Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Genética no mendeliana y crecimiento. El síndrome de Russel-Silver

M. del Campo Casanelles y L.A. Pérez Jurado

Unidad de Genética. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud.
Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 531-535)

El crecimiento intrauterino retrasado (CIR) y el hipercrecimiento prenatal siguen siendo retos diagnósticos y terapéuticos para obstetras y neonatólogos. Los dos artículos que en este número de ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA describen casos de síndrome de Russel-Silver (SRS) invitan a la reflexión sobre cuál es la aportación que la genética actual puede realizar al frecuente problema de salud perinatal del CIR. En los últimos 10 años, el conocimiento de las formas de herencia no tradicional o no mendeliana, fundamentalmente mosaicismo e impronta genómica[1], ha empezado a aclarar el conocimiento de nuevos factores genéticos que determinan el crecimiento embrionario y fetal.

Véanse las páginas 588-590 y 591-594

En este editorial se analizan en primer lugar los conocimientos actuales que implican al mosaicismo confinado a la placenta (MCP) y a los defectos de impronta genómica en la etiología de las alteraciones del crecimiento prenatal por desequilibrio de dosis génica. En segundo lugar, se toma como ejemplo el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) para mostrar la complejidad de los mecanismos regulatorios del crecimiento en las agrupaciones de genes sometidos a impronta. Esto servirá finalmente para analizar el fenotipo y los incipientes conocimientos de la genética del SRS.

HERENCIA NO MENDELIANA Y CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Mosaicismo confinado a la placenta

El desarrollo del estudio prenatal mediante biopsia de vellosidades coriónicas permitió descubrir en una etapa precoz de la gestación la presencia de anomalías cromosómicas que, tras el nacimiento, no se confirmaban en los tejidos fetales tradicionalmente cariotipados (sangre y piel), apareciendo así el concepto de MCP. Varios estudios han demostrado una incidencia considerable de MCP y su asociación con un desarrollo adverso de la gestación, incluyendo abortos espontáneos, mortinatos, CIR y síndromes polimalformativos. Aunque existen datos que indican que el MCP de alteraciones numéricas de todos los autosomas puede afectar el crecimiento y/o el desarrollo fetal, existe sólo documentación suficiente de que los MCP de trisomías 2, 6, 7, 14, y 16 son causantes de CIR no sindrómico, o con anomalías fenotípicas menores[2].

Los mecanismos que se consideran responsables de los efectos adversos del MCP son:

1. El propio efecto de la constitución cromosómica anómala en diversas células altera el desarrollo de la arquitectura y la función placentarias, lo que condiciona hiponutrición fetal y CIR, en general asimétrico y con buen *catch-up* posnatal.

2. El mosaicismo puede afectar también tejidos fetales. Datos clínicos como mala evolución del crecimiento, alteraciones pigmentarias, cutáneas o de anejos, asimetrías corporales, trastornos neurológicos o retraso mental (espectro conocido como hipomelanosis de Ito), deben alertar de un posible mosaicismo somático. Tras el hallazgo prenatal de un mosaicismo placentario, se impone la realización de un cariotipo fetal o neonatal en los tejidos accesibles (sangre y piel si procede).

3. La eventual presencia de disomía uniparental (UPD) asociada, en la placenta o en el feto.

Todo lo referido sobre el mosaicismo cromosómico (cariotipo anormal) debe extenderse al mosaicismo gené-

Correspondencia: Dr. M. del Campo Casanelles.
Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad Pompeu Fabra.
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: miguel.delcampo@cexs.upf.es

Recibido en marzo de 2001.
Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

tico (mutaciones de genes específicos con efectos sobre el crecimiento en estado de mosaico con cariotipo normal), el cual es probablemente más frecuente.

Disomía uniparental e impronta genómica

Existe UPD cuando los dos cromosomas de un par provienen del mismo progenitor, en una línea celular disómica o en el individuo entero. Los mecanismos teóricos de producción de UPD[3] completas derivan siempre de un intento de corrección tras una no disyunción meiótica que ha originado un gameto anormal, y pueden resumirse en:

1. El "rescate" de un zigoto con trisomía mediante pérdida de un cromosoma; el riesgo de que el resultado sea una *heterodisomía* uniparental (los 2 cromosomas diferentes de un mismo progenitor) es de 1/3.

2. La complementación gamética: un gameto nulisómico es fecundado por un gameto disómico que lo "complementa", o viceversa (*heterodisomía).*

3. El "rescate" de un zigoto monosómico, mediante la duplicación del cromosoma único, originando una *isodisomía* (un mismo cromosoma de un solo progenitor duplicado). En el caso de las UPD regionales o parciales, éstas se producen bien por recombinación anómala entre cromátides no hermanas durante la mitosis, o bien por deleción de una región y ulterior duplicación de la región homóloga del otro cromosoma.

Los mecanismos por los cuales las UPD pueden originar alteraciones son fundamentalmente dos: *a)* que causen homozigosidad para mutaciones recesivas siendo un solo progenitor el portador (isodisomías); *b)* que existan genes sometidos a impronta genómica en el cromosoma afectado.

Existe evidencia clara de que las UPD para los cromosomas 6, 7, 11, 14 y 15, son causantes de alteraciones del desarrollo prenatal y posnatal que originan enfermedades genéticas y síndromes polimalformativos, algunas de las cuales incluyen CIR[4] (tabla 1).

La impronta es el mecanismo por el cual, a su paso por el gameto masculino o femenino, un gen sufre una modificación (con frecuencia metilación) que silencia o disminuye su expresión. Como resultado, su expresión en el zigoto y/o en diversas células durante el desarrollo será monoalélica en condiciones normales. A la hora de interpretar la implicación de la UPD en causar un fenotipo como un efecto de la impronta genómica, debe descartarse la influencia de mosaicismo para una trisomía asociada (en heterodisomía) y el efecto de la homozigosis para genes recesivos (en isodisomía). Dos ejemplos opuestos del papel del MCP y la UPD como determinantes del fenotipo CIR son el MCP para la trisomía 16[5], causante de CIR grave con buen *catch-up* posnatal, con o sin UPD, en contraste con el MCP para la trisomía 7, con poco o ningún efecto fenotípico en ausencia de UPD7 materna. En este segundo caso, la alteración de la expresión de genes sometidos a impronta es el mecanismo causalmente relacionado con el fenotipo síndrome de Russel-Silver[6].

Las regiones críticas con genes sometidos a impronta se han ido localizando a través de la asociación de fenotipos con pequeñas deleciones, duplicaciones o UPD regionales, por estudios de regiones sinténicas (regiones con genes en el mismo orden) improntadas en otros mamíferos, y por estudios de expresión génica. Un gen está sometido a impronta si su expresión normal es monoalélica materna o paterna, y la alteración por exceso o defecto (falta de expresión o expresión bialélica) se asocia al fenotipo. Los mecanismos de establecimiento y mantenimiento de esta impronta pueden detectarse por una metilación diferencial de ambos cromosomas homólogos en la región.

En este contexto, los mecanismos que pueden conducir a un déficit de crecimiento son:

1. La falta de expresión de genes improntados estimuladores del crecimiento.

2. La expresión bialélica de genes inhibidores del crecimiento.

3. La relajación de los mecanismos de impronta, que altera el balance entre ellos.

Estos 3 mecanismos parecen estar implicados en todos los trastornos de impronta genómica conocidos y se aplican al SBW y al SRS como se comprobará a continuación.

TABLA 1. **Disomía uniparental (UPD) asociada a fenotipo anormal**

Disomía uniparental	Fenotipo	Influencia del mosaicismo confinado a la placenta en fenotipo	Genes improntados conocidos
UPD 6 pat	CIR, diabetes neonatal transitoria, macroglosia	Incierta	Sí
UPD 7 mat	Síndrome de Russel-Silver	Ninguna	Sí
UPD11 pat	Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Ninguna	Sí
UPD14 mat	CIR, pubertad precoz	Significativa	Sí
UPD14 pat	CIR, polihidramnios, defectos costales, hipotonía	Significativa	Sí
UPD15 mat	Síndrome de Prader-Willi	Ninguna	Sí
UPD15 pat	Síndrome de Angelman	Ninguna	Sí

CIR: crecimiento intrauterino retrasado.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

La impronta genómica afecta probablemente a una minoría de genes humanos, alrededor de 1.000. Sin embargo, muchos de estos genes parecen tener efectos críticos sobre el crecimiento y el desarrollo. Se han propuesto varias teorías para explicar la evolución de la impronta en mamíferos, de entre las cuales la más conocida es la teoría del modelo de conflicto parental de Haig[7]. Según ésta, la impronta ha ido evolucionando de acuerdo con los intereses de mantenimiento de los genomas paterno y materno. En una sociedad potencialmente polígama, los genes con expresión paterna deberían promover el crecimiento y así asegurar la propia descendencia, y los genes de expresión materna reprimir el crecimiento para asegurar la reserva materna para la nutrición de futura descendencia, independiente de la paternidad actual. De hecho, muchos genes improntados conocidos o sospechados corroboran esta teoría, aunque no todos.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

El ejemplo que mejor ilustra hasta el momento la implicación de genes improntados en el crecimiento es el del SBW. Los hallazgos genéticos en la región 11p.15.5 muestran la complejidad con que mosaicismo y UPD determinan un fenotipo. En primer lugar, se trata de un agrupamiento *(cluster)* de genes improntados de manera diferente en línea germinal materna o paterna. Existen varios genes promotores del crecimiento expresados en el cromosoma de origen paterno y genes inhibidores del crecimiento expresados en el cromosoma de origen materno. El fenotipo puede producirse por mecanismos muy diversos, que, en general, llevan a la sobreexpresión de genes promotores del crecimiento *(IGF2)* de manera directa, a través de la inactivación de genes inhibidores del crecimiento *(H19*, *CDKN1C)*, o por "defectos" de los centros reguladores de impronta (*BWSIC1* y *BWSIC2*). Los hallazgos genéticos confirmados incluyen mutaciones puntuales *(CDKN1C)*, duplicaciones paternas, translocaciones maternas con disrupción de la región, UPD paternas, y algunas otras no bien caracterizadas con efecto de relajación de la impronta. Existen globalmente un 2% de pacientes con anomalías citogenéticas, un 15% de casos familiares y el resto son esporádicos, con resultados de expresión génica diferentes en los distintos grupos[8] (tabla 2).

De estos hallazgos se han derivado ya correlaciones entre fenotipo y genotipo:

1. La sobreexpresión de *IGF2* quizá sea el único efector del hipercrecimiento.

2. La disomía paterna en mosaico se asocia estrechamente con la hemihipertrofia.

3. Las mutaciones de *CDKN1C* se asocian a onfalocele en el 80% de casos.

4. El tumor de Wilms se relaciona con la falta de expresión de H19[9].

Síndrome de Russel-Silver

El fenotipo del SRS se describe con detalle en ambos artículos relacionados en esta edición. Merece la pena hacer varias observaciones al respecto. Se trata de un fenotipo muy variable, para el cual los criterios diagnósticos han sido muy heterogéneos en los diferentes estudios. Asimismo, ha habido múltiples hallazgos genéticos en pacientes diagnosticados con SRS (alteraciones cromosómicas diversas y todos los modos de herencia mendeliana) y, en general, no se han reproducido en otros pacientes. La incidencia sería enormemente variable según la edad del diagnóstico y, en nuestra experiencia, sería muy elevada si se considerara el diagnóstico de SRS en todo recién nacido con CIR asimétrico grave que tiene una facies algo triangular o clinodactilia del quinto dedo. Considerando que el único hallazgo genético frecuente en este síndrome, la UPD7 materna sólo está presente en el 10% de casos[10], y la etiología es desconocida en el 90%, el diagnóstico sigue siendo clínico. El SRS es pues un fenotipo y no un síndrome definido por una etiología común. De ahí la variabilidad en rasgos tan importantes como el crecimiento prenatal y posnatal, la asimetría o el desarrollo cognitivo, pues pueden tener diferentes bases genéticas. Un reciente estudio definió un grupo de 31 pacientes que compartían al menos 4 de los siguientes 5 criterios:

TABLA 2. **Hallazgos genéticos en el síndrome de Beckwith-Wiedemann**

Subgrupos	Disomía uniparental paterna	Duplicación paterna	Translocación materna	Mutaciones *CDKN1C* maternas	"Defectos" *BWSC1*	"Defectos" *BWSC2*
Expresión						
IGF2	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Normal	Aumentada	Aumentada
H19	Reducida	Normal	Normal	Normal	Reducida	Normal
CDKN1C	Reducida	Normal	Normal	Reducida	Normal	Reducida
Frecuencia	20% de los casos esporádicos	2% del total	2% del total	40% de los casos familiares 5% de los casos esporádicos	5-10% de los casos esporádicos	40% de los casos esporádicos

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

TABLA 3. **Hallazgos genéticos en el síndrome de Russel-Silver**

Regiones críticas	Definición de la región crítica	Genes improntados	Efecto sobre el crecimiento	Mutaciones encontradas
7q11-q13	Duplicación materna	*GBR10* expresión materna	Inhibidor	2
7q31-qter	UPD materna regional	*PEG1/MEST* γ-2COP expresión paterna	Estimulador	Ninguna

UPD: disomía uniparental.

peso de nacimiento ≤ 2 DE; perímetro craneal conservado; crecimiento posnatal pobre; rasgos faciales característicos, y asimetría[11]. Quizás éstos debieran ser criterios mínimos para el diagnóstico. La evolución de series grandes y homogéneas de pacientes permitirá establecer parámetros con valor pronóstico e intentar buscar una etiología común.

A partir del hallazgo de la UPD7 materna en pacientes con SRS[10], se ha determinado que existen al menos dos regiones críticas independientes que pueden causar el SRS, y se han propuesto varios genes candidatos improntados que pudieran causar el fenotipo de CIR y las anomalías asociadas[12-21] (tabla 3). En la región 7q11-q13, los candidatos más obvios por su acción conocida promotora del crecimiento fueron las proteínas ligadoras de factores de crecimiento similares a insulina IGFBP1 e IGFBP3, pero se mostró su expresión bialélica en algunos tejidos. Este hecho no descarta completamente la alteración en su grado de expresión, y su posible mediación en el retraso del crecimiento[13]. El conocimiento de los genes candidatos improntados y su efecto sobre el crecimiento se basa en modelos animales e *in vitro*[15-17]. Se ha demostrado que varios genes en las regiones sinténicas del ratón están improntados, pero sólo la impronta de *GBR10*, *PEG1/MEST* y *γ-2COP* se ha comprobado en seres humanos. Se han detectado 2 cambios en la secuencia de *GBR10* de origen paterno entre 50 pacientes con SRS[20], aunque ningún otro grupo ha encontrado mutaciones en éste u otro gen por el momento.

Los mecanismos genéticos que parecen subyacer al SRS tienen varios puntos en común con los descritos en el SBW. Varias regiones con genes sometidos a impronta, genes de expresión paterna estimuladores, genes de expresión materna inhibidores del crecimiento y quizá varios centros reguladores de impronta. Asimismo, la importante variabilidad en la expresión sugiere varios mecanismos genéticos. La única correlación fenotipo-genotipo es que pocos o ningún paciente con UPD7 materna presentan hemihipertrofia, algo compatible con que no son estados de mosaicismo para la UPD.

CONCLUSIÓN Y REFLEXIONES PRÁCTICAS

La repercusión del conocimiento de las formas de herencia no mendeliana es inestimable en el estudio de alteraciones genéticas aún no aclaradas como algunos trastornos del crecimiento. Sin embargo, el MCP cromosómico o las UPD no son la causa mayoritaria del CIR no identificado[22]. Por ello, queda un camino largo por recorrer. La reciente publicación de la mayoría de la secuencia genómica[23] facilitará en gran medida la tarea de buscar la etiología y la patogenia de estos trastornos del crecimiento y desarrollo prenatal, tan importantes en la enfermedad pediátrica.

¿Cómo afectan a la medicina clínica estas avalanchas de conocimientos complejos? Por un lado, la delineación de los cuadros fenotípicos debe ser rigurosa y basada en un conocimiento exhaustivo de la bibliografía. Por otro, debe establecerse su correlación con los conocimientos genéticos disponibles y en permanente evolución. En la carencia de genetistas clínicos esto no es desde luego una tarea fácil, pero sí pueden hacerse varias recomendaciones. Por un lado, la recogida del máximo número de pacientes debe ser la norma en las publicaciones clínicas, lo que se consigue estableciendo colaboraciones. Sólo comparando pacientes seremos capaces de delimitar grupos homogéneos que permitan acceder a los conocimientos de la etiología. Por otro lado, conviene contactar con grupos de investigación que puedan proporcionar los medios tecnológicos necesarios para el estudio de los pacientes, lo que además puede redundar en información diagnóstica para la familia. Finalmente, debe tenerse en cuenta que muchos de los estudios citogenéticos y moleculares podrían realizarse en nuestros centros hospitalarios o universitarios, como por ejemplo, la hibridación genómica comparativa en tejido placentario para el estudio de MCP[24,25], el estudio de marcadores polimórficos o la PCR específica de metilación[26] para la UPD7 materna. Todo esto tiene repercusiones en el tratamiento del paciente, en el consejo genético que se va a ofrecer a la familia, y en interpretar la evolución del paciente. Observar y describir sigue siendo sumamente importante, pero no suficiente en los pacientes con alteraciones genéticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Jurado LA. Avances moleculares en genética no mendeliana: Implicaciones para la Pediatría. An Esp Pediatr 1993: 38; 479-487.
2. Lestou VS, Kalousek DK. Confined placental mosaicism and intrauterine fetal growth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 79: F223-226.
3. Robinson WP. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. Bio Essays 2000; 452-459.
4. Morison IM, Reve IE. A catalogue of imprinted genes and parent-of-origin effects in humans and animals. Hum Molec Genet 1998; 7: 1599-1609.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

5. Benn P. Trisomy 16 and trisomy 16 mosaicism. Am J Med Genet 1998; 79: 121-123.

6. Kalousek DK, Langlois S, Robinson WP, Telenius A, Bernard L, Barrett IJ et al. Trisomy 7 CVS mosaicism: pregnancy outcome, placental and DNA analysis in 14 cases. Am J Med Genet 1996; 65: 348-362.

7. Hurst LD, McVean GT. Growth effects of uniparental disomies and the conflict theory of genomic imprinting. Trends Genet 1997; 13: 436-443.

8. Maher ER, Reik W. Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited. J Clin Invest 2000; 105: 247-252.

9. Bliek J, Maas SM, Ruijter JM, Hennekam RC, Alders M, Westerveld A et al. Increased tumour risk for BWS patients correlates with aberrant H19 and not KCNQ1OT1 methylation: occurrence of KCNQ1OT1 hypomethylation in familial cases of BWS. Hum Mol Genet 2001; 10: 467-476.

10. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Perece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russel síndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. J Med Genet 1999; 36: 837-842.

11. Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H et al. Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. Hum Mol Genet 1995; 4: 583-587.

12. Wakeling EL, Hitchins MP, Abu-Amero SN, Stanier P, Moore GE, Preece MA. Biallelic expression of IGFBP1 and IGFBP3, two candidate genes for the Silver-Russell syndrome. J Med Genet 2000; 37: 65-67.

13. Kobayashi S, Kohda T, Miyoshi N, Kuroiwa Y, Aisaka K, Tsutsumi O et al. Human PEG1/MEST, an imprinted gene on chromosome 7. Hum Mol Genet 1997; 6: 781-786.

14. Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, Ogata T, Tsukahara M, Goto Y et al. Imprinting of human GRB10 and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome. Am J Hum Genet 2000; 67: 476-482.

15. Kaneko-Ishino T, Kuroiwa Y, Miyoshi N, Kohda T, Suzuki R, Yokoyama M et al. Peg1/Mest imprinted gene on chromosome 6 identified by cDNA subtraction hybridization. Nat Genet 1995; 11: 52-59.

16. Cattanach BM, Shibata H, Hayashizaki Y, Townsend KM, Ball S, Beechey CV. Association of a redefined proximal mouse chromosome 11 imprinting region and U2afbp-rs/U2af1-rs1 expression. Cytogenet Cell Genet 1998; 80: 41-47.

17. Morrione A. Grb10 proteins in insulin-like growth factor and insulin receptor signaling. Int J Mol Med 2000; 5: 151-154.

18. Riesewijk AM, Blagitko N, Schinzel AA, Hu L, Schulz U, Hamel BC et al. Evidence against a major role of PEG1/MEST in Silver-Russell syndrome. Eur J Hum Genet 1998; 6: 114-120.

19. Monk D, Wakeling EL, Proud V, Hitchins M, Abu-Amero SN, Stanier P et al. Duplication of 7p11.2-p13, including GRB10, in Silver-Russell syndrome. Am J Hum Genet 2000; 66: 36-46.

20. Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, Ogata T, Tsukahara M, Goto Y et al. Imprinting of human GRB10 and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome. Am J Hum Genet 2000; 67: 476-482.

21. Hannula K, Lipsanen-Nyman M, Kontiokari T, Kere J. A narrow segment of maternal uniparental disomy of chromosome 7q31-qter in Silver-Russell syndrome delimits a candidate gene region. Am J Hum Genet 2001; 68: 247-253.

22. Kotzot D, Lurie IW, Mehes K, Werder E, Shinzel A. No evidence of uniparental disomy 2, 6, 14, 16, 20, and 22 as a major cause of intrauterine growth retardation. Clin Genet 2000; 58: 177-180.

23. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001; 409: 860-921.

24. Lestou VS, Desilets V, Lomax BL, Barrett IJ, Wilson RD, Langlois S et al. Comparative genomic hybridization: a new approach to screening for intrauterine complete or mosaic aneuploidy. Am J Med Genet 2000; 92: 281-284.

25. Lestou VS, Lomax BL, Barrett IJ, Kalousek DK. Screening of human placentas for chromosomal mosaicism using comparative genomic hybridization. Teratology 1999; 59: 325-330.

26. Kosaki K, Kosaki R, Robinson WP, Craigen WJ, Shaffer LG, Sato S et al. Diagnosis of maternal uniparental disomy of chromosome 7 with a methylation specific PCR assay. J Med Genet 2000; 37: E19.