

## **Síndrome de Robinow asociado a insuficiencia renal crónica en fase terminal**

Robinow syndrome associated with chronic kidney failure in terminal stage

Dra. Yaribel Fernández Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9547-0931>

Dra. Rosa María Sardina Solís<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3863-3690>

Dr. Hubert García Zapata<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5678-1588>

<sup>1</sup>Hospital Infantil Docente Norte Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [yaribel.fernandez@infomed.sld.cu](mailto:yaribel.fernandez@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

Se describe el caso clínico de un adolescente de 18 años con antecedente patológico de una operación por hipertelorismo en su primer año de vida, quien fue asistido en el Servicio de Nefrología del Hospital Infantil Docente Norte Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira de Santiago de Cuba, debido a una disminución marcada de la función renal, por lo cual requirió terapias sustitutivas. Su estado persistió por más de 3 meses y se consideró como una insuficiencia renal crónica en fase terminal. Se realizaron varios exámenes complementarios en busca de la causa y se interconsultó con otras especialidades, como la de Genética Clínica, por la presencia de trastornos dismórficos; finalmente, se diagnosticó el síndrome de Robinow. El paciente permaneció con hemodiálisis por 2 años hasta que su condición fue estable para recibir un trasplante de riñón.

**Palabras clave:** síndrome de Robinow; insuficiencia renal crónica; fallo renal crónico; diálisis renal.

## **ABSTRACT**

The case report of an 18 years adolescent is described with pathological history of a surgery due to hypertelorism in his first year of life who was assisted in the Nephrology Service of Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira Northern Teaching Children Hospital in Santiago de Cuba, due to a marked decrease of the renal function, reason why he required substitute therapies. His condition persisted for more than 3 months and it was considered as a chronic kidney failure in end stage. Several complementary exams were carried out to find out the cause and other specialties participated in the diagnosis, as Clinical Genetics, due to the presence of dysmorphic disorders; finally, Robinow syndrome was diagnosed. The patient remained with hemodialysis for 2 years until her condition was stable to receive a renal transplant.

**Key words:** Robinow syndrome; chronic renal insufficiency; chronic kidney failure; renal dialysis.

Recibido: 25/09/2020

Aprobado: 02/02/2021

## **Introducción**

El síndrome de Robinow (SR) o síndrome de facies fetal es una enfermedad genética rara que se caracteriza por un acortamiento de las extremidades y anomalías en la cabeza, la cara y los genitales externos. Fue descrito por Meinhard Robinow y sus colegas en 1969, de donde proviene su nombre original; su segundo nombre se debe a los rasgos faciales semejantes a los de un feto de 8 semanas.

Esta entidad congénita tiene una prevalencia mundial de 1 por cada 500 000 niños, con igual incidencia por sexo y heterogeneidad genética, pues puede ser heredada de la madre o el padre y no se vincula a los cromosomas de sexo.<sup>(1)</sup>

Se han identificado diferentes características y componentes genéticos asociados, en específico el gen ROR2 (localizado en el cromosoma 9 [9q22]), con un modelo de heredabilidad autosómico recesivo, que muestra datos semiológicos más marcados y mayores alteraciones esqueléticas, mientras que las formas dominantes son las más comunes y están determinadas por acortamiento de las extremidades (entre leve y moderado) y anomalías en la cabeza, la cara y los genitales externos; estas formas dominantes son causadas por mutaciones sin sentido en el gen WNT5A (localizado en el cromosoma 3p14.3) o en las proteínas DVL1 o DVL3.<sup>(2)</sup>

Según los Informes Periódicos de Orphanet,<sup>(3)</sup> en su Serie de Enfermedades Raras, hasta enero del 2020 se habían descrito unos 200 casos con síndrome de Robinow, de los cuales 100 eran autosómicos dominantes y los otros 100 autosómicos recesivos, sin diferencias en cuanto al sexo. Estos fueron registrados en EE.UU., países árabes, Turquía, República Checa, Eslovaquia, el subcontinente indio y Brasil; en otras regiones es desconocida la entidad clínica.

El síndrome de Robinow afecta la estructura corporal de forma generalizada, especialmente el área craneofacial (macrocefalia, hipoplasia facial, micrognatia e hipertelorismo ocular o presencia de una separación anormal o excesiva de las órbitas oculares), la cavidad bucal (alteraciones dentarias e hiperplasia gingival), el sistema musculoesquelético (estatura baja, alteraciones vertebrales, comúnmente la escoliosis), los genitales (más evidente en los varones con la presencia de hipoplasia genital o de criptorquidia), y los riñones (hidronefrosis [con mayor frecuencia: 25 %], displasia quística del riñón, duplicación renal). También pueden aparecer, con menos periodicidad, anomalías y alteraciones cardíacas. Respecto al área neurológica, la inteligencia y las funciones cognitivas presentan un nivel normal en la mayoría de los casos, aunque puede existir retardo mental en hasta 20 % de los afectados.<sup>(4,5,6)</sup>

El diagnóstico prenatal se establece a partir de la semana 19 de embarazo mediante la ecografía para el estudio de la longitud de diferentes componentes óseos si existe riesgo genético, pero es difícil determinar la gravedad del síndrome.<sup>(7)</sup>

Por su parte, el diagnóstico posnatal es fundamentalmente clínico, pues se basa en la observación de la evolución clínica, el estudio de la historia médica individual y familiar y el examen físico exhaustivo. Algunos hallazgos deben ser confirmados a

través de pruebas radiológicas, especialmente las anomalías óseas (en extremidades, cráneo, columna vertebral).

De forma general, el pronóstico de estos pacientes es bueno y la gravedad depende de la aparición de complicaciones, fundamentalmente cardíacas, pulmonares o renales, que condicionan su esperanza de vida.

En otro orden de ideas, existen pocos datos sobre la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) en la niñez y la adolescencia. Al respecto, en Europa se registran aproximadamente de 10 a 12 pacientes por cada millón de la población infantojuvenil y prevalencias de alrededor de 59-74 por cada millón de ese grupo poblacional. Es más frecuente en varones (63,3 %) y, en cuanto a la raza, en Norteamérica la incidencia es de 2-3 veces mayor en niños afroamericanos. Las anomalías estructurales resultan ser la causa de ERC en más de la mitad de los niños afectados (57 %), seguidas de las enfermedades renales quísticas y hereditarias (16 %), las enfermedades vasculares (9,4 %) y las glomerulopatías primarias o secundarias (5,1 %).<sup>(8)</sup>

Según las guías KDIGO de 2012,<sup>(8)</sup> la ERC tiene los siguientes criterios durante un periodo mayor de 3 meses: filtrado glomerular disminuido (FG menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y/o presencia de uno o varios marcadores de daño renal (albuminuria aumentada, anomalías del sedimento urinario —electrolíticas, por trastornos tubulares o detectadas histológica o imagenológicamente— y antecedente de trasplante renal).

## **Caso clínico**

Se describe el caso de un paciente de 18 años, quien fue asistido en el Servicio de Nefrología del Hospital Infantil Docente Norte Dr. Juan de la Cruz Martínez Maceira de Santiago de Cuba por presentar síndrome hidropígeno. Las pruebas revelaron una disminución marcada de la función renal, por lo cual requirió terapias sustitutivas y se consideró como un fallo renal agudo de causa multifactorial. Al persistir por más de tres meses esta condición, se diagnosticó como insuficiencia renal crónica en fase terminal dependiente de hemodiálisis.

Como antecedentes patológicos personales, el paciente refirió que había sido operado de hipertelorismo en su primer año de vida, además padecía pangastritis urémica y úlcera gastroduodenal. Señaló que no tenía ningún antecedente patológico familiar ni perinatal, tampoco traumatismos ni hábitos tóxicos.

En busca de la causa de la enfermedad, se le realizaron varios exámenes.

### **Examen físico**

- **Facies:** Ojos separados (hipertelorismo), frente ancha y plana, rasgos faciales toscos. Perfil facial plano (fig. 1).
- **Cuerpo:** Escoliosis con desviación a la derecha.
- **Faneras:** Hipoplasia ungueal.
- **Sistema arterial:** Fístula arteriovenosa en el brazo izquierdo, que funcionaba bien, sin complicaciones.



**Fig. 1.** Rasgos faciales del síndrome

La publicación de esta foto fue autorizada por la madre del paciente

### **Exámenes complementarios de laboratorio**

- Hemoglobina: 92 g/L (hematocrito: 0.30; leucocitos:  $6,4 \times 10^9$ )
- Creatinina: 672 mmol/L
- Urea: 24,5 mmol/L
- Calcio: 2,1 mmol/L

- Fósforo: 2,3 mmol/L
- Filtrado glomerular en orina de 24 horas: 9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal

### Exámenes imagenológicos

- Tomografía axial computarizada de cráneo y órbitas: Signos de atrofia cerebral.
- Fondo de ojo: Palidez del nervio óptico; el resto normal.
- Rayos X de columna lumbar: Escoliosis lumbar de concavidad derecha y espina bífida S1.
- Ecografía abdominal: Hepatoesplenomegalia, riñones con características propias de ERC (fig. 2).
- Ecografía Doppler hepática: Vena porta de 16 mm, con flujo bidireccional y gráfica espectral sugestiva de hipertensión portal (fig. 3).



**Fig. 2.** Hepatomegalia en ecografía abdominal



**Fig. 3.** Signos de hipertensión portal en ecografía Doppler

Se interconsultó con otras especialidades, entre ellas la de Genética Clínica, por los trastornos dismórficos encontrados en el examen físico. Se concluyó que se trataba del síndrome de Robinow, o síndrome de facies fetal, concomitante con insuficiencia renal crónica de causa no precisada, hipertensión portal y glaucoma.

### **Tratamiento aplicado**

Primeramente, se indicó tratamiento depurador de hemodiálisis 3 veces en la semana por medio de la fístula arteriovenosa.

Luego de efectuados los exámenes complementarios de laboratorio, se añadieron suplementos dietéticos para paliar las alteraciones del metabolismo fosfocálcico y la anemia, con agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina humana recombinante EPO rHu) y suplementos de hierro; además, se decidió que el paciente recibiera apoyo psicológico.

El paciente permaneció en hemodiálisis por un periodo de 2 años hasta que se logró estabilizar su condición de salud para poder efectuar un trasplante de riñón (que recibió de un donante fallecido). Después de la operación, la función renal se mantuvo normal durante 6 meses, pero luego fue necesario aplicar nuevamente hemodiálisis; tratamiento que recibe en la actualidad.

### **Comentarios**

El síndrome de Robinow es una entidad clínicamente polimórfica y de rara aparición.<sup>(9)</sup> En la bibliografía médica foránea<sup>(10)</sup> se registra una mayor frecuencia de las anomalías anatómicas y funcionales, sobre todo bucales y óseas; sin embargo, apenas se han publicado estudios genéticos que demuestren la mutación causante de alteraciones estructurales renales, que son las menos usuales, solo se halló una serie de casos donde los pacientes que recibieron trasplante de riñón presentaban insuficiencia intelectual por diferentes causas, una de ellas era el síndrome de Robinow, en tanto, la insuficiencia renal era de origen desconocido. El actual caso clínico tuvo características

similares a las anteriores, pues al paciente se le diagnosticó la insuficiencia renal ya en estadios avanzados sin encontrar una causa evidente y, además, se requirió tratamiento depurador con hemodiálisis durante un largo periodo hasta que se logró estabilizar su estado físico para realizar un trasplante de riñón.

Actualmente no existe una cura para las personas con síndrome de Robinow. En los informes la terapia se centra en la resolución de las complicaciones clínicas, mientras que las alteraciones bucodentales son corregidas con el tratamiento adecuado para ello, las musculoesqueléticas suelen mejorarse con terapia física, colocación de prótesis o corrección mediante procedimientos quirúrgicos, y las alteraciones cardíacas y genitales son disminuidas con tratamientos farmacológicos y/o quirúrgicos. También existen otros tipos de terapias novedosas que se basan en la administración de hormonas del crecimiento, para estimular el incremento de la estatura.

El diagnóstico y tratamiento precoces son fundamentales para la corrección de alteraciones estructurales y el control de las complicaciones, tanto cardíacas como renales. Así pues, se requieren equipos multidisciplinarios que, a través de la intervención terapéutica, física, social y psicológica, puedan promover el desarrollo de capacidades y habilidades en los niños afectados por este síndrome, a fin de lograr una mejor calidad de vida en ellos, sobre todo en los que poseen rasgos faciales dismórficos que dañan sus relaciones interpersonales y sociales, o en aquellos que han sido diagnosticados con enfermedad renal crónica en fase terminal y requieran tratamientos sustitutivos de la función renal (hemodiálisis y trasplante de riñón), los cuales son muy invasivos, reiterados y prolongados.

## **Referencias bibliográficas**

1. Da Silva de Magalhães MJ, Jin Fujioka A, Barbosa Chaves R, Juárez Montero D. Síndrome de Robinow. Relato de caso y revisión de la literatura. Rev Chil Neurocirugía. 2017;43:134-7.



2. Hosseini-Farahabadi S, Gignac SJ, Danescu A, Fu K, Richman JM. Abnormal WNT5A Signaling Causes Mandibular Hypoplasia in Robinow Syndrome. *J Dent Res.* 2017;96(11):1265-72.
3. Rath A. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Lista por orden de prevalencia decreciente o por número de casos o familias publicados. Informes Periódicos de Orphanet. 2020 [citado 10/05/2020];(2). Disponible en: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia\\_de\\_las\\_enfermedades\\_raras\\_por\\_prevalencia\\_decreciente\\_o\\_casos.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf)
4. Basman A, Akay G, Peker I, Gungor K, Akarslan Z, Ozcan S, et al. Dental management and orofacial manifestations of a patient with Robinow Syndrome. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017;51(2):43-8.
5. Jain PS, Gupte TS, Jetpurwala AM, Pratik Dedhia S. Robinow Syndrome and Fusion of Primary Teeth. *Contemp Clin Dent.* 2017;8(3):479-81.
6. Bunn KJ, Daniel P, Rösken HS, O'Neill AC, Cameron-Christie SR, Morgan T, et al. Mutations in DVL1 cause an osteosclerotic form of Robinow syndrome. *Am J Hum Genet.* 2015;96(4):623-30.
7. Jeppesen BF, Hove HB, Kreiborg S, Hermann NV, Darvann TA, Jørgensen FS. Prenatal diagnosis of autosomal recessive Robinow syndrome using 3D ultrasound. *Clin Case Rep.* 2017;5(7):1072-6.
8. Alfonzo Guerra JP. Nefrología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.
9. Mishra S, Kumar Agarwalla S, Pradhan S. Robinow Syndrome: A Rare Diagnosis. *J Clin Diagn Res.* 2015 [citado 10/05/2020];9(12):SD04-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717695/pdf/jcdr-9-SD04.pdf>
10. White J, Mazzeu JF, Hoischen A, Bayram Y, Withers M, Gezdirici A, et al. DVL3 Alleles Resulting in a -1 Frameshift of the Last Exon Mediate Autosomal-Dominant Robinow Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2016;98(3):553-61.

### **Conflicto de intereses**

Los autores no declaran conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

Yaribel Fernández Rodríguez: Diseño, análisis y búsqueda de información; interpretación de los datos; redacción del artículo y revisión crítica de gran parte de su contenido intelectual; organización y acotación de las referencias por las Normas de Vancouver y aprobación final de la versión para ser publicada. Participación: 50 %.

Rosa María Sardina Solís: Análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo, traducción y revisión crítica de una parte importante de su contenido intelectual, organización y acotación de las referencias por las Normas de Vancouver, aprobación y redacción del informe final. Participación: 35 %.

Hubert García Zapata: Análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo y revisión crítica del contenido, organización y acotación de las referencias por las Normas de Vancouver, aprobación del informe final. Participación: 15 %.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).