

Cibelly Oliveira Souto Santos
Edna Carla Epifânio de Oliveira
Marcela Cristina Bueno Neiva Almeida

**SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL: relato de caso e
revisão de literatura**

IPATINGA

2021

Cibelly Oliveira Souto Santos
Edna Carla Epifânio de Oliveira
Marcela Cristina Bueno Neiva Almeida

SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL: relato de caso e revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
UNIVAÇO – União Educacional do Vale do aço
S.A, como requisito parcial à graduação no curso
de Medicina.

Prof.^a orientadora: Prof^a Catarina Amorim
Baccarini Pires

Prof.^a coorientadora: Prof^a Analina Furtado
Valadão

IPATINGA

2021

SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL: relato de caso e revisão de literatura

Cibelly Oliveira Souto Santos¹; Edna Carla Epifânio de Oliveira¹; Marcela Cristina Bueno Neiva Almeida¹; Analina Furtado Valadão²; Catarina Amorim Baccarini Pires³

1. Acadêmicas do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: a Síndrome de Silver-Russell é uma condição clínica caracterizada por retardo de crescimento, que afeta 1 em cada 30.000 a 100.000 crianças. As manifestações características incluem criança nascida pequena para idade gestacional, retardo de crescimento persistente pós-natal, perímetro cefálico aumentado em relação ao corpo ao nascimento, fronte proeminente em relação ao plano da face, assimetria corporal, dificuldades alimentares e baixo índice de massa corporal. Causas genéticas podem ser identificadas em aproximadamente 60% dos pacientes clinicamente diagnosticados com Síndrome de Silver-Russell, e as mais comuns são perda de metilação no cromossomo 11p15 e dissomia uniparental materna do cromossomo 7. O diagnóstico é basicamente clínico, baseado numa combinação de manifestações características, e os testes genético-moleculares podem confirmar um diagnóstico clínico. A identificação do subtipo molecular subjacente pode guiar o tratamento em relação a fatores de risco específicos. O manejo deve incluir uma abordagem multidisciplinar, trabalhando-se conjuntamente com pais, familiares e pacientes.

Objetivo: relatar o caso clínico de um paciente com diagnóstico de Síndrome de Silver-Russell, bem como uma breve revisão de aspectos clínicos da doença. **Relato de caso:** trata-se de relato de caso com revisão de literatura de uma criança do gênero masculino, nascida em 2015, que apresenta a Síndrome de Silver-Russell. Teve diagnóstico de crescimento intrauterino restrito de causa a esclarecer. Após nascimento foram realizadas avaliações clínicas, que constatarem os principais sinais clínicos, e avaliação molecular, onde foi verificada a perda da metilação no domínio de imprinting ICR1 com padrão de cópias normal na região cromossômica 11p15, confirmando o diagnóstico da Síndrome de Silver-Russell. **Conclusão:** os achados clínicos e genéticos são compatíveis com as características descritas para a síndrome de Silver-Russell. Confirmar a doença e conhecer os genes alterados é importante para uma melhor avaliação da evolução clínica do paciente e, dessa forma, possibilitar acompanhamento multidisciplinar apropriado, buscando melhoria da qualidade de vida de toda a família, assim como permitir auxílio no aconselhamento genético acerca da probabilidade de recorrência em futuras gestações.

Palavras-chaves: “Síndrome de Silver-Russell”; “Anormalidades Congênitas”; “Anormalidades Múltiplas”; “Doenças Genéticas Inatas”.

Introdução

A Síndrome de Silver-Russell (SSR) foi descrita pelos médicos H. J. Silver e A. Russell entre 1953 e 1954. Em 1953, Silver et al., descreveram o fenótipo de duas crianças com baixo peso ao nascer, hemi-hipertrofia congênita, deficiência de crescimento e níveis elevados de gonadotrofina. Em 1954, Russell descreveu os casos de cinco pacientes nascidos com retardo de crescimento intrauterino grave e achados craniofaciais específicos, como rosto triangular com testa alta e larga, queixo pontudo e boca larga com lábios finos. Alguns dos casos tinham hemi-hipertrofia e resistência à insulina (CAMMARATA-SCALISI et al., 2020).

Segundo Eggermann et al. (2020) e Burgevin et al. (2019), a heterogeneidade clínica da SSR faz com que muitos diagnósticos não sejam corretos. Uma pessoa saudável pode ser diagnosticada com SSR, enquanto outra com a síndrome não sabe que a tem, seja por achar que se tratava de outra síndrome ou por apresentar apenas os sintomas menos marcantes.

Dessa forma, estima-se que a SSR afeta 1 em cada 30.000 a 100.000 crianças, visto que, às vezes, os casos de expressão fenotípica mais leves podem não ser reconhecidos, sendo muitas vezes classificados tão somente como uma baixa estatura não sindrômica (SALEM et al., 2017).

A SSR é caracterizada por retardo do crescimento intrauterino e pós-natal, resultando em indivíduos pequenos para a idade gestacional (PIG), baixa estatura, face triangular e pequena, fronte proeminente, assimetria corporal, baixo peso ao nascer e mandíbula pequena. Outra característica é a dificuldade na alimentação e os atrasos nos primeiros movimentos motores e cognitivos, como ao andar, engatinhar, sentar e ao falar (CARDOSO-DEMARTINI; BOGUSZEWSKI; ALVES, 2019).

O método clínico utilizado para suspeita diagnóstica é o Sistema de Pontuação Clínica Netchine-Harbison (NH-CSS). O diagnóstico clínico é considerado se o paciente pontua pelo menos quatro de seis critérios (SAAL; HARBISON; NETCHINE, 2019; CAMMARATA-SCALISI et al., 2020).

De acordo com Freire (2018), a heterogeneidade dos mecanismos genéticos envolvidos com o espectro clínico da SSR requer a identificação dos sinais clínicos para viabilização do diagnóstico genético.

Conforme afirmam Salem et al. (2017) e Sparago, Cerrato e Riccio (2018), as causas genéticas podem ser identificadas em aproximadamente 60% dos pacientes clinicamente diagnosticados com SSR. Os principais mecanismos etiopatogênicos incluem: 1) hipometilação do alelo paterno na região de controle de imprinting 1 (ICR1) na região cromossômica 11p15 em 50% dos casos; 2) dissomia uniparental materna do cromossomo 7 em 10% dos casos; 3) Alterações cromossômicas submicroscópicas em 1%. Trinta e nove por cento dos casos são considerados idiopáticos, ou seja, não foram identificadas as alterações genéticas presentes.

O teste molecular deve ser oferecido aos progenitores das crianças e seus resultados devem ser discutidos com um geneticista (NEUHEUSER et al., 2019; TÜMER et al, 2017; VADO et al., 2018; YAMOTO et al., 2017).

Nessa perspectiva, o objetivo deste estudo é relatar o caso de uma criança do gênero masculino com diagnóstico clínico e genético da SSR, além de uma breve revisão de aspectos clínicos, genéticos e terapêuticos da síndrome, visando promover a expansão do conhecimento científico com informações atualizadas aos profissionais da saúde, de forma a colaborar com a promoção da saúde e qualidade de vida dos portadores da SSR.

Método

Trata-se de uma pesquisa do tipo relato de caso com revisão de literatura, que foi realizada a partir da revisão de prontuário e pesquisa bibliográfica.

A pesquisa teve início após a assinatura do TCLE (Apêndice A), que ocorreu mediante um encontro agendado com a mãe do paciente, em um ambiente calmo e reservado, onde foi explicada a importância do estudo e toda a metodologia a ser realizada.

Os pais da criança autorizaram o acesso aos exames realizados por ela, como aqueles realizados no pré-natal, cariótipo, teste molecular, ultrassom transfontanela, laudos de exames laboratoriais de rotina, além de relatórios de alta hospitalar pós-parto. Todos os dados obtidos foram comparados com informações científicas publicadas em livros e periódicos científicos. Os dados foram coletados e analisados de forma cronológica.

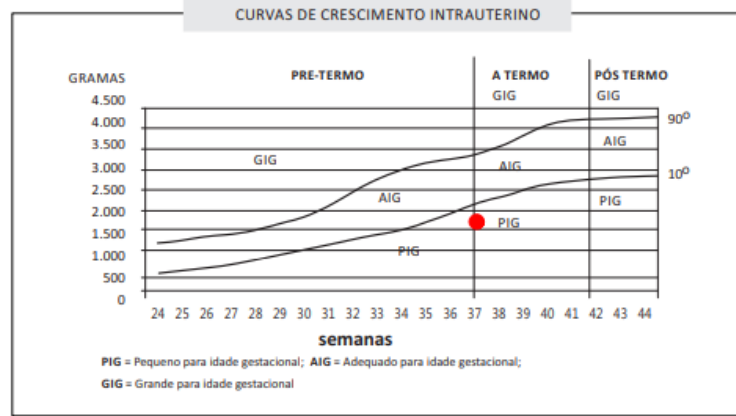
O levantamento bibliográfico foi realizado em bancos de dados relacionados à área da Saúde (SciELO, MedLine, PubMed e LILACS). Foram utilizados como descritores, mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs), os seguintes termos e seus equivalentes: “Síndrome de Silver-Russell”; “Anormalidades Congênicas”; “Anormalidades Múltiplas”; “Doenças Genéticas Inatas”. Os critérios de inclusão foram as publicações abordando aspectos clínicos e diagnósticos da Síndrome com ênfase nos anos 2015 a 2020, em inglês e português. Selecionou-se os artigos relevantes considerando o qualis (priorizando artigos com qualis igual ou superior a B3), aplicabilidade e ano de publicação (Apêndice B). Finalmente, foi realizada leitura refinada, associação de conteúdos, comparação de dados e desenvolvimento de base teórica para o trabalho proposto.

Relato do caso

Trata-se de criança do gênero masculino, nascida em setembro de 2015. A gravidez foi acompanhada por pré-natal, conforme recomendações do Ministério da Saúde. Os exames laboratoriais não evidenciaram alterações e o ultrassom morfológico, realizado com 22 semanas de gestação, diagnosticou crescimento intrauterino restrito, sem outras anormalidades visíveis.

A criança nasceu de parto cesárea, a termo, idade gestacional de 37 semanas e 2 dias, Apgar 7 (1º minuto) e 8 (5º minuto), peso 1.600 g, comprimento 38 cm e perímetro cefálico 33,5 cm (Figura 1) (Figura 2). Necessitou de ventilação com pressão positiva em sala de parto, com resposta. Evoluiu com desconforto respiratório, foi conduzido à unidade neonatal.

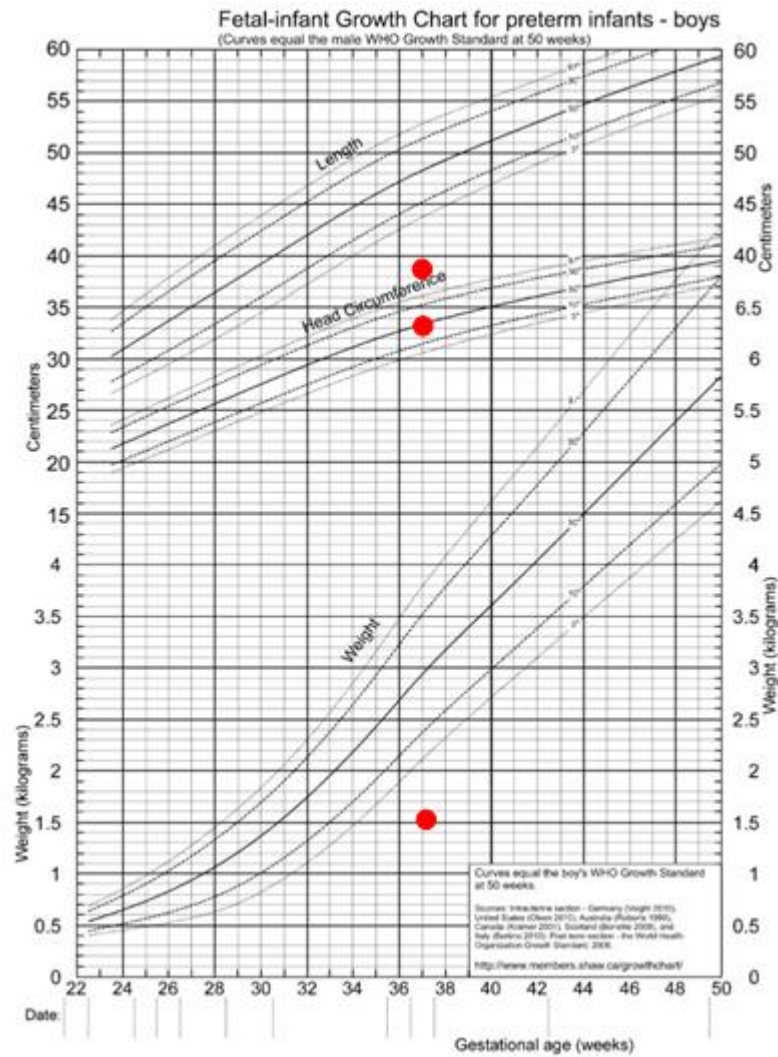
Figura 1: Curva do peso ao nascimento com a idade gestacional



Fonte: Brasil, 2014 (adaptada).

Conforme a curva do peso ao nascimento, a criança se encontra abaixo do percentil 10, sendo classificada como PIG.

Figura 2: Curva de Fenton (meninos)



Fonte: Fenton e Kim (2013) (adaptada).

A criança apresentou macrocefalia relativa ao nascimento. Apesar de apresentar percentil 50 na medida do perímetro cefálico, ocorreu um desvio padrão acima de 1,5 em relação ao peso e comprimento, já que se encontram abaixo do percentil menos 3.

Na internação realizou ultrassom transfontanela que mostrou discretas irregularidades de contornos nos corpos dos ventrículos laterais mais à direita, sem outras alterações ecográficas associadas.

Paciente recebeu alta da unidade neonatal em bom estado geral, para seguimento ambulatorial.

No acompanhamento clínico, foi identificado presença dos sinais clínicos da SSR, como: baixo crescimento pômbero-estatural, atraso na maturação óssea na lactância e início da infância, face pequena e triangular, orelhas pequenas, circunferência occipto-temporal com aspecto proeminente, fronte proeminente e perímetro cefálico normal (macrocefalia relativa), cantos da boca voltados para baixo, palato duro ogival, microdontia, deficiência mental de grau leve, distúrbio de linguagem associado ao comprometimento de funções orais, hipotonicidade da musculatura, baixo peso ao nascer, dificuldade na alimentação, resistência na aceitação de novos alimentos de diferentes consistências, além de comprometimento em todos os marcos do desenvolvimento motor geral e espacial (Figura 3).

Figura 3: Foto Ilustrativa de Paciente com SSR



Fonte: Cammarata-Scalisi et al. (2020) (adaptada).

Durante o seguimento ambulatorial, apresentou ganhos nos marcos do desenvolvimento, apesar de manter baixo desenvolvimento pômdero-estatural. O exame apresentou alterações dismórficas caracterizadas principalmente por macrocraniana relativa, fácies triangular, retrognatia e dentes mais espaçados. Exame laboratorial realizado aos 12 meses evidenciou glicemia no limite superior da normalidade.

Com 40 dias de vida, foi realizado Cariótipo com Banda G em células de sangue. Vinte células foram analisadas com resolução de 400 bandas, tendo como resultado cariótipo 46, XY. Na resolução analisada, não foram visualizadas alterações cromossômicas numéricas e/ou estruturais.

Devido às alterações fenotípicas do paciente e à suspeita clínica de SSR, foi realizado o exame molecular para microdeleções de regiões subtelométricas, que não evidenciou alterações. Antes do segundo ano de vida foi realizado o exame molecular para SSR, que mostrou pela técnica de MS-MLPA perda da metilação no domínio de imprinting ICR1, com padrão de cópias normal na região cromossômica 11p15, confirmando, portanto, o diagnóstico da Síndrome de Silver-Russell por perda de metilação em ICR1.

Após diagnóstico, o paciente manteve acompanhamento clínico com equipe multidisciplinar, com boa evolução no desenvolvimento neuropsicomotor.

Revisão da Literatura

Como observado por Salem et al. (2017), durante a gestação, o bebê com SSR apresenta maior restrição de crescimento intraútero do seu comprimento em relação ao peso. Além disso, o recém-nascido apresenta, nas curvas de crescimento, um comprimento ao nascimento menor que o peso. Entretanto, após o período do nascimento, sua curva de peso começa a cair abaixo do esperado para idade. Com o tempo, à medida que a curva de peso do bebê com SSR continua a cair abaixo do 3º percentil (situação frequentemente chamada “falha de prosperar”), sua curva de comprimento também começa a cair bem abaixo do 3º percentil. Isso ocorre como resultado de um déficit de comprimento relacionado à ingestão de calorias, ou seja, a capacidade da criança de crescer em comprimento é negativamente afetada por não receber calorias suficientes.

O mecanismo de “falha de prosperar” em crianças com SSR ocorre por uma combinação de fatores, incluindo dificuldades alimentares e distúrbios gastrintestinais. As dificuldades alimentares incluem pouco apetite e problemas oromotores, que envolvem dificuldades em usar os lábios, a língua e a mandíbula. Os distúrbios gastrintestinais incluem refluxo gastroesofágico (frequentemente sem sintomas evidentes em crianças), atraso no esvaziamento gástrico e constipação (mais comum após os 2 anos de idade) (SALEM et al., 2017).

De acordo com Smeets et al. (2017) crianças com baixo peso ao nascer correm maior risco de desenvolver distúrbios como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão e hiperlipidemia em idade relativamente jovem. Alterações epigenéticas podem ser um dos mecanismos subjacentes a esse aumento de risco.

Segundo Wakeling et al. (2017) e Azzi et al. (2015), as manifestações características incluem histórico de retardo no desenvolvimento intrauterino e pós-natal, idade óssea atrasada, baixo peso, assimetrias corporais e de face (face triangular), circunferência occipito-temporal proeminente com perímetro cefálico normal, clinodactilia do 5º dedo, hipospádia e dificuldade alimentar. Referências quanto às habilidades cognitivas desta síndrome sugerem que a deficiência mental é pouco frequente, ainda que na maioria dos casos estes pacientes necessitem de programas terapêuticos voltados para as dificuldades da fala e do processo de aprendizagem, principalmente na fase de alfabetização. As dificuldades de aprendizagem identificadas em alguns indivíduos envolvem alterações nas habilidades da linguagem oral, correlacionadas a prejuízos no processamento cognitivo requerido para o aprendizado da linguagem escrita e cálculo matemático.

Algumas crianças podem apresentar características menos marcantes ou comuns como: cantos da boca voltados para baixo, macrocrania, “manchas café com leite” na pele, atraso na maturação óssea e hormonal, sudorese excessiva, clinodactilia do quinto dedo, anomalia nas orelhas, problemas genitais, cardíacos, deficiência mental leve ou grave, entre outras. Outra característica importante e frequente é a dificuldade na alimentação e atrasos nos primeiros marcos motores e cognitivos nos primeiros anos de vida (CARDOSO-DEMARTINI; BOGUSZEWSKI; ALVES, 2019).

De acordo com Saal, Harbison e Netchine (2019), a altura média do adulto em indivíduos não tratados é de aproximadamente $3,1 \pm 1,4$ DP abaixo da média.

As manifestações clínicas dos pacientes portadores da SSR podem variar amplamente, o que dificulta o diagnóstico precoce, e muitas delas são também comuns a outros distúrbios de crescimento. Por ser uma síndrome de heterogeneidade etiológica, ferramentas laboratoriais nem sempre estão disponíveis para serem utilizadas (CARDOSO-DEMARTINI; BOGUSZEWSKI; ALVES, 2019).

Desse modo, recomenda-se o uso do sistema de escore de Netchine-Harbison (NH-CSS) para diagnóstico clínico de SSR (Tabela 1). A aplicação do escore permite tanto determinar os casos com indicação de teste genético-molecular quanto diagnosticar clinicamente os casos suspeitos (CARDOSO-DEMARTINI; BOGUSZEWSKI; ALVES, 2019).

Tabela 1: Sistema de Escore Clínico de Netchine-Harbison

Critério Clínico	Definição
PIG (peso e/ou comprimento ao nascimento)	≤ -2 DP para idade gestacional
Déficit de crescimento pós-natal	Z-escore de altura aos 24 ± 1 meses ≤ -2 DP ou Z-escore de altura ≤ -2 DP abaixo da altura alvo
Macrocefalia relativa ao nascimento	Z-escore do perímetro cefálico ao nascimento $\geq 1,5$ DP acima do Z-escore do peso e/ou do comprimento ao nascimento
Fronte proeminente	Fronte com projeção além do plano facial numa visão lateral (1 e 3 anos)
Assimetria corporal	DCP de $\geq 0,5$ cm ou assimetria de braço ou DCP
Dificuldades alimentares e/ou baixo IMC	Z-escore de IMC ≤ -2 DP aos 24 meses ou uso atual de tubo de alimentação ou de cipro-heptadina para estímulo de apetite

Fonte: SAAL; HARBISON; NETCHINE, 2019 (adaptada).

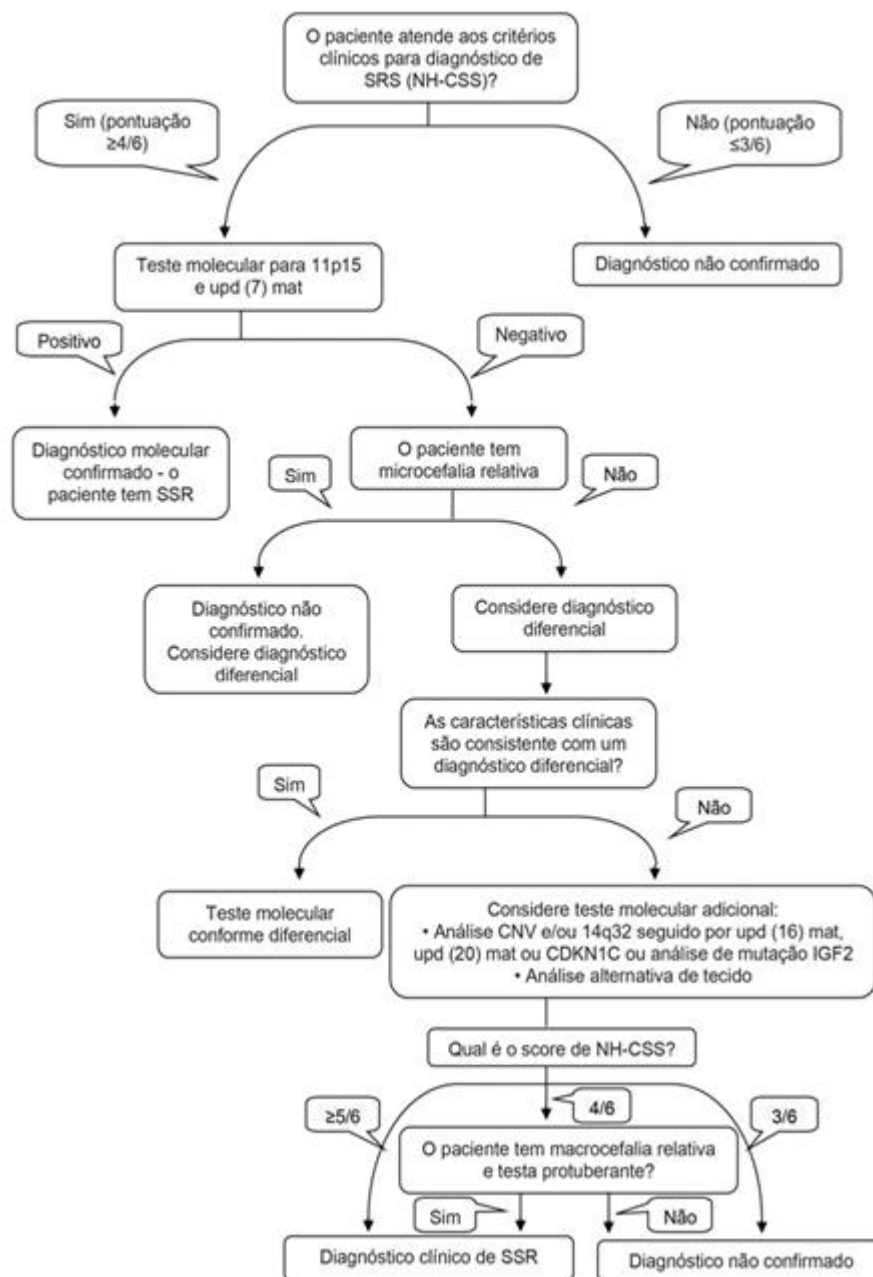
PIG: pequeno para idade gestacional; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; DCP: discrepância no comprimento da perna.

O NH-CSS apresenta 6 fatores para identificar aqueles pacientes que serão classificados como não tendo SSR (aqueles com 3 ou menos dos 6 fatores) e identificar aqueles pacientes que serão classificados como tendo SSR e, assim, se beneficiarão da realização dos testes moleculares (aqueles com 4 ou mais dos 6 fatores). Esses 6 fatores são facilmente identificados por um médico e o sistema de escore é suficientemente flexível para ser usado, mesmo na ausência de todos os dados (SALEM et al., 2017).

De acordo com Saal, Harbison e Netchine (2019), algumas recomendações

devem ser observadas para realização de testes moleculares e para o diagnóstico de SSR (Figura 4). Os testes moleculares são indicados para pacientes com pontuação de ao menos 4 critérios no escore de NH-CSS. É importante salientar que um resultado de teste molecular positivo confirma o diagnóstico clínico de SSR, mas que um resultado de teste negativo não o exclui.

Figura 4: Fluxograma para investigação e diagnóstico de SSR



Fonte: Saal, Harbison e Netchine (2019) (adaptada).

Se todos os testes moleculares forem normais (sem causa genética encontrada), um diagnóstico clínico de SSR poderá ser dado apenas para pacientes com ao menos 4 critérios de 6 do escore de NH-CSS, com presença de fronte proeminente e macrocefalia relativa ao nascimento. É importante salientar que a macrocefalia relativa considerada como característica diferenciadora de SSR é aquela diagnosticada ao nascimento. Macrocefalia relativa na infância está presente em quase todos os pacientes SSR, mas ela também é comum em crianças com outros distúrbios do crescimento e, assim, não pode ser utilizada unicamente como critério diagnóstico de SSR. Ademais, o diagnóstico clínico de SSR pode ser difícil na adolescência ou na vida adulta, uma vez que as características faciais e as medidas auxológicas iniciais podem mudar ao longo da vida (SALEM et al., 2017).

Causas genéticas podem ser identificadas em aproximadamente 60% dos pacientes clinicamente diagnosticados com SSR: as mais comuns são 1) perda de metilação no cromossomo 11p15 em 35-50% dos casos e 2) dissomia uniparental materna do cromossomo 7 em 5-10% dos casos (BINDER; SCHWEIZER; FERRAND, 2017; SALEM et al., 2017; PIANKA et al., 2018).

Em relação a alteração epigenética causada pela hipometilacao do centro de imprinting ICR1 observa-se que a manutenção da metilacao diferencial de ICR1 assegura a expressão monoalélica paterna do gene IGF2 e a expressão monoalélica materna de H19, na maioria dos tecidos de mamíferos. No entanto, a presença de diferentes promotores tecido-especificos e a ocorrência do de splicing alternativo do RNA primário de IGF2 indicam que a regulação desse gene durante o desenvolvimento não acontece. Conclui-se que a hipometilacao de ICR1 na SSR afeta a atividade dos genes IGF2 e H19, resultando na ativação de H19 no alelo paterno e na diminuição da expressão de IGF2 em determinados tecidos, potencialmente relacionada ao fenótipo de retardo do crescimento (FREIRE, 2018; NEUHEUSER et al., 2019; TÜMER et al., 2017; VADO et al., 2018).

A técnica de MS-MLPA (*Methylation-Specific – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) é capaz de detectar a maioria das alterações que causam SSR, incluindo perda de metilação (hipometilação) do centro de imprinting H19DMR (IC1), em 11p15, além do número de cópias de DNA (WAKELING et al., 2017; CENTRO DE GENOMAS, 2019).

A MS-MLPA caracteriza-se por ser uma amplificação de múltiplas sondas

dependentes de ligação, sendo capaz de identificar variações no número de cópias do gene, mutações pontuais e metilação do DNA. É uma abordagem molecular e uma ferramenta de triagem de alto rendimento para anomalias citogenéticas. Existem cinco etapas no processo: desnaturação, hibridação, ligadura, amplificação, separação do fragmento e análise de dados (SALIBA et al., 2020; WAKELING et al., 2017).

O aconselhamento genético preciso depende da causa molecular subjacente à SSR. O teste genético molecular é essencial antes do aconselhamento sobre o risco familiar para SSR (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017). A SSR tem várias etiologias e normalmente apresenta um baixo risco de recorrência. Na maioria das famílias, representa um único membro da família afetado como resultado de uma alteração epigenética (SAAL; HARBISON; NETCHINE, 2019).

A gestão de crianças com SSR requer uma abordagem multidisciplinar e experiente. Questões específicas incluem falha de crescimento, dificuldades severas de alimentação, problemas gastrointestinais, hipoglicemia, assimetria corporal, escoliose, atraso motor e de fala e desafios psicossociais. Os principais objetivos terapêuticos para crianças na primeira infância com SSR são o suporte nutricional, a prevenção de hipoglicemias e a recuperação de qualquer déficit de estatura relacionada a calorias, que deve ser considerado antes do início da terapia com hormônio do crescimento (GH). Uma abordagem precoce no estado nutricional adequado com ênfase na prevenção de hipoglicemias é importante, com a consciência de que o rápido ganho de peso pós-natal pode levar a um aumento subsequente do risco de distúrbios metabólicos e cardiovasculares na vida adulta (SALEM et al., 2017).

O tratamento com GH é uma terapia promotora de crescimento registrada para crianças nascidas PIG, incluindo crianças com SSR. Foi demonstrado que o tratamento com GH é seguro e eficaz no aumento da altura do adulto SSR, especialmente se iniciado antes da puberdade. Preferencialmente deve se iniciar o tratamento entre dois e quatro anos. Porém, em condições associadas à hipoglicemia grave, o tratamento pode ser iniciado antes dos dois anos. O tratamento com GH tem vários efeitos metabólicos em crianças nascidas PIG, a saber, um aumento na massa corporal magra, um declínio na massa gorda, uma diminuição na pressão sanguínea e um perfil lipídico mais favorável, mas também

uma menor sensibilidade à insulina (SMEETS et al., 2017 e CARDOSO-DEMARTINI; BOGUSZEWSKI; ALVES, 2019).

Crianças com SSR apresenta comprometimento da composição corporal. Nesses pacientes, um período de superalimentação, mesmo que curto, pode levar ao rápido aumento da massa gorda relativa. Ao mesmo tempo, se o peso e o IMC de uma criança com SSR são muito baixos, ela não será capaz de crescer em comprimento e altura adequadamente, e sua resposta à terapia com GH pode ser afetada. Assim, é importante monitorar continuamente o IMC desses pacientes (SALEM et al., 2017).

Os benefícios do tratamento de pacientes com SSR com hormônio de crescimento incluem melhor composição corporal, desenvolvimento motor e apetite, redução do risco de hipoglicemia e aumento da altura. O acompanhamento a longo prazo é essencial para determinar a história natural e o manejo ideal na idade adulta (WAKELING et al., 2017).

Até o momento, poucos trabalhos foram publicados sobre a saúde a longo prazo em adultos com SSR. A maioria dos indivíduos adultos com SSR não é rotineiramente acompanhada, e o pequeno número analisado foi reportado com poucos problemas médicos. Entretanto, é sabido que nascer PIG e ter um ganho acelerado de peso, particularmente durante o início da vida, aumenta o risco de doenças metabólicas na vida adulta. Sendo assim, as crianças com SSR e suas famílias enfrentam desafios do nascimento à vida adulta. Esses desafios incluem retardo de crescimento pós-natal severo, dificuldades alimentares substanciais, hipoglicemias, adrenarca prematura, puberdade acelerada, resistência à insulina, assimetria corporal, problemas ortodônticos, respiração desordenada durante o sono e outras anomalias congênitas. As recomendações para diagnóstico e manejo aplicam-se a todos os pacientes clinicamente diagnosticados com SSR, com ou sem um diagnóstico molecular confirmado. Entretanto, a identificação do subtipo molecular subjacente pode guiar o tratamento em relação a fatores de risco específicos. O manejo deve incluir uma abordagem multidisciplinar, trabalhando-se conjuntamente com pais, familiares e pacientes (SALEM et al., 2017).

Discussão

A Síndrome de Silver-Russell (SSR) é caracterizada principalmente por grave restrição de crescimento intrauterino e deficiência de crescimento pós-natal. A SSR é geneticamente heterogênea, ocorrendo em geral de forma esporádica (HERNANDEZ, 2018).

Na avaliação clínica do paciente foi identificada a presença de características tipicamente relatadas pela literatura consultada, incluindo comprometimento estado-ponderal de início pré-natal, circunferência occipito-temporal com aspecto proeminente, face triangular, hipotonicidade da musculatura, micrognatia e microdontia. Alterações motoras também foram identificadas, para as habilidades globais, incluindo marcha e coordenação motora fina, frequentemente correlacionadas às dificuldades da fala e da deglutição (HERNANDEZ, 2018).

A aplicação do escore de NH-CSS permite determinar os casos com indicação de teste genético-molecular e diagnosticar clinicamente os casos suspeitos (TÜMER et al, 2017).

Diante dos dados pré-natal e medidas antropométricas ao nascimento, foi possível aplicar o escore de NH-CSS (Tabela 2) e estratificar que o paciente somou pontos nos seguintes critérios: conforme a curva do peso ao nascimento, a criança apresentou peso de 1600 g com idade gestacional de 37 semanas e 02 dias, logo se encontra abaixo do percentil 10, sendo classificada como PIG.

Apresentou déficit no crescimento pós-natal, somando mais 1 ponto. A criança teve macrocefalia relativa ao nascimento. Apesar de a criança ter apresentado perímetro cefálico ao nascer de 33,5 cm, que se encontra no percentil 50 do gráfico, ocorreu um desvio padrão acima de 1,5 em relação ao peso e comprimento, que se encontram abaixo do percentil menos 3. Dessa forma, somou mais 1 ponto nesse critério.

Somou ponto também devido a fronte proeminente. Em relação à assimetria corporal e dificuldades de alimentação e/ou baixo IMC, a criança não somou pontos. Embora a criança tenha apresentado resistência na aceitação de novos alimentos, as dificuldades alimentares consideradas nos critérios incluem o uso de tubo de alimentação ou de cipro-heptadina para estímulo de apetite, o que não se aplica ao paciente.

Tabela 2: Aplicação do Escore Clínico de Netchine-Harbison no paciente

Critério Clínico	Pontos
PIG (peso e/ou comprimento ao nascimento)	1
Déficit de crescimento pós-natal	1
Macrocefalia relativa ao nascimento	1
Fronte proeminente	1
Assimetria corporal	0
Dificuldades alimentares e/ou baixo IMC	0
TOTAL	4

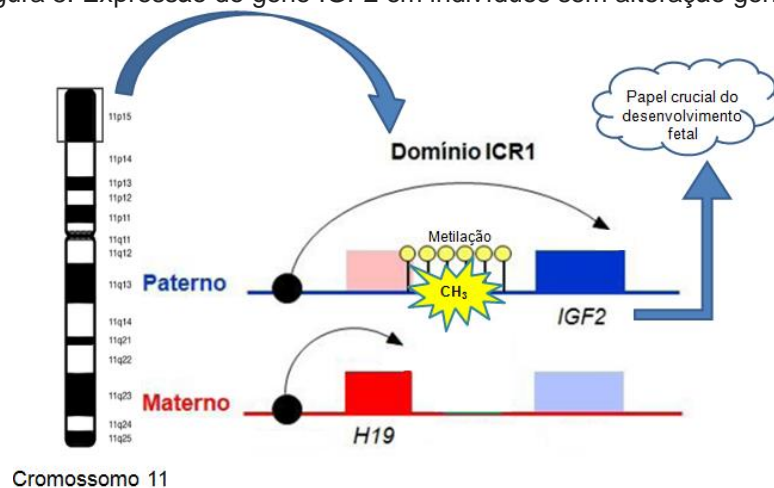
A SSR é causada principalmente pela hipometilação da região de controle 1 de impressão 11p15 (ICR1). No entanto, os mecanismos que levam à hipometilação do ICR1 permanecem desconhecidos (HABIB et al, 2016).

O exame molecular do paciente evidenciou perda da metilação no domínio de imprinting ICR1, com padrão de cópias normal na região cromossômica 11p15, confirmando, portanto, o diagnóstico da SSR por perda de metilação em ICR1. Fato que corrobora como visto pela literatura, que aproximadamente 60% dos casos de SSR são causados por uma alteração na região de controle de impressão da região 11p15 (SMEETS et al, 2017).

Em indivíduos que não possuem à SSR, a região 11p15 do cromossomo 11 apresenta genes sujeitos à imprinting genômico, que é um mecanismo de regulação da expressão gênica que permite à expressão de apenas um dos alelos parentais. Assim, é um fenômeno genético no qual certos genes são expressos apenas por um alelo, enquanto o outro é metilado, ou seja, é inativado (GONÇALVES, 2020).

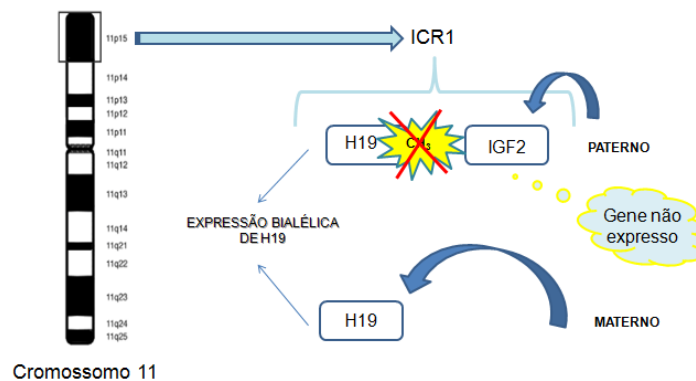
O ICR1 inclui o gene H19 e o gene IGF2. O gene IGF2 tem a função de codificar um fator de crescimento fetal altamente expresso em tecidos mesodérmicos e endodérmicos, sendo muito importante principalmente no crescimento fetal. A metilação do gene H19 assegura a expressão monoalélica paterna de IGF2 e a expressão monoalélica materna de H19. O gene H19 tem a função de inibir a expressão de IGF2, e quando o H19 é metilado, ele fica inativado e conseqüentemente o IGF2 é expresso. Logo, o indivíduo vai apresentar crescimento e desenvolvimento normal (Figura 5) (GONÇALVES, 2020).

Figura 5: Expressão do gene IGF2 em indivíduos sem alteração genética



Entretanto, nos indivíduos com a SRR, a alteração epigenética modifica o padrão de metilação do ICR1. Dessa forma, o gene H19 passa a ter expressão bialélica, já que não sofre metilação no alelo paterno e não é inativado. Como o gene H19 tem a função de inibir a expressão do gene IGF2, o gene IGF2 não é expresso e os pacientes portadores dessa mutação têm comprometimento no desenvolvimento e crescimento, principalmente fetal (Figura 6) (GONÇALVES, 2020).

Figura 6: Hipometilação do alelo paterno no ICR1 na região 11p15



Crianças nascidas PIG correm maior risco de desenvolver distúrbios no início da idade adulta, como DM2, hipertensão e hiperlipidemia em idade relativamente jovem (SMEETS; et al, 2017). Foi verificado que o paciente apresentou exames de glicemia acima do valor de referência, o que representa um sinal de alerta para acompanhar o desenvolvimento de DM2.

O relato deste caso destaca a importância do diagnóstico precoce, para estabelecer estímulos precoces e melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas, além de fornecer aconselhamento genético adequado aos familiares.

Conclusão

No caso clínico apresentado, a avaliação clínica associada à investigação genética médica ainda no segundo ano de vida permitiu realizar o diagnóstico da Síndrome de Silver-Russell, favorecendo desse modo intervenções precoces de reabilitação.

Essa condição consolida a importância do conhecimento dos fenótipos da SSR, o que possibilita a investigação genética precoce e favorece a correlação genótipo-fenótipo do espectro de sujeitos com esse diagnóstico.

Contudo, confirmar a doença e conhecer os genes alterados é importante para uma melhor avaliação da evolução clínica do paciente e, dessa forma, possibilitar acompanhamento multidisciplinar apropriado, buscando melhoria da qualidade de vida de toda a família, assim como permitir auxílio no aconselhamento genético acerca da probabilidade de recorrência em futuras gestações.

SILVER-RUSSELL SYNDROME: Case report and literature review

Abstract

Introduction: Silver-Russell Syndrome is a clinical condition characterized by growth retardation, affecting 1 in 30,000 to 100,000 children. Typical manifestations include a child born too small for gestational age, persistent post-natal growth retardation, an increased head circumference in relation to the body at birth, a prominent forehead in relation to the plane of the face, body asymmetry, feeding difficulties, and a low body mass index. Genetic causes can be identified in approximately 60% of patients clinically diagnosed with Silver-Russell Syndrome, the most common being loss of methylation on chromosome 11p15 and maternal uniparental disomy of chromosome 7. The diagnosis is primarily clinical, based on a combination of characteristic manifestations, and genetic-molecular testing can confirm a clinical diagnosis. Identification of the underlying molecular subtype can guide treatment with respect to specific risk factors. Management should include a multidisciplinary approach, working together with parents, family members, and patients. **Objective:** to report the clinical case of a patient diagnosed with Silver-Russell Syndrome, as well as a brief review of clinical aspects of the disease. **Case report:** this is a case report with literature review of a male child, born in 2015, with Silver-Russell Syndrome. He was diagnosed with intrauterine growth restriction of unclear cause. After birth, clinical evaluations were performed, which verified the main clinical signs and molecular evaluation, evidencing the loss of methylation in the IC1 imprinting domain with normal copy pattern in the chromosomal region 11p15, confirming the diagnosis of Silver-Russell Syndrome. **Conclusion:** the clinical and genetic findings are compatible with the characteristics described for Silver-Russell syndrome. Confirming the disease and knowing the abnormal genes is important for a better evaluation of the patient's clinical evolution and, thus, allows an appropriate multidisciplinary follow-up in order to improve the quality of life of the whole family, as well as to allow genetic counseling about the probability of recurrence in future pregnancies.

Keywords: "Silver-Russell Syndrome"; "Congenital Abnormalities"; "Multiple Abnormalities"; "Inborn Genetic Diseases."

Referências

- AZZI, S., et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. **Journal of Medical Genetics**. v. 52, p. 446–453, 2015.
- BINDER, G.; SCHWEIZER, R.; FERRAND, N. Adrenarcho in Silver-Russell Syndrome: Timing and Consequences. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 102, n.1, p. 4100–4108, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Departamento de Ações Programadas Estratégicas**. Manual AIDPI Neonatal: quadro de procedimentos. 5.ed.Brasília: 2014.
- BURGEVIN, M., et al. Intellectual functioning in Silver-Russell syndrome: First study in adults. **Applied Neuropsychology: Adult**, p. 1-12, 2019.
- CAMMARATA-SCALISI, F., et al. Silver-Russell syndrome. Clinical and etiopathological aspects of a model genomic imprinting entity. **Arch Argent Pediatr**, v. 118, n. 3, p. e258-e264, 2020.
- CARDOSO-DEMARTINI, A. A.; BOGUSZEWSKI, M.C. S.; ALVES, C. A. D. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. **Jornal de Pediatria**, v. 95, p. 23-29, 2019.
- CENTRO DE GENOMAS. **Síndrome de Silver-Russel: Informações**. [S.l.], [20--?]. Disponível em: <https://www.centrodegenomas.com/sindrome-de-silver-russell#>. Acesso em: 24 de jul. de 2020.
- EGGERMANN, T., et al. Need for a precise molecular diagnosis in Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndrome: what has to be considered and why it is important. **Journal of Molecular Medicine**, v. 98, n. 10, p. 1447-1455, 2020.
- FENTON, T.; KIM, J. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. **BMC Pediatrics**, v. 13, n. 59, 2013.
- FREIRE, B. L. **Sequenciamento paralelo em larga escala de genes alvo é uma ferramenta útil no diagnóstico etiológico de crianças nascidas pequenas para idade gestacional**. 117 f. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 2018.
- GONÇALVES, A. C. G. **Estudo genético de pacientes com hipótese diagnóstica de síndrome de Silver-Russell**. Dissertação de Pós-Graduação. Universidade de Brasília, 2020.
- GRIESI-OLIVEIRA, K.; SERTIÉ, A. L. Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 2, p. 233-238, 2017.

HABIB, W. A., et al. 11p15 ICR1 Partial Deletions Associated With IGF2/H19 DMR Hypomethylation and Silver–Russell Syndrome. **Human Mutation**. v. 38. n. 1. p. 105-111, 2016.

HERNANDEZ, E. E. S. Síndrome Rusell Silver. Presentación de caso. **Revista Médica Electrónica**. [online]. v. 44, n. 3, p. 784-789, 2018.

KVERNEBO-SUNNERGREN, K. et al. Hyperestrogenism affects adult height outcome in growth hormone-treated boys with Silver-Russell syndrome. **Frontiers in Endocrinology**. v. 9, p. 780, 2018.

NEUHEUSER, L., et al. Next generation sequencing and imprinting disorders: Current applications and future perspectives: Lessons from Silver-Russell syndrome. **Molecular and Cellular Probes**, v. 44, p. 1-7, 2019.

PIANKA, M. A., et al. Close yet so far away: a look into the management strategies of genetic imprinting disorders. **American Journal of Stem Cells**, v. 7, n. 4, p. 72, 2018.

POULTON, C., et al. Silver Russel syndrome in an aboriginal patient from Australia. **American Journal of Medical Genetics. Parte A**. v. 176, ed. 12, 2018.

SAAL, H. M.; HARBISON, M. D.; NETCHINE, I. Silver-Russell Syndrome. **GeneReviews**® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2019.

SALEM, J. B., et al. Diagnosis and Management of Silver Russell Syndrome: First International Consensus Statement. **Nature Reviews Endocrinology**. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, 2017.

SALIBA, A., et al. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 96, n. 3, p. 279-288, 2020.

SMEETS, C. C. J., et al. Metabolic Health and Long-Term Safety of Growth Hormone Treatment in Silver-Russell Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 102. n. 3. p. 983-991, 2017.

SPARAGO, A; CERRATO, F; RICCIO, A. Is ZFP57 binding to H19/IGF2:IG-DMR affected in Silver-Russell syndrome? **Clinical Epigenetics**, v.10, n. 23, 2018.

TÜMER, Z., et al. Structural and sequence variants in patients with Silver-Russell syndrome or similar features-Curation of a disease database. **Human Mutation**. v. 39, p. 345-364, 2017.

VADO, Y., et al. Cri-du-chat syndrome mimics Silver-Russell syndrome depending on the size of the deletion: a case report. **BMC Medical Genomics**, v. 11, n. 1, p. 124, 2018.

WAKELING, E. L., et al. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 2,

p.105-124, 2017.

YAMOTO, K., et al. De novo IGF2 mutation on the paternal allele in a patient with Silver–Russell syndrome and ectrodactyly. **Human Mutation**, v. 38, n. 8, p. 953-958, 2017.

APÊNDICE A

TCLE



INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR

Rua João Patrício Araújo 179, Veneza 1 - Ipatinga-MG
Cep: 35164-251, Telefone: 31 21090900



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

RELATO DE CASO

Título da pesquisa: Júrdomez de Silver-Russell
 Pesquisador(a) Responsável: Marcela Cristina Bueno Neiva Almeida
 Telefone(s) de contato: (31) 988325499
 E-mail: marcelacristinabueno@gmail.com

1. A Sra. Naia Quênia Moreira Gomes está sendo convidada a permitir que o seu caso clínico seja publicado pelos pesquisadores Catarina Amorim Baccharini Pires, Marcela Cristina Bueno Neiva Almeida, Arthur Fernandes de Oliveira, Edna Carla Epifânio de Oliveira e Cibelly Oliveira Souto Santos, na forma de relato de caso, em encontros científicos e acadêmicos, além de possível publicação em revista científica;
2. Sua participação incluirá responder às perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações acerca da história clínica da sua doença, autorizar a coleta dos dados dos resultados de exames realizados e das informações contidas na cópia do prontuário médico bem como permitir o uso de imagens, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem identificação pessoal (no caso de uso de imagens serão colocadas tarjas);
3. Ao participar desta pesquisa a Sra. Naia Quênia Moreira Gomes pode não ter nenhum benefício direto. Entretanto, as informações adquiridas poderão proporcionar um maior conhecimento dos aspectos relacionados à sua condição clínica e com isso contribuir com a literatura médica para que o estudo de seu caso possa beneficiar, além de você, outros pacientes;
4. Sua participação nesta pesquisa não trará complicações legais. Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar deste estudo, estão relacionados à exposição do seu caso e uma expectativa pessoal de que os pesquisadores possam melhorar sua situação clínica. Salienta-se que sua identidade será totalmente preservada e que possíveis benefícios da realização do estudo, quando existirem, serão compartilhados e discutidos com você;
5. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à sua dignidade.
6. A Sra. Naia Quênia Moreira Gomes tem liberdade de se recusar a permitir que seu caso seja publicado e ainda se recusar a continuar participando até que o trabalho seja publicado,



INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR

Rua João Patrício Araújo 179, Veneza 1 - Ipatinga-MG
Cep: 35164-251, Telefone: 31 21090900



sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores.

7. A Sra. Naia Quênia Moreira Gomes não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa e também não haverá compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, esta será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Esclareço que li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.

Nome do Participante: Naia Quênia Moreira Gomes
Assinatura do participante: Naia Quênia Moreira Gomes
CPF: 035.633.356-50 Data 21/03/19

Nome do pesquisador responsável: Marcela Cristina Bueno Neves Almeida
Assinatura do pesquisador responsável (quando aplicável): [assinatura]
CPF: 089.561.886.96 Data 21/03/19



APÊNDICE B

Classificação Qualis

TÍTULO	CLASSIFICAÇÃO
American journal of medical genetics. Parte A	B1
American Journal of Stem Cells	A1
Applied Neuropsychology	B1
Archivos Argentinos de Pediatría	B2
BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ações Programadas Estratégicas. Manual AIDPI Neonatal: quadro de procedimentos. 5. ed. Brasília: 2014.	SEM QUALIS
BMC Medical Genomics	B2
BMC Pediatrics	A2
CENTRO DE GENOMAS. Síndrome de Silver-Russel: Informações. [S.l.], [20--?]. Disponível em: https://www.centrodegenomas.com/sindrome-de-silver-russell# . Acesso em: 24 de julho de 2020.	SEM QUALIS
Clinical Epigenetics	A1
Einstein	B3
FREIRE, B. Sequenciamento paralelo em larga escala de genes alvo é uma ferramenta útil no diagnóstico etiológico de crianças nascidas pequenas para idade gestacional. 117 f. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 2018.	SEM QUALIS
Frontiers in endocrinology	A2
GONÇALVES, A. C. G. Estudo genético de pacientes com hipótese diagnóstica de síndrome de Silver-Russell. Dissertação de Pós-Graduação. Universidade de Brasília, 2020.	SEM QUALIS
Human Mutation	A1
Jornal de Pediatria	B1
Journal of Medical Genetics	A1
Journal of Molecular Medicine	A1
Molecular and cellular probes	B2
Nature Reviews Endocrinology	A1
Revista Médica Electrónica	B2
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	A1