

SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL: ETIOLOGIA E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Sâmia Everuza Ferreira Fernandes¹
Candisse Bezerra Matias de Lucena²
Midyan Rebeca de Barros Novaes²
Paula Leal dos Santos²
Ana Caroline Escarião de Oliveira³
Rievani de Sousa Damião⁴

RESUMO

A Síndrome de Silver-Russell descrita na década de 50 compreende um grupo heterogêneo de pacientes que cursam com inúmeras alterações genéticas e fenotípicas. As investigações citogenéticas têm demonstrado que rearranjos nos cromossomos 7, 11, 15 e 17 estão correlacionados ao fenótipo desta síndrome. Alterações (epi)genéticas no segmento 11p15 são as principais causas da síndrome, a hipometilação em 11p15 ocorre em pelo menos 40% dos afetados e duplicações cromossômicas de origem materna estão presentes em 1-2% dos casos. A clínica envolve retardo de crescimento intrauterino e pós-natal, face típica, pequena e triangular, com frontal amplo e micrognatia, macrocrania relativa, assimetria corporal e clinodactilia de quintos dedos. O diagnóstico clínico pode ser subestimado, uma vez que muitas características não são específicas. Atualmente não existe um sistema de escore bem estabelecido, o diagnóstico depende da experiência do investigador, o que dificulta o tratamento precoce e o prognóstico desses pacientes. O uso de GH com o objetivo de melhorar a estatura é uma opção terapêutica, embora a resposta ao tratamento seja heterogênea e poucos resultados a longo prazo estejam disponíveis, sabe-se que a intervenção precoce determina resultados mais favoráveis.

Palavras-Chave: Síndrome de Silver-Russell. Diagnóstico clínico. Genética.

¹ Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança-FAMENE. End.: Rua Presidente Roosevelt, 88, apto. 703, Expedicionários. João Pessoa-PB. CEP: 58040-730. Tel.: (83) 9999-3068. E-mail: samia_fernandes@hotmail.com.

² Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança-FAMENE.

³ Enfermeira Especialista em Terapia Intensiva pela SES/PE, plantonista da UTI do Hospital Casa de Saúde Bom Jesus Caruaru/PE, professora convidada da FESVIP/PB.

⁴ Médica Ginecologista e Obstétrica, Mestre e docente da Faculdade de Medicina Nova Esperança-FAMENE.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Silver-Russell (SSR) foi descrita pela primeira vez por Silver e col. em 1953 e Russell em 1954. Silver e col. descreveram dois pacientes com retardo de crescimento intrauterino (CIUR) e pós-natal, hemi-hipertrofia, baixa estatura, níveis elevados de gonadotrofinas urinárias e desenvolvimento psicomotor normal. Após um ano, Russell publicou o relato de cinco casos similares de crianças com falência do crescimento pré e pós-natal, com membros superiores desproporcionalmente curtos, clinodactilia do quinto dedo e padrões faciais característicos, sendo que apenas dois destes pacientes apresentavam assimetria corpórea^{1,2,3}.

Embora achados diferentes tenham sido enfatizados por estes autores, há muitos padrões em comum entre ambas as descrições que foram combinadas em apenas uma síndrome. A Síndrome de Silver-Russell, atualmente, caracteriza-se por grave retardo de crescimento intrauterino e pós-natal, sinais craniofaciais que incluem uma face típica, pequena e triangular, com frontal amplo e micrognatia, podendo os cantos da boca estar voltados para baixo e ocorrer anomalias de orelhas. A macrocrania relativa ao tamanho do corpo é comum e pelo menos metade dos pacientes apresenta assimetria corporal e clinodactilia de quintos dedos. Dentre as dismorfias faciais, a mais frequente é a fronte proeminente. No entanto, esta característica deveria ser pesquisada até os 3 anos de idade, porque as características faciais da SSR tornam-se menos marcantes na infância tardia e no adulto. Características menos frequentes incluem manchas café com leite, atraso na maturação óssea, sudorese excessiva, prejuízo cognitivo,

alterações gastrointestinais e anomalias cardíacas. O desenvolvimento neuromotor é normal na grande maioria dos casos, mas pode ocorrer atraso na aquisição da fala^{4,5}.

Muitas crianças com SSR têm dificuldades para alimentar-se, apresentando frequentes episódios de hipoglicemia e extrema magreza nos primeiros meses de vida. A altura média dos pacientes adultos com SSR é de $151,2 \pm 7,8$ cm para os homens e $139,9 \pm 9,0$ cm para as mulheres. A manifestação de todo este quadro clínico é muito variável entre os indivíduos afetados, havendo heterogeneidade clínica considerável. Além disso, o quadro clínico da SSR em adultos é menos marcante do que na infância^{4,5,6}.

A incidência é estimada em 1:50.000–1:100.000 nascidos vivos. Até o momento, aproximadamente 400 casos foram descritos. Cerca de 19% dos casos apresentam mais de um indivíduo afetado na família, fornecendo evidência para causa genética⁷.

O fator genético da síndrome permaneceu desconhecido até o começo da década de 90, quatro décadas após a sua primeira descrição, quando, os estudos genéticos começaram a associar esta síndrome extremamente heterogênea com diferentes padrões de herança^{8,9,10}.

Por ter um quadro clínico variável, o diagnóstico precoce desta síndrome é dificultado, assim como exames laboratoriais nem sempre estão disponíveis devido à diversidade etiológica. Neste caso, a confirmação diagnóstica ainda é predominantemente clínica, com base nos principais sinais encontrados. Muitas dessas crianças não recuperam o crescimento pós-natal e apresentam

baixa estatura persistente por terem sido diagnosticadas tardiamente^{11,12}.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de caráter documental, consubstanciada na literatura pertinente ao tema, em destaque nos últimos 20 anos de artigos publicados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PUBMED, LILACS e livros-texto da área. O levantamento bibliográfico foi feito utilizando-se os seguintes descritores: Síndrome de Silver-Russell, Diagnóstico clínico, Genética todos extraídos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os descritores foram cruzados da seguinte forma, Síndrome de Silver-Russell e Diagnóstico clínico; Síndrome de Silver-Russell e Genética; além do termo livre Síndrome de Silver-Russell. Foram considerados os artigos que fossem originais com publicação entre o período de 1992 a maio de 2013, na língua inglesa.

Foram selecionados, para esse trabalho, 29 artigos, considerando para tal seleção a presença da correlação entre Síndrome de Silver-Russell, Diagnóstico clínico e/ou Genética. A pesquisa ainda contou com o suporte de informações coletadas em livros da área.

RESULTADO E DISCUSSÃO

ETIOLOGIA GENÉTICA

A SSR é geneticamente heterogênea e ocorre, em geral, de forma esporádica. Os casos familiares evidenciaram a existência de componente genético em sua etiologia e diferentes modos de herança foram propostos, autossômico dominante ou recessivo e dominante ligado ao cromossomo X^{10,13}.

A genética da SSR revelou-se complexa. Trata-se da primeira síndrome que afeta dois cromossomos diferentes. Regiões dos cromossomos humanos 7 e 11 sujeitas a imprinting genômico foram associadas com a etiologia da SSR^{14,15,16,17}.

Adissomia uniparental materna do cromossomo 7 (mUPD7) foi o primeiro mecanismo identificado como causa da síndrome, ocorrendo em 5-10% dos casos. Vários estudos tiveram como foco a identificação de genes sujeitos a imprinting genômico no cromossomo 7 que pudessem explicar o fenótipo dos pacientes com SSR. Foi possível concluir que a síndrome pode ser causada por (1) ausência da expressão de genes que promovem o crescimento, ativos exclusivamente no cromossomo paterno, ou (2) expressão bialélica materna de genes que restringem o crescimento^{17,18}.

O braço curto do cromossomo 11 humano apresenta um cluster de genes sujeitos ao imprinting genômico, que têm papel crucial no controle do desenvolvimento da placenta e do embrião e no crescimento fetal. Alterações (epi)genéticas no segmento 11p15 como duplicações no cromossomo materno ou perda de metilação (hipometilação) do centro de imprinting telomérico (ICR1) foram descritas em pacientes com SSR. A hipometilação de ICR1 é a causa mais frequente da síndrome, presente em pelo menos 40% dos casos^{19,20,21}.

Adicionando à heterogeneidade genética da síndrome, alterações cromossômicas estruturais diversas já foram detectadas em pacientes com SSR. Além de alterações dos cromossomos 7 e 11, alterações dos cromossomos 15 e 17 foram detectadas em mais de um paciente que preenchia critérios diagnósticos restritos de SSR. Recentemente,

microrrearranjos cromossômicos diversos, principalmente microdeleções, foram descritos em indivíduos afetados, indicando ser relevantes para a etiologia da síndrome^{6,21,22}.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico de SSR, embora facilmente reconhecível em casos extremos, pode ser difícil devido à heterogeneidade clínica. Existe certa dificuldade em se estabelecer critérios precisos. Diferentes grupos sugeriram vários escores para auxiliar no diagnóstico clínico da síndrome, mas a acurácia é normalmente influenciada pela experiência do clínico.

Em 1999, Price e col. definiram um conjunto de sinais clínicos para o diagnóstico da SSR: (1) retardo de

crescimento intrauterino (comprimento ou peso abaixo do 3º percentil); (2) retardo de crescimento pós-natal (altura abaixo do 3º percentil); (3) macrocrania relativa ao tamanho do corpo ao nascimento; (4) sinais faciais típicos; e (5) assimetria corporal. Pacientes que apresentassem pelo menos quatro dessas características seriam considerados afetados pela SSR (Tabela 1). Muitos dos estudos recentes utilizam esse critério de diagnóstico.

No entanto, alguns autores consideram que o retardo de crescimento intrauterino é obrigatório para o diagnóstico clínico^{23,24,25}, enquanto outros incluem também o retardo de crescimento pós-natal como característica diagnóstica mandatória^{26,27}.

Tabela 1 - Critérios diagnósticos por Price e col. 1999*

CRITÉRIO	SINAIS CLÍNICOS
1	Retardo de crescimento intrauterino (comprimento ou peso abaixo do 3º percentil),
2	Retardo de crescimento pós-natal (altura abaixo do 3º percentil)
3	Macrocrania relativa ao tamanho do corpo ao nascimento
4	Sinais faciais típicos
5	Assimetria corporal

*Quatro ou mais sinais clínicos definem um paciente com SSR.

Bartholdi e col. (2009) criaram um sistema de pontuação detalhado, que leva em consideração uma maior quantidade de características clínicas, subdivididas em cinco grupos: parâmetros ao nascimento, desenvolvimento pós-natal, assimetria, características faciais e outras. Para cada grupo é dada uma nota de 0-3, de acordo com os sinais clínicos presentes, sendo 15 a pontuação máxima. Pacientes que atingem pelo menos oito pontos são classificados como SSR. Um critério mais rigoroso

para diagnosticar estes pacientes foi utilizado no estudo de Bruce e col. (2009): foram selecionados apenas aqueles que apresentaram retardo de crescimento intrauterino e pós-natal, macrocrania relativa, face típica com, no mínimo, três sinais da SSR e pelo menos mais uma característica clínica da SSR (assimetria corporal, clinodactilia de quinto dedo, atraso na aquisição da fala, entre outros)¹⁶.

Estudos que correlacionam genótipo e fenótipo mostraram que os pacientes com SSR podem ser

divididos em diferentes subgrupos. Em geral, pacientes que apresentam hipometilação de ICR1 têm quadro clínico mais grave do que aqueles com mutação do cromossomo 7 (mUPD7) ou cuja causa genética é desconhecida. A idade materna está significativamente elevada nesse último subgrupo comparado aos outros, o que reflete o mecanismo de formação da dissomiauniparental materna, a partir de não disjunção meiótica. Apesar de existir certa correlação genótipo/fenótipo, o diagnóstico baseado apenas no quadro clínico ainda é difícil, uma vez que muitas características não são específicas de um grupo ou de outro. Além disso, os sinais clínicos são mais marcantes durante a infância, o que dificulta o diagnóstico de pacientes mais velhos²⁸.

TRATAMENTO

O tratamento pode incluir terapia com hormônio de crescimento e suporte nas áreas em que a criança apresenta dificuldades, como fisioterapia, fonoterapia, terapia ocupacional e um plano de educação individualizado. O uso de GH com o objetivo de melhorar a estatura é uma opção, embora a resposta ao tratamento seja heterogênea, e poucos resultados em longo prazo sejam

disponíveis. A resposta em curto prazo depende da idade. O tratamento é bem tolerado e não parece alterar a assimetria dessas crianças. A dose aprovada é de 0,24-0,48mg/Kg/semana, por via subcutânea, dividida em doses diárias. O principal objetivo do tratamento com GH é aumentar a velocidade de crescimento linear, a fim de atingir uma altura dentro da normalidade para o sexo e idade e, idealmente, dentro do seu potencial genético. Com o tratamento precoce, a maioria das crianças atinge um padrão de crescimento dentro da normalidade e dentro da sua altura alvo²⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelos estudos compilados, podemos constatar que a SSR é uma das condições genéticas que apresentam espectro fenotípico com variabilidade de expressão e base etiológica ainda pouco conhecida. Frequentemente são diagnosticados tardiamente devido a inexistência um consenso fundamentado. Estudos prospectivos em busca de escores clínicos mais acurados são necessários para estabelecer precocemente um tratamento adequado evitando que os pacientes cursem com mau prognóstico.

RUSSELL-SILVER SYNDROME: DIAGNOSTIC CRITERIA

ABSTRACT

The Silver-Russell syndrome described in the 50 comprises a heterogeneous group of patients who attend with numerous genetic and phenotypic changes. Investigations have shown that cytogenetic rearrangements of chromosomes 7, 11, 15 and 17 are related to the phenotype of the syndrome. Changes (epi) genetic segment 11p15 are the main causes of the syndrome, in 11p15 hypomethylation occurs in at least 40% of affected and chromosomal duplications of maternal origin are present in 1-2% of cases. The clinic involves intrauterine growth retardation and postnatal, typical face, small, triangular, with wide front and micrognathia, relative macrocephaly, body asymmetry and clinodactyly of fifth fingers. The clinical diagnosis can be understated, since many are not specific characteristics. As there is

no well-established scoring system, the diagnosis depends on the experience of the investigator that hinders early treatment and prognosis. The use of GH in order to improve the stature is a therapeutic option, although the response to treatment is heterogeneous and few long-term results, are available, it is known that early intervention provides more favorable results.

Key-words: Silver-Russell syndrome. Clinical diagnosis. Genetic.

REFERÊNCIAS

1. Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics* 1953; 12:368-76.
2. Russell A. A syndrome of "intra-uterine" dwarfism recognizable at birth with craniofacial dysostosis, disproportionately short arms and other anomalies (5 examples). *Proc R Soc Med*. 1954;47:1040-4.
3. Silver HK. Asymmetry, short stature, and variations in sexual development. *Am J Dis Child*. 1964;107:495-513.
4. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet*. 1999;36:837-42.
5. Duncan PA, Hall JG, Shapiro LR, Vilbert BK. Three-generation dominant transmission of the Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet*. 1990; 35(2):245-50.
6. Eggermann T - Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C:355-64.
7. Chen H. Atlas of genetic diagnosis and counseling: Silver-Russell Syndrome. Totowa: Human Press; 2006. p.899-902.
8. Dupont JM, Cuisset L, Cartigny M, Le Tessier D, Vasseur C, Rabineau D, et al. Familial reciprocal translocation t(7;16) associated with maternal uniparental disomy 7 in a Silver-Russell patient. *Am J Med Genet*. 2002; 111(4):405-8.
9. Ramirez-Duenas ML, Medina C, Ocampo-Campos R, Rivera H. Severe Silver-Russell syndrome and translocation (17;20) (q25;q13). *Clin Genet*. 1992; 41(1):51-3.
10. Dorr S, Thompson E, Allanson J, Baraitser M. Constructions of detailed physical and transcription maps of the candidate region for Russell-Silver syndrome on chromosome 17q23-24. *Genomics*. 2001; 71:174-84.
11. Prager S, Wollmann HA, Mergenthaler S, Mavany M, Eggermann K, Ranke MB, ET al. Characterization of genomic variants in CSH1 and GH2, two candidate genes for Silver-Russell syndrome in 17q24-q25. *Genet Test*. 2003; 7(3):259-63.
12. Johnson AW, Mokuolo OA. Russell-Silver syndrome in a Nigerian infant with intrauterine growth retardation. *J Natl Med Assoc*. 2001; 93(5):185-94.

13. Hitchins MP, Stanier P, Preece MA, Moore GE - Silver-Russell syndrome: a dissection of the genetic aetiology and candidate chromosomal regions. *J Med Genet.* 2001;38:810-9.
14. Binder G, Seidel AK, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, Eggermann T, Ranke MB - The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *J ClinEndocrinolMetab.* 2008;93:1402-7.
15. Eggermann T, Meyer E, Caglayan AO, Dundar M, Schönherr N - ICR1 epimutations in 11p15 are restricted to patients with Silver-Russell syndrome features. *J PediatrEndocrinolMetab.* 2008;21:59-62.
16. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K, Gaspar H, Chrzanowska KH, Ilyana H, Kayserili H, Lurie IW, Schinzel A, Baumer A. - Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *J Med Genet.* 2009;46:192-197.
17. Peñaherrera MS, Weindler S, Van Allen MI, Yong SL, Metzger DL, McGillivray B, Boerkoel C, Langlois S, Robinson WP - Methylation profiling in individuals with Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:347-55.
18. Eggermann T, Gonzalez D, Spengler S, Arslan-Kirchner M, Binder G, Schönherr N - Broad clinical spectrum in Silver-Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics.* 2009;123:e929-31.
19. Abu-Amero S, Wakeling EL, Preece M, Whittaker J, Stanier P, Moore GE - Epigenetic signatures of Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:150-4.
20. Lin SY, Lee CN, Hung CC, Tsai WY, Lin SP, Li NC, Hsieh WS, Tung YC, Niu DM, Hsu WM, Chen LY, Fang MY, Tu MP, Kuo PW, Lin CY, Su YN, Ho HN - Epigenetic profiling of the H19 differentially methylated region and comprehensive whole genome array-based analysis in Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A: 2521-8.
21. Turner CL, Mackay DM, Callaway JL, Docherty LE, Poole RL, Bullman H, Lever M, Castle BM, Kivuva EC, Turnpenny PD, Mehta SG, Mansour S, Wakeling EL, Mathew V, Madden J, Davies JH, Temple IK - Methylation analysis of 79 patients with growth restriction reveals novel patterns of methylation change at imprinted loci. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:648-55.
22. Bruce S, Hannula-Jouppi K, Peltonen J, Kere J, Lipsanen-Nyman M - Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell syndrome: the degree of H19 hypomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *J ClinEndocrinolMetab.* 2009;94:579-87.

23. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC - The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet.* 1999;36:837-42.
24. Netchine I, Rossignol S, Dufourg MN, Azzi S, Rousseau A, Perin L, Houang M, Steunou V, Esteva B, Thibaud N, RauxDemay MC, Danton F, Petriczko E, Bertrand AM, Heinrichs C, Carel JC, Loeuille GA, Pinto G, Jacquemont ML, Gicquel C, Cabrol S, Le Bouc Y - 11p15 ICR1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver Syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J ClinEndocrinolMetab.* 2007;92:3148-54.
25. Yamazawa K, Kagami M, Nagai T, Kondoh T, Onigata K, Maeyama K, Hasegawa T, Hasegawa Y, Yamazaki T, Mizuno S, Miyoshi Y, Miyagawa S, Horikawa R, Matsuoka K, Ogata T - Molecular and clinical findings and their correlations in Silver-Russell syndrome: implications for a positive role of IGF2 in growth determination and differential imprinting regulation of the IGF2-H19 domain in bodies and placentas. *J Mol Med.* 2008;86:1171-81.
26. Binder G, Seidel AK, Weber K, Haase M, Wollmann HA, Ranke MB, Eggermann T - IGF-II serum levels are normal in children with Silver-Russell syndrome who frequently carry epimutations at the IGF2 locus. *J ClinEndocrinolMetab.* 2006;91:4709-12.
27. Eggermann T, Schönherr N, Meyer E, Obermann C, Mavany M, Eggermann K, Ranke MB, Wollmann HA - Epigenetic mutations in 11p15 in Silver-Russell syndrome are restricted to the telomeric imprinting domain. *J Med Genet.* 2006;43:615-6.
28. Wakeling EL, Amero SA, Alders M, Bliet J, Forsythe E, Kumar S, Lim DH, MacDonald F, Mackay DJ, Maher ER, Moore GE, Poole RL, Price SM, Tangeraas T, Turner CL, Van Haelst MM, Willoughby C, Temple IK, Cobben JM - Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:760-8.
29. Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in shortsmall for gestational age children? *Arch Dis Child* 2004;89:740-4.

Recebido em: 14.06.13

Aceito em: 25.11.13