

Síndrome de Silver-Russell

Marcela Thomazini Amate¹
Adriana De Assis Delgado Nascimento²

Resumo: Este trabalho foi feito com o objetivo de apresentar e conhecer mais sobre a Síndrome de Silver-Russell, conhecida como SSR ou SRS, gerando um maior reconhecimento na população e dando ênfase à importância necessária de conhecê-la. Também apresentará as características da SSR, ajudando em sua identificação pela sociedade. Para isso, serão explicadas suas causas, ainda que não muito certas, suas manifestações físicas e psicológicas (fenótipo da doença), como e em que o acompanhamento médico pode ajudar, assim como relatos clínicos e outros temas relacionados à vida do portador.

Palavras-Chave: fenótipo; Síndrome de Silver-Russell; genética.

Abstract: This paper intends to present the Silver-Russell syndrome, known as SSR or SRS, in order to emphasize the importance of knowing it. It will also present the characteristics of SSR, helping in its identification by society. Their causes, although not very certain, will be explained, their physical and psychological manifestations (disease phenotype), how and which medical follow-up can help, as well as clinical reports and other topics related to the life of the patient.

Keywords: phenotype; Silver-Russell Syndrome; genetics.

SRS e suas características, causas, estudos e relatos

O tema deste projeto é uma síndrome genética rara e pouco conhecida, denominada Síndrome de Silver-Russell (SRS ou SSR). Baseia-se em pesquisa indireta, por meio de investigação bibliográfica. Também serão citados e estudados alguns casos clínicos.

Nesta pesquisa descreveremos a Síndrome de Silver-Russell em si, como ela surge e se desenvolve em portadores, quais são suas principais características (como pode ser identificada) e suas implicações para a vida.

Por se ter pouco conhecimento sobre a SRS, o diagnóstico médico pode ser difícil e muitas vezes errôneo, pois este dependerá da experiência de um profissional específico, podendo o paciente ser diagnosticado com outra síndrome ou ser dado como saudável. Além disso, sua aceitação e compreensão na sociedade são importantes. Por esses motivos, seu estudo é essencial.

Conceito de SRS (Síndrome de Silver-Russell)

A Síndrome de Silver-Russell (SSR ou SRS), até então não nomeada ou conhecida, teve seus primeiros relatos feitos por Henry Silver em 1953. Este descreveu dois pacientes, um menino e uma menina, com retardo no crescimento intrauterino (CIUR) e após o nascimento, níveis altos de gonadotrofinas urinárias, assimetria corporal, baixa estatura e desenvolvimento psicomotor normal. Depois revisou outros 29 casos semelhantes nos quais percebeu a grande variedade de sintomas dessa síndrome.

¹. Aluna do 3º ano do Ensino Médio do Colégio Luterano São Paulo

². Professora de Biologia e Ciências do Colégio Luterano São Paulo, orientadora da autora.

Segundo Beserra e Guimarães (2007) outra síndrome foi descrita por Russell em 1954, quando publicou o relato de cinco casos clínicos de crianças com retardo do crescimento pré e pós-natal, com membros desproporcionalmente curtos, clinodactilia do quinto dedo e características faciais iguais, como: face triangular, lábios finos com cantos da boca voltados para baixo, mandíbula pequena e fronte proeminente. O problema foi que apenas dois dos cinco pacientes tinham assimetria corporal, característica relatada por Silver.

A mínima diferença em ambos os relatos fez com que autores que posteriormente os estudaram, achassem que se tratava de duas síndromes diferentes. Até que em 1961, esquecendo as pequenas diferenças nas descrições e juntando todas as características que tinham em comum, a síndrome misteriosa ganhou o nome de Síndrome de Silver-Russell. Até 2013, 400 casos tinham sido descritos.

Ela então foi caracterizada por retardo do crescimento intrauterino e pós-natal, causando baixa estatura; face triangular e pequena; fronte proeminente; assimetria corporal; baixo peso ao nascer e mandíbula pequena. Algumas crianças podem apresentar características menos marcantes ou comuns como: cantos da boca voltados para baixo, macrocrania, “manchas de café” 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 comum é a dificuldade na alimentação e os atrasos nos primeiros movimentos motores e cognitivos como andar, engatinhar, sentar, etc. e na fala nos primeiros anos de vida. Os critérios para um paciente ser diagnosticado com SRS são discutidos até hoje, com diferentes tabelas de critérios para o paciente ser um possuidor da Síndrome de Silver-Russell. (BESERRA e GUIMARÃES, 2007; PICCIONE, 2008)

Segundo Fernandes et al (2013), “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.”



Menina com 10 meses (esquerda) e 2 anos (direita). Com assimetria corporal e baixa estatura, não possuindo o fenótipo facial clínico da SRS. (<http://pediatrics.aappublications.org/content/123/5/e929/F1>)



Menino diagnosticado com SRS: possui assimetria corporal, baixa estatura, face triangular, macrocrania e clinodactilia do quinto dedo. (<http://atlasgeneticsoncology.org/Kprones/SilverRussellID10149.html>)

Etiologia e incidência da SRS

Devido à falta de recursos na época e de ser uma mutação (epi)genética rara, as possíveis causas da SRS só começaram a ser estudadas na década de 90. Até 2005, a SRS era associada com alterações no cromossomo 7, como a matUPD7 (dissomia do cromossomo 7 materno), mas Gicquel C. e outros descobriram que uma epimutação, uma perda de metilação (hipometilação) do DNA na região telomérica central (ICR1) do cromossomo 11p15 também poderia ser a responsável pela SRS. Essa região regula vários genes como H19 e IGF2 que com defeito genético (hipometilação) poderiam causar a assimetria e o retardo do crescimento vistos na SRS. Com essa descoberta, a SRS se tornou a primeira síndrome causada por alterações em mais de um cromossomo.

Segundo Adriano Bonaldi (2011), a hipometilação do ICR1 do 11p15 é a causa mais frequente da SRS, sendo responsável por aprox. 40% dos casos, a matUPD(7) é a segunda com 5-10% dos casos causados por ela, as duplicações maternas do 11p15 causam 1-2% dos casos, enquanto 1% são causados por outras mutações cromossômicas. A complexidade da síndrome e o começo tardio de pesquisas sobre as possíveis causas fizeram com que 45% das causas da SRS ainda sejam desconhecidos.

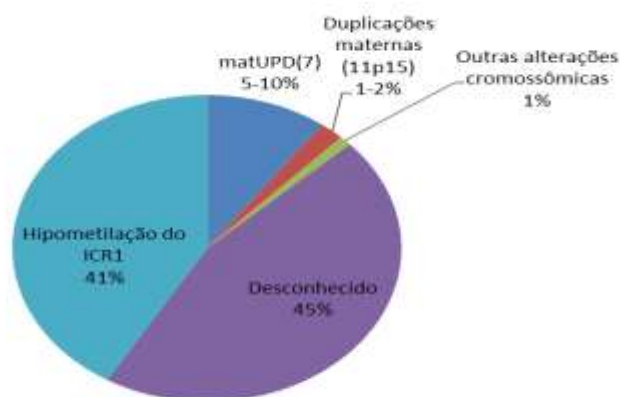


Tabela de porcentagem das causas da SRS (Bonaldi, 2011)

A síndrome de Bechwith-Wiedemann (SBW) é considerada oposta à SRS, pois é causada por uma hipermetilação no H19/IGF2. Sendo um defeito oposto, mas no mesmo gene, que a síndrome estudada nesta pesquisa. Também tendo um distúrbio de crescimento oposto à SRS, já que a SBW é caracterizada pelo crescimento excessivo do paciente.

A heterogeneidade clínica da SSR faz com que muitos diagnósticos não sejam corretos. Uma pessoa saudável pode ser diagnosticada com SRS, enquanto uma com a síndrome não sabe que a tem, seja por acharem que se tratava de outra síndrome ou por apresentar apenas os sintomas menos marcantes. Por causa disso, não se sabe exatamente a sua incidência, mas está entre 1:50 000 ou 1:100 000, podendo chegar até a 1:3 000, visto que, às vezes, por possuir características mais leves, pode ser diagnosticada apenas como baixa-estatura não sindrômica.

Desenvolvimento de crianças portadoras

Em estudos feitos com 175 pacientes, poucos mostraram deficiência mental, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, na fala e na linguagem, precisando de ensino especial. Isso evidenciou que a SRS é uma síndrome predominantemente física, pois apenas alguns pacientes possuem atrasos ou problemas de desenvolvimento mental, fonoaudiólogo e psicomotor.

Foi feito um quadro para demonstrar isso:

Características clínicas	Estudo	Estudo	Caso único
Alterações:	N (31)	N (143)	N (1)
Atraso no Desenvolvimento neuropsicomotor	NO	40/143	+
Atraso na fala/ linguagem	NO	NO	+
Deficiência mental	NO	NO	+

(N) - números de casos (NO) - não observado (+) possui

Porém ainda não existe um consenso se a Silver-Russell afeta o desempenho cognitivo, pois em estudos de Barbosa, Ribeiro e Giacheti (2006) vemos a repercussão da Síndrome na fala e na deglutição. Foi realizada avaliação das habilidades de leitura, aritmética e cognição de vinte portadores do sexo masculino e cinco do sexo feminino, com idade de seis a onze anos. Os resultados indicaram que:

Aproximadamente, metade da amostra apresentou retardo mental de grau variável, 36% dos indivíduos avaliados foram encaminhados para uma escola de ensino especial e 40%, para acompanhamento em terapia de fala (BARBOSA; GIACHETI e RIBEIRO, 2007)

Em outro relato clínico, menino de 9 anos de idade, apresentava dificuldade na fala, na audição e na leitura, sem respeitar pontuação ou capacidade de entendimento, estas dificuldades foram descobertas na escola em período de alfabetização e por meio de testes, onde em muitos, não obteve o *escore* desejado para sua idade.

Tratamentos para a SRS

Para que as crianças portadoras cresçam sem dificuldades é preciso que o diagnóstico da síndrome seja descoberto e tratado o mais cedo possível, que os pacientes sejam acompanhados e orientados por especialistas, em sua maioria médicos endócrinos e geneticistas.

“Além disso, os sinais clínicos são mais marcantes durante a infância, o que dificulta o diagnóstico de pacientes mais velhos”, afirma Bonaldi (2011).

Muito pode ser feito para tratar a Silver-Russell (se houver um diagnóstico antecipado) como a ida à fisioterapia e ajuda de fonoterapia, assim como o incentivo dos pais; para que ela fique no nível das outras crianças de sua idade. A ida ao ortopedista para correção da assimetria corpórea com botas ortopédicas também é importante, podendo aumentar a estatura da criança. Em casos de deficiência mental a ida à escola de ensino especial é o melhor.

Uma medida mais extrema a ser usada são as injeções de 0,24-0,48/kg/por semana do hormônio de crescimento (GH), injetadas diariamente, para melhorar a estatura. As respostas ao tratamento são poucas, mas estas em longo prazo tem o resultado esperado:

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 alvo. (FERNANDES et al., 2013)

Resumidamente, a melhor forma de tratamento é o acompanhamento necessário para cada criança (já que o tratamento varia) e o uso de GH.

Falta de estudos e conhecimentos médicos

Por mais que a Síndrome de Silver-Russell seja de fácil diagnóstico, por suas características fenotípicas marcantes, o conhecimento dos médicos sobre o assunto é essencial para se identificar e interligar essas características com a SRS, assim como em muitas outras síndromes raras que também dependem da experiência profissional, já que não são mutações comuns. A falta de estudos e de conhecimentos médicos também pode gerar preocupações e medos desnecessários a pais e ou pacientes, dando diagnósticos equivocados.

Um desses diagnósticos errôneos gerados pela falta de conhecimentos do médico durante uma ultrassonografia gerou preocupações a um casal durante a gestação da paciente que posteriormente seria diagnosticada com síndrome de Silver-Russell.

O erro ocorreu quando o médico informou à mãe da criança que sua filha possuiria nanismo, este médico gerou “apenas” estresse a mãe da criança, mas coisas piores poderiam ter acontecido às duas, visto o estado psicológico abalado em que a futura mãe se encontrava.

Por que deveria ser mais estudada

Por ser rara e ainda ser desconhecida pela sociedade a aceitação da própria criança, adolescente ou adulto pode ser difícil, assim como a compreensão dos outros também. Isso pode gerar preconceito, bullying e futuramente levar a problemas psicológicos, emocionais e de autoestima na adolescência e ou na fase adulta, gerados pela aparência.

Os diagnósticos só poderão ser mais corretos quando existirem mais estudos e divulgações sobre o assunto. Pois assim mais médicos reconhecerão a síndrome quando tiverem um paciente com SRS e os diagnósticos e encaminhamentos serão mais precoces e com melhor resultado a longo prazo. Com maior conhecimento sobre o assunto, poderiam ser criadas mais medidas que ajudassem os portadores da Silver-Russell a serem integrados na sociedade.

Com ainda 45% das causas da SRS desconhecidas, muito ainda precisa ser estudado para se ter pleno conhecimento dela. Essas descobertas de causas podem ser definitivas para os diagnósticos e critérios investigativos e específicos.

Implicações para a vida adulta

A SRS gera implicações para a vida inteira como: consultas e acompanhamento periódicos em médicos especialistas, o uso de GH se o paciente desejar, o tratamento para diminuir a acentuação da assimetria corporal e o ensino especial se for necessário.

O paciente também enfrentará dificuldades e preconceitos frequentes devido a sua estatura e muitas vezes aparência parecida com a de uma criança. Essa aparência dificultará a vida adulta do portador, seja na hora de procurar emprego ou de entrar em lugares (bares, festas, etc...) para maiores de 18 anos.

Em entrevista do Jornal espanhol TV Galicia, portador da Silver-Russell tinha 23 anos e possuía a estatura e a aparência de 10-13 anos, sendo frequentemente questionado em bares sobre sua idade, vida, aparência, entre outros...

Na gestação a síndrome também causa preocupações, visto que a mutação pode ou não ser passada de pai/mãe para filho (a), sendo recomendado estudo com geneticista na hora do portador pensar em ter filhos.

Em relações a benefícios do governo os portadores não possuem nenhum, a não ser que apresentem deficiência mental grave, como foi o caso do portador que realizou ação judicial, mas não conseguiu benefícios assistenciais do governo por possuir renda considerável, vinda da mãe, para viver (site do TRF, 2012)

Alguns relatos de casos clínicos

Relato de uma criança do gênero masculino em que a SRS foi descoberta precocemente:

O Francisco, quando nasceu, pesava menos de 1800 gramas. O seu comprimento também não era famoso: menos de 43 centímetros. Já o tamanho da cabeça era normal, o que dava uma falsa sensação de cabeça grande. O Francisco foi sempre um problema para comer. A

avó, senhora avantajada, conhecida nas redondezas pela sua mesa farta, andava numa ralação constante com a alimentação do seu menino. Dizem, até, que fez muitas promessas a Nossa Senhora, para ver se menino engordava e medrava, pelo menos para metade do primo Ricardo, que era o cachopo mais forte e bonito da freguesia. Mas sempre em vão. Todavia, o pediatra, lá em Viseu, homem experiente, valorizou outros sinais no Francisco: a testa saliente, o queixo pequeno, uma assimetria nos membros e uma curvatura dos quintos dedos das mãos. Pediu ajuda para Coimbra e o diagnóstico foi o suspeitado: síndrome de Russell-Silver. Quando entrou para a escola, não conseguia aprender a ler e estava sempre distraído. O pediatra do desenvolvimento medicou o miúdo com metilfenidato e desenhou um programa de intervenção muito específico. Os resultados não podiam ser melhores: o Francisco, na escola, passou a acompanhar os outros meninos. Hoje, aos 16 anos, tem uma baixa estatura e continua magro, que é assim que se deve ser. Dança como ninguém, com uma graça incomparável. E dizem, até, que já convenceu a sua avó a fazer uma dieta hipocalórica... (PALHA, 2013)

Relato de caso de uma menina de 7 anos e 8 meses encaminhada para UNESP com queixa de ininteligibilidade de fala e dificuldade para nomear objetos, foram pedido exames para melhor conhecimento do caso, sendo descoberta a SRS:

A história clínica mostrou que o indivíduo nasceu de parto normal, a termo, sem intercorrências, pesando 2.570 Kg e com 47 centímetros. A informante confirmou a presença de comprometimento nos marcos do desenvolvimento motor geral e especial, referindo dificuldade no controle cervical e manutenção de postura ereta para início da marcha. Andou aos quatro anos com episódios de quedas frequentes até os seis anos de idade. O controle de esfíncter vesical e anal diurno ocorreu após os três anos de idade e controle noturno de esfíncter vesical após os quatro anos. Dificuldades alimentares foram citadas que incluiu prejuízos na sucção e engasgos durante a alimentação nos primeiros meses de vida, concomitante ao quadro de dificuldade respiratória. A informante referiu sialorreia intensa até três anos e seis meses de idade com controle aos cinco anos. Apresentou início da fala tardio, após dois anos e seis meses de idade com ininteligibilidade até os quatro anos. Produção de frases simples e dificuldade para narrativa também fazem parte do quadro fonoaudiológico da paciente. (ROSSI et al., 2006)

Uma entrevista foi feita com Rosane Thomazini Amate e Marcos Amate em relação à Silver-Russell, síndrome da qual sua filha Marcela Thomazini Amate é portadora.

Segundo relataram, aos 3 meses de idade os pais levaram a criança a um geneticista e este percebeu algumas das características próprias da síndrome, como os membros mais curtos que o normal (úmero e fêmur) e rosto triangular e lhes disse que precisaria ser feito um exame cariótipo para ter a confirmação. Recebido o exame, o geneticista confirmou a presença da Síndrome de Silver-Russell e informou aos pais

que a portadora seria menor que as outras crianças e sua altura máxima seria de 1,50 cm. Após pesquisas dos pais, suas preocupações iniciais foram com o desenvolvimento da parte neurológica, motora, mental e da fala.

As orientações iniciais foram: acompanhamento com pediatra, exames em médicos variados como neurologista, oftalmologista, entre outros, o geneticista também fez pedido de ultrassonografias abdominais que deveriam ser feitas mensalmente para o acompanhamento do crescimento dos órgãos. A paciente não foi encaminhada à fisioterapia.

De acordo com os entrevistados, a única coisa que estes perceberam, foi o tamanho da criança que era menor que o esperado para sua idade. A criança nasceu de 9 meses, porém tinha que usar roupas de bebês prematuros, pesava 2 kg e media 43 cm.

A mãe informou que já pesquisou grupos de pais de portadores, mas nunca obteve sucesso. Eles, tanto pais, quanto paciente, não estão vinculadas a nenhuma associação de ajuda a pais e portadores da Silver-Russell.

Nos primeiros anos de vida a portadora apresentou um desenvolvimento normal, com todas as características de uma criança "saudável", porém a falta de apetite era constante. A criança já sentava sozinha com 6 meses, falou as primeiras palavras com 8 meses, engatinhou com 10 e andou sozinha aos 11 meses.

Hoje a paciente tem 17 anos, seus pais acreditam que a síndrome não afetou seu desenvolvimento, pois este foi muito precoce. Consideram que a menina possui inteligência e raciocínio acima da média, sempre brincando e conversando. "Ela é muito sociável, inteligente, aprende rápido e está sempre lendo" completou a mãe.

Considerações finais

Descoberta nos anos 50 e muito discutida até hoje a Síndrome de Silver-Russell ainda é desconhecida pela maioria. Com este trabalho buscou-se apresentar e conhecer mais sobre ela.

Vimos que, para o diagnóstico da Silver-Russell, são precisas quatro características marcantes: face triangular, assimetria corporal, baixa estatura e baixo crescimento intrauterino, características que devem ser observadas ainda na infância quando são mais marcantes.

Por ser uma síndrome esporádica, rara e ainda com quase 50% da etiologia incerta, devemos estudá-la mais para que a sociedade e seus médicos a conheçam, para melhorar diagnósticos e prevenir diagnósticos errôneos, que muitas vezes podem causar estresse desnecessário e para trabalhar o entendimento e aceitação na sociedade atual.

O desenvolvimento das crianças precisa ser acompanhado e tratado dependendo da situação de cada uma, pois os casos clínicos são muito variados. Um possuindo dificuldade em várias áreas além da física (deficiência mental, atraso cognitivo, auditivo e outros), outras apresentando apenas anomalias físicas (altura, face, assimetria, entre outras). Outros acompanhamentos podem ser com psicólogos para tratar a aceitação de si mesmo na sociedade. Tratamentos com fisioterapeutas, endócrinos e uso de GH também podem ajudar.

Referências Bibliográficas

BARBOSA, Renata C.; RIBEIRO, Erlane M.; GIACHETI, Célia M. **Distúrbios de Leitura e Escrita na Síndrome de Silver-Russell**. Fortaleza, 2006. Disponível em: <<http://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/969/2131>>. Acesso em: 7 de abr de 2018.

BESERRA, Izabel C. R.; GUIMARAES, Marília M. **SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL REVISÃO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, GENÉTICA E TRATAMENTO COM GH**. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <<http://www.endopedonline.com.ar/img/n19/RevPort.pdf>>. Acesso em: 20 de jun de 2018.

BONALDI, Adriano. **Estudo genético da síndrome de Silver-Russell**. São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tde-30092011-094226/pt-br.php>>. Acesso em: 7 de abr. de 2018.

FERNANDES, Sâmia E. F. et al. **Síndrome de Silver-Russell: Etiologia e Critérios Diagnósticos**. Nova Esperança, 2013. Disponível em: <http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/13S%C3%ADndrome-de-Silver-Russell-etologia-e-crit%C3%A9rios-diagn%C3%B3sticos_editado.pdf>. Acesso em: 7 de abr. de 2018.

GARCIA, Patrícia F. et al. **Processamento Auditivo, Leitura e Escrita na Síndrome de Silver-Russell:Relato de Caso**. Bauru, 2011. Disponível em: <<http://www.producao.usp.br/bitstream/handle/BDPI/39978/S1516-80342012000100018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em 7 de abr. de 2018.

PICCIONE, Maria; CORSELLO, Giovani. **Silver Russell syndrome**. Itália, 2008. Disponível em: <<http://atlasgeneticsoncology.org/Kprones/SilverRussellID10149.html>>. Acesso em: 23 de jun. de 2018.

ROSSI, Natalia F. et al. **Síndrome de Silver-Russell: Relato de Caso**. São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rcefac/v8n4/v8n4a17>>. Acesso em: 7 de abr. de 2018.

Relatores do TRF da 3ª região. **Página 899 da Judicial I.** São Paulo, 2012. Disponível em: <<https://www.jusbrasil.com.br/diarios/43015123/trf-3-judicial-i-25-09-2012-pg-899>>. Acesso em: 16 de set. de 2018

PALHA, Miguel. **Síndrome de Russell-Silver.** Brasil, 2013. Disponível em: <<http://www.paisefilhos.eu/index.php/opiniao/miguel-palha/6611-sindrome-de-russell-silver>>. Acesso em: 7 de abr. de 2018.

Recebido para publicação em 06-09-18; aceito em 08-10-18