

# SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL: RELATO DE CASO

## *Silver-Russell Syndrome: case report*

Natalia Freitas Rossi <sup>(1)</sup>, Kelly Hitomi Ueda <sup>(2)</sup>, Antonio Richieri-Costa <sup>(3)</sup>,  
Célia Maria Giacheti <sup>(4)</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** descrever o fenótipo da síndrome de Silver-Russell (SSR) e apresentar um caso diagnosticado com esta afecção genética, abordando aspectos genéticos, psicológicos e fonoaudiológicos. **Métodos:** trata-se de relato de caso de uma criança do gênero feminino, sete anos e onze meses, portadora da síndrome de Silver-Russell. Foram realizadas avaliação genética médica e molecular, avaliação psicológica, avaliação fonoaudiológica e aplicação de testes complementares. **Resultados:** a análise molecular da região 7p11 excluiu a dissomia uniparental para este caso. No exame físico foram constatados os principais sinais clínicos da SSR que incluiu retardo no crescimento de origem pré-natal, fácies típica, assimetrias ósseas e clinodactilia do 5º dedo. A avaliação cognitiva e fonoaudiológica mostraram deficiência mental, distúrbio de linguagem oral e comprometimento das funções orais. **Conclusão:** o estudo deste caso possibilitou a divulgação do fenótipo da SSR com suas manifestações físicas, cognitivas e fonoaudiológicas. Embora o teste molecular não tenha confirmado um dos possíveis mecanismos etiológicos da síndrome, a avaliação genética médica constatou a presença dos principais sinais clínicos que foram correlacionados à literatura. A avaliação psicológica e fonoaudiológica apontaram para comprometimento cognitivo e de comunicação, funções orais, sugerindo que importantes alterações fonoaudiológicas podem fazer parte do fenótipo desta síndrome, ainda pouco difundida para fonoaudiólogos.

**DESCRIPTORIOS:** Síndrome de Silver-Russell; Genética; Cognição; Linguagem

### INTRODUÇÃO

#### Aspectos genéticos, base etiológica e diagnóstico da síndrome de Silver-Russell

A síndrome de Silver-Russell (SSR) foi descrita por Silver <sup>1</sup> e Russell <sup>2</sup> a partir de um grupo de indivíduos que apresentavam retardo no desenvolvimento intra-uterino e pós-natal, fenótipo que inclui assimetria lateral associada a características dismórficas como face triangular, clinodactilia do 5º dedo da mão e baixa implantação de orelha.

A denominação Silver e Russell inicialmente foi utilizada separadamente para possibilitar a diferenciação entre os grupos de indivíduos que apresentavam em seu fenótipo assimetrias dentre as demais características, denominando-a neste caso de Russell <sup>3,4</sup>.

Estudos têm evidenciado heterogeneidade etiológica da síndrome de Silver-Russell, sendo a maioria dos casos atribuídos a novas mutações dominantes <sup>5-8</sup>. As investigações citogenéticas têm demonstrado várias alterações cromossômicas correlacionadas ao fenotípico desta síndrome, incluindo rearranjos nos cromossomos 7 <sup>9</sup> e 17 <sup>10-12</sup>. Foram descritos casos na literatura de translocação do cromossomo 17 com ponto de quebra em q23.3-q25 e deleção em q24.1., correlacionados a manifestação fenotípica da síndrome <sup>13</sup>. A dissomia uniparental materna do cromossomo 7 também foi identificada em casos com diagnóstico clínico da síndrome de Silver-Russell <sup>14</sup>, presente em aproximadamente 10 % dos casos. O *imprinting* genômico, relacionado à diferença de expressão gênica de alelos maternos e paternos foi apontado como um dos mecanismos etiológicos desta síndrome, envolvendo genes localizados na região 7p11.2-p13 e 7q31-qter <sup>15-17</sup>.

<sup>(1)</sup> Fonoaudióloga, Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista de Botucatu – SP.

<sup>(2)</sup> Fonoaudióloga do Hospital Nipo-Brasileiro, Especialização em Voz.

<sup>(3)</sup> Médico Geneticista do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo – Bauru; Livre-docente em Genética pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

<sup>(4)</sup> Fonoaudióloga, Docente da Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília - Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Estadual Paulista e Orientadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista - Botucatu; Doutora em Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de São Paulo.

Mutações na região 7p12-p11.2 onde está localizado o gene GRB10, ocasionam comprometimento estato-ponderal em fase pré e pós-natal<sup>18</sup>. Estas mutações afetam a atividade funcional do gene GRB10, ocorrendo a expressão com atividade inibidora sobre o fator de crescimento ósseo na embriogênese, o que resulta alteração estato-ponderal<sup>19-21</sup>. Outros genes foram investigados como possíveis candidatos para esta síndrome, incluindo o EGFR (epidermal growth factor receptor) e o IGFBP1 (insulin-like growth factor-binding protein-1)<sup>15</sup> e deleções envolvendo o gene CSH1, localizado na região cromossômica 17q24.1<sup>22</sup>.

O quadro clínico desta síndrome é variável o que dificulta o diagnóstico precoce. Por ser uma síndrome de heterogeneidade etiológica, ferramentas laboratoriais nem sempre estão disponíveis para serem utilizadas. Neste caso, a confirmação diagnóstica ainda é predominantemente clínica, com base nos principais sinais que incluem histórico de retardo no desenvolvimento intra-uterino e pós-natal, idade óssea inferior, baixo peso, assimetrias corporais e de face (face triangular), circunferência occipito-temporal proeminente com perímetro cefálico normal, clinodactilia do 5º dedo, hipospádia e dificuldade alimentar<sup>23-27</sup>.

### Aspectos Cognitivos e Fonoaudiológicos

Referências quanto às habilidades cognitivas desta síndrome sugerem que a deficiência mental é pouco freqüente, ainda que na maioria dos casos estes pacientes necessitem de programas terapêuticos voltados para as dificuldades da fala e do processo de aprendizagem, evidente principalmente na fase de alfabetização<sup>28,29</sup>. As dificuldades de aprendizagem identificadas em alguns indivíduos com esta síndrome envolvem alterações nas habilidades da linguagem oral, correlacionadas a prejuízos no processamento cognitivo requerido para o aprendizado da linguagem escrita e cálculo-matemático<sup>30</sup>.

Apesar de estudos referenciam que a deficiência mental é pouco freqüente nesta síndrome, estudo realizado com 36 crianças diagnosticadas com a SSR com faixa etária de dois a oito anos de idade mostrou que 97.5% das crianças avaliadas, apresentaram comprometimento cognitivo moderado<sup>31</sup>.

A escassez de trabalhos que enfocam o quadro fonoaudiológico desta síndrome ainda dificulta o delineamento do fenótipo desta condição genética, mais especificamente referente às habilidades de linguagem/aprendizagem.

As manifestações fonoaudiológicas, descritas na literatura compilada, dizem respeito, com maior freqüência, ao comprometimento da fala e da mastigação, subseqüentes às alterações estruturais e miofuncionais da face<sup>32</sup>. A disфония também é cita-

da, conferindo ao portador desta afecção, voz agudizada<sup>33</sup>.

O objetivo deste trabalho é descrever o fenótipo da síndrome de Silver-Russell, abordando aspectos genéticos, cognitivos e fonoaudiológicos, a partir do relato de um caso clínico.

### MÉTODOS

Trata-se de relato de caso de uma criança do gênero feminino, sete anos e onze meses na data da avaliação, não alfabetizada, matriculada na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) do Município de Marília – São Paulo. A paciente foi encaminhada para o Centro de Estudos da Educação e da Saúde (CEES) da Faculdade de Filosofia e Ciências da Universidade Estadual Paulista – UNESP-Marília com queixa de ininteligibilidade de fala e dificuldade para nomeação de objetos.

Informações referentes à história clínica progressiva do indivíduo foram coletadas em prontuário do CEES. Dados referentes ao período pré, peri e pós-natal e atendimentos médicos anteriores foram considerados importantes para o delineamento do diagnóstico da síndrome, uma vez que dentre os principais achados da síndrome incluem-se o baixo peso ao nascimento, dificuldade na alimentação e de ganho pondero-estatural<sup>23-27</sup>. Também foram consideradas informações médicas prévias ao diagnóstico da síndrome, que incluíram a realização de exame eletroencefalométrico e administração de medicamentos.

Serão apresentados também os resultados referentes ao diagnóstico genético, incluindo à avaliação genética médica e o teste molecular para a presença de dissomia uniparental na região 7p11, que foi apontada como uma das regiões cromossômica relacionada ao mecanismo etiológico da SSR<sup>15-18</sup>. Em seguida serão apresentados os achados da avaliação psicológica, otorrinolaringológica, oftalmológica e fonoaudiológica.

A avaliação psicológica priorizou o uso de teste psicométrico para obtenção do Quociente Intelectual (QI) a partir da Escala Weschsler de Inteligência para Crianças – WISC III<sup>34</sup>. A avaliação fonoaudiológica incluiu a avaliação audiológica tonal, avaliação clínica da linguagem oral, fala e das funções orais e aplicação do Teste Illinois de Habilidades Psicolinguísticas – ITPA<sup>35</sup> para complementação do diagnóstico fonoaudiológico.

O presente estudo foi autorizado mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido<sup>36</sup>, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília – Universidade Estadual Paulista (UNESP) - São Paulo, processo nº 2714/2003.

## ■ RESULTADOS

### Descrição do caso clínico

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 sialorréia 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.

As informações referentes ao comportamento e exames realizados revelaram intensa agitação e agressividade até os cinco anos de idade, realizado nesta época exame eletroencefalográfico (quadro de lentidão no traçado e atividade epileptogênica frontal esquerda iniciando medicação com Tegretol-sic). O medicamento foi suspenso por orientação médica mediante controle do quadro de agressividade e agitação.

**Avaliação Genética Médica:** o exame médico identificou a presença dos principais sinais clínicos da síndrome de Silver-Russell (Tabela 1) que incluiu a presença de medidas estato-ponderal abaixo do esperado para a idade cronológica, aspecto facial com circunferência occipito-temporal proeminente e micrognatia, conferindo aspecto de face triangular e orelhas pequenas (Figuras 1a e 1b), palato duro ogival, língua sulcada, hipotonicidade da musculatura e clinodactilia do 5º dedo bilateral. A paciente apresentou também alteração da marcha caracterizada por andar com os joelhos flexionados e alteração motora fina também foi observada na avaliação clínica.

**Teste Molecular:** a paciente foi testada para a presença de dissomia uniparental por meio da análise de cinco marcadores polimórficos na região 7p11. O DNA dos pais não estava disponível para análise, porém todos os marcadores apresentaram-se heterozigotos na referida paciente, o que excluiu a ocorrência de dissomia uniparental como base etiológica do presente caso.

**Avaliação Psicológica:** foi utilizada a Escala Weschsler de Inteligência para Crianças – WISC III<sup>34</sup>,

indicando quociente intelectual verbal (QIV) de 50, quociente intelectual de execução (QIE) de 49 e quociente intelectual total (QIT) de 46, caracterizando deficiência mental leve, para tarefas verbais e moderadas para tarefas de execução.

**Avaliação Otorrinolaringológica:** Otoscopia e Rinoscopia normal.

**Avaliação Audiológica:** Avaliação audiológica normal. A audiometria tonal condicionada por via aérea revelou limiares auditivos dentro do padrão de normalidade, de no mínimo 20dbNA em todas as frequências sonoras avaliadas<sup>37</sup>.

**Avaliação Oftalmológica:** acuidade visual normal com estrabismo.

### Avaliação Fonoaudiológica Clínica

#### • Linguagem Oral

Habilidade Comunicativa: o uso da linguagem oral como recurso comunicativo mostrou estar bastante comprometido para o presente caso. A paciente apresentou uso de emissões orais caracterizadas por palavras isoladas e frequentemente ininteligíveis. O uso do recurso gestual associado a emissão oral ocorreu frequentemente para solicitações ou pedido de informações sobre objetos. Embora a paciente tenha apresentado uso da associação do recurso comunicativo oral e gestual para iniciar atividade de comunicação e predominante oral para manutenção deste processo, verificou-se que estes recursos foram insuficientes para promover a estrutura comunicativa. Apresentou dificuldade para iniciar e manter atividade comunicativa.

Linguagem Oral: avaliação das habilidades da linguagem oral revelou significativo comprometimento sintático, semântico, fonológico e pragmático. Conforme descrito no item da habilidade comunicativa, o uso da linguagem oral como recurso comunicativo mostrou estar muito prejudicado com grave comprometimento na habilidade de recepção e expressão da linguagem oral. Observou-se que a paciente foi capaz de compreender ordens simples com dificuldade para instruções mais complexas (e.g. dois ou mais verbos na mesma frase). Quanto à expressão verbal, o desempenho da paciente foi caracterizado por emissões verbais com prejuízo na inteligibilidade de fala, estruturação de enunciados com justaposição de palavras, uso de designações de vocábulos e objetos usuais do cotidiano e dificuldade para o uso de designações de atributos semânticos quanto à forma e função dos objetos.

O inventário fonológico pôde ser avaliado por meio da Avaliação Fonológica da Criança<sup>38</sup> que evidenciou falhas significativas na constituição deste sistema. Verificou-se a presença de apagamento de unidades silábicas das palavras, gerando o quadro de ininteligibilidade.

Verificou-se ainda a presença de comprometimento no uso das habilidades cognitivas da linguagem com dificuldade no raciocínio lógico, noção temporo-espacial e capacidade para manutenção da atenção. Identificou-se ainda a presença de alterações do comportamento caracterizado por introversão, contato visual pobre e sorriso descontextualizado.

- **Avaliação da Fala**

As manifestações apresentadas na avaliação fonológica permitiram a análise articulatória da fala do indivíduo, que mostrou alteração predominantemente de base léxico-fonológica associadas à hipotonia da musculatura orofacial. A amostra de fala reduzida, justificada pelas dificuldades na linguagem oral, comprometeu a análise da fluência da fala. Quanto à voz, observou-se característica vocal aguda e infantilizada.

- **Avaliação das Funções Oraís**

Foi observado lábio entreaberto com posicionamento de língua no assoalho da boca. Apresentou alteração na fase oral da deglutição caracterizada pela diminuição da força de prensão e nos movimentos de rotação e lateralização do bolo alimentar durante a mastigação. Tais alterações morfológicas são condizentes com as característi-

cas faciais da síndrome, ocasionando prejuízo nas funções mio-orais, incluindo a fala e a deglutição.

As manifestações identificadas na avaliação fonoaudiológica clínica mostraram dificuldades nas habilidades comunicativas, nas habilidades sintática, semântica, fonológica e pragmática da linguagem oral e prejuízo de raciocínio lógico, noção temporal e espacial. Os achados foram condizentes com quadro grave de transtorno nas habilidades da linguagem, associada a alterações de funções mio-orais com prejuízos da fala da deglutição.

Avaliação Fonoaudiológica Complementar:

O Teste Illinois de Habilidades Psicolinguísticas – ITPA<sup>35</sup> foi aplicado para complementar os achados da avaliação clínica e caracterizar as habilidades e dificuldades do indivíduo.

Verificamos que o indivíduo apresentou escores abaixo do esperado para idade cronológica em todos os subtestes do ITPA representados a seguir (Figura 2). O desempenho do indivíduo mostrou comprometimento no uso dos processos lingüísticos com falha na recepção, integração e processamento de estímulos auditivos e visuais que se mostraram gravemente prejudicados, corroborando aos achados da avaliação fonoaudiológica clínica.

**Tabela 1 – Características clínicas dos casos descritos pela literatura comparada ao presente caso descrito**

Características Clínicas	Literatura		
	Estudo <sup>16</sup>	Estudo <sup>36</sup>	Caso
<b>Alterações maiores</b>	N (31)	N (143)	descrito
Baixo peso ao nascimento	18/31	134/143	+
Baixa estatura	16/31	141/143	+
Face triangular (perímetro cefálico normal, frontal proeminente e micrognatia)	31/31	74/143	+
<b>Alterações menores</b>	NO	97/143	
Clinodactilia do 5º dedo	19/31	97/143	+
Macrocefalia aparente	NO	91/143	+
Alterações de orelha	NO	75/143	-
Assimetria corporal	17/31	72/143	+

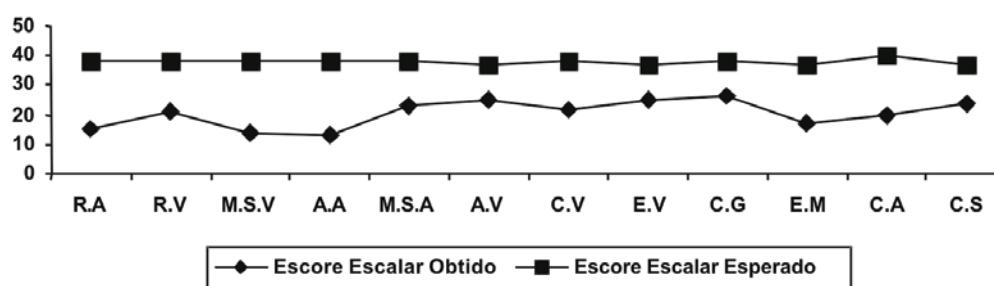


Braquidactilia do 5º dedo	NO	68/143	-
Rima labial com inclinação para baixo	NO	65/143	+
Hipotonia	NO	52/143	+
Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor	NO	40/143	+
Alterações dentárias	NO	40/143	+
Prega simiesca	NO	35/143	-
Voz	NO	31/143	+
Sindactilia	NO	27/143	-
Manchas café-com-leite	NO	27/143	-
Puberdade precoce	NO	18/143	-
Alterações genitais	NO	NO	NO
Atraso de fala/linguagem	NO	NO	+
Hispopadias em homens e hérnia inguinal	NO	NO	-
Campodactilia	10/31	NO	-
Dificuldades na alimentação nos primeiros meses de vida	17/31	NO	+
Deficiência mental	NO	NO	+
Necessidades de ensino especial	NO	NO	+

(N) número de casos (NO) não observado (+) presença de sinais clínicos (-) ausência de sinais clínicos



Figura 1 – Paciente, sete anos e onze meses, vista frontal (a) e lateral (b)



R.A – recepção auditiva; R.V – recepção visual; M.S.V – memória seqüencial visual; M.S.A – memória seqüencial auditiva; A.V – associação visual; A.A – associação auditiva; C.V – clusura visual; E.V – expressão verbal; C.G – clusura gramatical; E.M – expressão manual; C.A – clusura auditiva  
C.S – combinação de sons

Figura 2 – Representação do escore escalar obtido em relação ao escore escalar esperado nos subtestes do Teste Illinois de Habilidades Psicolinguísticas

## DISCUSSÃO

A literatura compilada sobre a SSR mostrou que vários estudos discorreram sobre os aspectos genéticos desta síndrome, sendo ainda escassos estudos voltados para a caracterização de manifestações cognitivas e fonoaudiológicas relacionadas à SSR.

Na avaliação genética clínica foi identificada a presença de características tipicamente relatadas pela literatura consultada (Tabela 1), incluindo o comprometimento estato-ponderal de início pré-natal, assimetria corporal, circunferência occipito-temporal com aspecto proeminente<sup>14</sup>, face triangular, hipotonicidade da musculatura, clinodactilia do 5º dedo bilateral<sup>23-25</sup>, micrognatia com palato duro ogival, língua sulcada e microdontia. Alterações motoras também foram identificadas, para as habilidades globais, incluindo a marcha e a coordenação motora fina, sendo este quadro freqüentemente correlacionado às dificuldades da fala e da deglutição<sup>32</sup>.

A heterogeneidade dos mecanismos genéticos envolvidos com o espectro clínico desta síndrome requer a identificação dos sinais clínicos para viabilização do diagnóstico genético, como ocorreu no estudo do presente caso. A ocorrência de dissomia uniparental do cromossomo 7 foi excluída como mecanismo etio-genético deste caso. O

caso descrito é a única ocorrência familiar, reforçando a possibilidade de ser resultante de uma nova mutação dominante<sup>5-8</sup>.

A avaliação psicológica mostrou a presença de deficiência mental leve para as provas verbais e moderadas para as provas de execução. Embora os achados do presente caso tenham corroborado com estudos que relataram a presença de comprometimento cognitivo leve<sup>28</sup>; a avaliação fonoaudiológica mostrou grave comprometimento para as habilidades lingüísticas no caso descrito.

A caracterização das dificuldades da linguagem oral, apresentada pelo indivíduo revelou a presença de comprometimento de base lexical<sup>30</sup>. A amostra restrita de fala associada a ininteligibilidade na nomeação de figuras solicitadas pelo instrumento utilizado para a avaliação fonológica, mostrou ser concordante às dificuldades de formação, armazenamento e recuperação lexical, não somente referente ao léxico fonológico, responsável pelo acesso às representações auditivas, mas também às representações léxico-semânticas, que requerem a correlação significante-significado para reconhecimento e nomeação de figuras.

O desempenho nas habilidades da linguagem mostrou-se muito prejudicado neste caso, sugerindo que o comprometimento de linguagem, associado ao comprometimento cognitivo, é uma das importantes

habilidades que podem fazer parte do fenótipo da SSR.

Verificou-se no caso descrito, característica vocal aguda, relatada anteriormente em outro estudo<sup>33</sup>. A caracterização do padrão articulatorio e da fluência da fala foi prejudicada pela amostra de fala restrita e ininteligibilidade apresentada pelo indivíduo.

Alterações das funções orais e da deglutição também foram identificadas na avaliação fonoaudiológica<sup>32</sup>. O prejuízo das funções orais do caso descrito associado às alterações de linguagem, anteriormente especificadas, contribuíram para o grave comprometimento da produção verbal.

O ITPA revelou escore escolar inferior ao esperado para idade cronológica, para todos os subtestes (Figura 2), o que caracterizou habilidades psicolinguísticas rebaixadas em relação à idade cronológica. Este desempenho corroborou com achados da avaliação fonoaudiológica clínica, apontando para falhas no processamento de habilidades linguísticas, tanto auditivas quanto visuais, freqüentemente encontradas nos quadros graves de transtorno de linguagem. A caracterização deste quadro de manifestação da linguagem oral mostrou ser preditiva para a ocorrência de transtorno de aprendizagem, uma vez que o restrito conhecimento de conceitos linguísticos, como identificado no presente caso, sugere a ocorrência de dificuldades de aprendizagem englobando habilidades da linguagem escrita<sup>28,29</sup> e conceitos numéricos<sup>30</sup>.

## ■ CONCLUSÕES

A avaliação genética médica identificou as principais características físicas da síndrome que inclui o comprometimento estato-ponderal de início pré-natal, assimetria corporal, circunferência occipito-temporal com aspecto proeminente, face triangular, clinodactilia do 5º dedo bilateral, micrognatia com palato duro ogival, língua sulcada e microdontia. A partir da avaliação psicológica e fonoaudiológica foi possível complemen-

tar o fenótipo desta síndrome, identificando a presença de deficiência mental de grau leve e distúrbio de linguagem, associado ao comprometimento de funções orais. O diagnóstico genético deste caso foi tardio, sendo inicialmente o quadro fonoaudiológico o responsável pela procura de avaliação e de terapia nesta área, chegando assim ao diagnóstico genético, após encaminhamento para este tipo de investigação.

Pelos estudos compilados podemos constatar que a SSR é uma das condições genéticas que apresentam espectro fenotípico com variabilidade de expressão e base etiológica ainda pouco conhecida. Freqüentemente são diagnosticados tardiamente em período do desenvolvimento onde as falhas nas habilidades linguísticas já estão instaladas, não sendo incomum que estes pacientes estejam freqüentando clínicas de reabilitação com atendimento fonoaudiológico e psicológico ainda sem diagnóstico genético. A literatura mostrou que não é comum a presença de deficiência mental severa para todos os casos, assim como apresentado pelo sujeito deste estudo, porém as dificuldades de linguagem apresentada pelo caso descrito foram de grau grave, o que compromete aspectos sócio-comunicativos da linguagem. Esta condição consolida a necessidade de que os fonoaudiólogos tenham conhecimento do fenótipo da SSR, incluindo as manifestações cognitivas e linguísticas que podem justificar encaminhamento para investigação genética, maior conhecimento do espectro de sujeitos com este diagnóstico e favorecer novas pesquisas sobre etiopatogênica desta síndrome e a correlação genótipo-fenótipo.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a colaboração da Dra. Carolina Marçano e a Dra. Gudrum Moore do Departamento de Medicina Fetal e Materna, Instituto de Biologia Reprodutiva e Desenvolvimento do Hospital Du Cane Road de Londres, pela realização do teste molecular.

## ABSTRACT

**Purpose:** to describe Silver-Russell syndrome (SRS) phenotype and report a case with this condition, concerning genetics, psychological and speech/language and oral function evaluation. **Methods:** we will submit the case of a girl, seven years and eleven months with Silver-Russell syndrome. Medical genetic evaluation, molecular test, psychological and speech/language evaluation was done. Complementary tests were applied. **Results:** molecular test excluded a maternal uniparental disomy (UPD) of chromosome 7 in this case. In physical examination identified the most important signs of SSR phenotype that included prenatal growth retardation, typical face, skeletal asymmetry, and fifth finger clinodactily. Cognitive and speech language evaluation showed mental retardation, speech/language and oral functions disorders. **Conclusions:** the study of this case allowed for spreading the phenotype of SRS with its physical manifestations, cognitive, language and oral functions disorders. Although the molecular test has not confirmed one of the possible etiological mechanisms of the syndrome, the medical genetic evaluation evidenced the presence of the main signals that had been correlated to literature. The psychological and speech/language evaluation pointed out to cognitive, communication impairment and oral functions disorders suggesting that these findings can be part of phenotype for this syndrome, still little known among speech-pathologists.

**KEYWORDS:** Russell-Silver Syndrome; Genetics; Cognition; Language

## ■ REFERÊNCIAS

1. Silver HK. Asymmetry, short stature, and variations in sexual development: a syndrome of congenital malformations. *Am J Dis Child*. 1964; 107:495-515.
2. Russell A. A syndrome of "intra-uterine dwarfism" recognisable at birth with craniofacial dysostosis, disproportionately short arms and other abnormalities. *Proc Royal Soc Med*. 1954; 47:1040-4.
3. Tanner JM, Ham TJ. Low birthweight dwarfism with asymmetry (Silver's syndrome): treatment with human growth hormone. *Arch Dis Child*. 1969; 44(234):231-43.
4. Tanner JM, Lejarraga H, Cameron N. The natural history of the Silver-Russell syndrome: a longitudinal study of thirty-nine cases. *Pediatr Res*. 1975; 9(8):611-23.
5. Duncan PA, Hall JG, Shapiro LR, Vibert BK. Three-generation dominant transmission of the Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet*. 1990; 35(2):245-50.
6. Bailey W, Popovich B, Jones KL. Monozygotic twins discordant for the Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet*. 1995; 58(2):101-5.
7. Eggermann T, Meyer E, Obermann C, Heil I, Schuler H, Ranke MB, et al. Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver-Russell syndrome? *J Med Genet*. 2005; 42(5):e26.
8. Rossignol S. Silver-Russell syndrome and its genetic origins. *J Endocrinol Invest*. 2006; 29(1 Suppl):9-10.
9. Dupont JM, Cuisset L, Cartigny M, Le Tessier D, Vasseur C, Rabineau D, et al. Familial reciprocal translocation t(7;16) associated with maternal uniparental disomy 7 in a Silver-Russell patient. *Am J Med Genet*. 2002; 111(4):405-8.
10. Ramirez-Duenas ML, Medina C, Ocampo-Campos R, Rivera H. Severe Silver-Russell syndrome and translocation (17;20) (q25;q13). *Clin Genet*. 1992; 41(1):51-3.
11. Midro AT, Debek K, Sawicka A, Marcinkiewicz D, Rogowska M. Second observation of Silver-Russell syndrome in a carrier of a reciprocal translocation with one breakpoint at site 17q25. *Clin Genet*. 1993; 44(1):53-5.
12. Dorr S, Thompson E, Allanson J, Baraitser M. Constructions of detailed physical and transcription map of the candidate region for Russell-Silver syndrome on chromosome 17q23-24. *Genomics*. 2001; 71:174-84.
13. Hitchins MP, Stanier P, Preece MA, Moore GE. Silver-Russell syndrome: a dissection of the genetic aetiology and candidate chromosomal regions. *J Med Genet*. 2001; 38(12):810-9.
14. Eggermann T, Wollmann HA, Kuner R, Eggermann K, Enders H, Kaiser P, Ranke MB. Molecular studies in 37 Silver-Russell syndrome patients: frequency and etiology of uniparental disomy. *Hum Genet*. 1997; 100(3-4):415-9.
15. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet*. 1999; 36(11):837-42.
16. Joyce CA, Sharp A, Walker JM, Bullman H, Temple IK. Duplication of 7p12.1-p13, including GRB10 and IGFBP1, in a mother and daughter with features of Silver-Russell syndrome. *Hum Genet*. 1999; 105(3):273-80.
17. Monk D, Bentley L, Hitchins M, Myler RA, Clayton-Smith J, Ismail S et al. Chromosome 7p disruptions in Silver Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. *Hum Genet*. 2002; 111(4-5):376-87.
18. Monk D, Wakeling EL, Proud V, Hitchins M, Abu-Amero SN, Stanier P, et al. Duplication of 7p11.2-p13, including GRB10 in Silver-Russell syndrome. *Am J Hum Genet*. 2000; 66(1):36-46.
19. Miyoshi N, Kuroiwa Y, Kohda T, Shitara H, Yonekawa H, Kawabe T, et al. Identification of the Meg1/Grb10 imprinted gene on mouse proximal chromosome 11, a candidate for the Silver-Russell syndrome gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(3):1102-7.
20. Hitchins MP, Monk D, Bell GM, Ali Z, Preece MA, Stanier P, et al. Maternal repression of the human GRB10 gene in the developing central nervous system; evaluation of the role for GRB10 in Silver-Russell syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2001; 9(2):82-90.
21. Charalambous M, Smith FM, Bennett WR, Crew TE, Mackenzie F, Ward A. Disruption of the imprinted Grb10 gene leads to disproportionate overgrowth by an Igf2-independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(14):8292-7.
22. Lim MA, Riedel H, Liu F. Grb10: more than a simple adaptor protein. *Front Biosci* 2004; 9:387-403.
23. Prager S, Wollmann HA, Mergenthaler S, Mavany M, Eggermann K, Ranke MB, et al. Characterization of genomic variants in CSH1 and GH2, two candidate genes for Silver-Russell syndrome in 17q24-q25. *Genet Test*. 2003; 7(3):259-63.
24. Al-Fifi S, Teebi AS, Shevell M. Autosomal dominant Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet*. 1996; 61(1):96-7.
25. Duncan PA, Hall JG, Shapiro LR, Vibert BK. Three-generation dominant transmission of the Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet*. 1990; 35(2): 245-50.
26. Preece MA, Price SM, Davies V, Clough L, Stanier P, Trembath RC, et al. Maternal uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 1997; 34(1):6-9.
27. Johnson AW, Mokuolo OA. Russell-Silver syndrome in a nigerian infant with intrauterine growth retardation. *J Natl Med Assoc*. 2001; 93(5):185-94.
28. Fakert A, Dittmann K, Seelbach-Gobel B. Silver-Russell syndrome as a cause for early intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn*. 2005; 25(6):497-501.



29. Lai KY, Skuse D, Stanhope R, Hindmarsh P. Cognitive abilities associated with Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child*. 1994; 71(6):490-6.
30. Vargas FR. A criança com baixa estatura. In: Carakushansky J. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro: Koogan; 2001. p. 307-8.
31. Salgado CA, Sassi A, Capellini AS, Tabaquim MLM, Ciasca SM. Avaliação neuropsicológica e fonoaudiológica na Síndrome de Silver-Russell: estudo de caso. *Anais da 8ª. Jornada Fonoaudiológica "Profª. Draª. Kátia de Freitas Alvarenga"*. Set 29-30. Bauru; Faculdade de Odontologia de Bauru. p. 60.
32. Noeker M, Wollmann HA. Cognitive development in Silver-Russell syndrome: a sibling-controlled study. *Dev Med Child Neurol*. 2004; 46(5):340-6.
33. Parker B. Russell-Silver syndrome. [on line]. Disponível em: URL: <http://www.people.unt.edu/~bsp0002/rss.htm>
34. Wechsler D. Teste de inteligência para niños WISC III: manual. Buenos Aires: Paidós; 1994.
35. Bogossian MAD, Santos MJ. Manual do examinador: teste de habilidades psicolingüísticas. Rio de Janeiro: EMPSI; 1977.
36. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos: resolução 196/96. Brasília: Conselho Nacional de Saúde; 1996.
37. Northern JLE, Downs MP. Hearing in children. 3. ed. Baltimore: Williams Wikins; 1984.
38. Yavas M, Hernandorena CLM, Lamprech RP. Avaliação fonológica da criança. Porto Alegre: Artes Médicas; 1992.

Recebido em: 05/07/06

Aceito em: 22/09/2006

Endereço para correspondência:

Rua Jundiáí, 1215

Matão – SP

CEP: 15990-510

Tel: (16) 33942781

E-mail: nataliafreitasrossi@yahoo.com.br