

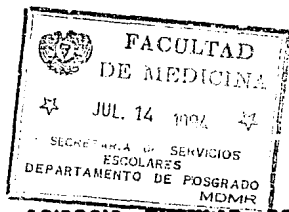
11216



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SECRETARIA DE SALUD

1
2e)



**ACIDOSIS TUBULAR RENAL ASOCIADA CON EL
SINDROME DE SILVER-RUSSELL**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA
DR. RAMON HUMBERTO ALVARENGA CALIDONIO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

GENETICA MEDICA



INP

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994



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 está 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.


Dr. Hector Fernandez Varela Mejia

DIRECTOR GENERAL


Dr. Rigoberto Martinez Benavides

SUBDIRECTOR GRAL ENSEÑANZA


Dr. Lilia Hachiki Nakandakart

JEFE DPTO. DE ENSEÑANZA
PRE Y POSGRADO


Dra. Alessandra Carnevale Cantoni

PROFESOR TITULAR DEL CURSO


Dra. Victoria Del Castillo Ruiz

ASESOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION



**ACIDOSIS TUBULAR RENA ASOCIADA CON EL SINDROME DE SILVER
RUSSELL**

**Ramón Alvaranga*, Ariadna Gonzalez del Angel*, Victoria del Castillo*, Silvestre
García de la Puente**, Irene Maulón***, Alessandra Carnevale*.**

- * Departamento de Investigación Genética Humana
- ** Servicio de Nefrología
- *** Departamento de Emergencia
Instituto Nacional de Pediatría, Mexico D.F. Mexico

**Palabras Clave: SINDROME DE SILVER-RUSSELL (SSR)
ACIDOSIS TUBULAR RENAL (ATR)**

SUMMARY

Several patients with Silver-Russell syndrome (SRS), attending our Genetics Clinic were diagnosed as having persistent metabolic acidosis. Since the abnormality has not been reported in SRS, we reexamined 33 SRS patients to evaluate the frequency and type of metabolic acidosis, the clinical and laboratory features as well as the growth pattern in SRS patients with and without metabolic acidosis. Among them, 14 had consistent decrease in serum bicarbonate level. Renal studies in acidotic patients showed urine pH of 5.8 and 24 h urine calcium of < 2.4 mg/kg; serum creatinine, excretion of glucose and aminoacids were normal as well as renal ultrasound and excretory urography. These data supported the diagnosis of renal tubular acidosis, probably type II; the patients were treated with oral bicarbonate and acidosis was successfully corrected. Clinical manifestations were similar in acidotic and non-acidotic patients. The nutritional indexes at diagnosis and in last evaluation (at least 8 months after diagnosis) were abnormally low in all patients, however acidotic patients, treated with bicarbonate, showed an improvement of nutritional status particularly in the weight/height index, although the difference between groups after follow-up did not reach statistical significance. We suggest that metabolic acidosis due to renal tubular acidosis, probably type II may be associated with the SRS and should be sought in all patients.

RESUMEN

Varios pacientes que acudieron a nuestra consulta de genética con diagnóstico de síndrome de Silver-Russell (SSR) presentaban acidosis metabólica persistente. Debido a que esta alteración no ha sido reportada en SSR, se estudiaron a 33 pacientes con objeto de evaluar la frecuencia y tipo de acidosis metabólica, las características clínicas y de laboratorio, así como el patrón de crecimiento en los pacientes con y sin acidosis metabólica. De ellos, 14 presentaban disminución del nivel sérico de HCO_3^- . Los estudios renales en los pacientes acidóticos presentaron un pH urinario de 5.8 y un calcio en orina de 24 h < 2.4 mg/Kg; la creatinina sérica, excreción de glucosa y aminoácidos, ultrasonido renal y urografía excretora fueron normales. Estos datos apoyan el diagnóstico de acidosis tubular renal, probablemente tipo II; los pacientes recibieron tratamiento con bicarbonato oral logrando corregir su acidosis de manera satisfactoria. Las manifestaciones clínicas fueron similares en los pacientes con y sin acidosis. Los índices nutricionales al momento del diagnóstico y en una última evaluación (por lo menos 8 meses después del diagnóstico) fueron anormalmente bajos en todos los pacientes; sin embargo, los pacientes acidóticos tratados con bicarbonato, presentaron una mejoría en su estado nutricional principalmente en el índice peso/talla, aunque la diferencia entre los dos grupos no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. Por estos hallazgos sugerimos que la acidosis metabólica causada por una acidosis tubular renal puede estar asociada con el SSR y debe ser investigada en todos estos pacientes.

INTRODUCCION

El síndrome de Silver-Russell (SSR) es un trastorno de crecimiento reconocible de inicio pre-natal con diversas anomalías cráneo-faciales características. Los pacientes presentan retraso en el crecimiento pre y post-natal, cara triangular, frente prominente, comisuras bucales inclinadas hacia abajo, micrognatia, criptorquidia, manchas café con leche, clinodactilia, sindactilia, asimetría corporal y generalmente desarrollo psicomotor normal (Silver et al. 1964, Temtamy y Mackusick, 1978).

Aunque se ha sugerido una etiología no genética, en algunas familias se ha observado agregación familiar que sugiere diferentes tipos de transmisión hereditaria (Duncan et al, 1990).

No se han reportado alteraciones endócrinas ni metabólicas en SSR, sin embargo, entre los pacientes atendidos en el servicio de Genética del Instituto nacional de Pediatría de la Ciudad de México, en varios pacientes se encontró que presentaban acidosis metabólica persistente sin ninguna causa aparente, la cual se sospechó que fuera producida por una acidosis tubular renal (ATR). ATR es una condición heterogénea con múltiples etiologías y fisiopatológicamente se reconocen dos tipos principales: Tipo I (clásica, distal) asociada con un defecto en la capacidad para disminuir el pH urinario; tipo II (proximal) que se asocia con un defecto en la reabsorción tubular de bicarbonato (Buckalew y Moore, 1980).

En este estudio se reevaluaron los pacientes con SSR que acudieron a nuestra consulta en los últimos 5 años para evaluar la frecuencia y tipo de acidosis metabólica asociada con este síndrome y comparar las características clínicas.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de SSR atendidos en el servicio de Genética del Instituto Nacional de Pediatría. El diagnóstico se realizó de acuerdo a los criterios adoptados por Tanner y col. (1975) y Davies y col. (1988); los pacientes presentaron retraso en el crecimiento pre-natal y post-natal, cara triangular, comisuras bucales inclinadas hacia abajo, asociados con por lo menos una de las siguientes características: manchas café con leche, clinodactilia, sindactilia, y asimetría corporal. Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados si cumplían los criterios diagnósticos y después de dos mediciones de su curva de crecimiento, una al momento del diagnóstico y una segunda medición por lo menos 8 meses después. Cuando se encontró un expediente incompleto el paciente fue localizado para completar los estudios.

Para cada paciente, se obtuvieron los siguientes datos: (ver anexo 1)

- Características Clínicas incluyendo mediciones de peso y talla.
- Estudios de laboratorio séricos: bicarbonato, cloro, sodio, potasio, glucosa y creatinina.- En orina: pH, glucosa, calcio y aminoácidos.
- Estudios de gabinete: Edad ósea, urografía excretora y ultrasonido renal.

Los paciente fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de acidosis metabólica; se practicó análisis estadístico para comparar ambos grupos y se aplicó análisis ANOVA para variables continuas y chi cuadrada para variables discretas.

También en cada paciente se realizó evaluación de índices nutricionales: peso/talla, peso/edad y talla/edad al momento del diagnóstico y en su última evaluación después de un seguimiento mínimo de 8 meses, de acuerdo a las tablas del National Center for Health Statistics (1977).

RESULTADOS

De acuerdo a los criterios de selección se encontraron un total de 33 pacientes cuyas edades al momento del diagnóstico van desde 11 meses hasta 12 años (tabla 2). De estos pacientes, se detectó que 14 de ellos tenían un nivel de bicarbonato sérico menor de 18 mEq/L en por lo menos dos mediciones diferentes; lo que nos indicó la presencia de acidosis metabólica y la necesidad de realizar otros estudios de laboratorio.

La tabla 3 muestra que las características clínicas encontradas en ambos grupos de pacientes fueron similares. La tabla 4 resume los resultados de laboratorio de los dos grupos y e indica que en los pacientes con acidosis el bicarbonato sérico se encontró significativamente bajo, igual que el nivel de calcio urinario el cual fue de 1.9 ± 2.3 mg/Kg/24h, excepto en dos pacientes en que se encontró un valor mayor de 2.4 mg/Kg/24h que se considera el valor normal, el pH urinario para ambos grupos de pacientes se encontró en 5.8 ± 0.3 . El valor de creatinina sérica, la excreción urinaria de glucosa y de aminoácidos, así como ultrasonido renal y urografía excretora fueron normales en todos los pacientes estudiados. En los 14 pacientes con acidosis estos datos apoyan el diagnóstico de ATR, probablemente tipo II; por lo que fueron tratados con la administración de bicarbonato por vía oral logrando así una corrección exitosa de su acidosis.

La tabla 5 ilustra sobre los índices nutricionales para ambos grupos de pacientes tanto al momento del diagnóstico, como en su última evaluación, después de un período de seguimiento de por lo menos ocho meses, tiempo durante el cual todos estos pacientes recibieron tratamiento con bicarbonato por vía oral. Los índices nutricionales de todos los pacientes al momento del diagnóstico se encontraron por debajo de lo normal y no se observó diferencia significativa entre los dos grupos. Sin embargo, después del tratamiento con bicarbonato oral, los pacientes del grupo con acidosis mostraron un incremento de todos los índices nutricionales principalmente en el índice peso/talla, con una diferencia cercana a la significancia estadística.

DISCUSION

En todos los pacientes incluidos en este estudio se hizo el diagnóstico de SSR en base a una historia de crecimiento anormal y manifestaciones físicas características. Todos mostraban talla baja pre y post-natal; mientras que otras manifestaciones como: frente prominente, facies triangular, asimetría corporal y clinodactilia se presentaron con una frecuencia variable.

A todos los pacientes con talla baja que acuden a nuestra consulta se les realiza estudios de laboratorio que incluyen: electrolitos séricos y examen general de orina, independientemente del diagnóstico que se sospeche. Estos estudios mostraron que 14 de los 33 pacientes con diagnóstico de SSR presentaron un nivel de bicarbonato sérico persistentemente bajo con anion-gap, pH urinario y calcio urinario dentro de límites normales. Con estas características de laboratorio y en ausencia de otros datos clínicos que expliquen la acidosis metabólica, se pensó en una acidosis tubular renal, sin

embargo, no se pudo realizar la determinación de la excreción fraccionada de bicarbonato urinario ni otras pruebas de acidificación de la orina.

Por medio de otros estudios se demostró la ausencia de anomalías renales estructurales, el tamiz metabólico en orina demostró glucosuria y aminoaciduria negativos y el valor de creatinina sérica dentro de límites normales. Estos hallazgos renales apoyan el diagnóstico de ATR, probablemente tipo II (proximal) y que ésta se encontró asociada en un 42.4% del total de los pacientes con SSR estudiados.

No se han reportado alteraciones endócrinas o metabólicas en los pacientes con SSR, sin embargo, se han observado algunas anomalías metabólicas en unos pocos pacientes: hipoglicemia se reportó por Escobar et al. (1976) y Gareis et al. (1971); deficiencia aislada de hormona del crecimiento se presentó en pacientes reportados por Eeckels et al. (1970) y Nishi et al. (1982). Willems et al. reportó activación en la oxidación de ácidos grasos en un paciente con SSR que presentó hipercetosis, cetoaciduria y aciduria dicarboxílica C6-C12. Sin embargo, este es el primer estudio que demuestra una alta frecuencia de acidosis metabólica secundaria a ATR en los pacientes que presentan SSR. La ATR no se encontró asociada con anomalías renales estructurales que también ya han sido reportadas en los pacientes con SSR (Haslam et al. 1973).

Las características clínicas fueron similares en los pacientes acidóticos y no acidóticos. Los índices de evaluación nutricional para todos los pacientes se encontraron anormalmente bajos tanto al momento del diagnóstico como en su última evaluación lo cual está de acuerdo con la descripción de que un componente constante de los pacientes con SSR es que son pequeños con el grosor de los pliegues cutáneos por debajo de lo normal (Davies et al. 1988). Todos los pacientes tratados con bicarbonato oral presentaron una

mejoría de su estado nutricional particularmente en el índice peso/talla. A pesar de esta mejoría las diferencias entre los índices nutricionales entre ambos grupos de pacientes después del seguimiento no alcanzó a ser significativa; probablemente, debido al número reducido de pacientes.

En un estudio posterior, se realizará en estos pacientes una cuidadosa evaluación renal que incluya la excreción fraccionada de bicarbonato en orina para estudiar la reabsorción tubular de bicarbonato, así como la capacidad de acidificación de la orina por el riñón.

En conclusión, nuestra experiencia sugiere que la ATR, probablemente tipo II (proximal), puede ser un hallazgo asociado con el SSR y que debe investigarse en todos estos pacientes. El tratamiento con bicarbonato oral puede ser importante para mejorar el estado nutricional y el seguimiento longitudinal permitirá evaluar el comportamiento de la acidosis y la duración del tratamiento para los pacientes con SSR que presenten ATR.

BIBLIOGRAFIA

Buckalew VM, Moore MA. Renal tubular dysfunction. U.S.A. (1980) Medical Examination Publishing Co. Inc., p. 48-67.

Davies PSW, Valley R, Preece MA (1988): Adolescent growth and puberal progression in the Silver-Russell syndrome. Arch Dis Child 63: 130-135.

Duncan PA, Hall JG, Shapiro LR, Vibert BK (1990): Three generation dominant transmission of the Silver-Russell syndrome. Am J Med Genet 35 : 245-250.

Eeckels R, Van der Schueren-Lodeweyckx M, Walter R (1979): Plasma growth hormone determination in the Silver-Russell syndrome. Helv Acta Pediatr 25 : 363-370

Escobar V, Gleiser S, Weaver DD (1978). Phenotypic and genetic analysis of the Silver-Russell syndrome. Clin Genet 13 : 278-288.

Gareis FJ, Smith DW, Summit RL (1971): The Silver-Russell syndrome without asymmetry. J Pediatr 79 : 775-781.

Haslam RHA, Berman W, Heller RM (1973): Renal Abnormalities in the Russell-Silver syndrome. Pediatrics 51 : 216-222.

National Center for Health Statistics. (1977): NCSHS growth curves for children birth-18 years. United States vital and health statistics series 11, number 165. DHEW publication number PHS 78-1650. Rockville, MD: National Center for Health Statistics.

Nishi Y, Nakanishi Y, Kawaguchi S, Usui T (1982): Silver-Russell syndrome and growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand* 71 : 1035-1036.

Silver HK (1964): Asymmetry, short stature, and variation in the sexual development. *Am J Dis Child* 107 : 595-515.

Tanner JM, Lejarraga H, Cameron N (1975): The natural history of the Silver-Russell syndrome: a longitudinal study of thirty nine cases. *Pediatr Res* 9 : 611-623.

Temtamy SA, McKusick VA (1978): The genetics of hand malformations. New York: Alan R Liss, Inc for the National Foundation March of Dimes, BD:OAS XVI (3) 237-241.

Willems PJ, Dijkstra J, Schierbeek HH, Berger R, Smit GPA (1986): Activation of fatty acid oxidation in the Silver-Russell syndrome and the Brachman-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 30 : 865-873.

TABLAS Y ANEXOS

TABLA 1
ACIDOSIS TUBULAR RENAL
DIAGNOSTICO

	<u>TIPO I</u>	<u>TIPO II</u>
pH URINARIO	(Distal) > 6	(Proximal) < 6
HCO ₃ SERICO	BAJO	BAJO
HCO ₃ URINARIO	—	ALTO
CALCIO URINARIO	ALTO	NORMAL

**ACIDOSIS TUBULAR RENAL Y SILVER RUSSELL
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO**

SEXO	SIN A.T.R.	CON A.T.R.	TOTAL
MASCULINO	12	6	18
FEMENINO	7	8	15
TOTAL	19	14	33
EDAD	11m - 12a	17m - 9a	

TABLA 3

MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES CON SILVER-RUSSELL ACIDOTICOS Y NO-ACIDOTICOS

MANIFESTACION CLINICA	ACIDOTICO n=19	NO-ACIDOTICO n=14	TOTAL n=33
FALLA DE CRECIMIENTO PRENATAL	19	14	33
FALLA DE CRECIMIENTO POSTNATAL	19	14	33
CARA TRIANGULAR	19	11	30
FRONTAL PROMINENTE	9	12	21
COMISURAS BUCALES HACIA ABAJO	7	6	13
MICROGNATIA	6	4	10
PALADAR ALTO	9	5	14
CRIPTORQUIDIA	4	2	6
ASIMETRIA CORPORAL	14	7	21
MANCHAS CAFÉ CONLECHE	1	2	3
EDAD OSEA RETRASADA	19	14	33
OTROS *	10	11	21

* Otras anomalías incluidas convulsiones en 6 pacientes, pabelones auriculares displásicos en 4, pliegue simiano en 4, braquidactilia en 3, sindactilia en 2.

TABLA 4
ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

	NO ACIDOTICOS	ACIDOTICOS	p
	n=19	n=14	
Bicarbonato sérico (meq/dl)	20.7±2.2	13.7±1.7	<0.0001
pH urinario*	5.8±0.3	5.8±0.3	NS
Calcio urinario mg/Kg/24h*	—	1.9±2.3	
Glucosuria	—	negativo	
Aminoaciduria	—	negativo	
Ultrasonido renal	normal (7)	normal (14)	
Urografía excretora	normal (4)	normal (8)	

() Número de pacientes estudiados.

* Promedio +/- DS

TABLA 5**INDICES NUTRICIONALES POR GRUPO DE PACIENTES AL DIAGNOSTICO Y EN UNA ULTIMA EVALUACION**

	ACIDOTICOS n=19	NO ACIDOTICOS n=14	P**
<u>AL DIAGNOSTICO (%)</u>			
PESO/TALLA	82.1±12.1	83.2±8.3	0.75
TALLA/EDAD	83.5±6.9	84.1±5.7	0.51
PESO/EDAD	56.3±10.6	57.5±9.1	0.70
<u>ULTIMA EVALUACION (%)</u>			
PESO/TALLA	83.1±9.6	93.2±18.7	0.09
TALLA/EDAD	81.3±5.8	84.4±3.2	0.14
PESO/EDAD	52.4±12.5	62.7±10.6	0.31

* Promedio +/- DS

** t de Student

±

ANEXO 1

Asociación del Síndrome de Silver-Russell y Acidosis Tubular Renal.

HOJA DE CAPTACION.

DATOS GENERALES:

NOMBRE _____

EXPEDIENTE _____

SEXO _____

EDAD _____

PESO AL NACER _____

TALLA AL NACER _____

TALLA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO _____ D.S _____

PESO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO _____ D.S. _____

ARBOL GENEALOGICO

CARACTERISTICAS CLINICAS:

	SI	NO
FACIES TRIANGULAR	()	()
DESPROPORCION CRANEO CARA	()	()
FRENTE PROMINENTE	()	()
MANDIBULA PEQUEÑA	()	()
COMISURAS BUCALES HACIA ABAJO	()	()
PALADAR ALTO	()	()
LABIOS DELGADOS	()	()
HEMIHIPOTROFIA DE EXTREMIDADES DER. IZQ.	()	()
CLINODACTILIA	()	()
CRIPTORQUIDIA	()	()
HIPOSPADIAS	()	()
MANCHAS CAFE CON LECHE	()	()
OTROS _____		

ESTUDIOS DE LABORATORIO:

Exámen general de orina: pH _____
NºLeucocitos/campo _____

Electrolitos Séricos:

Bicarbonato _____		Aminoaciduria _____
Sodio _____ Cloro _____	Potasio _____	Calciuria _____
Química Sanguinea: BUN _____		Fosfaturia _____
	Creatinina _____	Glucosuria _____

ESTUDIOS DE GABINETE:

US Renal _____

Urografia Excretora _____

Radiometria _____

Otros _____

OBSERVACIONES: _____
