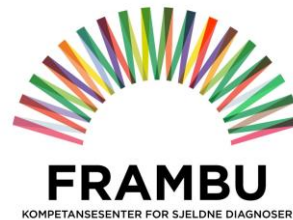


Silver Russell syndrom

Overlege Susann Simensen

Fagdag 19.11.24



Oversikt over dagens temaer

- Hva er Silver Russell Syndrom – en liten intro
- Diagnostiske og andre kliniske trekk ved SRS
- Genetiske årsaksmekanismer
- Medisinske utfordringer
- Behandling og oppfølging

Hva er Silver Russell syndrom?

- Først beskrevet i 1953 av Dr. Silver og i 1954 av Dr. Russell
- Usikker forekomst – 1:30 000 til 100 000
- I 60 % av tilfellene skyldes tilstanden en endring i reguleringen av gener på kromosom 7 og kromosom 11
- De resterende 40 % - klinisk diagnose
- Kjennetegnes særlig av redusert vekst i fosterlivet og etter fødsel, spesielle fysiske karakteristika og utfordringer knyttet til ernæring i tidlig småbarnsalder
- **Utgangspunkt i første internasjonale konsensus fra 2017:**

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement

*Artikkel: Wakeling, E., Brioude, F., Lokulo-Sodipe, O. et al. Nat Rev Endocrinol **13**, 105–124 (2017).*

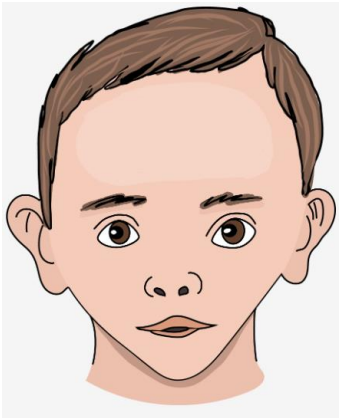
Silver Russell– Kliniske diagnostiske kriterier

Table 1 | **Netchine–Harbison clinical scoring system**

Clinical criteria	Definition
SGA (birth weight and/or birth length)	≤ -2 SDS for gestational age
Postnatal growth failure	Height at 24 ± 1 months ≤ -2 SDS or height ≤ -2 SDS below mid-parental target height
Relative macrocephaly at birth	Head circumference at birth ≥ 1.5 SDS above birth weight and/or length SDS
Protruding forehead*	Forehead projecting beyond the facial plane on a side view as a toddler (1–3 years)
Body asymmetry	LLD of ≥ 0.5 cm or arm asymmetry or LLD < 0.5 cm with at least two other asymmetrical body parts (one non-face)
Feeding difficulties and/or low BMI	BMI ≤ -2 SDS at 24 months or current use of a feeding tube or cyproheptadine for appetite stimulation

Table 2 | **Additional clinical features of Silver–Russell syndrome**

Clinical feature	Frequency % (total no. patients)	Refs
Triangular face	94 (164)	16–18
Fifth finger clinodactyly	75 (319)	4,15–18,20
Shoulder dimples	66 (61)	15
Micrognathia	62 (115)	16,18,20
Low muscle mass	56 (103)	15,16
Excessive sweating	54 (106)	16,20
Low-set and/or posteriorly rotated ears	49 (266)	15–17,20
Down-turned mouth	48 (176)	15,16,18,20
High pitched or squeaky voice	45 (26)	16
Prominent heels	44 (61)	15
Delayed closure of fontanelle	43 (47)	18,20
Male genital abnormalities	40 (85)	15,16,18,20
Speech delay	40 (189)	16,17,20
Irregular or crowded teeth	37 (195)	16–18,20
Motor delay	37 (254)	4,16–18,20
Syndactyly of toes	30 (264)	15–17,20
Hypoglycaemia	22 (103)	4,20
Scoliosis and/or kyphosis	18 (227)	16,20,147



Bilde:www.tete-cou.fr

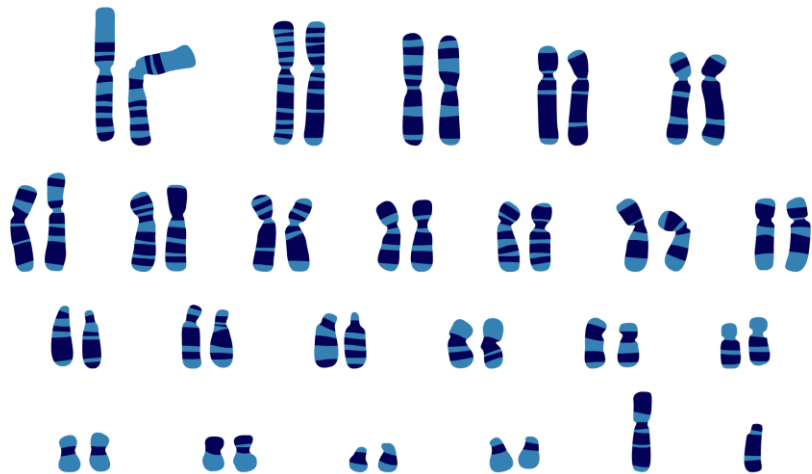
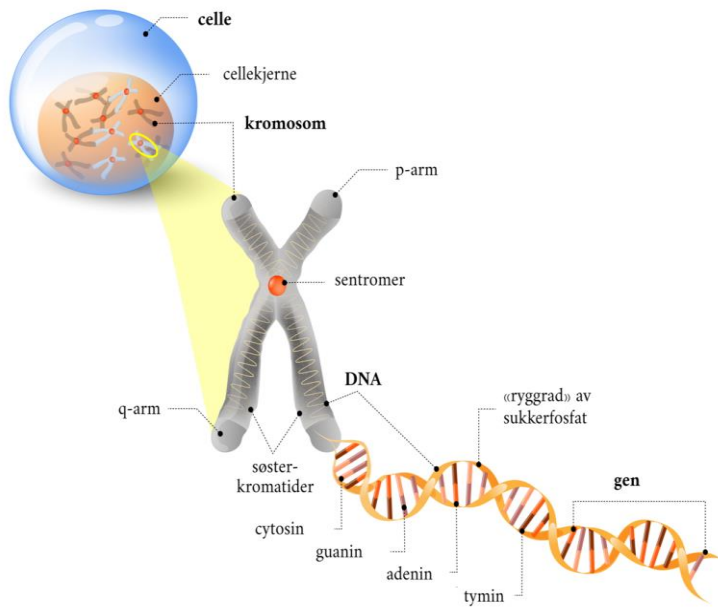
Clinodactyly



© 2021 Boston Children's Hospital



Bilde:www.bmj.com



Kort om genetikk

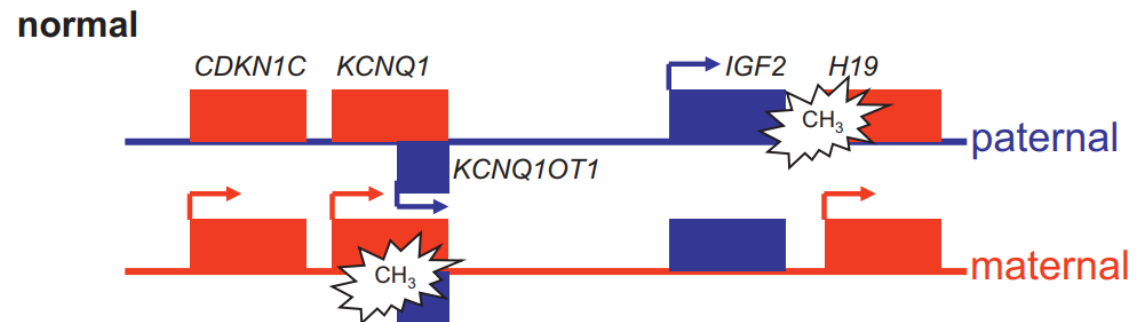
- Arvematerialet – alle celler
- Kroppens instruksjonsbok
- 23 par kromosomer
 - Ett sett fra hver forelder
 - 22 par der begge kopier er «like» - autosomer
 - 1 par kjønnskromosomer
 - XX = biologisk kvinne
 - XY = biologisk mann
- Ett gen koder for et protein som har en bestemt oppgave
- Biokjemiske prosesser i kroppen som regulerer hvordan genene skal slå på og av i cellene for at kroppen skal fungere og utvikle seg riktig.

Silver Russell - Genetikk

- Sammensatt og kompleks genetikk
- Resultat av unormal regulering av visse gener som kontrollerer vekst
- Knyttet til gener lokalisert på kromosompar 7 og 11
- Omfatter genetiske mekanismer som kalles ***preging, metylering og uniparental disomi***

Silver Russell – Genomisk preging og metylering

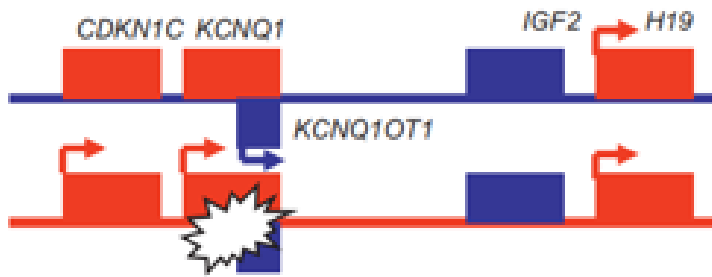
- **Genomisk preging/imprinting** – et av genene er «skrudd» på – et annet er «skrudd» av
- To pregede gener på **kromosom 11p15.5** – **IGF2** og **H19**
- **IGF2** – viktig for normal vekst og skal være preget slik at det bare uttrykkes fra fars kromosom
- **H19** – gen som har bremsende effekt på IGF2
- **H19** skal normalt derfor være stengt av ved en mekanisme som kalles **metylering**



Silver Russell – Genomisk preging og metylering

SRS

ICR1 epimutation



- Tap av metylering av fars H19 gen fører til at genet ikke er helt skrudd av.
- IGF2 bremses og fører til nedsatt vekst
- Årsaken til SRS i 40 til 55 % av tilfellene

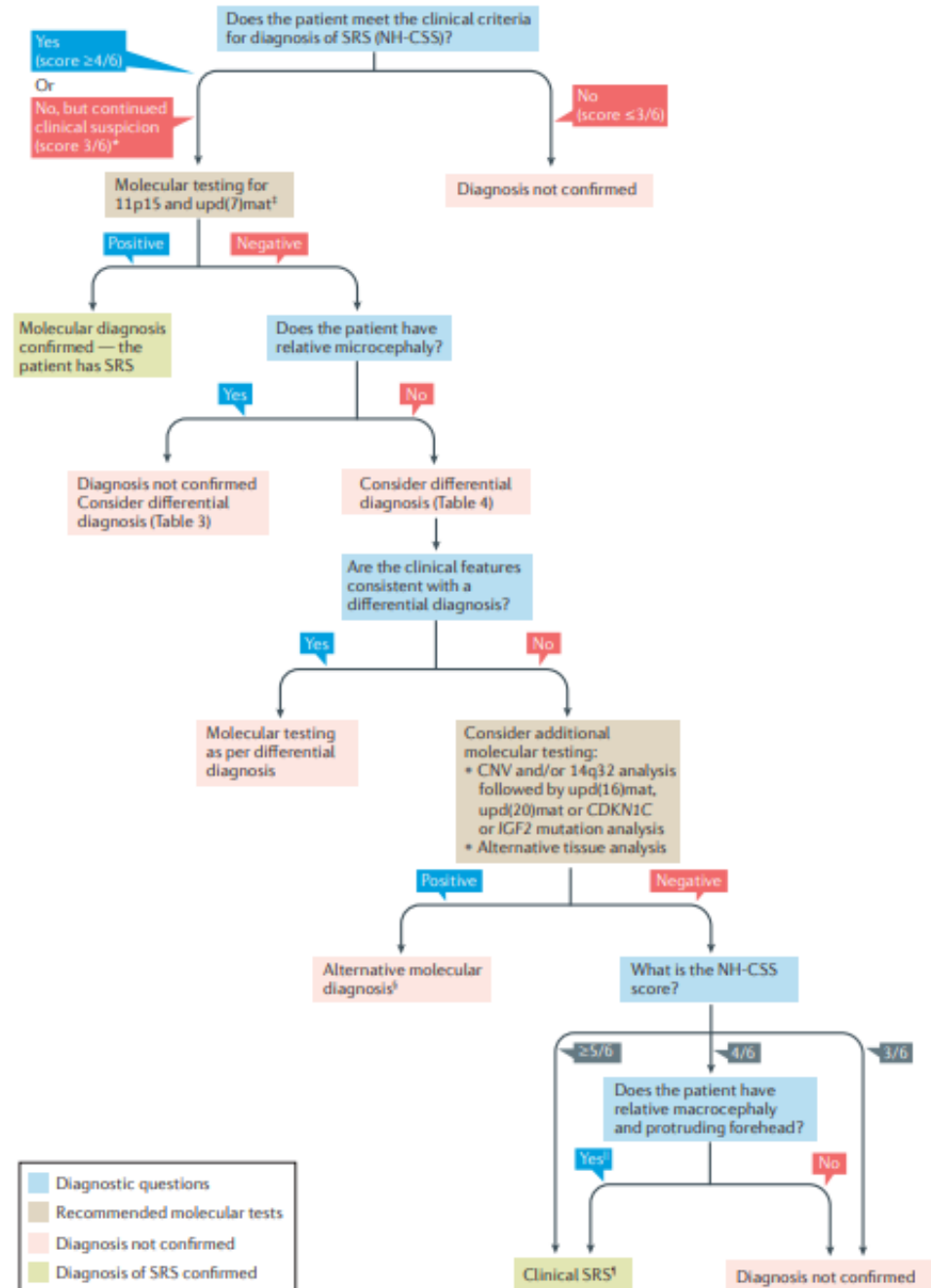
Silver Russell – uniparental disomi

- **Maternell uniparental disomi av kromosom 7:**
 - Barnet arver to kopier av sin mor og ingen fra sin far
- MatUPD7 er årsaken til SRS i 7 – 10 % av tilfellene
- Man vet fortsatt ikke nøyaktig de genetiske mekanismene for hvordan dette påvirker vekst og utvikling og fører til SRS
- Mulig resultat av økt ekspresjon av maternelle gener og/eller underekspressjon av paternelle gener

Silver Russell - genetikk

- ~ 1 % av individer med SRS har påvist mutasjoner i enkeltgener som IGF2, HMGA2, PLAG1 eller CDKN1C
- Dette testes gjennom genpanel dersom de første testene ikke gir resultater.
- Dette er de mest sjeldne formene for Silver Russell syndrom.
- Alle disse genene er inkludert i genpanel for utviklingsavvik
- **Det er viktig å huske at en positiv genetisk analyse bekrefter SRS, mens en negativ genetisk utredning betyr ikke at man kan utelukke en klinisk diagnose!**
- **Viktig med genetisk veiledning for informasjon om den aktuelle varianten av SRS og arvgang!**

Diagnostisk flow chart



Silver Russell – Medisinske symptomer og utfordringer

- Det er stor individuell variasjon i symptomtrykk og alvorlighetsgrad ved SRS
- Det er viktig å understreke at den enkelte ikke vil ha alle symptomene som diskuteres her i dag
- Diagnosekunnskap – gir trygghet og mulighet for forebygging

Bilde: Bildearkiv Frambu

Vekst ved SRS

- Redusert vekst intrauterint
- Redusert lengde- og vektutvikling etter fødselen
- Lavere vekt og lengde sammenliknet med andre barn i befolkningen
- Hodeomkretsen er vanligvis normal- men er stort i forhold til resten av kroppen
- Asymmetrisk vekst
- Tidligere pubertetsdebut med akselerert skjelettmodning

Vekst og ernæring

- Fødselsvekt under 3 percentilen ($<-2SD$)
 - «Failure to thrive»
 - Vektnedgang etter fødsel
 - Påvirkning av lengdevekst
 - Redusert appetitt
 - Tema for forelesning senere i dag !
- Skyldes mest sannsynlig flere faktorer:
 - Spisevansker:
 - Dårlig appetitt
 - Oralmotoriske vansker
 - Gastrointestinale vansker:
 - Gastroøsofagal refluks (55 %)
 - Forsinket ventrikkeltømming
 - Forstoppelse
 - Oppkast
 - > 70 % av pasienter med SRS har utfordringer knyttet til mage/tarm og/eller underernæring

Vekst og ernæring

- Behandlingsmål for spedbarn med SRS:
 - Ernæringstilskudd
 - Forebygge lavt blodsukker (hypoglykemi)
 - «Reparere» lengdevekst som skyldes
 - kaloriunderskudd med riktig ernæring
- Dette bør være på plass før oppstart med veksthormon
- Viktig med tett oppfølging av videre vekst og vekst
- Ta hensyn til unormalt lav muskelmasse
- Unngå for rask vektoppgang
- Egne anbefalinger for vekt for lengde
- Bruk gjerne egne vekstkurver for Silver Russel syndrom
- Barnets ernæringsutfordringer bedrer seg som oftest når de vokser og blir eldre

Lengdevekst

- Veksthastigheten for lengde er saktere enn normal gjennom spedbarnsalder og barndom – ingen «catch- up» vekst.
- **Viktig med tidlig henvisning til barneendokrinolog**
- Indikasjon for veksthormonbehandling ved SRS:
 - Tidlig oppstart med veksthormon - 2-4 år
 - Økning på predikert voksenhøyde på 7 – 11 cm
 - Start med en dose på 35 µg/kg pr dag. Stå på laveste dose som resulterer i catch up vekt
- Hensikt med veksthormonbehandling:
 - Øke veksthastigheten
 - Øke kroppsmassen
 - Bedre psykomotorisk utvikling og appetitt
 - Redusere risikoen for hypoglykemi/lavt blodsukker

Beinvekst og pubertet

- Først forsinket modning av skjelettet
- Etterfulgt av en rask modning rundt 8-9 års alder
- Kan komme tidlig i pubertet (8 -13 år hos jenter, 9 -14 år hos gutter)
- Tidligere og akselerert pubertet – akselererer modning av skjelettet
- Anbefalinger:
 - Samarbeid med barneendokrionolog
 - Være oppmerksom på tegn på tidlig pubertet med økt behåring
 - Obs – utvikling av insulinresistens
 - Oppmerksom på akselerering av beinalder
 - Vurdere om det er aktuelt å bremse opp pubertet (GnRHa) for å oppnå potensiell voksenhøyde

SRS – kirurgi og narkose

- Nøye planlegging av eventuell operasjon
- Unngå langvarig faste og risiko for hypoglykemi – «Først på listen»
- Viktig å forebygge hypotermi grunnet liten kroppsmasse
- Liten kjeve og feilstilling i tennene. Trange forhold kan gjøre det vanskeligere
- Tilsyn av anestesi i forkant
- Infusjon med glukose kan vurderes for å unngå hypoglykemi
- Sjekke for ketoner i urinen

Nevrokognitive utfordringer

- Forsinket motorisk utvikling
grunnet redusert muskelfylde
og stort hode i forhold til
kroppen
- Forsinket språkutvikling
- Lærevansker
- Globalt forsinket utvikling
- Økt sårbarhet for autisme
spekter forstyrrelser
- Anbefalinger:
 - Nevrokognitiv utredning
 - Økt oppmerksomhet rundt
forsinket språkutvikling,
lærevansker og oralmotoriske
vansker
 - Egen forelesning om de kognitive
utfordringer ved SRS.

SRS- Ortopediske utfordringer

- Asymmetrisk vekst
- Armer/ bein – lengdeforskjell
- Skoliose (Skjev rygg) -
- Hofteleddsdysplasi
- Anomalier på hender og føtter
- OBS – Følge med på skoliose ved oppstart av veksthormon
- Rutine for oppfølging av skoliose
- Samarbeid med ortoped

Munn og tenner

- Forsinket tannfrembrudd
- Små tenner
- Feilstilling av tenner grunnet trange forhold i munnen
- Unormalt bitt
- Liten kjeve og liten hage
- Tannlege med kompetanse på SRS
- TAKO senteret
- Kraniofacialt team RH

Management issue	At diagnosis	0–2 years	2–10 years	10–18 years
General				
Document molecular subtype	R	N/A	N/A	N/A
Provide support group information	R	N/A	N/A	N/A
Genetic counselling for parents	R	N/A	N/A	N/A
Feeding and growth				
Exclude feeding difficulties	R	R	C	C
Ensure nutritional repletion	R	R	R	R
Screen for gut dysmotility	R	R	C	C
Screen for oromotor or sensory issues	R	C	C	C
Avoid rapid postnatal and/or childhood weight gain	R	R	R	R
Measure head circumference	R	R	R	R
Measure and monitor linear growth	R	R	R	R
Calculate and monitor BMI	R	R	R	R
Screen for symptoms and/or signs of hypoglycaemia	R	R	C	C
Consider growth hormone treatment	R	C	R	R
Monitor IGF 1 or IGFBP3 levels (more than yearly)	R	C	R	R
Monitor clinically (with or without biochemical testing) for insulin resistance	R	N/A	R	R
Adrenarche and puberty				
Monitor clinically for early adrenarche	R	R	R	N/A
Anticipate early bone age advancement	R	N/A	R	R
Consider treatment of early or rapid central puberty	R	N/A	R	C
Other medical issues				
Monitor for symptoms of sleep disordered breathing	R	R	R	R
Orthodontic or dental	R	C	R	R
Ear, nose and throat	R	C	C	C
Neurodevelopment				
Developmental assessment	R	R	C	C
Screen for myoclonus dystonia*	R	R	R	R
Speech and language evaluation	R	R	R	C
School progress	R	N/A	C	C
Monitor for speech, motor and cognitive difficulties	R	C	R	C
Psychosocial evaluation	R	N/A	C	C
Musculoskeletal				
Limb length discrepancy or asymmetry	R	C	C	C
Scoliosis	R	C	C	C
Screen for hip dysplasia	R	R	C	C

*up(7)mat only. C, consider assessment, depending on the clinical features of the patient; N/A, not applicable; R, recommend assessment (unless N/A to a group).

Sjekkliste!!

Silver Russell - Behandling og oppfølging



- Behov for multidisiplinær oppfølging
- Regelmessig oppfølging av aktuelle spesialister og lokalt hjelpeapparat
- Barneendokrinolog spiller en viktig rolle i oppstart og oppfølging av behandling av vekst
- Viktig med godt samarbeid og kommunikasjon mellom familien, lokale og sentrale instanser
- Gode rutiner, samarbeid og kunnskap gir trygghet og godt utgangspunkt for å forebygge og ivareta brukeren på best mulig måte.

Nyttige lenker

- [Silver-Russell Syndrome - Child Growth Foundation](#)
- [Silver Russell Syndrome – The Complete Silver Russell Syndrome Guide](#)
- [RSS-SGA Growth Charts — MAGIC Foundation for Children's Growth](#)
- [nrendo.2016.138 \(1\).pdf](#)
- Frambu.no