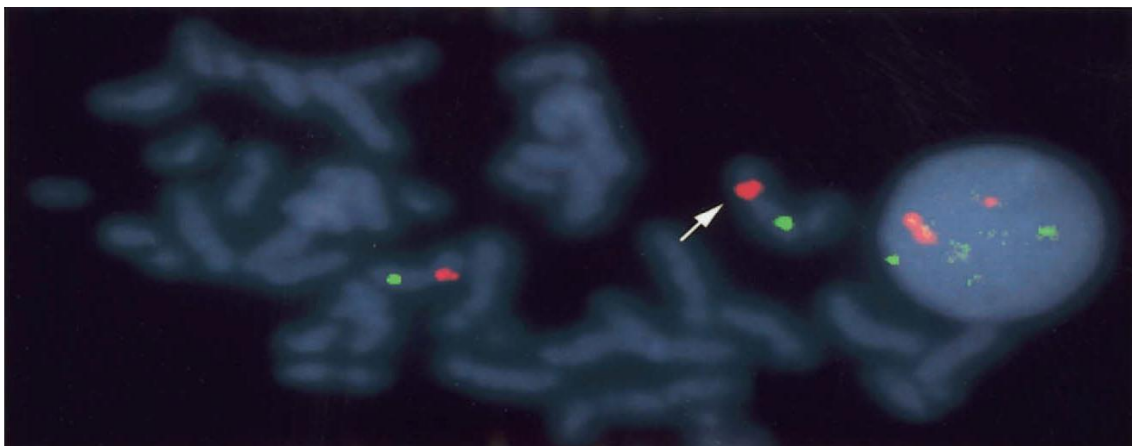


Figura 4.6 Microfotografía del análisis FISH con GRB10 hibridado (rojo) y señales de control (verde). Tres señales rojas son visibles y son indicativas de duplicación comparada con las dos señales en verde de control.⁴⁷



El cromosoma 11.

Durante los últimos años, raras duplicaciones de origen materno en 11p15 han sido identificados en pacientes con síndrome de Silver-Russell. El cromosoma 11p15 contiene un grupo de genes impresos que juegan un papel importante en el control del crecimiento fetal y placentario. Estos grupos incluyen genes de expresión paterna (IGF2 y KCNQ1OT1) y genes de expresión materna (CDKN1C y H19). La región impresa 11p15 cuenta con dominios de impronta, cada uno bajo su propio control, ICR1 telomérico (Centro de control de impronta) regula la expresión de IGF2 y H19, mientras que la expresión de CDKN1C y KCNQ1OT1 es regulada por el centro de control de impresión ICR2 centromérico. Los modelos en ratones que carecen de *igf2* o *kcnq1ot1* (cuando se mencionan genes de modelos en animales las siglas de los genes se escriben en minúsculas) muestran retraso en el crecimiento fetal, mientras que su activación de forma bialélica ocasiona un acelerado crecimiento fetal.^{39,50.}

En contraste con el síndrome de Silver-Russell, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, se caracteriza por un crecimiento exagerado pre y postnatal, organomegalía, defectos de la pared abdominal, hemihiperplasia y frecuentemente incrementó en el riesgo de desarrollar tumores en la infancia. El síndrome de Beckwith-Wiedemann es causado por alteraciones genéticas o epigenéticas en la región impresa que conduce a la regulación baja de los genes expresados por la vía materna y/o a la alza en la regulación de los genes paternos expresados. No se han encontrado mutaciones patógenas en los genes IGF2, CDKN1C o KCNQ1OT1 en pacientes con síndrome de Silver-Russell. Teniendo en cuenta el papel crucial de IGF2 en el crecimiento fetal y los fenotipos opuestos del síndrome de Silver-Russell y síndrome de Beckwith-Wiedemann, se realizaron estudios para averiguar el grado de metilación de 11p15. En los pacientes con síndrome de Silver-Russell se observó una pérdida de la metilación en ICR1 y se identificó la región promotora del gene H19. La impronta recíproca de la expresión de H19 y el IGF2 de expresión

paterna depende del aumento de ICR1 diferencialmente metilado desde el H19 que actúa como delimitador. El dedo protéico de zinc CTCF, une el ICR1 no metilado materno y previene que el promotor del gene IGF2 interactúe con los potenciadores compartidos presentes en la disminución de H19, resultando en la transcripción silenciosa del alelo materno. En el alelo paterno, la metilación del ICR1 previene la unión de CTCF, lo que lleva a la transcripción del IGF2. En pacientes con síndrome de Silver-Russell, el alelo paterno cambia a un epigenotipo materno, resultando así una expresión bialélica de H19 materna y pérdida de la expresión de IGF2 en las células patológicas.^{39,50.}

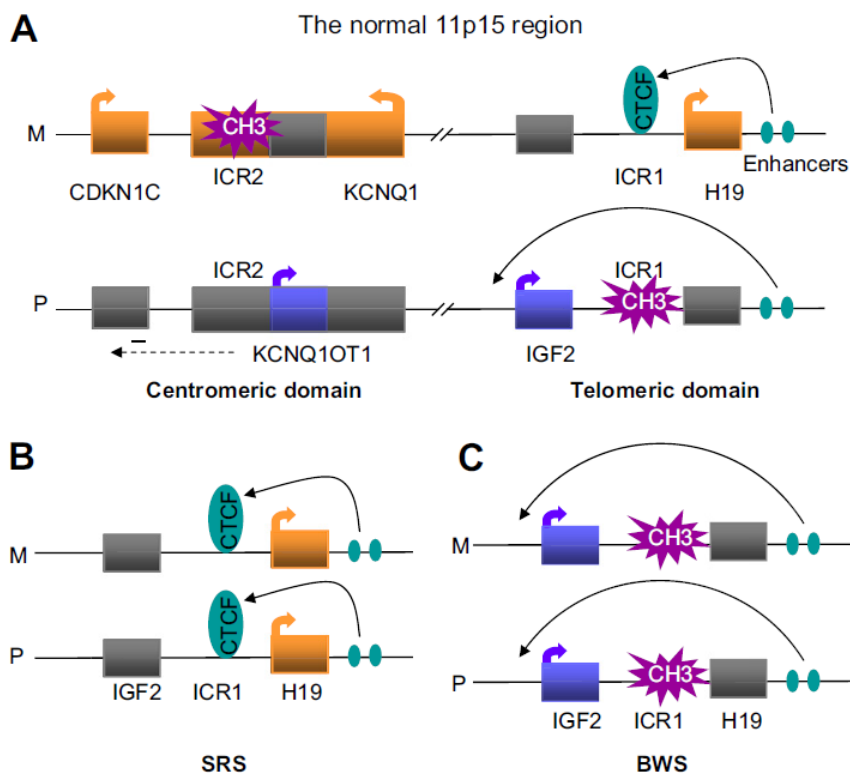
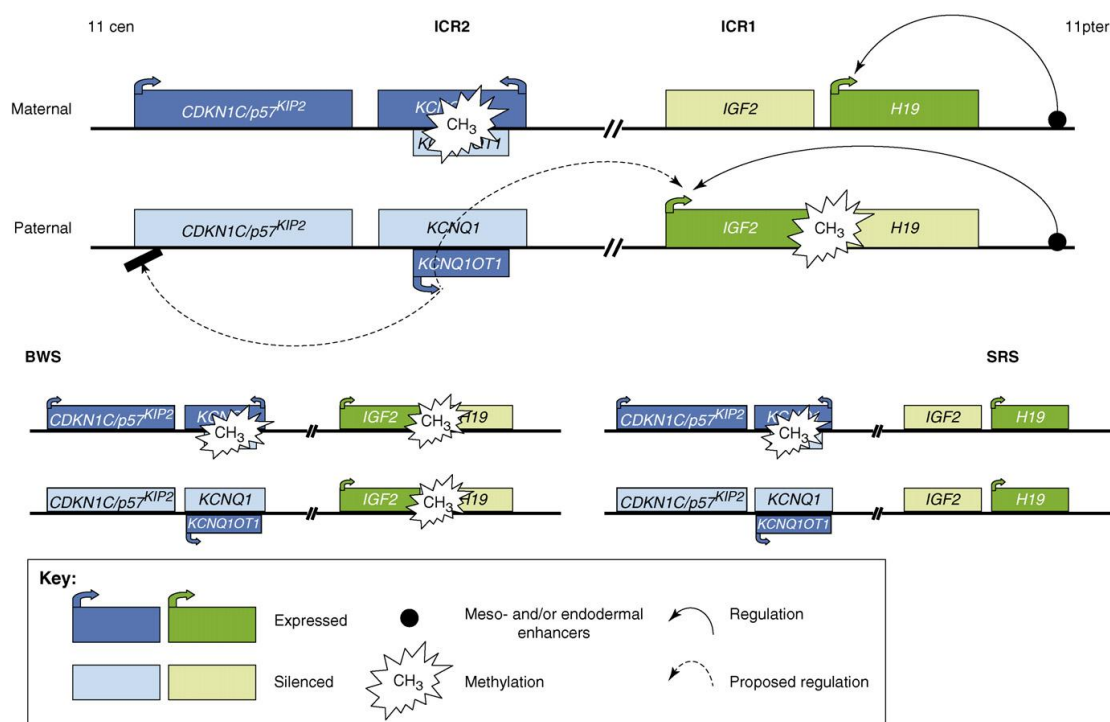


Figura 4.7 A. Muestra la transcripción normal de ambos alelos del cromosoma 11p15. B. Transcripción de los alelos en pacientes con síndrome de Silver-Russell. C. Transcripción de los alelos en pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemman.^{42.}

Se identificó la pérdida de metilación en ICR1 como factor ligado al fenotipo del síndrome de Silver-Russell, ya que también se realizó el estudio a pacientes sin características clásicas del síndrome, estos pacientes solo mostraban baja estatura y resultaron negativos para la hipometilación de ICR1.^{39,42.}

Epimutaciones en 11p15.

Hallazgos recientes indican un papel importante de la región 11p15 en la etiología del síndrome. El primer indicio fue la identificación de una duplicación materna en los pacientes afectados por el síndrome con retraso del crecimiento, curiosamente la duplicación paterna está asociada con el síndrome de Beckwith-Wiedemann, por lo que se ha llegado a proponer que los síndromes de Silver-Russell y de Beckwith-Wiedemann son opuestos genéticamente y fenotípicamente, así como también son modelos clásicos de enfermedades ocasionadas por alteraciones en la impronta genética de la misma región como lo son también los síndromes de Prader-Willi y el síndrome de Angelman.^{39,42,51.}



TRENDS in Genetics

Figura 4.4 Ilustración de los genes normalmente metilados y la expresión genética normal, en comparación con los hallazgos de las mismas regiones en los síndromes de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Silver-Russell.^{39.}

La búsqueda de epimutaciones en 11p15 se ha encontrado en un 38-63% de los casos, y generalmente se encuentra una hipometilación en la región de



control de impronta 1 (ICR1) que regula la expresión de los genes IGF2 y H19.^{39,42,51.}

El cromosoma 11p15 contiene un grupo de genes impresos cruciales para el control del crecimiento fetal, la expresión de estos genes está regulada y mediada por dos regiones que controlan la metilación y por lo tanto la expresividad de estos genes, la ICR1 e ICR2. Las epimutaciones encontradas en pacientes con el síndrome de Silver-Russell son típicamente del tipo de hipometilación de la ICR1, la duplicación de ICR2 solo se ha descrito en una ocasión. Clínicamente, la mayoría de los pacientes portadores de una hipometilación en ICR1 cumplen con los criterios clínicos estrictos para el diagnóstico del síndrome de Silver-Russell.^{39,42,51.}

La hipermetilación de la región ICR1 conduce a una expresión bialélica de IGF2 por lo que se duplica la dosis en órganos específicos y provoca un sobre crecimiento, por el contrario una hipometilación suprime la expresión de IGF2 en los tejidos, por lo que existe una limitación en el crecimiento.^{39,42,51.}

Hipometilación como error epigenético postfertilización.

La distribución de mosaicismos de las epimutaciones en la región 11p15 en pacientes con síndrome de Silver-Russell se puede deber a un error después de la fusión de los gametos, estos cambios se dan después del establecimiento del cigoto y se presenta como una pérdida de metilación de los genes, es importante mencionar que debido a las técnicas recientes de reproducción asistida se ha incrementado el número de casos de niños con defectos en la impronta genética. Hasta el 2008 se habían reportado 4 casos de pacientes concebidos mediante técnicas de reproducción asistida con alteraciones en la impronta genética y diagnóstico de síndrome de Silver-Russell.^{39.}

Los datos de mosaicismo de la metilación aberrante sugieren que el error epigenético se produce después de la fertilización y afecta al mantenimiento de señales de metilación.^{39.}

El diagnóstico molecular del mosaicismo para pacientes con síndrome de Silver-Russell es posible en el 50% de los casos, sin embargo debemos tener en cuenta que el diagnóstico de rutina se hace empleando linfocitos, por lo que un subgrupo puede escapar al diagnóstico molecular ya que su mosaicismo afecta a otros tejidos.^{39.}

Microduplicación del dominio ICR2 en el cromosoma 11p15.

Un estudio de 5 pacientes con características clínicas del síndrome demostró la existencia de una microduplicación del cromosoma 11p15 que abarca el dominio ICR2 en una familia, se describe la microduplicación de ICR2 que segrega en una familia de 3 generaciones asociado al síndrome, 5 nacidos de 2 hermanas fueron afectados por el síndrome mientras que los análisis muestran que cuando la microduplicación se hereda de forma paterna no existe afección en los hijos.^{52.}

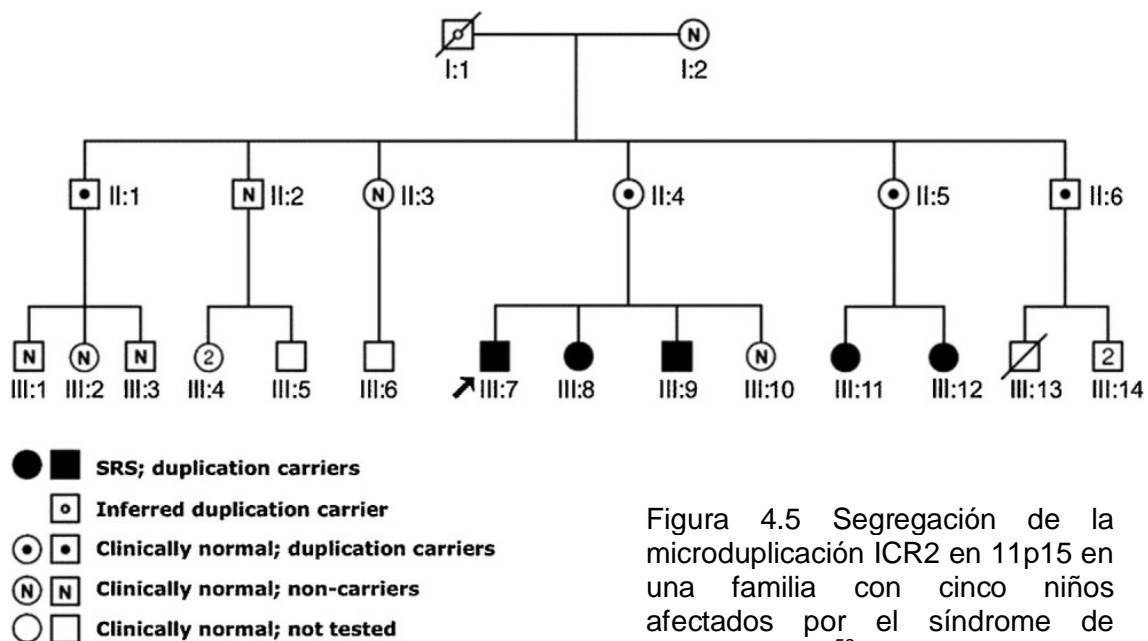


Figura 4.5 Segregación de la microduplicación ICR2 en 11p15 en una familia con cinco niños afectados por el síndrome de Silver-Russell.^{52.}

Translocaciones recíprocas del cromosoma 11 en pacientes con síndrome de Silver-Russell.

En pacientes que de primera intención se les realizan estudios para identificar alteraciones, como UPD7 materna o epimutaciones en el cromosoma 11p15, que resulten negativos para los análisis, es necesario realizar estudios más específicos para encontrar alteraciones citogenéticas, existe un reporte de un paciente con el fenotipo característico del síndrome, poco marcado, que resulto negativo a los estudios para encontrar disomía uniparental o epimutaciones del cromosoma 11p15, en este caso se realizaron estudios más específicos, el cariotipo obtenido fue 46XY t(11;16), se realizaron estudios a los padres fenotípicamente normales y se descubrió que el padre tenía la misma translocación recíproca en 11, 16.⁵³

Lo que indica que la interrupción de los genes de factores de crecimiento en las regiones del corte 11p y 16q por translocación recíproca en el padre podría ser la causa del fenotipo del síndrome en el niño.⁵³

Este caso fue diagnosticado clínicamente por la presencia de 2 características clínicas, que fueron, bajo peso al nacer baja estatura y clinodactilia.



Figura 4.6 Aspecto del paciente con cariotipo 46XY t(11;16).⁵³



Microduplicación del cromosoma 17p13.1

En la actualidad se ha descrito en muchas ocasiones los efectos negativos que tiene la microdelección del cromosoma 17p13.1 con el coeficiente intelectual de los pacientes, y muy pocas veces se han descrito microduplicaciones de esta región con alteración intelectual y características clínicas concordantes con el síndrome de Silver-Russell.^{54.}

Se describe un paciente que manifiesta deficiencia intelectual leve, retraso en el crecimiento y facies característica del síndrome.

Se realizaron pruebas de hibridación y se descubrió una microduplicación del cromosoma 17p13.1 que abarca 586kb, dentro de esta región afectada se encuentran 38 genes de los cuales 6 de estos son altamente expresados en el cerebro.^{54.}

En este caso no se encontraron genes impresos que mostraran relación con el fenotipo de la enfermedad.^{54.}

Debido a que está bien definida la función del cromosoma 17p13.1, se ha asociado a alteraciones intelectuales cuando existe una supresión de los genes presentes en esa región sin relacionarse con el síndrome de Silver-Russell, mientras que la microduplicación de la misma región se ha descubierto en un solo paciente reportado hasta la fecha con características clínicas del síndrome de Silver-Russell.^{54.}

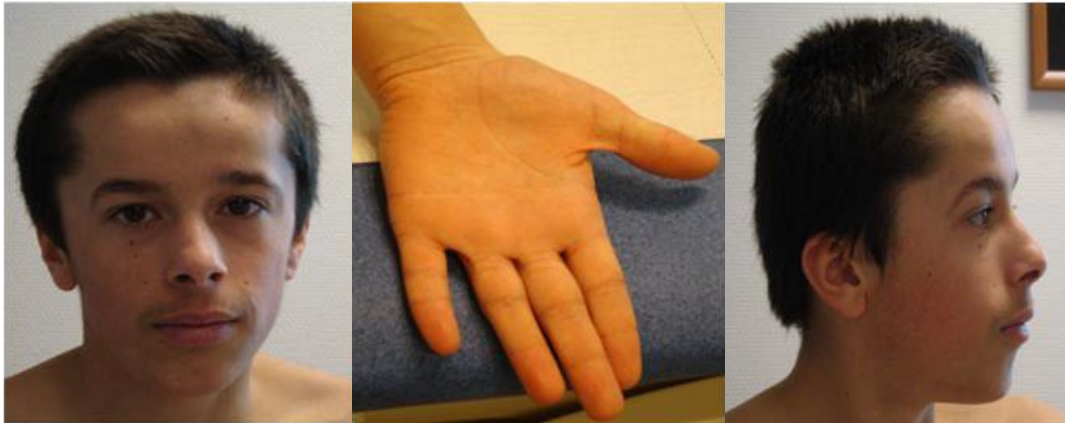


Figura 4.7 Aspecto facial del paciente y clinodactilia V.⁵⁴.

La existencia de una microduplicación fue comprobada mediante estudios de hibridación para la región afectada.

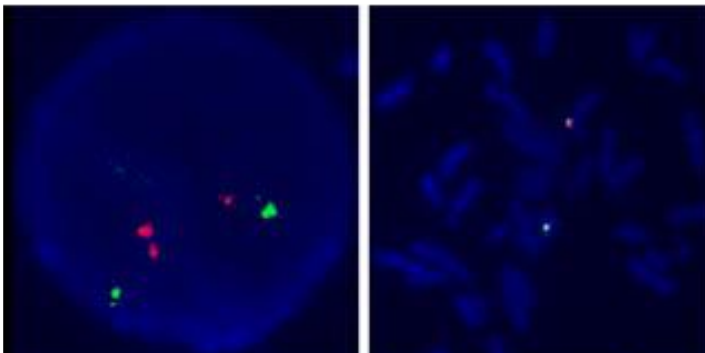


Figura 4.7 Los tres puntos rojos confirman la existencia de una microduplicación de 17p13.1, en comparación con los dos puntos verdes de control.⁵⁴.

Otras alteraciones cromosómicas.

Las alteraciones genéticas o epigenéticas se han encontrado en el 50% de los casos diagnosticados con el síndrome, de los cuales la hipometilación de los genes impresos IGF2-H19 se ha encontrado en un 38% de los casos y la disomía uniparental materna del cromosoma 7 se ha encontrado en un 10% de los casos, sin embargo el resto de los pacientes permanece sin alteraciones genéticas o epigenéticas conocidas hasta ahora.³⁹.



De forma aislada se han descubierto duplicaciones parciales del cromosoma 1q, deleciones del cromosoma 8q y 15q, cromosoma 15 en anillo y deleciones del cromosoma 18, en pacientes diagnosticados con el síndrome de Silver-Russell, pero el número de casos reportados no ha sido significativamente importante como para asociarlos como factor etológico de la enfermedad.^{44.}

Comparación de los descubrimientos clínicos con anomalías cromosómicas en pacientes con Síndrome de Silver-Russell.			
No	Descubrimientos clínicos.	Alteración cromosómica.	Referencias.
1	Bajo peso al nacer, corta estatura, retraso en el desarrollo motor, facies triangular, clinodactilia, comisuras dirigidas hacia abajo, manchas café con leche.	r(15)	Wilson et. al.
2	Bajo peso al nacer, corta estatura, retraso en el desarrollo motor, facies triangular clinodactilia y comisuras bucales dirigidas hacia abajo.	del 15q26.3	Tamura et. al.
3	Bajo peso al nacer, corta estatura, facies triangular, clinodactilia, macrocefalia relativa, anomalías de los oídos, asimetría esquelética, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, hipertrofia muscular y sindactilia.	t(17;20)(q25;q13)	Ramirez-Duenas et. al.
4	Bajo peso al nacer, corta estatura, facies triangular, macrocefalia, anomalías de los oídos asimetría esquelética.	t(1;17)(q31;q25)	Midro et. al.
5	Bajo peso al nacer, corta estatura facies triangular macrocefalia relativa, asimetría esquelética, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, retraso en el desarrollo motor.	del (17q24.1)	Eggermann et. al.
6	Bajo peso al nacer, corta estatura, facies triangular, macrocefalia asimetría esquelética, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, retraso en el desarrollo motor.	Trisomia 18 (mosaico)	Chauvel et. al.
7	Bajo peso al nacer, corta estatura, facies triangular, clinodactilia, microcefalia, retraso en el desarrollo motor, hipertrofia muscular, sindactilia, dientes anormales, manchas café con leche, anomalías genitales y problemas de alimentación.	del(18p11)	Christensen and Nielsen.
8	Bajo peso al nacer, corta estatura, facies triangular, clinodactilia, retraso en el desarrollo motor y anomalías de los oídos.	del(8q11-13)	Schintel et. al.
9	Bajo peso al nacer, corta estatura, hipertelorismo, labios delgados, clinodactilia izquierda e hipotonía muscular.	t(11;16)(p13;q24.3). pat.	Caso actual.

Figura 4.8 Muestra las características clínicas encontradas con sus respectivas anomalías cromosómicas.^{53.}



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Retraso en el crecimiento intrauterino.

Se define como restricción o retraso en el crecimiento intrauterino, a la alteración del crecimiento fetal que está por debajo de la media en un 10% para la edad gestacional. Las causas genéticas de la restricción en el crecimiento intrauterino pueden dividirse en: cromosómicas, alteraciones epigenéticas y síndromes genéticos.^{55,56.}

El crecimiento fetal depende de la interacción de factores genéticos, epigenéticos, ambiente materno y factores placentarios. En la mayoría de los casos de restricción en el crecimiento intrauterino se debe a una insuficiencia placentaria, la cual a su vez, puede estar ocasionada por patologías maternas y alteraciones genéticas y alteraciones directas en el proceso de placentación.^{55,56.}



Clasificación de los diversos factores que pueden cursar con Restricción del crecimiento intrauterino.⁵⁶

Factores maternos <ul style="list-style-type: none">DesnutriciónBajo pesoMadre adolescenteHipertensión crónicaPreeclampsiaDiabetes con angiopatíaLupus eritematoso o sistémicoTrombofiliaFenilcetonuriaHemoglobinopatía	Factores placentarios <ul style="list-style-type: none">Placentación anormalInfartos, lesiones, hemorragiasCondiciones inflamatoriasInserción velamentosa del cordónHemangiomaMosaicismo placentario
Factores ambientales <ul style="list-style-type: none">TabaquismoToxicomaníasRadiaciónAltitud	Factores fetales <ul style="list-style-type: none">InfeccionesAnomalías cromosómicasSíndromes génicosCardiopatíaEnfermedades de impronta genómica

Los pacientes con restricción en el crecimiento intrauterino de origen cromosómico manifiestan, generalmente el retardo en el crecimiento antes de las 26 semanas de gestación. En ocasiones la alteración cromosómica no se identifica en las células fetales, pero se encuentra confinada a la placenta en forma de mosaico, lo cual determina un efecto importante en el crecimiento fetal.^{55,56.}

Los cambios epigenéticos son todos aquellos que modifican la estructura de la cromatina y alteran la expresión genética sin modificar la secuencia del ADN. Estos cambios epigenéticos pueden presentarse en casos de madres con pobre nutrición, donde los nutrientes pueden afectar la expresión natural de los genes. Estos cambios pueden originar un cambio en la programación embrionaria para lograr una adaptación al medio ambiente.^{55.}



Las diferencias en la expresión genética entre el alelo heredado de la madre y el heredado del padre son el resultado de la impronta genómica. Existe un gran número de genes dependientes de estas marcas de impronta y algunas alteraciones en estos se pueden reflejar como una restricción en el crecimiento intrauterino. Un ejemplo de este mecanismo es la disomía uniparental, donde ambos alelos provienen de uno de los padres. La restricción en el crecimiento intrauterino ha sido descrita en pacientes con alteraciones en la expresión de algunos genes localizados en los cromosomas: 6, 7, 11, 14, 15, 16 y 20. El síndrome de Silver-Russell se considera una de las entidades genéticas más comunes caracterizadas por la restricción del crecimiento intrauterino y puede deberse a una disomía uniparental materna del cromosoma 7 o por alteraciones epigenéticas en el cromosoma 11p15 que afectan la expresión de los genes IGF2 y H19.⁵⁶

La restricción del crecimiento intrauterino es una condición compleja que resulta de la interacción de condiciones maternas, placentarias, hormonales y genéticas.⁵⁵

La detección prenatal es importante ya que permite realizar estudios para conocer su etiología y planear la realización de estudios al nacimiento.⁵⁵

En la mayoría de los pacientes con síndrome de Silver-Russell, es un dato característico el retraso en el crecimiento intrauterino, por lo general al momento del nacimiento o antes es detectado y también va acompañado de problemas de succión, por lo que en ocasiones es necesario la colocación de una sonda para la alimentación de los pacientes afectados.⁵⁵

El peso aproximado de los pacientes afectados por el síndrome al nacer es de 1940 gr en hombres y 1897 gr en mujeres, con gestación a término.



Figura 4.9 Recién nacidos con síndrome de Silver-Russell, con severo retraso en el crecimiento intrauterino como característica principal.^{55,56.}

Retraso en el crecimiento postnatal.

Después del nacimiento una característica común encontrada en el síndrome de Silver-Russell, es el retraso en el crecimiento, los pacientes afectados con este síndrome se encuentran por debajo de la media en las tablas de crecimiento normal, por lo general estos pacientes pueden llegar a alcanzar una estatura de 150 cm o a veces más, hay estudios que han demostrado que el tratamiento con hormona somatotrófica mejora la curva de crecimiento, sin embargo no hay mucha diferencia en cuanto a la estatura máxima que estos pacientes pueden llegar a alcanzar.^{54.}

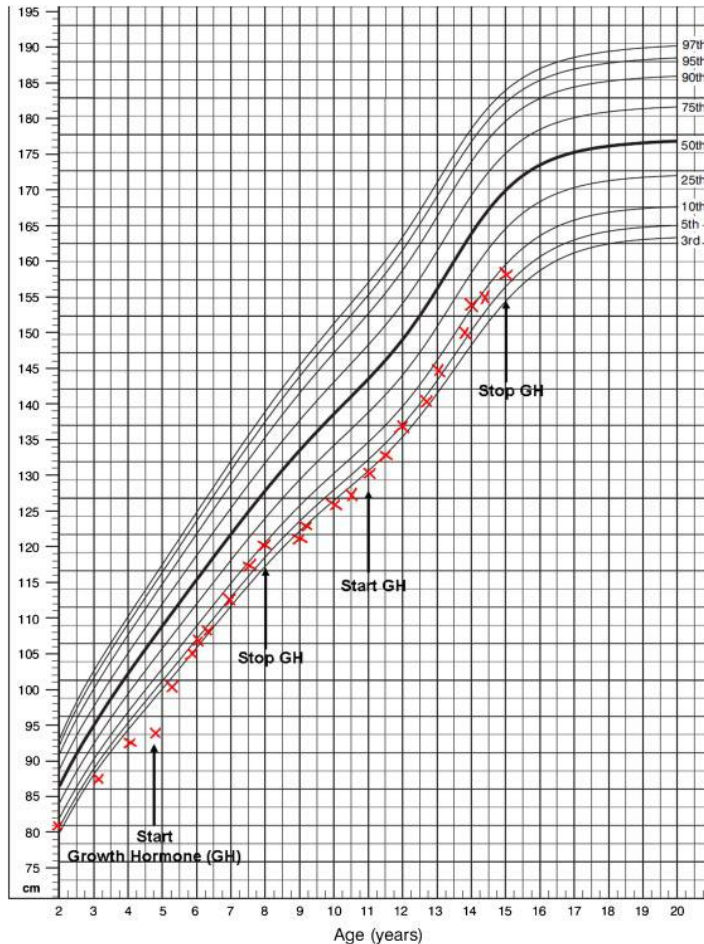


Figura 4.10 Tabla que muestra la curva de crecimiento de los 2 a los 15 años de un paciente afectado con el síndrome de Silver-Russell, se puede observar que se encuentra por debajo de la media normal y sus fluctuaciones cuando se inició el tratamiento con hormona del crecimiento.⁵⁴

Cráneo y cara.

Dentro de las características clínicas comúnmente relacionadas con el síndrome de Silver-Russell, en cuanto al cráneo y la cara se refiere, principalmente son:

Macrocefalia relativa, se le da esta denominación, ya que en todos los pacientes diagnosticados con este síndrome, mantienen su diámetro cefálico dentro de los parámetros normales según la edad de cada paciente, sin embargo a la inspección los pacientes parecen tener una macrocefalia debido a que el crecimiento normal del diámetro craneal no va a la par del crecimiento del resto del cuerpo, por lo que da una apariencia de macrocefalia y es por eso que se le denomina relativa.

La macrocefalia relativa se encuentra dentro de los parámetros para el diagnóstico establecidos por Price en 1999, donde por detrás de el

hipocrecimiento prenatal y postnatal dice que los pacientes deben tener un perímetro cefálico conservado.^{57,58.}

Para descartar la presencia de macrocefalia debido a hidrocefalia o alguna otra alteración la literatura marca que se deben hacer estudios para descartar alguna entidad patológica en estos pacientes, los estudios más comúnmente realizados son, el ultrasonido, las radiografías craneales, la tomografía y la resonancia magnética. También se realizan estos estudios ya que se han encontrado casos donde el cierre de las fontanelas se encuentra retrasado. Por lo general los estudios no muestran datos patológicos de relevancia.^{58.}



Figura 4.11 Fotografía de un paciente con síndrome de Silver-Russell donde se demuestra la desproporción cráneo-corporal.^{58.}

Facies triangular, el aspecto facial característico de estos pacientes se le denomina triangular ya que todos los pacientes diagnosticados con este síndrome presentan de forma regular el retraso en el crecimiento prenatal, postnatal, y la facies característica del síndrome. La facies está integrada por varios aspectos presentes en la cara de los pacientes diagnosticados con este síndrome, la facies triangular está conformada

por; frente amplia, cara pequeña, pabellón auricular de implantación baja, boca de labios finos con las comisuras labiales dirigidas hacia abajo, maxilares hipoplásicos y mentón pequeño o puntiagudo.^{57,58.}

En pocos casos se ha descrito la presencia de exoftalmia e hipertelorismo ocular, pero también pueden presentarse asociados al síndrome.^{58.}

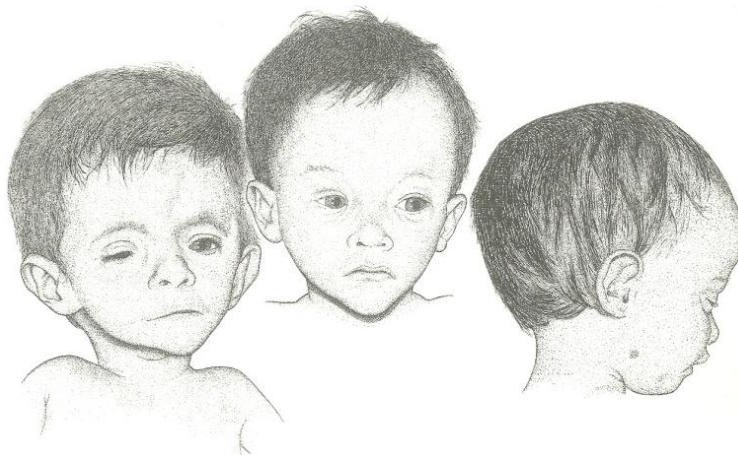


Figura 4.12 Ilustración de la facies triangular característica del síndrome de Silver-Russell.^{57.}



Figura 4.13 Fotografía de una paciente con facies triangular.^{59.}

Asimetría de los miembros.

Desde el año de 1953 cuando Silver⁵⁷ describió por primera vez dos casos, en los cuales los niños tenían bajo peso al nacer, baja talla y asimetría corporal, se asoció la asimetría corporal con el síndrome.^{60,61.}

Price⁶² dentro de sus criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome también incorporó la asimetría corporal. La asimetría corporal puede ser de los miembros superiores o inferiores, no es preciso que en el mismo paciente este presente la asimetría de ambos. La asimetría corporal está asociada a casos de hemihipertrofia.

La asimetría afecta a la mayoría de los pacientes con este síndrome.

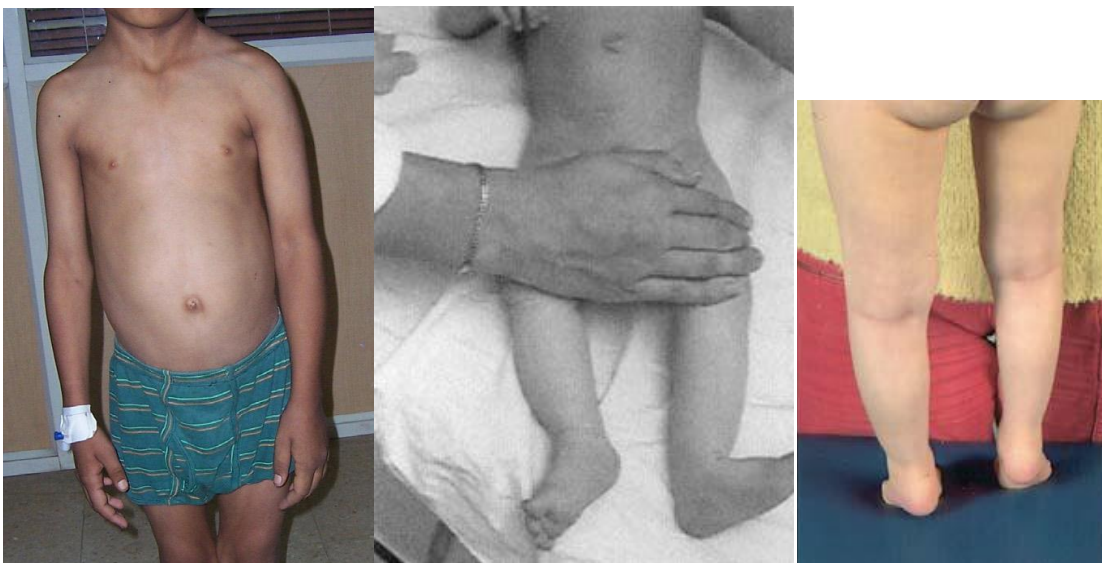


Figura 4.14 Fotografías que muestran la asimetría de miembros superiores e inferiores en diferentes etapas de la vida.^{61,63,64.}

Para confirmar la asimetría de los miembros también es de utilidad la toma de radiografías para valorar el grado de asimetría.



Figura 4.15 Radiografía de los miembros inferiores donde muestra que no tienen la misma longitud.⁶⁵

En las manos.

Clinodactilia del 5° dedo.

La cinodactilia se define como la desviación de los dedos de las manos o los pies en sentido lateral. Generalmente está asociado a retracciones cicatrízales o ligamentosas.⁶⁶

Dentro de las características clínicas observadas en pacientes afectados por el síndrome es muy común encontrar clinodactilia del 5° dedo. También se han descrito algunas otras anomalías de los miembros superiores de forma menos frecuente, dentro de estas anomalías se encuentran; la sindactilia (dedos juntos), camptodactilia (flexión permanente de una o más falanges de los dedos), ausencia de dedos y pulgar hipoplásico.⁶⁶

La clinodactilia del 5° dedo es común observarla en ambas manos y por lo general no requieren de algún tratamiento ya que no altera de forma significativa la función de las manos.^{66.}

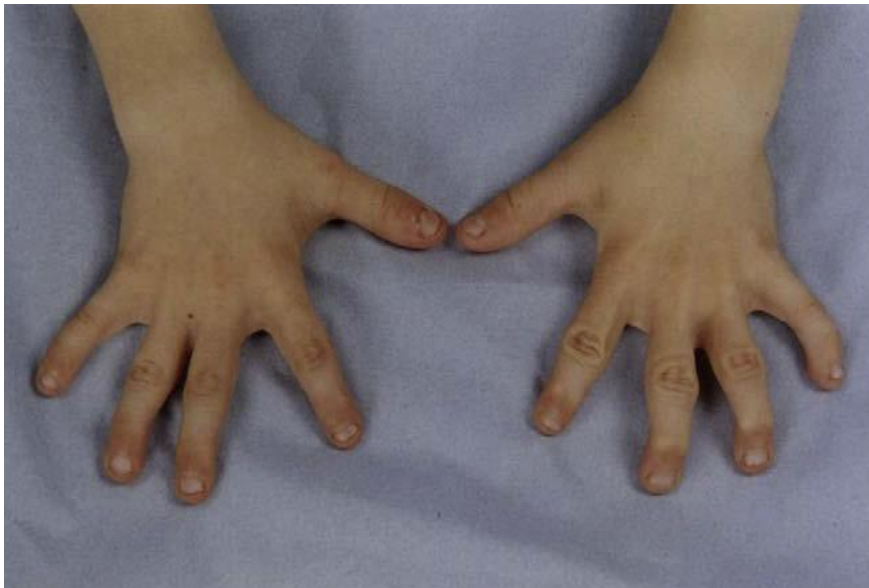


Figura 4.16 Fotografía que muestra la clinodactilia del 5° dedo, en este caso más marcada en la mano izquierda.^{66.}



Figura 4.17 Radiografía carpal de ambas manos, donde se observa la clinocatilia.^{65.}

Un gran número de descubrimientos clínicos se han descrito relacionados con el síndrome de Silver-Russell, donde incluye una gran cantidad de alteraciones de los miembros. La clinodactilia bilateral es la anomalía más comúnmente descrita en este síndrome. Sin embargo existen otras anomalías también reportadas asociadas con el síndrome como la sindactilia, que se define como la unión de dos dedos, esta unión puede ser simple o cutánea cuando los dedos se encuentran unidos por tejido blando o compleja cuando está relacionada con los hueso o las uñas. En estos pacientes es poco común encontrar sindactilia en las manos, sin embargo se han descrito casos de sindactilia cutánea, que requieren de tratamiento de cirugía plástica para mejorar la función manual de estos pacientes.^{66.}



Figura 4.18 Mano afectada por sindactilia cutánea del dedo índice y medio, con fisura entre el dedo medio y anular, en un paciente afectado con el síndrome de Silver-Russell.^{66.}



Figura 4.19 Aspecto de la mano después del tratamiento quirúrgico.⁶⁶

En los pies.

Dentro los hallazgos clínicos en los miembros inferiores de estos pacientes es común encontrar sindactilia cutánea entre los 2° y 3° orfejos. En estos casos el tratamiento quirúrgico no es necesario ya que no afecta la función motora del paciente. Este hallazgo suele ser bilateral y de gravedad variable.⁶¹



4.20 Fotografía de los pies, se muestra la sindactilia cutánea bilateral en un paciente afectado por el síndrome.⁶⁷



Manifestaciones bucales.

Los artículos publicados hasta la fecha en cuanto a las manifestaciones bucales de estos pacientes mencionan, labios finos alargados con las comisuras dirigidas hacia abajo, hipoplásia de los maxilares, la mandíbula es muy pequeña con el mentón puntiagudo, se menciona apiñamiento dental, debido a la falta de espacio para la erupción normal, paladar ojival, estos pacientes tienen alto riesgo de padecer caries debido al apiñamiento dental, anomalías dentarias reportadas en pocas ocasiones y en otros casos se menciona que los pacientes con dificultades de alimentación y reflujo presentan un elevado nivel de desmineralización de los dientes por la acción de ácidos en la cavidad oral, secundario a todos estos aspectos encontrados en los pacientes afectados con este síndrome se pueden relacionar, la gingivitis y la queilitis angular secundaria. Mediante estudios radiográficos también se ha podido identificar agenesia de algunos órganos dentarios, que principalmente afecta a los incisivos laterales y segundos premolares.^{68,69.}

Localización	Alteración
Labios	Finos y alargados con las comisuras bucales dirigidas hacia abajo.
Maxilar	Hipoplasia y paladar ojival.
Mandíbula	Micrognatia.
Dientes	Apiñamiento, desmineralización y agenesia.



Figura 4.21 Fotografía oclusal superior, con dentición mixta, arco triangular, paladar ojival y múltiples lesiones cariosas.^{68.}



Figura 4.22 Fotografía oclusal inferior, con dentición mixta arco triangular apiñamiento dental y múltiples lesiones cariosas.^{68.}

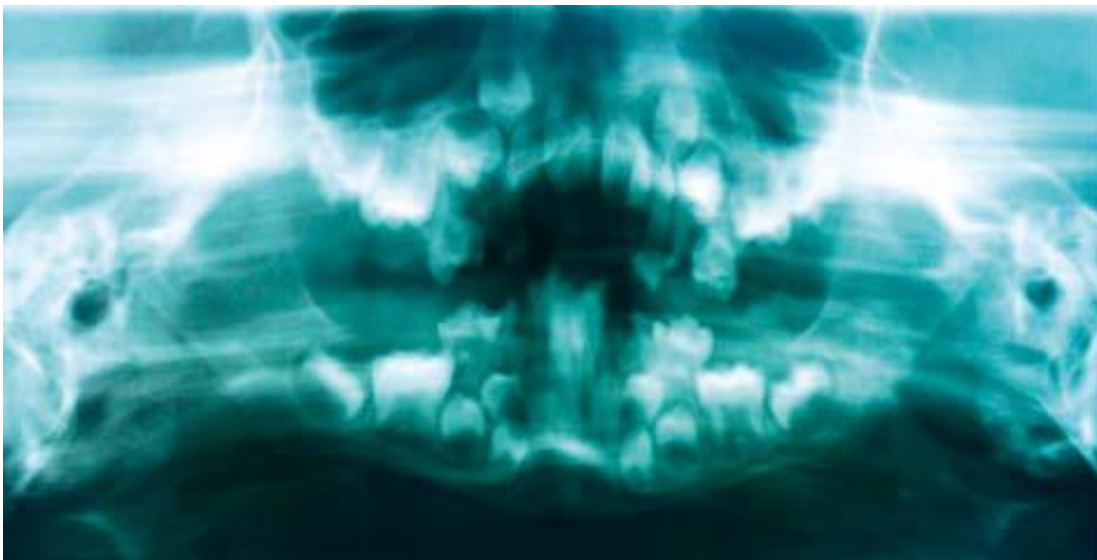


Figura 4.23 Radiografía panorámica que demuestra la agenesia de segundos premolares superiores.^{70.}



Oclusión y alineación.

Los pacientes afectados por el síndrome poseen una mal oclusión clase II ósea y dental debido a la falta de desarrollo mandibular, la mayoría presenta una erupción dental con los incisivos laterales inferiores erupcionados hacia lingual, mordida profunda como resultado de la hipoplasia mandibular, y una gran discrepancia transversal con respecto al maxilar, lo que ocasiona una gran dificultad para masticar, el paladar es alto de forma ojival. El perfil facial de estos pacientes es cóncavo. ^{68,71.}

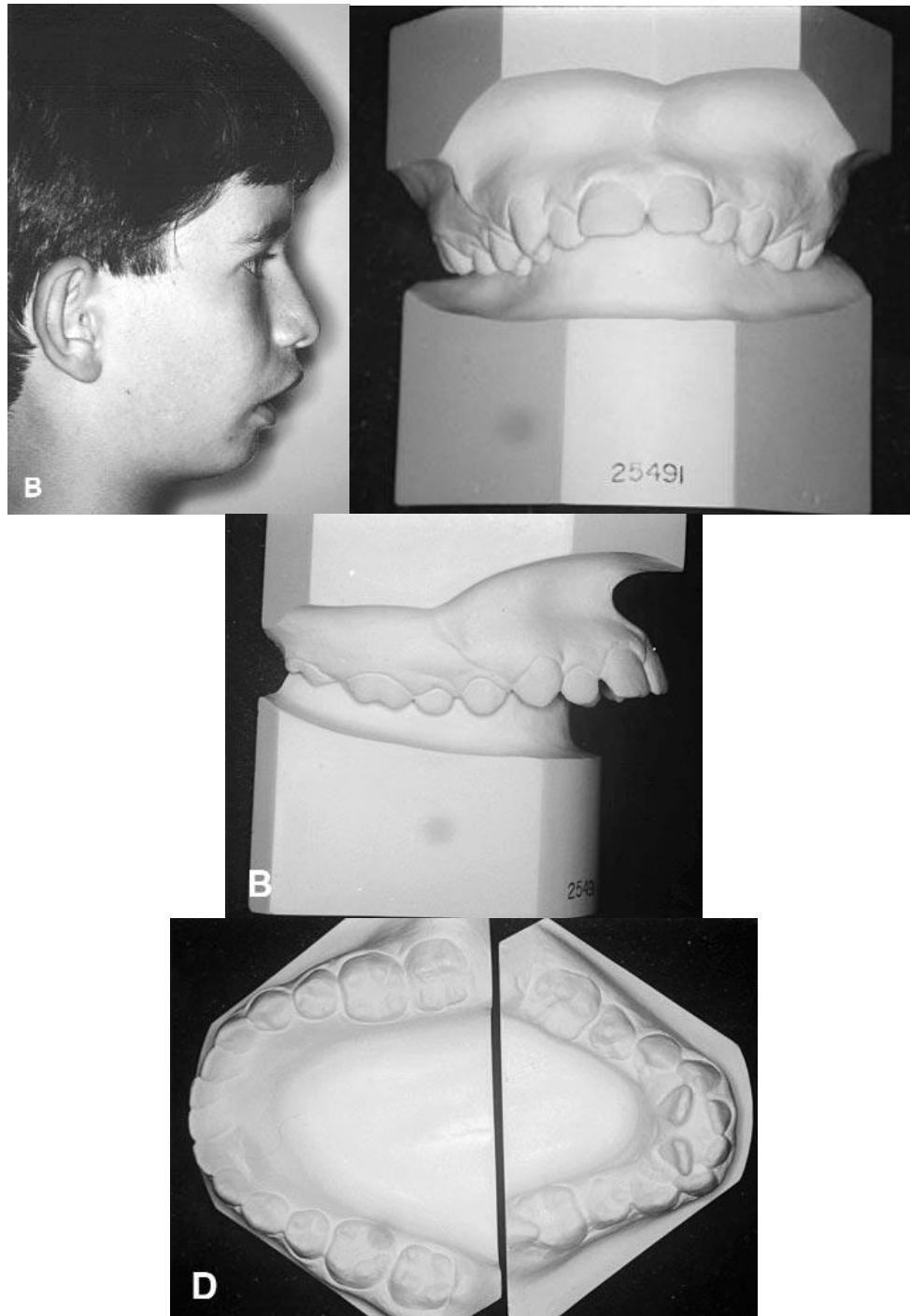


Figura 4.24 Fotografías de perfil de un paciente con síndrome de Silver-Russell, y análisis de modelos donde se observa la sobremordida, el apiñamiento dental y la discrepancia existente entre el maxilar y la mandíbula.⁷¹



TRATAMIENTO.

Tratamiento médico.

En casos de pacientes que presentan deficiencia de la hormona del crecimiento se inicia el tratamiento de reemplazo de la hormona del crecimiento, aunque existen reportes que mencionan que la administración de la hormona del crecimiento ayuda a mejorar el crecimiento de los pacientes pero no existe diferencia significativa en la estatura final de los pacientes bajo este tratamiento.^{72.}

Control nutricional, los médicos tratantes deben asegurarse que el paciente este recibiendo las calorías adecuadas para lograr la mayor ganancia de peso y que al cuerpo no le falten nutrientes para que el desarrollo sea óptimo.^{72.}

Fisioterapia, debido a las asimetrías presentadas en estos pacientes es necesario que reciban fisioterapia para mejorar la movilidad de la marcha.^{72.}

Educación especial, pocos son los casos que muestran un coeficiente intelectual disminuido, sin embargo cabe la posibilidad que el paciente lo presente, en estos casos es necesario que tenga una educación especial.^{72.}

Es posible que muchos especialistas intervengan en el tratamiento de esta afección, un médico especialista en genética ayuda a diagnosticar este síndrome, un gastroenterólogo o un nutriólogo ayuda a desarrollar la dieta apropiada para estimular el crecimiento, un endocrinólogo prescribe la hormona del crecimiento, si se necesita, también pueden participar psicólogos y orientadores en genética dentro del manejo de estos pacientes.

Tratamiento odontológico.

El manejo odontológico de estos pacientes requiere de la capacitación adecuada para brindar la mejor atención según sean los requerimientos de cada paciente, los primeros en tratar a estos pacientes suelen ser especialistas en odontopediatría, que se encargan de evaluar el estado actual de salud bucodental y ofrecer un plan de tratamiento adecuado para el paciente.



La mayoría de estos pacientes presenta lesiones cariosas múltiples por lo que el odontopediatra valora la colocación de obturaciones, coronas metálicas y estéticas, la realización de pulpotomias y pulpectomias, como tratamientos conservadores, en algunos casos dependiendo del grado de caries es necesario realizar extracciones de múltiples órganos dentarios, en la literatura no se ha reportado el uso de mantenedores de espacio después de haber realizado las extracciones.

Algunos autores mencionan que el abordaje se debe realizar bajo anestesia general, que está bien fundamentado y reportado en la literatura en caso de pacientes de edades muy cortas o con alguna discapacidad intelectual, en estos casos bajo anestesia general el tratamiento se realiza en un solo acto operatorio y se continua con citas de seguimiento y control, para tomar acciones preventivas como profilaxis y aplicaciones tópicas de fluoruro, para prevenir la reincidencia de caries y controlar la salud e integridad del periodonto de los pacientes. Sin embargo en pacientes sin discapacidades intelectuales el tratamiento se puede hacer en un consultorio o clínica de forma ambulatoria, mediante el empleo de técnicas de desensibilización, refuerzo positivo y modificación de la conducta, en estos casos el tratamiento se dividirá en citas para su atención por sectores. En cada cita se realizarán todos los tratamientos operatorios, resectivos o preventivos indicados para cada sector, por lo general los odontopediatras dividen la cavidad bucal en 4 o 5 sectores, que es el número de citas en las cuales se llevara a cabo la terminación del tratamiento integral para el paciente, de igual forma, posterior a la terminación del tratamiento el paciente deberá asistir a citas de control para realizar acciones preventivas.^{68,73.}

La salud bucal de estos pacientes no solo es responsabilidad del cirujano dentista, en estos casos se hace referencia al triángulo de evaluación odontopediátrica en donde interactúan los padres del paciente, el paciente y el cirujano dentista, el cirujano dentista es el profesional encargado de realizar el diagnóstico y tratamiento óptimo para las condiciones bucales del paciente, y



también es el encargado de motivar al paciente y a los padres para mantener en salud la boca del paciente, mediante el proceso de aprendizaje, el cirujano dentista debe informar a los padres acerca del estado de salud bucal actual del paciente, como mejorar las condiciones y cuáles son las acciones a tomar por parte de los padres, como son la técnica de cepillado, la dieta del paciente y la motivación al propio paciente para que el mismo realice técnicas de control de la placa dentobacteriana bajo la supervisión y ayuda de los padres.^{73.}

En algún momento del desarrollo del paciente el tratamiento odontológico requiere de la integración de más especialistas como son el ortodoncista y en algunos casos el cirujano maxilofacial, debido al escaso número de reportes en cuanto al tratamiento odontológico solo se ha establecido un protocolo para la atención de los pacientes afectados con el síndrome de Silver-Russell, cuando ya tienen una edad más avanzada, el protocolo está diseñado principalmente para mejorar la función masticatoria del paciente, alinear los dientes dentro del arco, mejorar el perfil y la estética.^{71.}

En los casos más severos de hipoplásia mandibular el protocolo se vale del empleo de la osteogénesis por distracción ósea, que es un método comúnmente utilizado para activar la regeneración ósea en pseudoartrosis y defectos óseos, esta técnica requiere la sección del hueso y el movimiento controlado de los bordes seccionados, este tratamiento ha demostrado crear un aumento significativo de la longitud del arco mandibular necesario para facilitar el tratamiento ortodóntico.^{71.}



Figura 4.25 Fotografías preoperatorias, frontales y laterales del paciente.⁷¹

Parte 1 del plan de tratamiento, colocación de ortodoncia prequirúrgica para nivelar y alinear la arcada superior, seguido por el diseño de un aparato intraoral de expansión mandibular.⁷¹

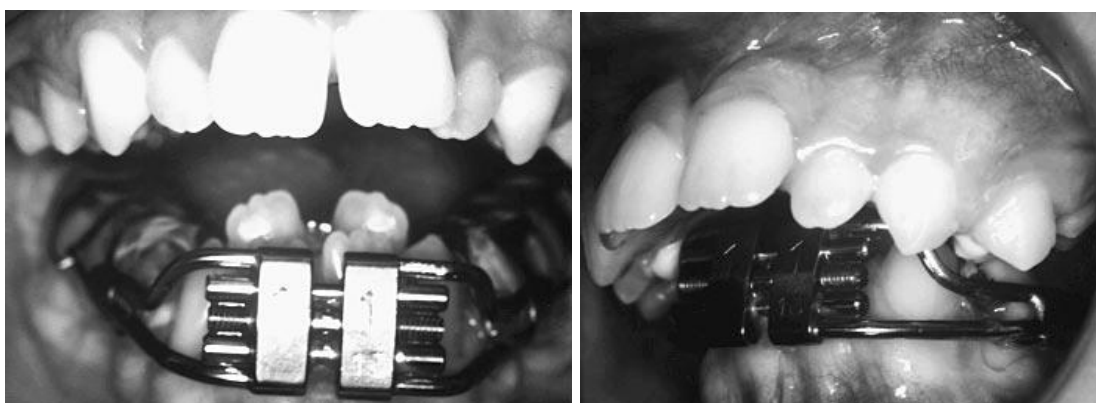


Figura 4.26 Vistas frontal y lateral del dispositivo de distracción ósea.⁷¹

Parte 2, primera cirugía, osteotomía entre los incisivos centrales inferiores para realizar la distracción ósea y ampliar la mandíbula, en el mismo acto quirúrgico

se realiza una plastia del mentón que consiste en realizar una osteotomía horizontal en el borde anterior de la mandíbula, con un avance y estabilización con alambres. A partir del 7° día de posoperatorio se activa el dispositivo de expansión a una velocidad de 0.5mm al día; aproximadamente 10 mm. De expansión en la región intercanina, el dispositivo debe mantenerse por 60 días aproximadamente después de haber logrado la expansión, para que realice la función de un retenedor.^{71.}

Parte 3, se realiza ortodoncia sin extracciones para nivelar, alinear y coordinar los dientes del arco mandibular con respecto a los dientes del arco maxilar.^{71.}

Parte 4, segunda cirugía, se realizan osteotomías bilaterales sagitales de la rama de la mandíbula con avance y estabilización mediante tornillos de cada lado y 3 semanas de bloqueo intermaxilar, y finalmente se utiliza ortodoncia postquirúrgica para terminar el caso.^{71.}

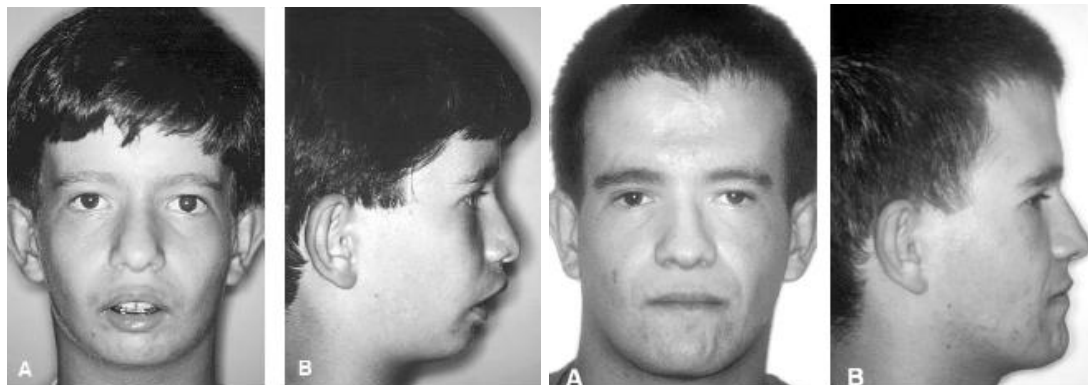


Figura 4.27 Fotografías preoperatorias y finales de un paciente con diagnóstico de síndrome de Silver-Russell.^{71.}

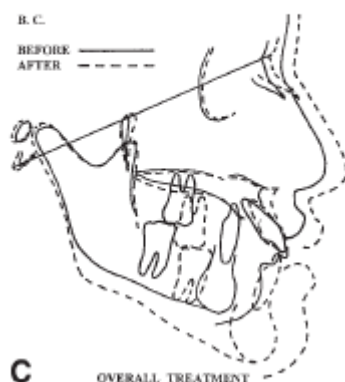


Figura 4.28 Cefalometría comparativa, antes (marcado en color negro) y después del tratamiento (marcado con la línea punteada).^{71.}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial se establece con respecto a las características en común con otros síndromes, como el retraso en el crecimiento, asimetría dismorfismo facial y clinodactilia; como son: el síndrome de Dubowitz, el síndrome 3-M y el síndrome CHILD.⁷²

Síndrome de Dubowitz: es un trastorno raro, de herencia autosómica recesiva, caracterizado por el retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, con rasgos dismórficos faciales, ptosis palpebral, retraso en el desarrollo psicomotor, del lenguaje y de conducta hiperactiva, la discrepancia de, la longitud de los miembros inferiores, la hiperpigmentación de la piel, el eczema, la microcefalia, la sindactilia, la clinodactilia de los dedos meñiques, la hiperelasticidad articular, la cifoescoliosis, la criptorquidia, la inmunodeficiencia y las neoplasias.⁷²



Figura 4.29 Aspecto facial de un paciente con el síndrome de Dubowitz.⁷²

El síndrome de Miller, McKusick y Malvaux o de 3M: denominado así por las iniciales de los tres primeros autores en describirlo, está caracterizado por el déficit de crecimiento prenatal y postnatal, dolicocefalia, retraso en la edad ósea, aneurisma intracerebral, anomalías del tejido conectivo, meñique pequeños, pies planos y braquidactilia, premaxila prominente, maxilar hipoplásico, paladar estrecho e inteligencia normal.⁷²

Síndrome CHILD, es un defecto congénito multisistémico, caracterizado por eritema unilateral y escalado, con asimetría por hemihipoplasia.⁷²



5. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

Se trata de un paciente del sexo femenino de 3 años de edad que se presenta a la clínica de Odontopediatría de Estudios Superiores de Posgrado, la cual fue referida por la Clínica de Recepción, Evaluación y Diagnóstico de Posgrado de la Facultad de Odontología de la UNAM, para su valoración y tratamiento.

Motivo de la consulta: la madre refirió “Mi hija tiene los dientitos picados y le duelen”

Antecedentes personales no patológicos: vivienda urbana con todos los servicios domiciliarios, con buenas condiciones de higiene personal y hábitos de higiene bucal deficientes.

Antecedentes personales patológicos: la paciente fue diagnosticada con el síndrome de Silver-Russell a la edad de 1 año y medio, nació a los 8 meses de gestación, con un peso de 1.800kg y una talla de 36 cm, el diagnóstico fue establecido bajo criterios clínicos que fueron: facies triangular, retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, y sindactilia cutánea en 2° y 3°^{os} orfejos, se encuentra bajo constante revisión en el hospital “20 de Noviembre” cada 6 meses en el departamento de genética y pediatría, no está bajo ningún tratamiento médico, no manifiesta haber tenido alguna cirugía, ni reacciones alérgicas a algún fármaco o sustancia, o alguna discapacidad física o mental.



Figura 5.0 Inspección general de la paciente, donde se observa la corta estatura, la facies característica y macrocefalia relativa.⁷⁴

Antecedentes heredo familiares: no refiere antecedentes heredo familiares relacionados con el síndrome, es hija única por parte de la madre y es la cuarta hija del padre, ninguno de sus hermanos refiere algún padecimiento relacionado con el síndrome, el padre, abuelo y abuela maternos presentan diabetes mellitus controlada.

Al examen físico general la paciente muestra una complexión delgada, baja estatura (81 cm), bajo peso (6.300kg), macrocefalia relativa, cara triangular, presenta clinodactilia del 5° dedo en ambas manos, sindactilia cutánea entre el 2° y 3^{er} orjeos, sin asimetría en los miembros superiores e inferiores.



Figura 5.1 Fotografía, donde se muestra la cinodactilia de los dedos meñiques en ambas manos.^{74.}



Figura 5.2 Fotografía que muestra la sindactilia cutánea entre los dedos 2° y 3° en ambos pies.^{74.}

Análisis Facial: la paciente muestra una implantación alta del pelo, frente amplia, cejas semipobladas, ojos muy abiertos, hipertelorismo ocular, nariz fina, filtrum normal, labios delgados y largos con las comisuras dirigidas hacia abajo, mandíbula hipoplásica y mentón pequeño.



Figura 5.3 Análisis facial de la paciente.⁷⁴

Análisis de perfil: la paciente presenta una frente prominente, puente nasal normal, nariz recta, tercio medio facial hipoplásico, con perfil cóncavo.



Figura 5.4 Análisis del perfil de la paciente.⁷⁴

La inspección intraoral revela una ligera inflamación en el margen gingival, mandíbula hipoplásica, con dentición primaria, presenta un absceso en la zona anterior, una gran sobremordida vertical, y gran incidencia de caries.



Figura 5.5. Fotografía anterior.⁷⁴

La arcada superior es ovalada, no presenta espacios primates ni compensatorios, con un ligero apiñamiento en la región anterior, con caries en los órganos dentarios 53, 52, 51, 61, 62 y 64.



Figura 5.6 Fotografía oclusal superior.⁷⁴

La arcada inferior presenta una hipoplasia severa, dentición primaria, sin espacios primates o compensatorios, grave apiñamiento dental en la región anterior, forma triangular, y caries en los órganos dentarios 74, 73, 72, 71, 81, 82, 84 y 85, con amplia destrucción en los incisivos centrales y laterales.



Figura 5.7 Fotografía oclusal inferior.⁷⁴

Tipo de oclusión: la paciente presenta escalón mesial en ambos lados, muestra una sobre mordida vertical de 6 mm y una sobremordida horizontal de 2mm.



Figura 5.8 Análisis de la oclusión derecha e izquierda.⁷⁴

Las radiografías dentoalveolares, muestran un elevado grado de desmineralización que afecta a la pulpa dental en los órganos dentarios 51, 61, 74, 72, 71, 81 y 82. La ortopantomografía inicial no pudo ser tomada, debido a la estatura de la paciente, después del tratamiento se tomo la ortopantomografía, que muestra la agenesia de los órganos dentarios correspondientes a los segundos premolares superiores.



Figura 5.9 Radiografías dentoalveolares de la paciente.⁷⁴



Figura 5.10 Ortopantomografía de la paciente donde se observa la ausencia congénita de segundos premolares superiores.⁷⁴



Diagnóstico bucal.

Paciente femenina de 3 años de edad con síndrome de Silver-Russell, con gingivitis moderada asociada a placa, con múltiples lesiones cariosas.

Lista de problemas y plan de tratamiento.

Problema	Tratamiento
Caries grado 2, diente 53	Resina.
Caries grado 2, diente 52	Resina.
Caries grado 3, diente 51	Pulpectomía y corona con frente estético.
Caries grado 3, diente 61	Pulpectomía y corona con frente estético.
Caries grado 2, diente 62	Resina.
Caries grado 1, diente 64	Ameloplastia y sellador de fosetas.
Caries grado 2, diente 74	Pulpotomía y corona de acero.
Caries grado 2, diente 73	Resina.
Caries grado 3, diente 72	Pulpectomía y corona de acero.
Caries grado 3, diente 71	Pulpectomía y corona de acero.
Caries grado 4, diente 81	Pulpectomía y corona de acero/extracción.
Caries grado 3, diente 82	Pulpectomía y corona de acero.
Caries grado 2, diente 84	Resina.
Caries grado 2, diente 85	Resina.
Gingivitis asociada a placa.	Control personal de placa, técnica de cepillado y profilaxis.

Progreso del tratamiento.

El tratamiento se realizó de forma ambulatoria, bajo técnicas de modificación de la conducta y refuerzo positivo, con anestesia local y regional.

En la cita programada para la rehabilitación del sector anterior superior, con resinas, pulpectomías y coronas de frente estético, se encontró una fenestración en la arcada inferior correspondiente al órgano dentario número 81, por lo que se prescribió a la paciente un antibiótico para su posterior extracción.



Figura 5.11 Fotografía anterior de la paciente donde se observa la fenestración de la raíz del órgano dentario 81.⁷⁴

En la siguiente cita se procedió a la rehabilitación con pulpectomías, coronas de acero de la porción anterior inferior y la extracción del órgano dentario 81.



Figura 5.12 Rehabilitación con coronas de acero.⁷⁴

La paciente evolucionó favorablemente al tratamiento restaurador y se encuentra bajo observación, para su posterior remisión a la clínica de ortodoncia.



Figura 5.13 Fotografía final del tratamiento.⁷⁴



Figura 5.14 Fotografías oclusales superior a inferior de la finalización del tratamiento.⁷⁴



CONCLUSIONES.

Desde las primeras descripciones de los hallazgos clínicos que caracterizan al síndrome de Silver-Russell, se postuló su posible origen genético y desde entonces se han hecho importantes avances en la determinación de las alteraciones genéticas más importantes de este síndrome. En este sentido son relevantes: la disomía uniparental del cromosoma 7 materno y las mutaciones epigenéticas del cromosoma 11p15, que ocurren en algunos pacientes. Sin embargo a la fecha no se dispone de una hipótesis sobre el proceso en que se ven afectados varios y distintos genes, que no son los mismos para todos los pacientes.

Es importante el conocimiento de los síndromes genéticos raros, como lo es en este caso el síndrome de Silver-Russell, ya que se trata de un padecimiento donde participan de forma activa varias áreas de la ciencia, para conocer sus causas genéticas, sus manifestaciones clínicas y su tratamiento, debido a que es poco común en algunas ocasiones se podría confundir su correcta denominación, por lo que es importante el estudio de este síndrome para los profesionales de la salud.

Los hallazgos clínicos de este síndrome ya están presentes aun antes del nacimiento, y se hacen más evidentes en el momento del nacimiento. El diagnóstico hasta la actualidad sigue siendo principalmente clínico y puede ser confirmado mediante técnicas de identificación genéticas. Es importante conocer también el historial familiar de los pacientes, analizar las características clínicas que cada uno de estos presenta ya que no es siempre el mismo en todos los pacientes y en nuestro caso también identificar las manifestaciones bucodentales. (Para su tratamiento o su remisión con un especialista capacitado.)



Como en todo padecimiento, es importante realizar el diagnóstico precoz de este síndrome para tomar acciones preventivas en cuanto a las complicaciones que se puedan presentar.

Los signos clínicos presentados en este trabajo son útiles como indicadores para ayudar al Cirujano Dentista a diseñar un plan de tratamiento óptimo y realizar una labor interdisciplinaria donde intervienen principalmente las especialidades odontológicas como odontopediatría, ortodoncia y cirugía maxilofacial, sin restar importancia a las especialidades médicas relacionadas con el síndrome como son genética médica, endocrinología y pediatría.

Se puede decir que el síndrome de Silver-Russell es una enfermedad con características clínicas variables, siendo las más importantes el retraso en el crecimiento prenatal y posnatal, la asimetría corporal, la clinodactilia de los dedos meñiques en ambas manos, la sindactilia de los dedos de los pies y la facies triangular característica de este síndrome.

Como las características clínicas pueden variar en cada paciente también es importante conocer que la alteración genética de este síndrome, también es variable ya que no todos los pacientes muestran las mismas irregularidades genéticas. Por lo que múltiples estudios han tratado de establecer técnicas que lleven a un diagnóstico genético único para este síndrome.

El patrón hereditario del síndrome es autosómico dominante en la mayoría de los casos, sin embargo se han encontrado casos autosómicos recesivos, y de herencia ligada al cromosoma X, por lo cual es importante realizar interconsultas con un especialista en genética para establecer el consejo genético familiar en el caso.

Se han identificado casos de los pacientes afectados con este síndrome relacionados a la disomía uniparental materna del cromosoma 7, ya que



contiene genes que interactúan de forma activa con el retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, también se han identificado alteraciones epigenéticas que afectan al cromosoma 11p15, que también participa en el crecimiento prenatal y postnatal, el resto de los casos diagnosticados con este síndrome pueden tener relación con duplicaciones o alteraciones de la estructura de los cromosomas, sin embargo no se han identificado como factores determinantes de este síndrome por lo que se insiste en establecer un diagnóstico genético único, para diferenciarlo de otras enfermedades con características similares.

Las técnicas actuales de reproducción asistida, también se encuentran asociadas con este síndrome ya que en pacientes concebidos bajo estas técnicas de reproducción asistida se han descubierto alteraciones en la impronta genética, lo que resulta en la aparición de un fenotipo aberrante.

Es importante conocer que los casos de los pacientes que presentan deficiencia de la hormona somatotrófica, cuando son sometidos a terapias de sustitución de esta hormona no presentan una diferencia significativa en la estatura final, que llegan a alcanzar estos pacientes, por lo que resulta innecesaria o poco relevante la terapia hormonal en estos pacientes.

Al realizar un análisis de la información recopilada en este trabajo y en el caso clínico que se presenta, podemos concluir que los pacientes afectados con este síndrome presentan más constantes, las siguientes características clínicas: retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, facies triangular, clinodactilia del 5° dedo en ambas manos, sindactilia cutánea entre los orfijos 2° y 3° de ambos pies, así como macrocefalia relativa. Dentro de las manifestaciones bucales estos pacientes presentan un paladar ojival, una grave hipoplasia mandibular lo que condiciona el apiñamiento dental, y a su vez facilita la aparición de caries dental y la afección de las encías.



En este síndrome como en otros de base genética es importante que el Cirujano Dentista, identifique con cuidado las alteraciones bucodentales presentes en pacientes con este síndrome para realizar las correcciones necesarias en beneficio del mejor tratamiento para estos pacientes.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Silver HK, Kiyasu W, George J et al. "**Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary Gonadotropins**". Pediatrics 1953; 12: 368–376.
2. Russell A. "**A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples)**". Proceedings of the Royal Society of Medicine 1954; 47: 1040–1044.
3. Aviña Fierro J.A., Hernández Aviña D.A., "**Síndrome de Silver-Russell con herencia ligada a X. Caso clínico**". Rev Soc Bol Ped 2008; 48: 56-58
4. Perez Velarde, Jhony, Cordova Arce Carla. "**Síndrome de Silver Russell**". Rev Soc Bol Ped 2011 ; 50 (1): 13 – 5
5. Cruz M., Bosch J. Síndromes con hipocrecimiento como síntoma principal. "**Atlas de síndromes pediátricos**". Editorial ESPARX. Barcelona 1998; pp 74,75.
6. Price SM, Stanhope R, Garret C, Preece MA, Trembath RC. "**The spectrum of Silver Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnosis criteria**". J Med Genet 1999; 36:837-42.
7. Gorlin Robert J., Cohen M. Michael, Levin L. Stefan. Capitulo 10 proportionate short stature syndromes "**Syndromes of the head and neck**". 4a Ed. New York; México City: Oxford university press, 2001; 391-393.



-
8. Martinez Nogueiras A.M., Texeira Costeira M.J., Saraiva Moreira H.P., Araujo Antunes H. **“Síndrome de Russel-Silver”**. An Esp Pediatr 2001. Vol. 54, 591-594.
9. Coutton C, Devillard F, Vieville G, Amblard F, Lopez G, Jouk P-S, Satre V. **“17p13.1 Microduplication in a boy with Silver-Russell syndrome features and intellectual disability”**. Am J Med Genet Part A 2012 158:2564-2570.
10. Lahiri Anindya, Lester Ruth. **“Hand anomalies in Russell Silver syndrome”**. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery. 2009; 62, 462-465.
11. Flori Elisabeth, Girodon Emmanuelle, Samama Brigitte, Becmeur Francois , Viville Brigitte, Girard-Lemaire Francoise, Doray Berenice, Schluth Caroline , Luc Marcellin, Boehm Nelly, Goossens Michel and Pingault Veronique . **“Trisomy 7 mosaicism, maternal uniparental heterodisomy 7 and Hirschsprung’s disease in a child with Silver–Russell syndrome”**. European Journal of Human Genetics. 2005; 13, 1013–1018.
12. Martinez Nogueiras A.M., Texeira Costeira M.J., Saraiva Moreira H.P., Araujo Antunes H. **“IBIDEM”**. An Esp Pediatr 2001. Vol. 54, 591-594.
13. Aviña Fierro J.A., Hernández Aviña D.A., **“IBIDEM”**. Rev Soc Bol Ped 2008; 48: 56-58



-
14. Acosta Gordillo L., Espino Aguilar R., Lopez-Canti Morales LF. **“Síndrome de Silver Russel: Diagnóstico molecular”**. Vox paediatrica 2011; XVIII (1): 93-96.
 15. Sadler, T.W. Gametogenesis: la conversión de las células primordiales en células germinales. **“Langman: Embriología medica con orientación clínica”**. 10ª ed. Editorial Panamericana, 2007; pp 13-24.
 16. Salamanca. Bases moleculares de la herencia, **“Citogenética Humana, fundamentos y aplicaciones clínicas”**. Editorial panamericana. 1990, Pp 9-25.
 17. Guillen Navarro E. **“Bases moleculares de las enfermedades genéticas. aproximación a la patología molecular”**. Pediatr integral 2002; 6 (9):787-794.
 18. Sadler, T.W. “IBIDEM”. **Langman: Embriología medica con orientación clínica**. 10ª ed. Editorial Panamericana, 2007; pp 25-30.
 19. Solari J. Impronta, **“Genética humana: fundamentos y aplicaciones en medicina”**. Ed. Medica Panamericana, 2004; 48,202.
 20. Blik Jet, Terhal Paulien, van den Bogaard Marie-José, Maas Saskia, Hamel Ben. **“Hypometilation of the H19 gene causes not only Silver-Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype”**. Am. J. Hum. Genet. 2006; 78:604-614.



-
21. Passarge E. "Fundamentos". **Genética texto y atlas**. 3ª edición, revisada y ampliada. Editorial panamericana 2010; 70-71.
22. Guillen Navarro E. "IBIDEM". *Pediatr integral* 2002; 6(9): pp. 789.
23. Wikimedia Commons: Types-of-mutation.png. Mutaciones.
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Types-of-mutation.png>,
Consultado 12/10/13 10:45 pm.
24. Proyecto Biosfera; I. La genética humana 4º E.S.O. Estudio de los cromosomas. Alteraciones, Genéticas.
<http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/4ESO/Genetica2/contenido2.htm> pp. 4, Consultado 12/10/13 10:50 pm.
25. Rossignol Sylvie, Netchine Irene, Le Bouc Yves, Gicquel Christine. "**Epigenetics in silver-Russell syndrome**". *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; Vol. 22:403-414.
26. Guillen Navarro E. "IBIDEM". *Pediatr integral* 2002;6(9):pp. 789.
27. Mujer Activa, "La herencia Genética".
<http://www.webdelbebe.com/salud/la-herencia-genetica.html>
Consultado 12/10/13 11:05 p.m.
28. Sadler, T.W. "IBIDEM". **Langman: Embriología médica con orientación clínica**. 10ª ed. Editorial Panamericana, 2007; pp 38.
29. Salamanca. "*Nomenclatura de los cromosomas normales y anormales*" IBIDEM. Editorial panamericana. 1990, pp. 63-74.



30. Genetic Alliance UK, ¿Qué sucede en un laboratorio de genética?
http://www.geneticalliance.org.uk/multilingual/spanish/what_happens.htm
Consultado 12/10/13 11:11 pm.
31. Aviña Fierro J.A., Hernández Aviña D.A., "IBIDEM". Rev Soc Bol Ped 2008; 48: 58.
32. Perez Velarde, Jhony, Cordova Arce Carla."IBIDEM". Rev Soc Bol Ped 2011 ; 50 (1): 5.
33. Cruz M., Bosch J.. IBIDEM, "*Atlas de síndromes pediátricos*". Editorial ESPARX. Barcelona 1998. pp 74.
34. Cuadro creado por el autor.
35. Perez Velarde, Jhony, Cordova Arce Carla."IBIDEM". Rev Soc Bol Ped 2011 ; 50 (1): 5.
36. Price SM, Stanhope R, Garret C, Preece MA, Trembath RC."IBIDEM". J Med Genet 1999;36:837-42.
37. Acosta Gordillo L., Espino Aguilar R., Lopez-Canti Morales LF. "IBIDEM". Vox paediatrica 2011; XVIII (1): 94-95.
38. Spengler Sabrina, Gogiel Magdalena, Schönherr Nadine, Binder Gerhard, Eggerman Thomas. "**Screening for genomic variants in ZFP57 in Silver Russell syndrome patients with 11p15 epimutations**" J.EJMG.2009; 07 415-416.



39. Eggermann Thomas, Eggermann Katja, Schönherr Nadine. “**Growth retardation versus overgrowth: Silver-Russell syndrome is genetically opposite to Beckwith-Wiedemann syndrome**”. Trends in genetics, 2008; 24: 195-204.
40. Cuadro creado por el autor.
41. Lahiri Anindya, Lester Ruth. “IBIDEM”. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery. 2009; 62, pp. 464.
42. Rossignol Sylvie, Netchine Irene, Le Bouc Yves, Gicquel Christine. “IBIDEM”. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008; Vol. 22:403-414.
43. Del Campo Casanelles M., Pérez Jurado L.A. “**Genética no mendeliana y crecimiento. El síndrome de Russel-Silver**”. An Esp Pediatr. 2001; 54, 561-535.
44. Binder Gerhard, Begermann Mathias, Eggermann Thomas, Kannenberg Kai. “**Silver-Russell syndrome**”. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011;25:153-160.
45. Kortzot Dieter. “**Maternal uniparental disomy 7 and Silver-Russell syndrome - Clinical update and comparison with other subgroups**”. European Journal Of Medical Genetics 2008; 441-451.
46. Yoshihashi Hiroshi, Maeyama Katsuhiro, Kosaki Rika. “**Imprinting human GRB10 and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome**”. Am. J. Hum. Genet.2000; 67;476-482.



-
47. Monk D., Wakeling E.L., Proud V. **“Duplication of 7p11.2-p13, Including GRB10, in Silver-Russell syndrome”**. Am. J. Genet. 2000; 66:36-46.
48. McCann Jennifer A., Zheng Hong, Islam Ayesha, Goodyer Cynthia G. **“Evidence against GRB10 as the gene responsible for Silver-Russell syndrome”**. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2000; 286: 943-948.
49. Nakabayashi Kazuhiro, Fernandez Bridget A., Teshima Ikuko, Shuman Cheryl. **“Molecular genetic studies of human chromosome 7 in Russell-Silver syndrome”**. Genomics 2002; 79:186-196.
50. Obermann C. Meyer E. Prager S. Tomiuk J. Wollmann H.A. Eggermann T. **“Searching for genomics variants in IGF2 and CDKN1C in silver-Russell syndrome patients”**. Molecular genetics and metabolism. 2004; 246-250.
51. Schönherr N., Meyer E., Eggermann K., Ranke M.B., Wollmann H.A., Eggermann T. **“(epi)mutations in 11p15 significantly contribute to Silver-Russell syndrome: but are they generally involved in growth retardation?”**. European journal of medical genetics, 2006; 49:414-418.
52. Bonaldi A., Mazzeu J.F., Costa S.S. Honjo R.S. **“Microduplication of the ICR2 Domain at chromosome 11p15 and familial Silver-Russell syndrome”** AM. J. Med. Genet. Part A 2011; 155:2479-2483.



53. Vundinti Babu Rao, Kerketta Lily, Korgaonkar Seema, Kanjaksha Ghosh, Mohanty Dipika. "**Paternal reciprocal translocation t(11;16)(p13;q24.3)**" *Annales de Génétique*, 2003; 46:475-478.
54. Coutton C, Devillard F, Vieville G, Amblard F, Lopez G, Jouk P-S, Satre V. "IBIDEM". *Am J Med Genet Part A* 2012; 158:2564-2568.
55. Rangel Limón M.C., Islas Dominguez L.P. "**Restricción del crecimiento intrauterino asociado a síndrome de Russell-Silver. A propósito de un caso**". *Revista medica del hospital general de México*, S.S. 2007; 70: 180-183.
56. Sevilla-Montoya R., Grether-González P., Quintana-Palma M., Martínez- Juárez A., Aguinaga-Rios M. "**El papel de la genética en la restricción del crecimiento intrauterino**". *Perinatología y reproducción humana*. 2012; Vol. 26 N°2: 115-120.
57. Cruz M., Bosch J.. "IBIDEM" *Atlas de síndromes pediátricos*. Editorial ESPARX. Barcelona 1998; pp. 75.
58. Cirera Diaz Yadira, Pérez Garcia Claritza, Garcia Perna Leonel, Bozán Frómata Isabel. "**Síndrome de Russel-Silver. Presentacion de caso**". *Gaceta medica espiritana* 2012;14.
59. *Biociencias de la salud*, "**Síndrome de Russel-Silver**", <http://jesteablogspot.mx/> Consultado 13/10/13 12:03 am.
60. Aviña Fierro J.A., Hernández Aviña D.A., "IBIDEM". *Rev Soc Bol Ped* 2008; 48: 57-58



-
61. Martinez Nogueiras A.M., Texeira Costeira M.J., Saraiva Moreira H.P., Araujo Antunes H. "IBIDEM". An Esp Pediatr 2001. Vol. 54, 592-593.
62. Price SM, Stanhope R, Garret C, Preece MA, Trembath RC."IBIDEM". J Med Genet 1999;36:42.
63. Bliet Jet, Terhal Paulien, van den Bogaard Marie-José, Maas Saskia, Hamel Ben. "IBIDEM".Am. J. Hum. Genet. 2006; 78: pp. 610.
64. Kumar Sunil, Jain AP, Agrawal Sachin and Chandran Sindu. "**Silver-Russell Syndrome: A case report**". Cases journal. 2008; 1:304: 1-3.
65. Qiu Bing-Ping, Chang-Hong Shi. "**Silver-Russell syndrome: A case report**". World J. Pediatrics. 2007; 3: 68-70.
66. Lahiri Anindya, Lester Ruth. "IBIDEM". Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery. 2009; 62, 463-464.
67. Fotografía proporcionada por la Dra. Melissa Fuentes y el Dr. Ángel Kameta.
68. Manrique Malpartida N., Huapaya Patricoto O., Torres Ramos G., Garayar Tasayco E.G. "**Síndrome de Russell-Silver, Reporte de un caso**" Universidad Nacional Mayor de San Marcos 2011; vol 2, 1-8.
69. Terán Miranda Carlos, Terán Escalera Carlos, Villarroel Arratia Patricia. "**Síndrome de Russell-Silver, reporte de un caso**". Rev. Soc. Bol. Ped. 2007 46(1):33-5.



70. Aviña Fierro J.A., Hernández Aviña D.A., "IBIDEM". Rev Soc Bol Ped 2008; 48: 57-58

71. Kisnisci Reha S., D. Fowel Stephen,. Epker Bruce N. "***Distraction osteogenesis in Silver Russell syndrome to expand the mandible***". Am J. Orthod. Dentofacial Othop. 1999; 116:25-30.

72. Cruz M., J. Bosch. "IBIDEM" ***Atlas de síndromes pediátricos***. Editorial ESPARX. Barcelona 1998; pp 74.

73. Barberia Leache. Historia Clínica y Exploración, "***Odontopediatría***". 2a Edición Editorial Masson 2002, 21-25.

74. Fotografía proporcionada por la Dra. Melissa Fuentes y el Dr. Ángel Kameta.