

Para pacientes, familiares e profissionais de saúde

**PRINCIPAIS TÓPICOS E RESUMO do
“Diagnóstico e manejo da Síndrome de Silver–Russell:
Primeiro Consenso Internacional”**

Versão condensada por Jennifer B Salem, Emma L Wakeling, Deborah JG Mackay,
Thomas Eggerman e Irène Netchine

Versão em português por Ana P M Canton,
em nome do Primeiro Consenso Internacional em Síndrome de Silver-Russell

Consenso original: Diagnosis and Management of Silver-Russell Syndrome: First International Consensus Statement. *Nature Reviews/Endocrinology*, 13, 105-124 (2017). Publicado online em 02 de Setembro de 2016. Autores: Emma L Wakeling, Frédéric Brioude, Oluwakemi Lokulo-Sodipe, Susan Mary O’Connell, Jennifer Salem, Jet Bliiek, Ana Pinheiro Machado Canton, Krystyna Halina Chrzanowska, Justin Huw Davies, Renuka P Dias, Béatrice Dubern, Miriam Elbracht, Eloise Giabicani, Adda Grimberg, Karen Grønskov, Anita Charlotte Suzanna Hokken-Koelega, Alexander Augusto de Lima Jorge, Masayo Kagami, Agnes Linglart, Mohamad Maghnie, Klaus Mohnike, David Monk, Gudrun Elisabeth Moore, Philip G Murray, Tsutomu Ogata, Isabelle Oliver Petit, Silvia Russo, Edith Said, Meropi Toumba, Zeynep Tümer, Gerhard Binder, Thomas Eggermann, Madeleine D Harbison, I Karen Temple, Deborah JG Mackay, Irène Netchine

Este documento é uma versão abreviada do Primeiro Consenso Internacional em Síndrome de Silver-Russell (SSR) e não inclui referências ou citações bibliográficas. O Consenso em SSR foi escrito por 36 especialistas internacionais na síndrome, votado num encontro em Outubro de 2015 e publicado em Outubro de 2016. O documento fornece recomendações para o diagnóstico clínico, a investigação molecular e o manejo dos cuidados nos pacientes com SSR. O consenso original com todas as referências citadas é encontrado no seguinte link: <http://www.nature.com/.../ncurrent/full/nrendo.2016.138.html>

Introdução

A síndrome de Silver–Russell (SSR), também conhecida como síndrome de Russell–Silver (SRS), 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 (PIG), retardo de crescimento persistente pós-natal, perímetro cefálico aumentado em relação ao corpo (macrocefalia relativa) ao nascimento, fronte proeminente em relação ao plano da face (mais visível entre 12 e 36 meses), assimetria corporal e dificuldades alimentares/baixo índice de massa corporal (IMC). 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 (11p15 LOM: *loss of methylation*) em 30-60% dos casos e 2) dissomia uniparental materna do cromossomo 7 (upd(7)mat) em 5-10% dos casos. Este resumo do consenso clínico trará os principais tópicos nas recomendações para diagnóstico e manejo da SSR.

Definições

Pequeno para idade gestacional (PIG)

Diagnóstico feito quando peso e/ou comprimento ao nascimento de uma criança é menor do que -2 desvios-padrão (DP) para a idade gestacional (aproximadamente 3º percentil).

Retardo de crescimento intrauterino (RCIU)

Diagnóstico pré-natal baseado em ao menos 2 medidas ao ultrassom mostrando um crescimento fetal lento, abaixo do 10º percentil. RCIU pode ou não resultar no nascimento de uma criança PIG.

Diagnóstico clínico

A síndrome de Silver-Russell é primeiro e principalmente um diagnóstico clínico, baseado numa combinação de manifestações características. Os testes genético-moleculares podem confirmar um diagnóstico clínico e, com resultados positivos, podem determinar os cuidados de saúde mais apropriados em pacientes SSR. Naqueles indivíduos com resultados negativos, o diagnóstico clínico ajudará a trazer um tratamento apropriado, bem como acesso a grupos de apoio a pacientes.

As manifestações clínicas dos pacientes SSR podem variar amplamente e muitas delas são também comuns a outros distúrbios de crescimento. Assim, o Consenso recomenda o uso do sistema de escore de Netchine-Harbison para diagnóstico clínico de SSR (NH-CSS, Tabela 1). A aplicação do escore permite tanto determinar os casos com indicação de teste genético-molecular quanto diagnosticar clinicamente os casos suspeitos. O NH-CSS apresenta 6 fatores mostrados como estatisticamente fortes para identificar aqueles pacientes que serão classificados como não tendo SSR (aqueles com 3 ou menos dos 6 fatores) e também 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.

Se todos os testes moleculares forem normais (sem causa genética encontrada) (veja seção de Testes Moleculares), 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 usada unicamente como critério diagnóstico de SSR. Mais ainda, a determinação do 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. Para fazermos o diagnóstico em crianças mais velhas, é importante obtermos fotografias delas entre 1 e 3 anos, preferencialmente com visões frontal e lateral, bem como suas medidas ao nascimento e nos primeiros 2 anos de vida.

Além dos 6 critérios clínicos da NH-CSS, diversas outras características são comuns em pacientes SSR, mas não exclusivas a eles (Tabela 2). Muitas dessas características podem estar presentes em crianças nascidas PIG sem SSR, bem como em outras síndromes. Entretanto, algumas destas características ocorrem mais frequentemente em crianças SSR do que em crianças PIG não-SSR; essas últimas estão marcadas com um asterisco na Tabela 2 (*).

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 \pm 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 $< 0,5$ cm com ao menos duas outras partes do corpo (uma não-facial)
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

Pacientes com pontuação de ao menos 4 entre 6 critérios tem suspeita clínica de SSR. Se todos os testes moleculares forem negativos e os diagnósticos diferenciais forem excluídos, pacientes com pontuação de ao menos 4 entre 6 critérios, incluindo fronte proeminente e macrocefalia relativa, podem ser diagnosticados como SSR clínico. Abreviações: PIG, pequeno para idade gestacional; DP, desvio-padrão; Z-escore, escore de desvio-padrão; DCP, discrepância no comprimento da perna.

Diagnóstico molecular

A Figura 1 mostra as recomendações para realização de testes moleculares e para o diagnóstico de SSR. Os testes moleculares são indicados para pacientes com pontuação de ao menos 4 critérios no escore de NH-CSS. Em poucos casos com 3 critérios, especialmente se o paciente for um bebê e/ou se um fator for um “quase” sim (p.ex, um perímetro cefálico no limite para macrocefalia relativa), um médico pode também considerar a realização dos testes. Mas, em geral, os testes moleculares para as causas conhecidas de SSR não são recomendados para pacientes com “sim” em 3 critérios ou menos. Ao invés, testes para outras síndromes são recomendados nestas circunstâncias. **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.** Entretanto, o esclarecimento da causa molecular de um indivíduo com SSR pode ser útil aos médicos no manejo da criança, uma vez que 11p15 LOM e upd(7)mat, por exemplo, são cada um associados com problemas de saúde específicos.

Atualmente, os testes rotineiramente realizados para causas conhecidas de SSR envolvem os cromossomos 7 e 11. Dissomia uniparental materna do cromossomo 7 ocorre em aproximadamente 10% dos casos de SSR. Enquanto isso, a região cromossômica 11p15 está envolvida em ao menos 5 causas diferentes da síndrome, representando aproximadamente 45-60% de todos os casos:

- A) perda de metilação da região de controle de *imprinting 1* (ICR1: *imprinting control region 1*) paterna devido a um erro no *imprinting* (40-55% dos casos);
- B) duplicação materna de ambos domínios: ICR1 e ICR2;
- C) deleção ou duplicação incluindo ICR1 ou ICR2;
- D) mutação do gene *CDKN1C*;
- E) mutação do gene *IGF2*.

As causas moleculares B e C são conhecidas como variações no número de cópias (CNVs: *copy number variations*) e podem ser herdadas. Com isso, se um paciente apresenta uma CNV envolvendo a região 11p15, há risco de que seus irmãos e/ou seus futuros filhos possam herdar a mesma CNV e ter SSR ou, em alguns casos,

síndrome de Beckwith-Wiedemann. O efeito de uma CNV depende da origem parental (de qual progenitor ela foi herdada). Por isso, ambos progenitores devem ser testados e os resultados devem ser discutidos com um geneticista. Mutações causadoras de SSR no gene *CDKN1C* são herdadas de origem materna, enquanto mutações no gene *IGF2*, de origem paterna. O teste molecular deve ser oferecido aos progenitores destas crianças e seus resultados devem ser discutidos com um geneticista.

Se um paciente é suspeito de SSR pelo escore NH-CSS (pontuação de 4 ou mais entre 6 critérios) e seus testes para cromossomos 7 e 11p15 são negativos, testes moleculares adicionais podem ser considerados (Figura 1). Estes testes visam identificar anormalidades cromossômicas que compartilham características clínicas similares com a

Tabela 2: Características clínicas adicionais na SSR

Característica clínica	Frequência % (nº total de pacientes)
Face triangular	94% (164)
Clinodactilia do 5º dedo*	75% (319)
Ondulações (sulcos) nos ombros	66% (61)
Micrognatia*	62% (115)
Baixa massa muscular*	56% (103)
Sudorese excessiva*	54% (106)
Baixa implantação e/ou rotação posterior das orelhas	49% (266)
Cantos da boca voltados para baixo*	48% (176)
Voz estridente	45% (26)
Calcanhares proeminentes	44% (61)
Fechamento tardio das fontanelas	43% (47)
Anormalidades de genitália masculina	40% (85)
Atraso na fala	40% (189)
Dentes irregulares*	37% (195)
Atraso motor	37% (254)
Sindactilia dos dedos dos pés	30% (264)
Hipoglicemia	22% (103)
Escoliose e/ou cifose	18% (227)

*Essas características ocorrem mais frequentemente em indivíduos com SSR do que em indivíduos PIG não-SSR.

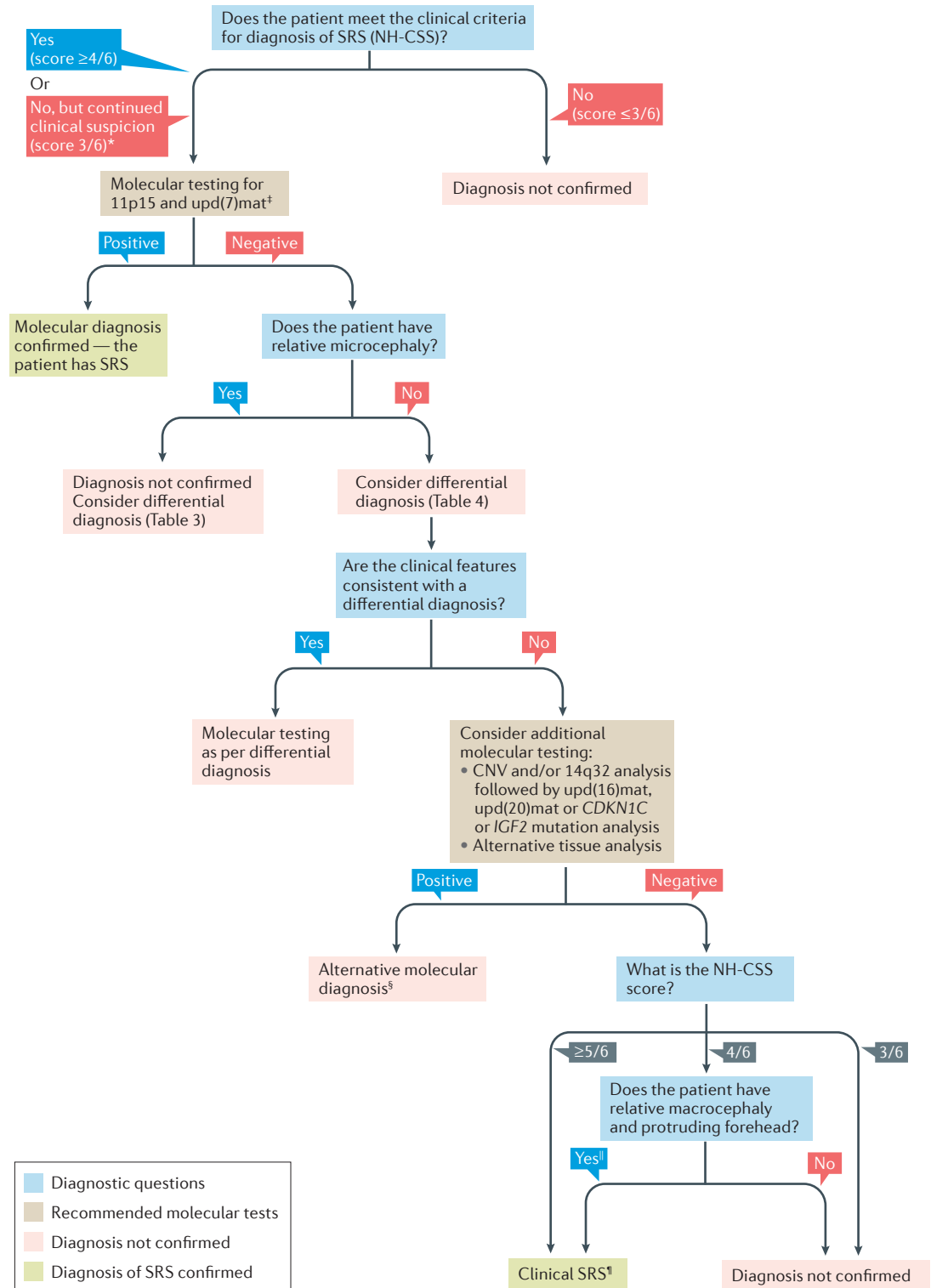


Figure 1 | **Flow chart for investigation and diagnosis of SRS.** Diagnostic questions are in blue boxes; recommended molecular tests are in beige boxes. Pink boxes: diagnosis not confirmed; green boxes: diagnosis of SRS confirmed. *Studies have excluded 11p15 LOM and upd(7)mat in patients with intrauterine growth retardation and postnatal growth retardation alone; some patients, particularly those with upd(7)mat or children under 2 years, score 3/6 (see text for details). [†]Arrange CNV analysis before other investigations if patient has notable unexplained global developmental delay and/or intellectual disability and/or relative microcephaly. [§]Insufficient evidence at present to determine relationship to SRS, with the exception of tissue mosaicism for 11p15 LOM. ^{||}Unless evidence of catch-up growth by 2 years. [¶]Previously known as idiopathic SRS. CNV, copy number variant; LOM, loss of methylation; NH-CSS, Netchine-Harbitson clinical scoring system; SRS, Silver–Russell syndrome.

SSR, incluindo upd(16)mat, upd(20)mat e anormalidades cromossômicas 14q32.2 (Síndrome de Temple). Até o momento, não sabemos se elas também são parte da SSR, apesar de terem planos de tratamento similares.

Alguns pacientes apresentam 4 ou mais entre 6 critérios no escore NH-CSS, mas apresentam também características não usuais na SSR: por exemplo, atraso de desenvolvimento mais grave, deficiência intelectual, e/ou microcefalia relativa (quando o perímetro cefálico está abaixo do 3º percentil e é menor nas curvas de crescimento do que altura e/ou peso). Nesses casos, um teste de *microarray* genômico (para detecção de CNVs) deve ser recomendado. Se uma CNV é encontrada numa região diferente da 11p15, mesmo que a criança tenha características típicas de SSR, o diagnóstico deve ser o da CNV e **não** de SSR clínico. Isso permite um manejo em cuidados mais específico para a criança.

Por fim, a Figura 1 refere-se ao “diagnóstico diferencial”: outras causas possíveis de déficits de crescimento e características físicas numa criança nascida PIG. Algumas dessas potenciais causas podem ter implicações importantes no manejo clínico da criança (em alguns casos, contraindicação ao uso de hormônio de crescimento). Os médicos devem considerar esses diagnósticos diferenciais, especialmente se o paciente tiver microcefalia relativa, atraso no desenvolvimento global importante e/ou deficiência intelectual, ausência de dificuldades alimentares importantes ou outras características atípicas de SSR (Tabelas 3 e 4 do Consenso original mostram detalhadamente os diagnósticos diferenciais mais importantes e prováveis).

Correlações (Epi)Genótipo-Fenótipo

Um *fenótipo* SSR compreende todas as manifestações clínicas de um indivíduo consideradas causadas pela SSR, enquanto um *genótipo* é a composição genética deste indivíduo causadora da síndrome. Existem manifestações clínicas comuns a todas as causas moleculares de SSR. No entanto, uma vez que a síndrome pode ser causada por diferentes genótipos, podemos encontrar certas manifestações clínicas (ou diferenças clínicas) exclusivas (ou mais típicas) de

cada um deles. Tais diferenças são chamadas “correlações genótipo-fenótipo”.

Atualmente, conhecemos diversas correlações genótipo-fenótipo em SSR. Os pacientes com 11p15 LOM tendem a ter peso e comprimento ao nascimento menores (aproximadamente 99% nascem RCIU/PIG), assimetria corporal mais frequente e maior número de anomalias congênitas do que os pacientes com upd(7)mat ou SSR clínica. Por sua vez, alguns pacientes com upd(7)mat não nascem PIG, mas apresentam uma queda imediata em suas curvas de peso e comprimento após o nascimento. Além disso, os pacientes com upd(7)mat apresentam mais frequentemente problemas neurocognitivos, incluindo espectros autistas e atrasos na fala. A Tabela Suplementar 1 do Consenso original detalha características fenotípicas dos diferentes subgrupos de genótipos, comparando-os aos PIGs não-SSR.

Recomendações de manejo

A SSR pode envolver uma ampla variedade de fenótipos e comorbidades. Assim, o seguimento deve ser realizado por equipe multidisciplinar com diferentes especialistas e as intervenções devem ser precoces para o manejo ideal desse grupo de pacientes. Os autores do Consenso avaliaram quase 60 recomendações diferentes de manejo e cuidados. As recomendações de manejo estão divididas de acordo com os tópicos e um resumo de cada seção está incluído abaixo, com uma lista detalhada de todas as recomendações de manejo e cuidados no final deste documento. Por favor, recorra ao Consenso original para maiores detalhes e referências.

Alimentação precoce e suporte nutricional

Durante a gestação, o bebê SSR típico apresenta uma maior restrição de crescimento *in-utero* do seu comprimento do que do seu peso. Além disso, como recém-nascido, ele apresenta, nas curvas padrões, um comprimento ao nascimento menor do que seu peso ao nascimento. Entretanto, após o período do nascimento, sua curva de peso começa a cair, atingindo percentis abaixo dos de sua curva de crescimento. Com o tempo, à medida que a curva de peso do bebê SSR continua a cair abaixo do 3º percentil (situação frequentemente chamada “falha em prosperar”: *failure to thrive*), sua curva de

comprimento também começa a cair bem abaixo do 3º percentil. Isto 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 *failure to thrive* em crianças 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). A ciproheptadina é um anti-histamínico usado como estimulante de apetite em alguns países; entretanto, estudos específicos são necessários antes que possa ser oficialmente recomendada para pacientes SSR.

Os principais objetivos terapêuticos para crianças na primeira infância com SSR são o suporte nutricional, a prevenção de hipoglicemias (baixos níveis sanguíneos de açúcar) e a recuperação de qualquer déficit de estatura relacionado a calorias, os quais devem ser considerados antes do início da terapia com hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*). Entretanto, uma monitorização cuidadosa é necessária, especialmente em pacientes com alimentação por gastrostomia. Um rápido ganho de peso (quando a curva de peso sobe muito rápido e o IMC aumenta) está associado com risco aumentado de doenças metabólicas e cardiovasculares posteriormente.

As crianças com SSR tem massa muscular anormalmente baixa e são tipicamente leves para seu comprimento/altura. Pode ser difícil determinar um peso-para-altura ou um IMC adequados e o alvo depende muito da massa muscular individual. Nesses pacientes, um período de super-alimentação, mesmo que curto, pode levar ao rápido aumento da massa gordurosa relativa. Ao mesmo tempo, se o peso/IMC de uma criança SSR é muito baixo, ela não será capaz de crescer em comprimento/altura adequadamente e sua resposta à terapia com GH pode ser negativamente afetada. É então muito importante monitorar continuamente

o peso/IMC desses pacientes. Para recomendações específicas de alvos de peso-para-altura, por favor, veja o Consenso original. Entretanto, vale ressaltar que em geral se recomenda um IMC entre 12-14 kg/m² ou um peso de 75-85% do percentil 50 de peso-para-altura. Para crianças maiores de 4 anos, o melhor IMC alvo dependerá da sua massa muscular. Entretanto, dois grupos de pacientes são exceções para esse intervalo de IMC recomendado: 1) pacientes 11p15 LOM com muita baixa massa muscular e assimetria corporal tem indicação de um alvo de IMC mais baixo (entre 11-12 kg/m²) e 2) pacientes upd(7)mat com massa muscular quase-normal tem indicação de um alvo de IMC mais alto (entre 14-15 kg/m²).

Prevenção de hipoglicemias

Crianças com SSR, particularmente aquelas menores de 5 anos de idade, apresentam um tamanho desproporcionalmente grande do cérebro para o corpo, baixa massa muscular e hepática e dificuldades alimentares. Essas características aumentam seu risco de desenvolverem hipoglicemias de jejum com potenciais consequências neurocognitivas. As hipoglicemias frequentemente ocorrem à noite, enquanto a criança está dormindo, sem sintomas visíveis.

Nessas crianças, a presença de cetonas na urina (cetonúria) pode ocorrer antes de hipoglicemia resultante de jejum, atividades ou doenças. Assim, a monitorização dos níveis de cetonas na urina pode ser efetiva na tentativa de evitar esses episódios, podendo ser usada para determinar o “tempo de jejum seguro”. O “tempo de jejum seguro” é essencialmente o número de horas que uma criança consegue manter-se sem alimentos e sem desenvolver cetonúria. Esse conceito é particularmente importante à noite, quando os pacientes podem ficar períodos mais longos sem serem alimentados. A ocorrência de cetonúria indica que hipoglicemia poderá ocorrer subsequentemente e, então, uma intervenção é necessária. Hipoglicemias noturnas podem ser evitadas adicionando-se polímeros de glucose (para crianças menores de 10 meses) ou amido de milho cru (para crianças mais velhas e particularmente em risco) na última refeição noturna (em leite ou fórmula). Escovar os dentes é essencial, pois carboidratos complexos podem promover cáries.

Uma criança com SSR pode necessitar internação para infusão de glicose intravenosa (IV) a 10% durante doença febril ou com inapetência ou por jejum pré-operatório ou por testes dinâmicos. Após doenças com vômitos, crianças com SSR podem necessitar períodos de repouso gastrointestinal antes de reiniciarem sua alimentação. Antes de alta hospitalar, é importante assegurar-se de que a criança com SSR pode se manter ao menos 12 horas com alimentação oral, sem necessidade de suporte IV e sem cetonúria. Quando hipoglicemias se mantêm, terapia precoce com GH deve ser considerada, uma vez que ela pode ajudar no controle de hipoglicemias recorrentes.

Cirurgia e anestesia

Cirurgias devem ser cuidadosamente planejadas. Se for necessário jejum pré-operatório, os pacientes podem evoluir com hipoglicemia de jejum, havendo necessidade de infusão de glicose IV. Pacientes jovens estão também em risco para hipotermia, enquanto sua cicatrização de feridas pode ser lenta devido à pobre nutrição. Distribuição anormal de dentes e mandíbula de tamanho pequeno podem afetar o manejo de vias aéreas. As famílias devem consultar o anestesista antes de qualquer cirurgia para garantir que ele esteja ciente destes riscos.

Tratamento com hormônio do crescimento

SSR é associada com significativa baixa estatura na vida adulta - estudos mostram altura adulta de aproximadamente 151-154 cm em homens não-tratados e de 139-147 cm em mulheres não-tratadas. A maioria das crianças com SSR qualifica-se para tratamento com GH pela indicação para PIG de acordo com as agências regulatórias dos EUA e da Europa (FDA e EMA, respectivamente), bem como com a Anvisa brasileira. A deficiência de GH não é comum em SSR e testes de liberação de GH podem ter riscos, uma vez que necessitam jejum. Além disso, crianças PIG e não-deficientes de GH respondem similarmente ao GH àquelas que são PIG e deficientes de GH. Assim, testes de liberação de GH devem ser evitados na maioria das crianças SSR.

Estudos clínicos de tratamento com GH em pacientes PIG (incluindo SSR) têm mostrado um aumento na altura adulta prevista de 7-11 cm. Os

benefícios adicionais do tratamento com GH incluem apetite aumentado e aumento de massa magra e de força muscular, os quais podem levar à melhora da mobilidade e à redução de hipoglicemia. A maioria dos efeitos negativos do uso de GH são transitórios (desaparecem após suspensão do GH), ocorrem raramente e não parecem ser mais frequentes em SSR do que em PIG não-SSR.

Crianças com SSR, especialmente aquelas com 11p15 LOM, frequentemente têm altos níveis de IGF1 antes de iniciarem o uso de GH, sugerindo algum nível de resistência ao IGF1. Quando comparamos os níveis de IGF1 dessas crianças com o intervalo normal para sua idade, eles tendem a estar no limite superior da normalidade. Os níveis de IGFBP3 também tendem a estar no limite superior. Com doses padrões de GH, os níveis de IGF1 podem elevar significativamente acima do intervalo de referência. Novos estudos são necessários para entendermos a melhor forma de usar esses níveis para monitorar as doses de GH em crianças com SSR e resistência ao IGF1.

Avanço da idade óssea e puberdade

Na típica criança com SSR, a idade óssea é inicialmente atrasada (ou seja, a idade óssea é menor do que a idade cronológica), mas posteriormente tem um rápido avanço, tornando-se maior do que a idade cronológica. Esse avanço na idade óssea resulta numa perda no tempo de crescimento do paciente e numa altura adulta final menor do que originalmente previsto. Geralmente, as crianças com SSR apresentam avanço de idade óssea por volta dos 8-9 anos de idade. Esse avanço pode ocorrer mais cedo, particularmente em crianças com IMC mais altos. Em crianças com SSR, principalmente naquelas com 11p15 LOM, a adrenarca (manifestada pelo início de pelos pubianos, pelos axilares, odor axilar, níveis elevados de SDHEA e DHEA) pode iniciar-se precocemente e progredir mais rapidamente em comparação às crianças PIG não-SSR. Geralmente as crianças com SSR iniciam a puberdade dentro do intervalo normal para a idade (8 a 13 anos nas meninas e 9 a 14 anos nos meninos), mas no limite inferior do intervalo. Os sinais físicos iniciais da puberdade incluem o desenvolvimento do broto mamário nas meninas e o aumento do volume testicular nos meninos (apesar

de alguns meninos com SSR entrarem na puberdade sem aumento testicular evidente).

Nossa experiência é a de que os pacientes com SSR que desenvolvem a adrenaça cedo geralmente desenvolvem a puberdade mais cedo e com uma progressão mais rápida do que esperado. Esse desenvolvimento cedo da puberdade acelera mais ainda o avanço de idade óssea, diminuindo o estirão de crescimento característico da puberdade. Como resultado, a altura adulta final é menor do que originalmente prevista. Um aumento rápido do BMI pode engatilhar o início da adrenaça e da puberdade, mesmo em crianças menores.

A adrenaça e a puberdade mais cedo podem encurtar o período de tempo no qual uma criança pode ser efetivamente tratada com GH. Os pacientes com SSR parecem iniciar a puberdade mais cedo do que as crianças PIG não-SSR e, sem intervenção, experimentarão um declínio no seu estirão de crescimento puberal, contribuindo para uma altura adulta final mais baixa do que previsto antes da puberdade. Estudos com análogos de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), usados para bloquear os hormônios puberais, avaliaram os efeitos na altura adulta final em pacientes PIG, incluindo um grupo de crianças com SSR. Os resultados mostraram que a combinação de análogos de GnRH (iniciados no começo da puberdade e continuados por ao menos 2 anos) com GH melhorou a altura adulta final nesses pacientes. Mais estudos com análogos de GnRH são necessários para avaliarmos seus efeitos na altura final em grupos maiores de pacientes SSR.

Em pacientes com adrenaça e idade óssea avançada, mas sem início da puberdade, o uso de inibidores da aromatase de terceira geração (como anastrozol) poderia ser útil na tentativa de prevenir um maior avanço da idade óssea; entretanto, esses medicamentos não são liberados para uso em distúrbios do crescimento. Ensaio clínicos são necessários para tanto.

Complicações metabólicas a longo prazo

Indivíduos nascidos PIG ou com baixo peso ao nascer estão em risco aumentado para problemas de saúde na vida adulta, incluindo doença cardíaca coronariana, hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina e obesidade (componentes da chamada síndrome metabólica). Os estudos com

crianças nascidas PIG também mostram que aqueles que têm uma rápida ou desproporcional recuperação no ganho de peso estão particularmente em maior risco de desenvolver esses problemas de saúde na vida adulta.

Em geral, a terapia com GH parece ter efeitos metabólicos positivos em crianças nascidas PIG, incluindo aumento de massa magra, redução de massa gorda, redução de pressão arterial e melhora de perfil lipídico. Esses efeitos podem durar mesmo após a suspensão do GH.

Crianças com SSR por 11p15 LOM parecem enfrentar riscos metabólicos maiores devido à baixa massa magra e aos níveis mais altos de IGF1, quando comparadas com crianças SSR por matUPD7, bem como com outras crianças nascidas PIG.

Distúrbios neurocognitivos

Atraso motor e atraso na fala são comuns em crianças com SSR (Tabela 2) e terapias de intervenção precoces são essenciais (como fisioterapia e fonoaudiologia). O atraso motor pode relacionar-se com a massa magra reduzida e com a macrocefalia relativa. Algumas crianças com SSR, particularmente aquelas com matUPD7, apresentam dispraxia verbal, atraso no desenvolvimento global ou dificuldades de aprendizado leves. Desordem do espectro do autismo também tem sido relatada mais frequentemente no subgrupo matUPD7; enquanto mioclonia-distonía também pode ser um risco.

Distúrbios ortopédicos

Os problemas ortopédicos associados com SSR incluem assimetria, escoliose, displasia de quadril, e anomalias menores de mãos ou pés (Tabela 2). Para crianças com SSR com comprimento assimétrico de membros inferiores, a cirurgia de alongamento de membro, na tentativa de tornar os dois membros iguais em comprimento, tem mostrado resultados positivos quando necessária. Escoliose tem sido relatada em 9-36% dos indivíduos com SSR. As pesquisas em pacientes não-SSR tem mostrado que a terapia com GH não altera o início ou a progressão de escoliose; pesquisas em pacientes SSR são necessárias.

Anormalidades maxilofaciais

A SSR é caracterizada por face triangular e fronte proeminente, enquanto micrognatia (mandíbula pequena, frequentemente recuada) é bem frequente. As crianças com SSR geralmente têm também um queixo pequeno e pontudo e uma sobremordida, pois seu maxilar inferior tende a crescer mais devagar do que a de crianças não-SSR. Aglomeração dos dentes é comum, especialmente no maxilar inferior, e crianças com SSR podem ter a dentição mais tardia do que seus pares. Técnicas ortodônticas têm sido usadas com sucesso para tratar esses problemas. Da mesma forma, técnicas ortodônticas parecem amenizar otites de repetição que podem ocorrer em crianças SSR pequenas. Os pacientes SSR por 11p15 LOM comumente também apresentam insuficiência velofaríngea (incapacidade de fechar temporariamente a passagem entre a cavidade nasal e a boca ao falar ou engolir) com ou sem fenda palatina, podendo resultar numa voz anasalada. Mais ainda, pacientes com SSR podem relatar fadiga diurna excessiva, distúrbios do sono e/ou roncos. Um estudo identificou respiração desordenada durante o sono em 74% dos pacientes. A terapia com GH não piorou o quadro nesses casos.

Outras anomalias congênitas

Anomalias congênitas têm sido relatadas em alguns pacientes com SSR, particularmente naqueles com 11p15 LOM (veja Tabela Suplementar 1 do Consenso original). Anormalidades genitais, incluindo criptorquidia ou hipospádia, ocorrem frequentemente em meninos SSR, e também em meninos nascidos PIG sem SSR. Um pequeno número de meninas SSR com 11p15 LOM nascem com síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, caracterizada por ausência ou subdesenvolvimento do útero e da porção superior da vagina. Nefropatias estruturais e cardiopatias congênitas também têm sido relatadas em alguns pacientes SSR.

Vida adulta

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 são rotineiramente acompanhados, 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.

Aconselhamento genético

O aconselhamento genético preciso depende da causa molecular subjacente à SSR. O risco da maioria dos pais de uma criança com matUPD7, 11p15 LOM ou SSR clínica em ter outra criança com SSR parece ser muito baixo. Da mesma forma, o risco de um desses indivíduos ter uma criança com SSR também é muito baixo. Em casos raros, principalmente em CNVs da região 11p15 (duplicações ou deleções), o risco de recorrência pode chegar a 50%. Assim, o teste genético-molecular é essencial antes do aconselhamento sobre risco familiar para SSR.

Conclusões

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, adrenerca prematura, puberdade acelerada, resistência à insulina, assimetria corporal, problemas ortodônticos, respiração desordenada durante o sono e outras anomalias congênitas. As recomendações desse consenso 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.

Acrônimo	Descrição
11p15 LOM	Perda de metilação no cromossomo 11p15
CNV	Varição no número de cópias cromossômicas (duplicação ou deleção)
DCP	Discrepância no comprimento da perna
DP	Desvio-padrão
DRGE	Doença de refluxo gastroesofágico
GH	Hormônio do crescimento
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
ICR	Região de controle de <i>imprinting</i>
IGF1	Fator de crescimento insulina-símile 1
IGFBP3	Proteína ligadora de fator de crescimento insulina-símile 3
IMC	Índice de massa corporal
matUPD7	Dissomia uniparental maternal do cromossomo 7
N-H CSS	Sistema de escore clínico de Netchine-Harbison para SSR
PIG	Pequeno para idade gestacional
RCIU	Retardo de crescimento intrauterino
SSR ou SRS	Síndrome de Silver-Russell OU Síndrome de Russell-Silver

Afiliação dos autores

Jennifer Salem, The MAGIC Foundation, RSS/SGA Research & Education, 4200 Cantera Dr., Warrenville, IL 60555, USA.

Emma Wakeling, North West Thames Regional Genetics Service, London North West Healthcare NHS Trust, Watford Road, Harrow HA1 3UJ, UK.

Deborah Mackay, Human Development and Health, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton SO17 1BJ, UK.

Thomas Eggermann, Institute of Human Genetics, Technical University of Aachen, Pauwelsstr. 30, D-52074 Aachen, Germany.

Irène Netchine, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Est (AP-HP) Hôpital des Enfants Armand Trousseau, Service d'Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France.

Filiación de las Traductoras

Ana PM Canton, Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. E-mail: anapmc@usp.br

Alexander AL Jorge, Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. E-mail: alexj@usp.br

RECOMENDAÇÕES para o MANEJO de PACIENTES com SSR pelo PRIMEIRO CONSENSO INTERNACIONAL em SSR*

MANEJO de CUIDADOS

4.1 Os pacientes com SSR devem receber cuidados multidisciplinares em centro de referência em SSR em conjunto com seu centro local de atendimento. A equipe multidisciplinar deve ser composta de subespecialistas pediátricos, como endocrinologista (coordenador, em geral), gastroenterologista, nutricionista, geneticista clínico, cirurgia ortopédico, neurologista, fonoaudiólogo e psicólogo.

ALIMENTAÇÃO E SUPORTE NUTRICIONAL PRECOSES

5.1 Pelos objetivos nutricionais dos primeiros anos de vida, a recuperação nutricional* é recomendada, com o conhecimento dos possíveis riscos de uma recuperação pós-natal de peso rápida levar a um maior risco metabólico subsequente.

*Nota: A baixa massa magra torna os alvos típicos de IMC excessivos para a população com SSR.

5.2 Investigue e trie precocemente todas as crianças para distonilidades gastrintestinais (refluxo gastroesofágico, atraso no esvaziamento gástrico e constipação).

5.3 Diagnostique e trate quaisquer problemas oromotores e/ou sensoriais que afetem a ingestão oral de comidas.

5.4 Em pacientes com déficit alimentar grave não-responsivos ao tratamento padrão, distúrbios anatômicos ou funcionais do trato gastrintestinal (como má-rotação) devem ser excluídos.

5.5 Evite nutrição enteral por sonda nasogástrica ou gastrostomia numa criança capaz de se alimentar e com recuperação nutricional adequada.

5.6 Em casos de dificuldades alimentares ou refluxo gastroesofágico extremos, considere nutrição enteral por gastrostomia (com ou sem funduplicatura) ou jejunostomia transgástrica de baixo perfil, como último recurso para evitar hipoglicemia e/ou desnutrição.

5.7 No caso de nutrição enteral, evite ganho de peso excessivo em crianças alimentadas voluntaria e não-voluntariamente.

PREVENÇÃO DE HIPOGLICEMIA

6.1 A monitorização de cetonúria é útil para determinar quais crianças necessitam de intervenção para impedir hipoglicemia.

6.2 Desenvolva um plano em conjunto com o pediatra geral para casos de emergências com necessidade de admissão rápida e de administração intravenosa de glicose.

6.3 Organize a admissão hospitalar precoce para crianças com SSR com quadro agudo de doença associada à cetonúria ou à hipoglicemia. Evite alta hospitalar até que elas estejam metabolicamente estáveis e possam ser adequadamente alimentadas.

6.4 Glucagon não é recomendado para corrigir hipoglicemia, devido aos baixos estoques de glicogênio e à habilidade limitada para gliconeogênese.

6.5 Deixe um plano para casos de emergências com os pais e/ou responsáveis.

6.6 Ensine aos pais e/ou responsáveis como reconhecer os sinais de hipoglicemia, como prevenir hipoglicemias com uso de carboidratos complexos e como evitar períodos de jejum quando a criança estiver fora de ambientes controlados.

6.7 Em casos graves de hipoglicemia, quando outras causas foram excluídas e outras alternativas foram não-efetivas, considere os seguintes procedimentos:

- Início precoce de terapia com GH para melhorar o aporte de glicose (aumento de massa muscular e gliconeogênese).
- Colocação de sonda de gastrostomia ou de jejunostomia.

CIRURGIA E ANESTESIA

- 7.1 Reveja as questões relacionadas à SSR com o anestesista e o cirurgião antes de qualquer procedimento.
- 7.2 Considere admissão hospitalar antecipada para administração de glicose intravenosa antes da cirurgia para evitar cetonúria ou hipoglicemia.
- 7.3 Quando possível, marque a cirurgia como primeira do dia.
- 7.4 Monitore glicemia e administre glicose intravenosa durante e após a cirurgia. Evite alta hospitalar até que cetonúria esteja ausente e a criança possa se manter por conta por nutrição oral ou enteral.
- 7.5 Siga o protocolo intraoperatório de manutenção de temperatura apropriado para o tamanho do pacientes, e não para sua idade.
- 7.6 Marque cirurgias eletivas apenas quando a criança estiver com estado nutricional adequado.
- 7.7 Esteja ciente do alto risco de desnutrição após uma cirurgia e siga as diretrizes apropriadas.

TRATAMENTO COM HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH)

- 8.1 Adie o tratamento com GH até que os déficits calóricos estejam resolvidos.
 - 8.2 Evite testes de estímulo de GH.
 - 8.3 Os objetivos do tratamento com GH são melhora da composição corporal (especialmente massa corporal magra), melhora do desenvolvimento psicomotor e do apetite, redução no risco de hipoglicemia e melhora no crescimento linear.
 - 8.4 Trate com GH assim que possível: início entre 2 e 4 anos de idade é adequado para a maioria dos pacientes; entretanto, as devidas considerações devem ser dadas às exceções listadas abaixo*.
 - 8.5 Inicie GH numa dose aproximada de 35 µg/kg por dia. Use a menor dose que resulte na recuperação de crescimento.
 - 8.6 Finalize a terapia com GH quando a velocidade de crescimento for < 2cm por ano num período de ao menos 6 meses e a idade óssea for > 14 anos (em meninas) ou > 17 anos (em meninos).
 - 8.7 Se a resposta ao GH for ruim, reavalie o diagnóstico subjacente, a dose de GH, a resposta do IGF1, a aderência ao tratamento e outros fatores sistêmicos de confusão.
 - 8.8 Monitore os níveis circulantes de IGF1 e IGFBP3 ao menos 1 vez por ano durante o tratamento com GH.
- *Nota: O tratamento com GH não tem uma indicação específica para SSR e é prescrito sob a indicação para PIG (Z-escore de altura -2,5 ou menos; entre 2 e 4 anos de idade; 35-70 µg/kg por dia). Em alguns centros, as exceções para a indicação de início da terapia com GH para PIG antes dos 2 anos de idade são as seguintes: hipoglicemia de jejum severa; desnutrição severa, apesar de suporte nutricional adequado; e hipotonia muscular severa.

AVANÇO DE IDADE ÓSSEA E PUBERDADE

- 9.1 Monitore o surgimento de sinais de adrenarca prematura; de puberdade central em idade precoce, em idade limítrofe ou com desenvolvimento acelerado; e de resistência à insulina.
- 9.2 Monitore e antecipe a aceleração de idade óssea, especialmente a partir do meio da infância, no período pré-púbere.

COMPLICAÇÕES METABÓLICAS A LONGO PRAZO

- 10.1 Evite ganho de peso rápido ou excessivo para evitar risco de resistência à insulina, a qual pode se associar com adrenarca prematura e rapidamente progressiva; com puberdade central precoce ou limítrofe; e, em meninas, com risco futuro de desenvolvimento de síndrome de ovários policísticos.
- 10.2 Oriente gastroenterologistas, nutricionistas, neonatologistas, pediatras gerais e clínicos gerais sobre a importância de não superalimentar esse grupo de crianças.
- 10.3 Oriente pais, avós e demais responsáveis sobre o risco de resistência à insulina associado ao retardo de crescimento intrauterino e à superalimentação.
- 10.4 Busque por indicadores físicos e bioquímicos de resistência à insulina durante o tratamento com GH, especialmente em crianças com baixa massa muscular e altos níveis basais de IGF1.
- 10.5 Em pacientes com sinais clínicos de resistência à insulina, considere uma avaliação padrão da sensibilidade à insulina com teste oral de tolerância à glicose, incluindo medidas dos níveis de insulina e de peptídeo C.
- 10.6 Oriente dieta e medidas de estilo de vida saudáveis para crianças mais velhas, adolescentes e adultos jovens, com ênfase em adequado aporte calórico-protéico e em exercícios físicos regulares para evitar ganho de peso desproporcional, particularmente após a suspensão do tratamento com GH.

DISTÚRBIOS NEUROCOGNITIVOS

11.1 Quando necessário, indique crianças com SSR para avaliação de desenvolvimento neuropsicomotor para garantir uma intervenção apropriada o quanto antes.

11.2 Nos pacientes com upd(7)mat, avalie sintomas de mioclonia-distonia em cada consulta periódica e, se necessário, encaminhe precocemente ao neuropediatra.

11.3 Nos pacientes com upd(7)mat, monitore o surgimento de sinais de dispraxia verbal ou oromotora e/ou de sinais de transtornos do espectro autista.

11.4 Informe os pais e/ou responsáveis sobre o risco aumentado de distúrbios na fala, distúrbios oromotores e dificuldades de aprendizado (especialmente nos com upd(7)mat).

11.5 Monitore as crianças em idade escolar para dificuldades de aprendizado, problemas psicossociais e/ou distúrbios cognitivos para garantir uma intervenção apropriada.

DISTÚRBIOS ORTOPÉDICOS

12.1 Quando necessário, encaminhe para um cirurgião ortopédico pediátrico para manejo de assimetria corpórea, discrepância no tamanho das pernas e escoliose.

12.2 Examine todos os pacientes com SSR na busca de escoliose rotineiramente.

12.3 Antes do início da terapia com GH, encaminhe pacientes com escoliose para o ortopedista, e monitore sinais de escoliose enquanto estiverem em uso de GH.

12.4 Avalie regularmente qualquer assimetria no comprimento dos membros inferiores e, se necessário, indique manejo ortopédico.

ANORMALIDADES MAXILOFACIAIS

13.1 Mantenha uma estrutura de referência com uma equipe de cirurgia maxilofacial ou de ortodontistas, os quais tenham experiência no manejo de pacientes com SSR ou com síndromes congênicas.

13.2 Se necessário, encaminhe os pacientes para uma avaliação inicial com equipe de cirurgia maxilofacial após a erupção da primeira denteição.

13.3 Se necessário, encoraja os pacientes e familiares à intervenção ortodôntica precoce.

13.4 Avalie os pacientes para sintomas de respiração desordenada durante o sono (roncos, apnéia do sono, fadiga diurna excessiva, distúrbios do sono ou sono agitado)

13.5 Encaminhe pacientes com suspeita de respiração desordenada durante o sono ao especialista para avaliação de apnéia obstrutiva do sono.

OUTRAS ANOMALIAS CONGÊNITAS

14.1 Em meninos, investigue anomalias genitais.

14.2 Em meninas com amenorreia primária, investigue síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser.

VIDA ADULTA

15.1 Organize o seguimento médico de pacientes com SSR adolescentes e adultos jovens, desenvolvendo uma colaboração com endocrinologista e/ou clínico geral.

15.2 Evite perder o contato com pacientes com SSR adultos para facilitar sua participação em futuras pesquisas clínicas que possam beneficiá-los.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

16.1 Aconselhamento genético deve ser feito por profissional experiente no campo dos distúrbios de *imprinting*. Como o risco de recorrência associado às CNVs é dependente de tamanho, localização e origem parental, tais fatores devem ser considerados durante o aconselhamento genético da família.