

A Silver–Russell-szindróma diagnosztikai lépései és terápiás lehetőségei egy családi halmozódást mutató eset kapcsán

Kovács Árpád Ferenc dr. ■ Beniczky Nikolett Jusztna dr.
Bertalan Rita Ágnes dr. ■ Sallai Ágnes dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A Silver–Russell-szindróma jellegzetes minor anomáliák mellett (relatív macrocephalia, kiemelkedő homlok, kék sclera, lefelé ívelő szájszög, micrognathia, alacsonyan ülő fülek, illetve arc-, skeletalis és végtagi aszimmetria) súlyos, méhen belüli és születést követő növekedési zavarral jár. Az endokrin rendszert érintő eltérések is kiemelt jelentőségűek. Kialakulásának molekuláris háttere összetett, de a leggyakrabban a 11-es kromoszóma és/vagy a 7-es kromoszóma Silver–Russell-szindróma szempontjából kritikus régióinak érintettsége okozza. A molekuláris géndiagnosztika mellett a Netchine–Harbison-féle klinikai diagnosztikai pontrendszer segíti a diagnózis felállítását. Bár a tünetegyüttes többnyire sporadikus megjelenésű, rendkívül ritka familiáris halmozódást bemutató esetünkben a négy testvérből három gyermeknél Silver–Russell-szindróma került felismerésre. A Silver–Russell-szindróma korai, lehetőleg már újszülöttkori diagnosztizálása kulcsfontosságú a megfelelő táplálásvezetés, a korai fejlesztés, majd a növekedési hormon-kezelés időben történő elkezdése szempontjából. A betegek gondozása és megfelelő utánkövetése kiemelkedő jelentőségű a szindrómához társuló potenciális szövődmények időben történő felismerése és megfelelő kezelése céljából.

Orv Hetil. 2022; 163(45): 1775–1781.

Kulcsszavak: alacsonynövés, Silver–Russell-szindróma, imprinting betegség

Diagnosics and follow-up strategy for Silver–Russell syndrome based on a case report showing familial accumulation

Characterized by both intrauterine and postnatal growth retardation, and consequent small stature, Silver–Russell syndrome is associated with typical minor anomalies (relative macrocephalia, protruding forehead, downturned corners of mouth, micrognathia, low set ears, facial, skeletal and limb asymmetry) and findings involving mainly the endocrine system. The molecular background of the syndrome is complex, but it is most often caused by the involvement of critical regions of chromosome 11 and/or chromosome 7. Beside the molecular diagnosis, the Netchine–Harbison clinical scoring system aims to contribute to the successful diagnosis of Silver–Russell syndrome. Although Silver–Russell syndrome is mostly sporadic, in our case report we present an extremely rare familial accumulation, where three of four siblings are affected by Silver–Russell syndrome. Early diagnosis is important to initiate adequate feeding and nutritional guidance, enhance early development and start growth hormone therapy as soon as possible. We would like to emphasize that management and long-term follow-up is crucial to prevent potential complications and treat specific issues appropriately.

Keywords: short stature, Silver–Russell syndrome, imprinting disorder

Kovács ÁF, Beniczky NJ, Bertalan RÁ, Sallai Á. [Diagnosics and follow-up strategy for Silver–Russell syndrome based on a case report showing familial accumulation]. Orv Hetil. 2022; 163(45): 1775–1781.

(Beérkezett: 2022. július 8.; elfogadva: 2022. augusztus 19.)

Rövidítések

ACTH = (adrenocorticotropic hormone) adrenokortikotrop hormon; BMI = (body mass index) testtömegindex; CGH = (comparative genome hybridization) komparatív genomhibridizáció; DNS = dezoxiribonukleinsav; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; GH = (growth hormone) növekedési hormon; GnRH = (gonadotropin releasing hormone) gonadotropinfel szabadító hormon; IGF1 = (insulin-like growth factor 1) inzulinszerű növekedési faktor-1; IGFBP3 = (insulin-like growth factor-binding protein 3) IGF-kötő fehérje-3; LOM = (loss of methylation) a metilációs mintázat elvesztése, hipometiláció; Mbp = megabázispár; MLPA = multiplex ligációfüggő próbaamplifikáció; MS-MLPA = metilációszenzitív MLPA; SDS = (standard deviation score) a standard szórás pontszáma; SGA = (small for gestational age) a terhességi korhoz képest kis születési súly; SRS = (Silver–Russell syndrome) Silver–Russell-szindróma; UPD = uniparentalis diszómia; UPD(7)mat = (maternal uniparental disomy for chromosome 7) a 7-es kromoszómához kötődő anyai uniparentalis diszómia

A Silver–Russell-szindrómát (SRS, MIM-azonosító: 180860) 1953-ban *Silver és mtsai*, valamint 1954-ben *Russell* írták le egymástól függetlenül [1]. A magyar szakirodalomban is több publikáció olvasható SRS-betegekről [2–5]. Az SRS 1/30 000–100 000 közötti incidenciájú imprinting megbetegedés, amelyet praenatalis és postnatalis növekedési elmaradás jellemez [6].

Klinikai kép

A szindróma kardinális tünetei az (intrauterin korban kezdődő, postnatalisan fokozódó) alacsonynövés (–2 SDS alatt), elmaradott csontkor, amelyhez relatív macrocephalia (születés kori fejkörtérfogat $\geq 1,5$ SDS) társul. Szinte kivétel nélkül minden SRS-újszülött a terhességi korhoz képest kis születési súllyal (SGA) születik [6]. További tünetek lehetnek az arcaaszimmetria (a philtrum

1. táblázat | A Silver–Russell-szindróma tünettana [3]

Tünet/eltérés	Előfordulási gyakoriság (%-ban) Silver–Russell-szindrómában	HPO-kód	IV/5.	IV/7.	IV/8.
Postnatalis növekedési elmaradás	>95	HP:0008897	+	+	+
Háromszögletű arc	94	HP:0000325	+	+	+
Az V. ujj clinodactyliája	75	HP:0004209	Jelzett	++	Jelzett
Acromialis bemélyedés	66	HP:0010782	–	–	–
Micrognathia	62	HP:0000347	+	+	+
Csökkenet izomtömeg	56	HP:0003199	+	+	+
Hyperhidrosis	54	HP:0000975	–	–	+
Alacsonyan ülő fülek	49	HP:0000368	+	+	+
Lefelé ívelő szájjug	48	HP:0002714	–	–	–
Magas hang	45	HP:0001620	–	–	–
Kiemelkedő sarok	44	HP:0012428	–	–	–
A kutacsok megkésett záródása	43	HP:0000270	+	+	+
Külső nemi szervi eltérések	40	HP:0000032	–	–	–
Beszédfejlődési elmaradás	40	HP:0000750	–	–	–
Szabálytalan vagy torlódott fogak	37	HP:0040079 HP:0000678	+	+	+
Motoros fejlődési elmaradás	37	HP:0001270	+	+	+
Lábujj-syndactylia	30	HP:0001770	Jelzett	+	Jelzett
Visszatérő hypoglykaemia	22	HP:0001988	–	+	–
Scoliosis és/vagy kyphosis	18	HP:0002650	–	Enyhe kyphosis	–
Aszimmetriás növekedés	34	HP:0100555	–	–	–
Kék sclera	80–99	HP:0000592	jelzett	+	+
Gastrooesophagealis reflux	30–79	HP:0002020	–	–	–
Székrekedés	30–79	HP:0002019	–	–	–
Pubertas praecox	5–29	HP:0000826	–	–	6,3 év: pubarche praecox
Csökkenet heretérfogat	30–79	HP:0008734	NA	–	NA
Hypospadiasis	5–29	HP:0000047	NA	–	NA
Rejtettheréjűség	30–79	HP:0000028	NA	–	NA
„Café-au-lait” foltok	5–29	HP:0000957	+	+	+
Koraszülés	30–79	HP:0001622	+	+	+
Arthralgia	30–79	HP:0002829	–	–	–
Inzulinrezisztencia	30–79	HP:0000855	+	–	–

HPO = humánfenotípus-ontológia; NA = nem alkalmazható

A Silver–Russell-szindrómában jellegzetesen előforduló tünetek gyakorisága, valamint az általunk bemutatott 3 érintett gyermeknél (IV/5., IV/7., IV/8.) feltérképezett tünetek.

és a mandibularis szög közötti oldalhosszkülönbség nagyobb 0,5 cm-nél), kiemelkedő homlok, micrognathia, lefelé ívelő szájug, strabismus és kanyargós retinalis erek, alacsonyan ülő fülek. A bőrön „café-au-lait” foltok fordulhatnak elő. Skeletalis és végtagi aszimmetria is jellemezhető, valamint az V. ujj clinodactyliája, camptodactylia, hypospadiasis, cryptorchismus, clitoromegalia és inguinalis hernia is jelentkezhet. Hyperhidrosis, szájpadahasadék, kettőzött uvula, a II. és III. lábujj syndactyliája, scoliosis is társulhat. A következő malignus elváltozások gyakrabban fordulhatnak elő SRS-betegekben: cranio-pharyngeoma, testicularis seminoma, hepatocellularis carcinoma és Wilms-tumor [1]. Tíz hónapos és 2–3 éves kor között fokozott a hajlam éhomi hypoglykaemiára. Igen gyakori a növekedési hormon (GH) hiánya, a korai adrenarche, a korai és gyors centrális pubertas, valamint az inzulinrezisztencia [6]. Az esetek mintegy 86%-ában újszülöttkori etetési nehezítettség is jelentkezik. A motoros fejlődés gyakran megkésett (1. táblázat) [3, 7].

Molekuláris háttér

Az SRS főként sporadikusan fordul elő. Az esetek mintegy 60%-a a *H19*-gén (11p15) apai alléljének hipometilációja miatt alakul ki. További 5–10%-ban anyai uniparentalis diszómia áll a háttérben: UPD(7)mat vagy iUPD(7), a kritikus régiók: 7p11.2-p13 és 7q31-qter. További eltérés lehet transzlokáció, az anyai 11-es kromoszómát érintő UPD(11)mat, anyai 11p15-duplikáció, az apai 7-es kromoszóma kritikus szakaszának hiánya (7q32-deletio) vagy többlókuszos hipometiláció. A 11-es kromoszóma érintettsége főként testfél-aszimmetriával, az V. ujj clinodactyliájával társul, míg a 7-es kromoszóma érintettsége esetén a beszédnehezítettség, a tanulási nehézség és a motoros tünetek dominálnak [1, 8]. A molekuláris diagnózis felállítása lehetővé teszi a feltárt genotípus-fenotípus összefüggések alapján az adott egyénnél várható progresszió súlyosságának megítélését, a fenotípusos terheltség megbecsülését, amely jelentősen meghatározza az egyénre szabott utánkötési stratégiát.

Diagnózis

A betegség diagnózisa a 2017. évi nemzetközi irányelvek alapján klinikai kritériumokon alapszik. A legelfogadottabb a Netchine–Harbison-féle, 2015. évi kritériumrendszer (2. táblázat) [5, 6, 9]. A klinikai esetek mintegy 60%-a igazolható molekuláris szinten is [6].

A molekuláris diagnózis felállítására metilációszenzitív multiplex ligációfüggő amplifikáció (MS-MLPA) végezhető a metilációs mintázat és a kópiaszám vizsgálatára. Amennyiben az MLPA-alapú vizsgálat negatív, magas áteresztőképességű, kópiaszám és kiegyensúlyozatlan átrendeződések detektálására alkalmas arrayCGH (komparatív genomhibridizáció) javasolt. Ha ez a módszer sem

2. táblázat | A Netchine–Harbison-féle, 2015. évi kritérium alapján készített diagnosztikai pontrendszer [5]

Pontszám	Eltérés	HPO-kód
1	Terhességi kornak megfelelő kis születési súly	HP:0001518
1	Postnatalis növekedési elmaradás	HP:0008897
1	Relatív macrocephalia születéskor	HP:0004482
1	Kiemelkedő homlok	HP:0011220
1	Felső végtagi aszimmetria vagy alsó végtagi aszimmetria vagy arcaaszimmetria	HP:0100560 HP:0100559 HP:0000324
1	Táplálási nehezítettség vagy alacsony testtömegindex	HP:0011968 HP:0045082
6	Összpontszám	

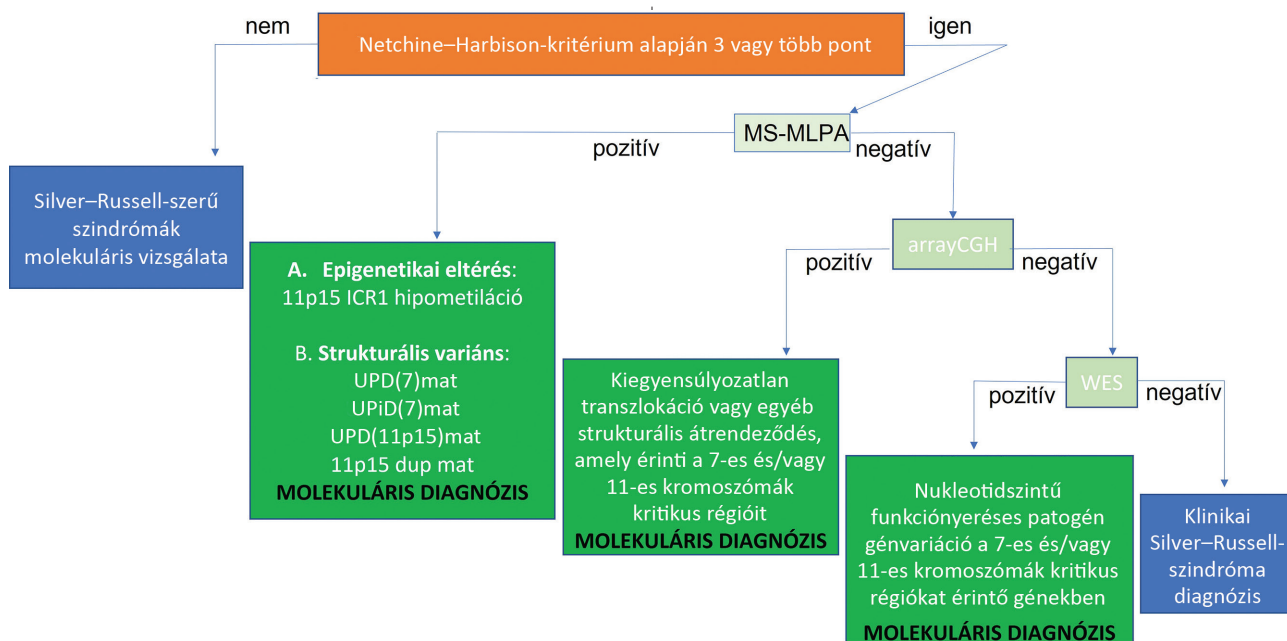
Amennyiben 4 vagy több pont adható a betegnek, a negatív molekuláris vizsgálat eredménye esetén is felállítható a klinikai Silver–Russell-szindróma diagnózisa. 3 pont esetén elvégzendő a 11p15 és UPD(7)mat molekuláris vizsgálat. Pozitív lelet esetén felállítható a Silver–Russell-szindróma diagnózisa.

HPO = humánfenotípus-ontológia; UPD(7)mat = a 7-es kromoszómához kötődő anyai uniparentalis diszómia

vezet pozitív eredményhez, teljesexom-szekvenálás javasolt 2. vagy 3. generációs szekvenálással. A 3. generációs, nanopórus-alapú szekvenálással is felderíthetők a szindrómára jellemző molekuláris eltérések (a patogén metilációs mintázat és a szekvenanciaeltérések egyaránt). A deletio, duplikáció, transzlokáció jelenléte fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) is igazolható. A nanopórus-alapú szekvenálással várhatóan növekedni fog a klinikai esetek molekuláris szintű igazolásának aránya (1. ábra).

Esetbemutató

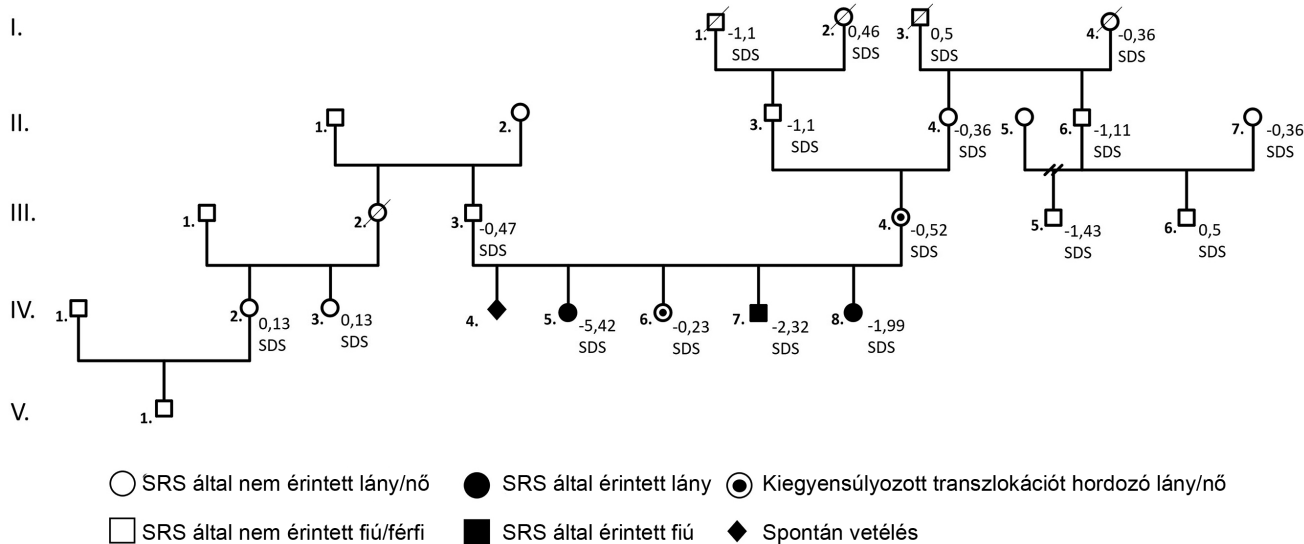
(1) Indexpáciens (2. ábra) (IV/5.): egyéves korban szomatikus fejlődésbeli elmaradás (testtömeg és testhossz SDS < -2) miatt vizsgálták. A fizikális vizsgálat során az alábbi minor anomáliák voltak azonosíthatók: elődomborodó homlok, háromszögletű arc, micrognathia, kékes sclera, alacsonyan ülő fülek, a kezek V. ujján jelzett clinodactylia, a jobb térden 2 × 2 cm, valamint a hátón 10 × 10 cm átmérőjű „café-au-lait” foltok, mindkét oldalon a II–III. lábujj részleges syndactyliája. II./2. várandósságból a 34. terhességi hétre lepényi elégtelenség miatt elektív sectio caesarea révén 1340 g súllyal és 34 cm hosszal (SDS < -2) született. Kizárólag anyatejet 5 hónapos koráig kapott. Pszichomotoros fejlődése 4–5 hónapos késést mutatott, ezért célzott fejlesztésben részesült. Hároméves korában testsúlya -4,2 SDS, testmagassága -6 SDS volt. A kivizsgálás részleges GH-hiányt igazolt. Fél évvel később 35 µg/kg/nap dózisban GH-kezelést indítottunk. Csontkorelmaradását 10–11 éves korára hozta be. Serdülése 11,5 éves korában kez-



1. ábra Molekuláris géndiagnosztikai stratégia. A Silver–Russell-szindróma diagnózisának útmutató ábrafolyamata

Amennyiben a Netchine–Harbitson-féle klinikai kritérium alapján 3 vagy több pont adható, javasolt a metilációérzékeny multiplex ligációfüggő próbaamplifikáció (MS-MLPA-) vizsgálat elvégzése, amely a jellegzetes, a 11-es kromoszóma rövid karja ICR1-régiójának hipometilációját, valamint a 7-es és 11-es kromoszómák kritikus strukturális kópiaszám-változásait sikeresen képes kimutatni. Amennyiben az MS-MLPA-vizsgálat negatív, komparatív genomhibridizációs (arrayCGH-) módszerrel ajánlott továbblépni a molekuláris diagnosztikai útvonalon. Az arrayCGH alkalmas a 7-es vagy a 11-es kromoszóma kritikus régióit érintő összetett, kiegyensúlyozatlan átrendeződéseknek a feltárására. Ha patogén strukturális eltérést nem sikerült igazolni, teljesexom-szekvenálás javasolt – II. generációs „újgenerációs” szekvenálással vagy III. generációs nanopórus-alapú szekvenálással. E módszerekkel a nukleotidszintű 7-es és/vagy 11-es kromoszóma funkciónyereses vagy funkcióvesztéses patogén génvariációi fedhetők fel, azzal a kiegészítéssel, hogy a III. generációs szekvenálás egyidejűleg a gének metilációs mintázatát is vizsgálja a szekvenálással együtt.

UPD(7)mat = a 7-es kromoszómához kötődő anyai uniparentalis diszómia; WES = teljesexom-szekvenálás



2. ábra Családfa
 III/4. és IV/6. tünetmentes hordozók: kiegyensúlyozott transzlokáció 46,XX + ish t(4;11)(q35.2;p15.4)(D4S3359+,D11S2071+;D4S3359-,D11S2071-)
 IV/5. (indexpáciens), IV/8. SRS-nek megfelelő fenotípus: kiegyensúlyozatlan transzlokáció 46,XX ish der(4) t(4;11)(q35.2;p15.4) (D4S2930+,D11S2071+)dmat
 IV/7. SRS-nek megfelelő fenotípus: kiegyensúlyozatlan transzlokáció 46,XY ish der(4) t(4;11)(q35.2;p15.4) (D4S2930+,D11S2071+)dmat
 IV/4.: spontán vetélés.
 Az SRS-ben megadott értékek a testmagasságra vonatkoznak. A IV/7. és IV/8. páciensek még nem fejezték be a növekedést
 SDS = a standard szórás pontszáma; SRS = Silver–Russell-szindróma

dődött, a szokásosnál gyorsabb ütemben zajlott, menarche 12,3 évesen jelentkezett. GH-kezelését 15 éves korában állítottuk le, mert növekedési sebessége 0,2 cm/3 hónapra csökkent. Felnőttkori magassága 134 cm (–5,42 SDS).

(2) Indexpáciens egészséges fenotípusú hűga (IV/6.) 40. hétre született 3770 g súllyal, 54 cm-rel. Perinatalis adaptációja, valamint pszichomotoros fejlődése rendben zajlott. Növekedése a 25-ös percentilisgörbe mentén haladt, felnőttkori magassága 164 cm (–0,23 SDS), azaz megközelítette a szülők magasságából számolt prediktív célmagasság értékét (= 165 cm).

(3) Harmadik testvérként a 30. gestatiós héten észlelt oligohydramnion miatt sürgősségi császármetszéssel a 31. hétre 920 g súllyal, 33 cm testhosszal (SDS < –2) fiúgyermek született (IV/7.). Újszülöttkori statusából kiemelendő hiperpigmentált bőre, pseudohydrocephalus, nyaki hypotoniája, illetve az alábbi minor anomáliák: elődomborodó homlok, háromszögletű arc, micrognathia, feltűnően alacsonyan ülő fülek, kék sclera, mindkét kézen az V. ujj clinodactyliája, mindkét oldalon a II–III. lábujj syndactyliája. Születése után átmeneti mellékvesekéreg-elégtelenség lépett fel (hyponatraemia: 124–135 mmol/l; tachycardia: 180–200/min; plazma-ACTH: 819 pg/ml [ref.: 7,2–63,3 pg/ml], szérumkortizol: 9 µg/dl [ref.: 6–18 µg/dl]), amelynek hátterében a hypothalamus–hypophysis–mellékvesekéreg tengely éretlensége állhatott [10], ezért öthetes korától nyolc hónapos koráig kortizol- és mineralokortikoid-szubsztitúciót kapott. Szomatikus és pszichomotoros fejlődése vontatott volt. Négyéves korában GH-kezelés indult 35 µg/kg/nap dózisban. Amerikai ajánlásra (Mayo Clinic, Rochester, MN, USA) – az IGF1-szintek ellenőrzése mellett – 55 µg/kg/nap dózissal emeltük a GH-kezelés adagját. Serdülése 12 éves korában, a fiziológiás tartományon belül indult. Jelenleg 12,5 éves, magassága 135,7 cm (–2,32 SDS), növekedését még nem fejezte be.

(4) A negyedik testvér (IV/8.) szintén kis súlyú, a 36. hétre született 1410 g súllyal, 42 cm-rel (SDS < –2). Az ő esetében elődomborodó homlok, háromszögletű arc, micrognathia, alacsonyan ülő fülek, kék sclera, mindkét kézen az V. ujj clinodactyliája, mindkét oldalon a II–III. lábujj syndactyliája volt észlelhető. Négyéves korában GH-kezelése indult 35 µg/kg/nap dózisban, ekkor testmagassága –4,75 SDS volt. Hatéves korától 50 µg/kg/nap dózisban folytattuk a GH-kezelést, és az IGF1-értékek szoros monitorizálása mellett szükség szerint módosítottuk a GH-dózist. 6 és fél éves korában a nagyajkikon megjelent néhány erős, sötét pigmentált szőr, melyek hátterében adrenarche praecox igazolódott. Mellfejlődése 9 éves korban, a fiziológiás tartomány elején indult, ugyanakkor rohamos tempóban zajlott, menarche 10,7 éves korában jelentkezett. A jobb felnőttkori magasság elérése érdekében serdülését átmenetileg GnRH-analóg kezeléssel felfüggesztettük.

Genetikai diagnózis

A citogenomikai és molekuláris diagnózis felállítása során kiegyensúlyozatlan transzlokációra derült fény: 46,XXishder(4) t(4;11)(q35.2;p15.4) (D4S2930+, D11S2071+)dmat. A teljesexom-szekvenálás elemzése a 3 érintett gyermeknél (IV/5., IV/7., IV/8.) egy 2,7 Mbp duplikációra világított rá (69 érintett gén), amely a 11p15.5-p15.4 citogenetikai lókuszt érinti. A 2,788 Mbp duplikáció arrayCGH-val is igazolásra került, azaz a kérdéses DNS-szakasz 3 kópiában található, kiegyensúlyozatlan karyotypust okozva. A 4. és a 11. kromoszóma közötti transzlokáció következtében létrejövő, a 11. kromoszómán azonosított 2,788 Mbp DNS-szakasz-többlet tartalmazza az SRS kritikus régióját is (a *CDKN1C*, *IGF2*, *KCNQ1* és *H19* géneket is), amely magyarázza a fenotípust.

A molekuláris és citogenomikai genetikai vizsgálat eredménye az édesanyánál (III/4.) és második gyermekénél (IV/6.) kiegyensúlyozott transzlokációt igazolt: ish t(4;11)(q35.2;p15.4), amely önmagában nem jár fenotípusos eltéréssel.

A genetikai diagnózist csak a 4. gyermek születése után sikerült igazolni, ezért a praenatalis diagnosztika lehetősége nem merült fel.

Terápia – a GH-kezelés alapvonalai

Az SRS-gyermekeknel kezelés nélkül egészséges társaikhoz képest jelentősen alacsonyabb felnőttkori testmagasság várható (–3 SDS) [11]. Mint SGA-val született gyermekeknek, ha a testmagasság –2,5 SDS alatti, a GH-kezelés elkezdése minél korábban, lehetőség szerint 2–4 éves kor között ajánlott [6, 12]. SGA indikációjával Magyarországon 4 éves kortól és –2,2 SDS alatti testmagasság esetén van erre lehetőség, GH-stimulációs teszt elvégzése esetükben nem szükséges. Az SRS-gyermekeknel a GH-kezelés kezdő dózisa 35 µg/kg/nap, és 70 µg/kg/nap dózissal emelhető [12]. Az eddigi vizsgálatok és tapasztalatok alapján a GH-kezelés hatékony és hosszú távon is biztonságos SRS-gyermekeknel, illetve mellékhatások sem fordulnak elő gyakrabban ebben a betegcsoportban, mint az egyéb okból SGA-val született és GH-kezelésben részesülő gyermekeknel [13]. A GH-kezelés nem csupán a magasságnövekedés optimalizálását segíti elő, de jelentős pozitív hatással van az anyagcserére, fokozza az étvágyat, hozzájárul az izomerő és a zsírtmentes testtömeg növekedéséhez, a pszichomotoros fejlődéshez, továbbá a hypoglykaemiás epizódok megelőzéséhez is [6, 14].

GH-kezelés mellett 6–12 havonta az IGF1- és az IGF-BP3-szint ellenőrzése is javasolt, bár SRS-gyermekeknel ezen paramétereket nehezebb értelmezni a terápia monitorizálásához [6]. Magyarországon az IGF-BP3-szint mérésére csak korlátozottan van lehetőség. SRS esetén a bazális szérum-IGF1-szint jellemzően a normáltarto-

mány felső kvadránsában van, de meg is haladhatja azt. 11p15-LOM (loss of methylation, hipometiláció) esetén szignifikánsan magasabb IGF1- és IGFBP3-szintek jellemzőek, mint UPD(7)mat esetén. Tehát 11p15-LOM esetén bizonyos fokú IGF1-rezisztencia feltételezhető. Esetükben az ajánlott dóziszú GH-kezelés (35–70 µg/kg/nap) alkalmazásakor az IGF1-szint meghaladhatja a referenciatartományt [15].

Egy holland utánkövetéses vizsgálat igazolta, hogy a GH-kezelésre adott terápiás válasz az SRS-betegeknél hasonló volt, mint az egyéb okból kifolyólag SGA-val született gyermekeknél (átlagos növekedés 1,3 SDS vs. 1,26 SDS), azonban az elért felnőttkori végmagasság az SRS-betegeknél alacsonyabbnak bizonyult (–2,17 SDS vs. –1,65 SDS az egyéb okból SGA-val születetteknél), aminek oka, hogy a terápia kezdetén az SRS-betegeknek szignifikánsan alacsonyabb volt a testmagasságuk (–3,67 SDS vs. –2,92 SDS) [16]. Egy korábbi tanulmány szerint SRS-gyermekeknél az átlagos növekedés +1,2 és +1,4 SDS közötti volt – hasonlóképpen más SGA-gyermekekhez – 35–70 µg/kg/nap GH-dózis alkalmazása esetén [17].

Utánkövetés

Az SRS-páciensek komplex utánkövetést igényelnek, ebben a 2017-ben megjelent konszenzusajánlás segíti az ilyen betegekkel foglalkozó szakembereket [6].

1) *Megfelelő táplálás és a hypoglykaemia megelőzése.* Már a születést követően figyelmet kell fordítani az érintett gyermekek megfelelő táplálására. A fő cél, hogy különösen az első két életévben elkerüljük a hypoglykaemiát, valamint az elégtelen kalóriabevétel által okozott szomatikus fejlődésbeli elmaradást még a GH-kezelés elkezdése előtt. Ismert, hogy az SRS-gyermekeknek kisebb az izomtömegük, és alacsonyabb a súlyuk a testhosszukhoz (magasságukhoz) képest [11]. Ideális és javasolt cél 2–4 éves életkor között (azaz a GH-kezelés elkezdése előtt) a 12–14 kg/m² közötti BMI-érték elérése [6]. Figyelembe kell venni azonban az SGA-val született SRS-gyermekeknél a túl gyors behozó súlygyarapodás veszélyeit is, hiszen esetükben a későbbi metabolikus és cardiovascularis betegségek rizikója magasabb [18]. A hypoglykaemia kivédése a káros neurokognitív hatások elkerülése miatt fontos. Hasznos a szülők bevonása és oktatása is ennek kapcsán (például a komplex, hosszú láncú szénhidrátok előnyben részesítése, a hypoglykaemia jeleinek mielőbbi felismerése a ketonuria otthoni monitorizálásával és a tünetek ismeretével). A korán elkezdett GH-kezelés az izomtömeg növelésével és a glükoneogenezis fokozásával szintén elősegíti mindezt [6].

2) *Csontkorelmaradás.* SRS-gyermekeknél kezdetben jellemző a csontkor elmaradása a kronológiai korhoz képest, majd típusosan 10 éves kor körül jelentős javulás figyelhető meg: ekkorra a csontkor többnyire megközelelti a gyermek naptári életkorát [11].

3) *Serdülés.* A pubertás jelei közül a nemi szőrzet (pubarche) már 8 éves kor előtt megjelenhet. Ennek hátterében az SRS-gyermekeknél gyakrabban észlelhető adrenarche praecox állhat [19], ahogy ezt a IV/8. páciens esetében is láttuk. A pubertás általában a normális életkori tartományon belül (leányoknál 8–13 éves kor között, fiúknál 9–14 éves kor között), de annak korai szakaszában indul [20]. Ez a viszonylag korai pubertás szintén hozzájárul a csontkor előrehaladtához, és alacsonyabb felnőttkori testmagasságot okozhat, ezért ilyen esetekben felmerülhet a serdülés átmeneti felfüggesztése. Igazolt centrális pubertás esetén (de nem később, mint 12 éves korban a lányoknál, illetve 13 éves korban a fiúknál) a GH-kezelés mellett legalább 2 évig alkalmazott GnRH-analóg kezeléssel, azaz a pubertás felfüggesztésével elősegíthetjük a jobb felnőttkori magasság elérését [6, 21].

4) *Fejlődés, neurokognitív problémák.* A motoros fejlődés elmaradása szintén gyakori SRS-gyermekeknél, melyhez hozzájárul a relatív macrocephalia és a csökkent izomtömeg is. Jellemző a beszéd fejlődésbeli elmaradása, a dyspraxia, a tanulási nehézségek, különösen UPD(7)mat esetén [22]. Rutin gyermekorvosi vizsgálat során észlelt eltérés esetén fejlődésneurológiai felmérés javasolt, továbbá fontos ezen gyermekek komplex kognitív és motoros fejlesztése.

5) *Ortopédiai gondozás.* A testfél/végtag aszimmetriából kifolyólag gyakoriak az ortopéd problémák, úgymint a scoliosis, a hátfájdalom [23]. A végtaghosszkülönbség megoldásában ortopéd szakorvos segíthet.

6) *Maxillofacialis eltérések.* A craniofacialis dysmorfhiák között megemlíthető a micrognathia, a háromszögletű arc, a késői fogzás [24]. Mindezek obstruktív alvási apnoét, visszatérő középfülgyulladásokat okozhatnak, így szükség esetén fül-orr-gégésszel, illetve maxillofacialis sebésszel való konzultáció ajánlott.

7) *Egyéb veleszületett eltérések, anomáliák.* Veleszületett genitális anomáliák is jelentkezhetnek. Fiúknál gyakoribb a cryptorchismus vagy a hypospadiasis. Leányoknál az uterus és a hüvely felső szakaszának hypoplasiája vagy aplasiája fordulhat elő (Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser-szindróma), így primer amenorrhoea esetén érdemes erre is gondolni [25, 26].

8) *Családtervezés.* Az SRS-betegeknél, illetve a betegség kritikus régióit érintő kiegyensúlyozott citogenomikai eltérést hordozók esetében családtervezés előtt genetikai tanácsadás javasolt. Ma már elérhető preimplantációs és/vagy prae-natalis géndiagnosztika. Ennek lehetőségeiről, valamint a várható ismétlődési kockázatról adható felvilágosítás.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. Á. F.: A vonatkozó szakirodalom áttekintése, a kéziratban a molekuláris háttér, a genetikai diagnózis, valamint a családfa és a kivizsgálási protokoll összeállítása. B. N. J.: Szakirodalmi áttekintés, az esetbemutatók megírása, valamint a terápia és az utánkövetés összefoglalása. S. Á.: A klinikai diagnózisok felállítása, a gyermekek kezelése, a család gondozása. B. R. Á.: A kézirat áttekintése, véleményezése, a klinikailag releváns és fontos részek kiemelése. A cikk végleges verzióját valamennyi szerzőtárs elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk a gyermekeknek és szüleiknek, akik hozzájárultak az esetismertetéshez. Köszönjük *Cisárová Katarina Vizárnak* és *Andrea Superti-Furgának*, a Lausanne-i Egyetem (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Service de Médecine Génétique) munkatársainak a genetikai vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségét.

Irodalom

- [1] Jones KL, Jones MC, del Campo M. Smith's recognizable patterns of human malformation. 7th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2013; pp. 128–131.
- [2] Kaiser É, Weisenbach J, Méhes K, et al. Silver–Russell syndrome in a 5 and one half-year-old boy. [Silver–Russell-szindróma 5 és fél éves fiúgyermekben.] *Orv Hetil.* 1973; 114: 2908–2910. [Hungarian]
- [3] Szelid Zs, Tóth P. Silver–Russell syndrome. [Silver–Russell-szindróma.] *Gyermekgyógyászat* 1974; 25: 416–420. [Hungarian]
- [4] Szabó L, Kardos G, Cholnoky P, et al. Silver–Russell type of growth retardation. [A növekedés elmaradásának Silver–Russell-típusa.] *Orv Hetil.* 1977; 118: 1601–1606. [Hungarian]
- [5] Ruszinkó V. Recent occurrence of the Silver–Russell syndrome. [Silver–Russell-szindróma újabb esete.] *Gyermekgyógyászat* 1992; 43: 289–292. [Hungarian]
- [6] Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13: 105–124.
- [7] Köhler S, Gargano M, Matentzoglou N, et al. The human phenotype ontology in 2021. *Nucleic Acids Res.* 2021; 49: D1207–D1217.
- [8] Firth HV, Hurst JA. Oxford desk reference: clinical genetics and genomics. Oxford University Press, Oxford, 2017.
- [9] Azzi S, Salem J, Thibaud N, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver–Russell syndrome. *J Med Genet.* 2015; 52: 446–453.
- [10] Quintos JB, Boney CM. Transient adrenal insufficiency in the premature newborn. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17: 8–12.
- [11] Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, et al. Growth and symptoms in Silver–Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr.* 1995; 154: 958–968.
- [12] Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 804–810.
- [13] Saenger P, Czernichow P, Hughes I, et al. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev.* 2007; 28: 219–251.
- [14] Willemsen RH, Arends NJ, Bakker-van Waarde WM, et al. Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2007; 67: 485–492.
- [15] Binder G, Seidel AK, Martin DD, et al. The endocrine phenotype in Silver–Russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1402–1407.
- [16] Smeets CC, Zandwijken GR, Renes JS, et al. Long-term results of GH treatment in Silver–Russell syndrome (SRS): do they benefit the same as non-SRS short-SGA? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 2105–2112.
- [17] Rakover Y, Dietsch S, Ambler GR, et al. Growth hormone therapy in Silver Russell syndrome: 5 years experience of the Australian and New Zealand Growth database (OZGROW). *Eur J Pediatr.* 1996; 155: 851–857.
- [18] Ezzahir N, Alberti C, Deghmoun S, et al. Time course of catch-up in adiposity influences adult anthropometry in individuals who were born small for gestational age. *Pediatr Res.* 2005; 58: 243–247.
- [19] Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, et al. Adrenarche in Silver–Russell syndrome: timing and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 4100–4108.
- [20] Boonstra V, van Pateren Y, Mulder P, et al. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5753–5758.
- [21] Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4096–4105.
- [22] Wakeling EL, Amero SA, Alders M, et al. Epigenotype-phenotype correlations in Silver–Russell syndrome. *J Med Genet.* 2010; 47: 760–768.
- [23] Abraham E, Altiok H, Lubicky JP. Musculoskeletal manifestations of Russell–Silver syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2004; 24: 552–564.
- [24] Kotilainen J, Hölttä P, Mikkonen T, et al. Craniofacial and dental characteristics of Silver–Russell syndrome. *Am J Med Genet.* 1995; 56: 229–236.
- [25] Bruce S, Hannula-Jouppi K, Peltonen J, et al. Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver–Russell syndrome: the degree of H19 hypomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 579–587.
- [26] Abraham MB, Carpenter K, Baynam GS, et al. Report and review of described associations of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome and Silver–Russell syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2015; 51: 555–560.

(Kovács Árpád Ferenc dr.,
Budapest, Tűzoltó utca 7–9., 1094
e-mail: kovacs.arpad@med.semmelweis-univ.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)