

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL EM PACIENTES PEDIÁTRICO: RELATO DE CASO

CLINICAL DIAGNOSIS OF SILVER-RUSSELL SYNDROME IN A PEDIATRIC PATIENT: A CASE REPORT

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL EN UNA PACIENTE PEDIÁTRICA: REPORTE DE CASO

Caroline Ferreira de Souza Carvalho¹
Gabrielle Salustiano Salgado²
Laila Fajardo Barbo Gasparello³
Ramon Fraga de Souza Lima⁴

RESUMO: A Síndrome de Silver-Russell (SSR), é uma condição genética rara que afeta 1 em cada 30000 a 100000 nascidos vivos, afetando ambos sexos igualmente. Trata-se de um distúrbio genético congênito raro, caracterizado pela limitação do crescimento da criança ainda no útero e/ou no período pós-natal. Apresenta características específicas, como alterações craniofaciais, assimetria corporal dos membros inferiores (MMII) ou/e superiores (MMSS), baixo índice de massa corporal, dificuldade no ganho de peso, deficiência no desenvolvimento motor e na coordenação global da fala, entre outros sintomas. Este artigo apresenta o caso de uma menina com restrição de crescimento pós-natal, dificuldade de alimentação nos primeiros dois meses de vida e alterações físicas características da síndrome, além de dificuldades de aprendizado. Aos nove anos de idade, a paciente foi encaminhada para investigação da baixa estatura em comparação às suas duas irmãs mais velhas, além do fato de utilizar as mesmas roupas e calçados desde os três anos de idade, sem mostrar sinais de desenvolvimento. Em 2015 a paciente passou por duas pediatras, uma geneticista e, finalmente, uma endocrinologista pediátrica que concluiu o diagnóstico dessa síndrome com dados baseados na estatura registrada na caderneta de saúde da criança, nas características craniofaciais, motoras e de concentração, exames laboratoriais e clínica apresentada pela paciente desde o nascimento, que logo após foi tratada com o padrão ouro de terapia, o hormônio GH, que resultou no crescimento e desenvolvimento da paciente.

Palavras-chave: Síndrome Silver-Russell. Terapia com GH. SSR.

¹Discente, Universidade de Vassouras.

²Discente, Universidade de Vassouras.

³Discente, Universidade de Vassouras.

⁴Docente na Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: Silver-Russell Syndrome (SRS) is a rare genetic disorder affecting approximately 1 in every 30,000 to 100,000 live births, with equal prevalence among both sexes. It is a rare congenital genetic condition characterized by intrauterine and/or postnatal growth restriction. The syndrome presents specific clinical features, including craniofacial abnormalities, body asymmetry involving the lower and/or upper limbs, low body mass index, poor weight gain, motor developmental delay, and impaired speech coordination, among other manifestations. article reports the case of a female patient presenting postnatal growth restriction, feeding difficulties during the first two months of life, characteristic physical features of the syndrome, and learning difficulties. At nine years of age, she was referred for evaluation of short stature compared to her two older sisters, as well as the fact that she had been wearing the same clothes and shoe size since the age of three, without evidence of appropriate growth and development. In 2015, the patient was evaluated by two pediatricians, a clinical geneticist, and finally a pediatric endocrinologist, who established the diagnosis of Silver-Russell Syndrome based on height measurements recorded in the Child Health Record Booklet, craniofacial, motor, and attention-related characteristics, laboratory findings, and the clinical manifestations observed since birth. Following diagnosis, treatment with recombinant human growth hormone (GH), the gold-standard therapy for this condition, was initiated, resulting in significant improvement in the patient's growth and overall development.

Keywords: Silver-Russell Syndrome. Growth Hormone Therapy. SRS.

RESUMEN: El Síndrome de Silver-Russell (SSR) es un trastorno genético raro que afecta aproximadamente a 1 de cada 30.000 a 100.000 nacidos vivos, con una distribución similar entre ambos sexos. Se trata de una enfermedad genética congénita poco frecuente, caracterizada por restricción del crecimiento intrauterino y/o posnatal. Presenta características clínicas específicas, entre ellas alteraciones craneofaciales, asimetría corporal de los miembros inferiores y/o superiores, bajo índice de masa corporal, dificultad para ganar peso, retraso en el desarrollo motor y alteraciones en la coordinación global del habla, entre otras manifestaciones. Este artículo presenta el caso de una paciente pediátrica con restricción del crecimiento posnatal, dificultades de alimentación durante los dos primeros meses de vida, alteraciones físicas características del síndrome y dificultades de aprendizaje. A los nueve años de edad, fue remitida para el estudio de talla baja en comparación con sus dos hermanas mayores, además de que utilizaba la misma ropa y el mismo calzado desde los tres años de edad, sin mostrar signos adecuados de crecimiento y desarrollo. En 2015, la paciente fue evaluada por dos pediatras, una genetista y, finalmente, una endocrinóloga pediátrica, quien confirmó el diagnóstico del síndrome basándose en los registros de talla contenidos en la Cartilla de Salud Infantil, las características craneofaciales, motoras y de concentración, los resultados de laboratorio y la evolución clínica observada desde el nacimiento. Tras la confirmación diagnóstica, se inició tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (GH), considerada la terapia de referencia para esta enfermedad, lo que resultó en una mejora significativa del crecimiento y del desarrollo general de la paciente.

Palabras clave: Síndrome de Silver-Russell. Terapia con hormona de crecimiento. SSR.

INTRODUÇÃO

O nome da Síndrome de Silver-Russell (SSR) é uma homenagem aos pesquisadores Silver e Russell, que foram os primeiros a descrever as características dessa condição. Trata-se de um distúrbio raro, caracterizado pela

produção insuficiente do hormônio de crescimento (GH) e definido pela restrição do crescimento intrauterino e/ou pós-natal. A síndrome também é chamada de disgenesia anã assimétrica, sendo uma condição genética incomum que se manifesta com baixo peso ao nascer, deficiência de crescimento, atraso no desenvolvimento, dismorfismo facial e hemi-hipertrofia. A incidência estimada é de 1 caso a cada 3.000 a 100.000 (RAJANI, et al,2023). As características primárias incluem retardo de crescimento pré-natal, baixa estatura, dimorfismo facial com face triangular, macrocefalia relativa e assimetria corporal. O diagnóstico clínico da SSR é desafiador, apesar do avanço contínuo no entendimento de suas características, como criptorquidia, manchas café com leite na pele e braços curtos (WIKIERA, et al., 2022).

O diagnóstico clínico é baseado na presença de pelo menos quatro das seguintes características: baixo peso ao nascer (<-2 desvio padrão), restrição do crescimento pós-natal, macrocefalia relativa ao nascimento (perímetro cefálico $>1,5$ desvio padrão acima do peso e/ou comprimento ao nascer), características faciais e assimetria corporal (discrepância no comprimento das pernas ou assimetria em duas ou mais partes do corpo), dificuldades alimentares e baixo índice de massa corporal ($IMC <-2$ desvio padrão aos 24 meses). O diagnóstico pode ser confirmado por testes genéticos moleculares, embora em cerca de 30% dos casos a etiologia molecular permaneça desconhecida, tornando o diagnóstico clínico de suma importância. (RIBEIRO, et al., 2021).

A maioria dos pacientes com SSR apresenta dificuldades alimentares na infância, começando pela dificuldade de sucção, seguida por falta de apetite, confusão alimentar e aversão à comida (RIBEIRO, et al.,2021).

O hormônio do crescimento (GH) é uma terapia aprovada para promover o crescimento de crianças baixas nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), incluindo crianças com SSR. Smeets et al relataram os resultados da terapia de GH de longo prazo em SRS em um estudo comparando a resposta de crescimento ao tratamento com GH em 62 pacientes com SSR e 227 indivíduos baixos e não sindrômicos nascidos PIG. Eles descobriram que o ganho

médio total de altura foi comparável nos dois grupos. Embora os indivíduos com SRS não tenham atingido a mesma altura adulta devido à sua desvantagem significativa de altura no início do GH, a eficácia do tratamento com GH foi comparável em indivíduos SSR e PIG não SSR (VENTRESCA, et al., 2024).

Neste relato, abordamos uma criança de nove anos do sexo feminino, que apresenta dismorfismo facial, baixa estatura com membros inferiores assimétricos, dificuldade de ganho de peso pós-natal, mancha cutâneo café com leite na coxa esquerda, anomalias cardíacas, entre outras características clínicas compatíveis com a síndrome, que tem o diagnóstico de síndrome Silver-Russel.

RELATO DE CASO

Este relato foi descrito através de informações colhidas diretamente com a paciente. Criança, estudante, do sexo feminino com 9 anos de idade em 2015, foi levada pela mãe à consulta com uma endocrinologista pediátrica. A queixa principal

da paciente era a dificuldade em ganhar peso e altura desde o nascimento, este que foi marcado por significativa perda de peso, paciente chegou a pesar 2200g e ter 44cm com um mês de vida por apresentar dificuldades em se alimentar e manter a pega para a lactação. A mãe relatou que nos primeiros meses de vida foi necessário alimentação complementar pela sonda nasogástrica para evitar maior perda de peso e nutrientes, além do fato de usar as mesmas roupas e calçados por mais de sete anos. Foi relatado que na infância a paciente não atingia os marcos de desenvolvimento motor esperados para a sua idade, permanecendo abaixo da linha de normalidade (t-score) registrada na caderneta de saúde da criança. Além da dificuldade de concentração e aprendizado observado pelos parentes e professoras ao longo de sua infância.

No acompanhamento com a endocrinologista, foram registrados sinais clínicos compatíveis com a síndrome de Silver-Russell, como testa proeminente, o crânio com o desenvolvimento normal comparado a outras estruturas ósseas que não conseguiram se desenvolver gerando um aspecto de “pseudohidrocefalia”, “cabeça grande”, sobrancelhas grossas e altas, nariz afilado, hipertelorismo, assimetria no crescimento das pernas, presença de um nevo característico, e a fronte olímpica.

(Figura 1A-D)



FIGURA 1:

Legenda: A,B,C,D: Demonstrando características da paciente condizente com a SSR, macrocefalia na infância, nevo característico de borda de café com leite, testa proeminente, rosto triangular, fronte olímpica.

Como a paciente não desenvolvia, tinha alguns fenótipos típicos, em 2015 foram investigadas várias hipóteses de diagnóstico, mas a SSR sempre prevalecia. Com isso, baterias de exames complementares foram solicitadas a paciente para complementar o diagnóstico da síndrome e alguns deles vieram alterados, como o ecocardiograma evidenciado na figura 2, mostra um leve prolapso da válvula mitral, uma característica rara e pouco vista em portadores de SSR.

(FIGURA 2)

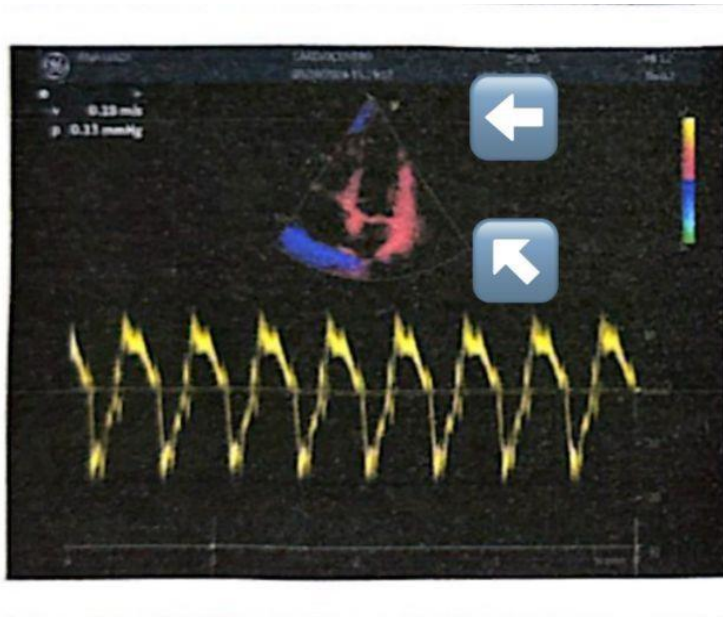


Figura 2: Mostrando um leve prolapso mitral gerado pela persistência do canal arterial.

Legenda: Seta apontando para cima indica a válvula mitral se abrindo e a de baixo prova o sangue voltando ao átrio esquerdo

Após dois meses em investigação, baseado nas características faciais, motoras e de desenvolvimento da paciente, mais os exames adicionais, a paciente foi diagnosticada com essa síndrome rara com incidência global de 1 a 30 casos por 100.000 pessoas por ano.

Logo após o diagnóstico foi instituído um tratamento com hormônio de crescimento GH-Saizen-, dos 10 anos e nove meses aos 14 anos, conforme doses e dados indicados na Tabela 1, a medicação foi feita no período de quatro anos durante todos os dias da semana. O tratamento resultou no crescimento de 23 cm, e no aumento da massa magra muscular da paciente. Atualmente, após dois anos do término do tratamento, a paciente com 16 anos já tratada e desenvolvida, relata novos sintomas, relacionados aos efeitos colaterais do tratamento hormonal, como aumento da duração e intensidade da menstruação (dismenorreia), infecções bacterianas e fúngicas, como a candidíase recorrentes e infecções urinárias de repetição, entre outros sintomas que são efeitos colaterais atribuídos ao uso prolongado do hormônio (tratamento feito dos nove aos treze anos, ou seja, quatro anos em uso contínuo de GH).

(TABELA 1)

IDADE	ESTATURA	ZSCORE	ZSCORE IDEAL	DOSE	PESO
9 ANOS	114,5CM	-1,91	-0,7	0 - ANTES DO TRATAMENTO	17,2KG
10A5M	124,8CM	-1,85	-0,7	0,05MG/KG/DIA	21KG
10A9M	126,6	-1,80	-0,7	0,05MG/KG/DIA	22,3KG
11A7M	132,3CM	-1,78	-0,7	0,05MG/KG/DIA	24KG
13A5M	149,5CM	-1,15	-0,7	0,05MG/KG/DIA	34,7KG
16A7M	153,5CM	0,10	-0,7	SEM MEDICAÇÃO EM USO	42,3KG

TABELA 1: Tempo de tratamento, idade, estatura e peso da paciente, conforme o esquema de doses utilizado durante o tratamento com Saizen® (somatropina).

DISCUSSÃO

A Síndrome de Silver Russell constitui uma entidade rara. Mais de 400 casos foram relatados internacionalmente, com fenótipos variando de leve a clássico. A incidência varia de 1 em 3.000 a 1 em 100.000 recém-nascidos. Todas as raças e sexos são igualmente afetados (GALLI-TSINOPOULOU, et al., 2008).

O retardo do crescimento intrauterino é grave, enquanto as crianças geralmente nascem a termo e o crescimento pós-natal permanece insuficiente. A perda de peso costuma ser mais pronunciada do que o déficit de altura. Há também um atraso na idade óssea e, às vezes, um atraso no fechamento da fontanela anterior. O volume do crânio é normal, contrastando com o tamanho, dando assim uma aparência de pseudohidrocefalia. A testa é larga e protuberante, contrastando com uma pequena face triangular e micrognatia. Os olhos parecem grandes, com cílios longos e esclera azulada, e as orelhas são grandes e invertidas. A boca é larga, com cantos caídos, lábios finos e anormalidades dentárias. Uma assimetria não progressiva (lateral e na maioria das vezes parcial) dos membros está presente em 60% a 80% dos casos (Lamzouri, et al., 2013). O peso ao nascer é geralmente <2.200g a termo e o comprimento ao nascer é de cerca de 44 cm, a placenta é pequena, a baixa estatura é mantida durante toda a infância, estando a altura geralmente abaixo do terceiro percentil; a altura média dos adultos é de 149 cm nos homens e 138 cm nas mulheres (KAISSI, et al., 2015), o que foi visto e comentado no relato de

caso, paciente com grave perda de peso pós-natal e com características físicas similares as citadas acima.

Tendência à hipoglicemia no período neonatal, problemas digestivos, transpiração excessiva e taquicardia, manchas cutâneas e café com leite são sinais que podem ser observados parcialmente. Além disso, raramente, pode encontrar uma sindactilia de orfeils, malformações genitais e anomalias cardíacas e renais (Lamzouri, et al., 2013), manchas cutâneas e anomalias cardíacas foram encontradas na paciente do relato, o que torna-o ainda mais raro em comparação a outros pacientes que possuem essa mesma síndrome.

Normalmente o fonoaudiólogo atua precocemente com esses pacientes devido às dificuldades de alimentação iniciadas após o nascimento (dificuldade de sucção, amamentação e/ou refluxo gastroesofágico), ressalta-se, conforme verificado no histórico dos participantes, que as queixas sobre alimentação ainda estão presentes, o que reforça a necessidade de atendimento fonoaudiológico, a fim de intervir na coordenação motora oral e nas funções orais, além das questões nutricionais (RIBEIRO, et al., 2021), foi relatado que a paciente necessitou de alimentação complementar pela falta de pega e após o nascimento. Crianças com SRS têm pouca gordura subcutânea e frequentemente apresentam pouco apetite, problemas motores orais e distúrbios alimentares. Elas correm risco de hipoglicemia, especialmente associada ao jejum prolongado. Em um estudo de crianças com SRS, os fatores contribuintes para a hipoglicemia incluíram ingestão calórica reduzida, frequentemente secundária à falta de apetite e dificuldades de alimentação; massa corporal reduzida; e, em várias crianças, deficiência de GH. Enquanto a maioria das crianças apresentava sintomas clínicos de hipoglicemia, incluindo diaforese, várias eram assintomáticas (SAAL, et al., 2002). Os pacientes apresentam alterações no neurodesenvolvimento, principalmente nas áreas motora grossa e motora fina-adaptativa, e atraso na habilidade de comunicação, com linguagem melhor receptiva do que expressiva (RIBEIRO, et al., 2021). Alterações atencionais podem levar à desorganização das atividades diárias e estão relacionadas ao baixo desempenho nos processos de aprendizagem, o que pode interferir no desenvolvimento da linguagem. A atenção exerce sua influência no cérebro, modulando a atividade dos sistemas neurais envolvidos no processamento da informação, de forma a facilitar o processamento da informação no canal assistido, enquanto o processamento em canais irrelevantes é inibido, o que favorece a aprendizagem. Estudo apontou dificuldades

leves de aprendizagem e, portanto, o acompanhamento longitudinal do desenvolvimento comunicativo é essencial (RIBEIRO, et al., 2021), durante o processo de desenvolvimento da paciente citada no relato, foram transcritas preocupações em relação a falta de atenção, e dificuldade de aprendizado que a paciente apresentava.

Frequentemente, não ocorre um crescimento de recuperação adequado, e a insuficiência de GH pode estar presente e respostas subnormais à estimulação provocativa de GH foram relatadas em um número significativo de crianças com SSR, a terapia com GH é frequentemente considerada para uma criança com SSR que não manifestou recuperação de crescimento adequada aos 2 anos de idade, o uso de GH foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA em 2001 em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional que ainda não manifestaram recuperação adequada do crescimento aos 2 anos de idade (Prasad, et al., 2012), paciente apresentou persistência do déficit de crescimento após os dois anos, o que reforça a importância do GH para que ela se desenvolvesse e não fosse prejudicada.

O diagnóstico diferencial pode ser feito em face de todas as causas ambientais e genéticas do retardo pré e pós-natal do crescimento. Mas um questionamento detalhado, um exame dismorfológico e clínico completo, geralmente permitem fazer o diagnóstico (Lamzouri, et al., 2013).

Defeitos cardíacos são incomuns, mas foram relatados e incluem persistência do canal arterial, defeitos do septo ventricular, tetralogia de Fallot e retorno venoso pulmonar anômalo total (SAAL, et al., 2002), no relato e apresentado o ecocardiograma referindo ao prolapso mitral que a paciente descobriu através da síndrome.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a Síndrome de Silver-Russell (SSR) é uma doença genética rara caracterizada por restrição de crescimento intrauterino (RCIU), falha de crescimento pós-natal e características dismórficas distintivas. Este caso relatado traz essas características marcantes citadas acima, além da anomalia cardíaca mostrada no ecocardiograma, uma raridade em portadores de SSR.

Em suma, o reconhecimento e diagnóstico precoces da SRS são fundamentais para iniciar intervenções oportunas, incluindo a terapia com hormônio do crescimento, a fim de aperfeiçoar os resultados de crescimento e desenvolvimento, e evitar desfechos trágicos. Por

ser uma doença rara e confundindo facilmente, sempre que ocorrer um caso com baixa estatura, e características similares a SSR é necessário encaminhar a um especialista para avaliar o caso, quanto antes o diagnóstico, mais dignidade e uma melhor condição de vida para nosso paciente.

REFERÊNCIAS

1. BORO, et al., Russell-Silver Syndrome With Growth Hormone Deficiency, *Cureus*, v. 16, n.5, doi: 10.7759, 2024 May 10.
2. GALLI-TSINOPOULOU, et al., A female infant with Silver Russell Syndrome, mesocardia and enlargement of the clitoris, *Hormones*, v. 7, n.1, p 77-81, 2008.
3. KAISSI, et al., Correction of the axial and appendicular deformities in a patient with Silver-Russel syndrome; *Afr J Paediatr Surg*, v. 12, n.1, p. 36-40, 2015.
4. Lamzouri, et al., Syndrome de Silver Russell: à propos de 3 cas et revue de la littérature, *Pan Afr Med J*, 14:91, 2013 Mars 8, 14.91.1645.
5. Prasad, et al., A rare case of Silver–Russell syndrome associated with growth hormone deficiency and urogenital abnormalities, *India J Endocrinol Metab*, v.16, n.2, p 307-309, 2012 Dec.
6. RAJANI, et al. It is just not short stature, *Sudan J Paediatric* v. 23 n. 2, p. 239- 242, 2023.
7. RIBEIRO, et al., Silver-Russell syndrome: clinical, neurodevelopmental and communication characteristics: clinical case studies, *Codas*, v. 34, n. 1, DOI: 10.1590/2317-1782/202120202732021, 2021 Oct 25.
8. SAAL HM, et al., Silver-Russell Syndrome, *GeneReviews*®, 2002 Nov 2.
9. VENTRESCA, et al., Case report: Long term response to growth hormone in a child with Silver-Russell syndrome-like phenotype due to a novel paternally inherited IGF2 variant; *Front Endocrinol (Lausanne)*, V.15, OI: 10.3389/fendo.2024.1364234, 2024 Mar 26.
10. WIKIERA, et al., Silver-Russell syndrome and Turner syndrome in a girl with short stature treated with growth hormone – case report, *Pediatric Endocrinol Diabetes Met.* v. 28, n. 4, p 301-304, 2022 Dec.