

Για ασθενείς, οικογένειες και επαγγελματίες υγείας

“Διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου Silver–Russell: 1^η διεθνής ομοφωνία”

Συνοπτικό κείμενο και κύριες συστάσεις

Συνοψίζουν: Jennifer B. Salem, Emma L. Wakeling, Deborah J.G. Mackay, Thomas Eggermann and Irène Netchine

Μετάφραση: Μερόπη Τούμπα και Γιώργος Α Ταντελής

Πρωτότυπο ομοφωνίας: Διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου Silver-Russell: 1^η διεθνής ομοφωνία που δημοσιεύτηκε στην ιατρική επιθεώρηση: *Nature Reviews/Endocrinology*, 13, 105-124 (2017) στις 02 Σεπτεμβρίου 2016. Συγγραφείς Emma L Wakeling, Frédéric Brioude, Oluwakemi Lokulo-Sodipe, Susan Mary O’Connell, Jennifer Salem, Jet Bliet, Ana Pinheiro Machado Canton, Krystyna Halina Chrzanowska, Justin Huw Davies, Renuka P Dias, Béatrice Dubern, Miriam Elbracht, Eloise Giabicani, Adda Grimberg, Karen Grønsvon, Anita Charlotte Suzanna Hokken-Koelega, Alexander Augusto 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”

Το κείμενο αυτό αποτελεί περίληψη του πρωτότυπου «Διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου Silver-Russell : 1^η διεθνής ομοφωνία» και δεν συμπεριλαμβάνει αναφορές στη βιβλιογραφία. Η διεθνής ομοφωνία που συντάχθηκε από 36 ειδικούς στο σύνδρομο SR (SRS), που ψηφίστηκαν σε συνάντηση τον Οκτώβριο 2015 και δημοσιεύτηκε τον Οκτώβριο του 2016, παρέχει συστάσεις, για κλινική διάγνωση, μοριακή ανάλυση και αντιμετώπιση των ασθενών με το σύνδρομο SRS. Η πρωτότυπη δημοσίευση μπορεί να αναζητηθεί στην ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://www.nature.com/.../.../ncurrent/full/nrendo.2016.138.html>

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Silver-Russell (SRS), επίσης γνωστό ως σύνδρομο Russell-Silver (RSS), επηρεάζει από 1 στα 30,000 έως 1 στα 100,000 παιδιά και χαρακτηρίζεται κυρίως από καθυστέρηση της ανάπτυξης. Κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών με SRS περιλαμβάνουν: μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης, περαιτέρω μείωση της αύξησης μεταγεννητικά, μεγάλο κεφάλι για το σώμα κατά τη γέννηση (σχετική μακροκεφαλία), μέτωπο που προέχει (προέχον μέτωπο το οποίο είναι πιο εμφανές στην ηλικία 12-36 μηνών), ασυμμετρία του σώματος και δυσκολίες στη σίτιση με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Γενετική αιτιολογία εντοπίζεται περίπου στο 60% των ασθενών που έχουν κλινικά διαγνωστεί με SRS. Συχνότερη γενετική αιτία αποτελεί η απώλεια μεθυσίωσης στο χρωμόσωμα 11p15 (11p15LOM, 30-60% των ασθενών) και ακολουθεί η μητρική μονογονεϊκή δισωμία του χρωμοσώματος 7 (matUPD7, 5-10 % των ασθενών). Σε αυτό το κείμενο συμπεριλαμβάνονται οι κύριες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση του SRS.

Ορισμοί

Μικρά για την ηλικία κύησης (SGA)

Όταν το βάρος και/ή το μήκος γέννησης είναι κάτω από -2 σταθερές αποκλίσεις (-2SDS) [περίπου 3^η εκατοστιαία θέση] για την ηλικία κύησης.

Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR)

Προγεννητική διάγνωση που βασίζεται σε υπερηχογραφικά ευρήματα και χαρακτηρίζεται από καθυστέρηση αύξησης του εμβρύου (κάτω από τη 10^η εκατοστιαία θέση). Η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα γέννηση νεογνών SGA ή και όχι.

Κλινική διάγνωση

Η διάγνωση του SRS είναι πρωτίστως κλινική και βασίζεται σε συνδυασμό συγκεκριμένων χαρακτηριστικών γνωρισμάτων. Ο γενετικός μοριακός έλεγχος μπορεί να επιβεβαιώσει την κλινική διάγνωση και να συμβάλει στην καλύτερη αντιμετώπιση του συνδρόμου. Στα άτομα στα οποία οι γενετικές αναλύσεις είναι αρνητικές, η κλινική διάγνωση αυτή καθαυτή είναι αρκετή για την παροχή της απαραίτητης στήριξης και της κατάλληλης θεραπείας από εξειδικευμένες στο σύνδρομο ομάδες.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ατόμων με SRS ποικίλλουν ευρέως και πολλά χαρακτηριστικά είναι επίσης κοινά με άλλες διαταραχές της αύξησης. Η ομοφωνία αυτή συνεπώς προτείνει τη χρήση του συστήματος κλινικής βαθμολόγησης Netchine-Harbison [NH-Clinical Scoring System (NH-CSS), βλ. Πίνακα 1] για να τεθεί η κλινική διάγνωση και ακολούθως να επιβεβαιωθεί με γενετικό μοριακό έλεγχο. Η κλίμακα NH-CSS περιλαμβάνει έξι παράγοντες που έχουν βρεθεί να είναι στατιστικά ισχυροί ως προς την ταυτοποίηση ασθενών που θα αποδειχθεί τελικά ότι δεν έχουν SRS (με βαθμολογία 3 ή λιγότερο) καθώς και για τον προσδιορισμό ασθενών που έχουν SRS και θα επωφεληθούν από

τη διενέργεια μοριακών εξετάσεων (με βαθμολογία 4 ή περισσότερο). Αυτοί οι έξι παράγοντες μπορούν εύκολα να βαθμολογηθούν από οποιοδήποτε κλινικό γιατρό. Το σύστημα βαθμολόγησης είναι αρκετά ευέλικτο ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμη και με ελλιπή δεδομένα.

Εάν οι μοριακές εξετάσεις είναι αρνητικές (δηλ. δεν ανευρίσκεται γενετική αιτία) (βλέπε παράγραφο Μοριακός Έλεγχος), η κλινική διάγνωση του SRS θα πρέπει να τίθεται μόνο σε ασθενείς με βαθμολογία 4 ή περισσότερο βάσει της κλίμακας NH-CSS με απαραίτητη προϋπόθεση στα κριτήρια να συμπεριλαμβάνονται το προέχον μέτωπο και η σχετική μακροκεφαλία κατά τη γέννηση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η σχετική μακροκεφαλία **κατά τη γέννηση** αποτελεί ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του SRS. Η σχετική μακροκεφαλία παρατηρείται σε όλα σχεδόν τα μικρά παιδιά με SRS, μπορεί όμως να παρατηρηθεί και σε μεγαλύτερα παιδιά με SRS καθώς και σε παιδιά με άλλες διαταραχές της αύξησης. Η κλινική διάγνωση του SRS είναι δυσκολότερο να τεθεί σε εφήβους και ενήλικες εξαιτίας της αλλαγής των χαρακτηριστικών του προσώπου και της πιθανής έλλειψης των σωματομετρικών δεδομένων από τη γέννηση και μετά. Για την κλινική διάγνωση στις

Πίνακας 1: Κλίμακα βαθμολόγησης Netchine-Harbison (NH-CSS)

Κλινικά κριτήρια	Ορισμός
SGA(για το βάρος και/ή το μήκος)	(Βάρος και/ή μήκος γέννησης ≤ -2 SDS για την ηλικία κύησης)
Στασιμότητα στην αύξηση μετά τη γέννηση	Ύψος στους 24±1 μήνες ≤ -2 SDS, ή ύψος ≤ -2 SDS κάτω από το ύψος στόχος (βάσει αναστήματος γονέων)
Σχετική μακροκεφαλία κατά τη γέννηση	Περίμετρος κεφαλής κατά τη γέννηση ≥ 1.5 SDS πάνω από το βάρος και/ή το μήκος γέννησης
Προέχον μέτωπο	Το μέτωπο προεξέχει πέρα από το επίπεδο του προσώπου σε πλάγια όψη στην ηλικία των 1-3 ετών
Ασυμμετρία	Δ ΜΚΑ ≥ 0.5 cm ή ασυμμετρία άνω άκρων ή Δ ΜΚΑ < 0.5 cm με ασυμμετρία 2 άλλων μερών του σώματος (το ένα μέρος εκτός του προσώπου)
Σιτιστικές δυσκολίες και/ή χαμηλός ΔΜΣ	Δ ΜΣ ≤ -2 SDS σε ηλικία 24 μηνών ή χρήση καθετήρα σίτισης ή χορήγηση κυπροεπταδίνης (cyproheptadine) ως διεγερτικό της όρεξης

Η κλινική διάγνωση, τίθεται σε άτομα που πληρούν τουλάχιστον 4 από τα 6 κριτήρια. Αν ο μοριακός έλεγχος και η διαφορική διάγνωση είναι αρνητικά, τότε η διάγνωση τίθεται κλινικά σε ασθενείς που πληρούν τουλάχιστον 4 κριτήρια, 2 από τα οποία απαραίτητως να είναι το προέχον μέτωπο και η σχετική μακροκεφαλία. Συντομογραφίες: ΔΜΚΑ: διαφορά μήκους κάτω άκρων, SDS: Σταθερές αποκλείσεις, SGA: μικρά για την ηλικία κύησης, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος.

μεγαλύτερες ηλικίες, είναι χρήσιμο να προσκομιστούν φωτογραφίες των ασθενών σε μικρή ηλικία (1-3 ετών) τόσο σε πρόσθια όσο και σε πλάγια όψη καθώς και τα σωματομετρικά δεδομένα από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 2 ετών τουλάχιστον.

Εκτός από τα έξι κλινικά χαρακτηριστικά που αναφέρονται στην κλίμακα NH-CSS, υπάρχουν και άλλα κοινά χαρακτηριστικά στα άτομα με SRS που δεν είναι όμως αποκλειστικά του SRS (Πίνακας 2, σελ 3). Τα περισσότερα από τα χαρακτηριστικά αυτά παρατηρούνται σε παιδιά που γεννιούνται SGA και δεν έχουν SRS. Επίσης μπορεί να παρατηρηθούν και σε άλλα σύνδρομα. Ωστόσο, ορισμένα από αυτά εμφανίζονται πολύ πιο συχνά σε παιδιά με SRS από ότι σε παιδιά SGA χωρίς SRS. Τα χαρακτηριστικά αυτά σημειώνονται στον πίνακα 2 με *.

Μοριακός Έλεγχος

Οι συστάσεις για διενέργεια μοριακού ελέγχου για τη διάγνωση του SRS φαίνονται στο σχήμα 1 (σελ. 4). Ο μοριακός έλεγχος συνιστάται σε ασθενείς με βαθμολογία τουλάχιστον 4/6 σύμφωνα με την κλίμακα NH-CSS. Μοριακός έλεγχος μπορεί επίσης να ζητηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις με βαθμολογία 3/6 ειδικά σε βρέφη και/ή ασθενείς με ένα «σχεδόν θετικό» κριτήριο (π.χ. οριακή σχετική μακροκεφαλία). Γενικότερα για ασθενείς με βαθμολογία μικρότερη του 3 δεν συνιστάται μοριακός έλεγχος για SRS αλλά μπορεί να διενεργηθεί γενετικός έλεγχος για άλλα σύνδρομα. **Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι το θετικό για SRS μοριακό αποτέλεσμα επιβεβαιώνει την κλινική διάγνωση, αλλά το αρνητικό δεν την αποκλείει.** Ωστόσο, το γνωστό μοριακό αποτέλεσμα π.χ. για 11p15LOM ή matUPD7 συμβάλλει στην σωστή αντιμετώπιση των αντίστοιχων για τη μοριακή αιτία ειδικών προβλημάτων.

Στο παρόν στάδιο, μοριακός έλεγχος διενεργείται για τις δύο γνωστές αιτίες του SRS που αφορούν το χρωμόσωμα 7 και το χρωμόσωμα 11. Η μητρική μονογονεϊκή δισωμία του χρωμοσώματος 7 (matUPD7) αφορά περίπου το 10% των περιπτώσεων SRS.

Το χρωμόσωμα 11, και συγκεκριμένα η περιοχή p15 του βραχέος σκέλους (11p15), εμπλέκεται σε τουλάχιστον πέντε διαφορετικές αιτίες του SRS,

που αφορούν περίπου στο 45-60% των περιπτώσεων:

A) απώλεια μεθυλίωσης της περιοχής ελέγχου του πατρικού αποτυπώματος 1 (ICR1) λόγω σφάλματος αποτύπωσης (40-55% των περιπτώσεων).

B) διπλασιασμός των ICR1 και ICR2,

Γ) έλλειμμα ή διπλασιασμός είτε του ICR1 ή είτε του ICR2.

Δ) μετάλλαξη του γονιδίου *CDKN1C*.

Ε) μετάλλαξη του γονιδίου *IGF2*.

Πίνακας 2: Επιπρόσθετα κλινικά χαρακτηριστικά του SRS

Κλινικό γνώρισμα	Συχνότητα % (αριθμός ασθενών)
Τριγωνικό πρόσωπο	94% (164)
Κλινοδακτυλία 5 ^{ου} δακτύλου του χεριού*	75% (319)
Έντυπώματα ώμου	66% (61)
Μικρογναθία*	62% (115)
Μειωμένη μυϊκή μάζα*	56% (103)
Έντονη εφίδρωση*	54% (106)
Χαμηλή πρόσφυση ή οπίσθια στροφή αυτιών	49% (266)
Προς τα κάτω στροφή των γωνιών του στόματος*	48% (176)
Υψίσυχο κλάμα ή τσιριχτή φωνή	45% (26)
Προέχουσες φτέρνες	44% (61)
Καθυστέρηση σύγκλεισης πρόσθιας πηγής	43% (47)
Ανωμαλίες γεννητικών οργάνων στα αγόρια	40% (85)
Καθυστέρηση λόγου	40% (189)
Ανωμαλίες ή συνωστισμός δοντιών*	37% (195)
Κινητική καθυστέρηση	37% (254)
Συνδακτυλία στα κάτω άκρα	30% (264)
Υπογλυκαιμία	22% (103)
Σκολίωση και/ή κύφωση	18% (227)

*Τα χαρακτηριστικά αυτά παρατηρούνται πιο συχνά στο SRS από ότι στα SGA που δεν έχουν SRS

Οι μοριακές αιτίες Β και Γ είναι γνωστές ως παραλλαγές του αριθμού αντιγράφων (CNVs) και δυνητικά κληρονομούνται. Αυτό σημαίνει ότι αν ένας ασθενής με SRS βρεθεί να έχει 11p15 CNV, υπάρχει πιθανότητα τα αδέρφια του ή/και τα παιδιά του να κληρονομήσουν το ίδιο CNV και να εκδηλώσουν SRS ή σύνδρομο Beckwith-Wiedemann. Η επίδραση των CNV εξαρτάται από τον γονέα από τον οποίο κληρονομούνται. Οι μεταλλάξεις *CDKN1C* μπορούν να κληρονομηθούν από τη μητέρα ενώ οι μεταλλάξεις του *IGF2* από τον πατέρα. Επομένως θα πρέπει να γίνεται μοριακός έλεγχος και στους δύο γονείς και αναλόγως τα αποτελέσματα να επεξηγούνται από ειδικό κλινικό γενετιστή.

Σε περίπτωση SRS που τίθεται με κλινική διάγνωση (NH-CSS 4 και άνω) αλλά το γενετικό αποτέλεσμα είναι αρνητικό για *matUPD7* και 11p15LOM, μπορεί να γίνει επιπλέον μοριακός έλεγχος για άλλα σύνδρομα (βλ. Σχήμα 1). Υπάρχουν αρκετές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που παρουσιάζουν κοινά κλινικά χαρακτηριστικά με το SRS, συμπεριλαμβανομένων των *matUPD16*, *matUPD20* και της αλλαγής στο χρωμόσωμα 14q32 [σύνδρομο Temple]. Προς το παρόν δεν είναι σίγουρο αν οι γενετικές αυτές ανωμαλίες είναι μέρος του SRS, αλλά σίγουρα έχουν παρόμοια θεραπευτική αντιμετώπιση.

Μερικοί ασθενείς με βαθμολογία 4 και άνω (κλίμακα NH-CSS) έχουν επιπρόσθετα χαρακτηριστικά που είναι ασυνήθιστα για το SRS όπως η σοβαρή αναπτυξιολογική ή νοητική υστέρηση ή/και σχετική μικροκεφαλία (περίμετρος κεφαλής κάτω από την 3^η εκατοστιαία θέση και κάτω από την εκατοστιαία θέση του ύψους και/ή του βάρους). Σε αυτές τις περιπτώσεις, προτείνεται γενετικός έλεγχος με μικροσυστοιχίες. Αν ο έλεγχος αυτός δείξει μια CNV σε περιοχή εκτός της περιοχής 11p15, η τελική διάγνωση πρέπει να αναφέρεται στη συγκεκριμένη βλάβη CNV **και όχι** στο SRS, ακόμα και αν το παιδί πληροί τα κριτήρια για την κλινική διάγνωση του SRS. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την πιο ειδική αντιμετώπιση του παιδιού.

Τέλος, το Σχήμα 1 αναφέρεται στη «διαφορική διάγνωση» - δηλαδή άλλες πιθανές αιτίες SGA. Η αντιμετώπιση τους πιθανόν να διαφοροποιείται από την αντιμετώπιση του SRS. Για παράδειγμα σε κάποιες η θεραπεία με αυξητική ορμόνη (growth

hormone: GH) αντενδείκνυται. Ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να εξετάσει ξεχωριστά τις περιπτώσεις αυτές ειδικά αν συνυπάρχει σχετική μικροκεφαλία, σφαιρική αναπτυξιακή καθυστέρηση ή/και διανοητική αναπηρία, απουσία σοβαρών σιτιστικών προβλημάτων, και παρουσία επιπρόσθετων συγγενών ανωμαλιών ή άλλων χαρακτηριστικών άτυπων για το SRS. (Ανατρέξτε στους Πίνακες 3 και 4 στο πλήρες άρθρο της Διεθνούς Ομοφωνίας για το SRS όπου αναφέρονται λεπτομερώς οι πιο σημαντικές και/ή πιθανές διαφορικές διαγνώσεις).

(Επι)Γονοτυπική - Φαινοτυπική συσχέτιση

Ο φαινότυπος αναφέρεται στο σύνολο των κλινικών χαρακτηριστικών ενός ατόμου και ο γονότυπος αναφέρεται στη γενετική του σύνθεση. Δεδομένου ότι το SRS μπορεί να προκληθεί από διαφορετικές γενετικές αιτίες, δεν πρέπει να μας εκπλήσσει το γεγονός ότι υπάρχουν και διαφορετικοί φαινότυποι SRS αναλόγως του συγκεκριμένου γονότυπου. Οι συσχετισμοί αυτοί ονομάζονται "συσχετισμοί γονότυπου/φαινοτύπου".

Υπάρχουν ορισμένοι γνωστοί τέτοιοι συσχετισμοί. Οι ασθενείς με 11p15LOM τείνουν να έχουν μικρότερο μήκος και βάρος γέννησης (πάνω από το 99% γεννιούνται IUGR/SGA), συχνότερα ασυμμετρία σώματος, και περισσότερες συγγενείς ανωμαλίες από ότι οι ασθενείς με *matUPD7* ή οι ασθενείς με κλινικό SRS. Μερικοί ασθενείς με *matUPD7* δεν γεννιούνται SGA αλλά παρουσιάζουν πολύ ενωρίς μετά τη γέννηση, πτώση στις καμπύλες βάρους και ύψους. Επιπλέον, οι ασθενείς με *matUPD7* έχουν πιο συχνά νευρογνωσιακά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένου του φάσματος αυτισμού και της καθυστέρησης λόγου) σε σύγκριση με άλλους ασθενείς με SRS. Για περισσότερες λεπτομέρειες που αφορούν τις γονοτυπικές/φαινοτυπικές συσχετίσεις ανατρέξτε στον συμπληρωματικό πίνακα 1 στο πρωτότυπο άρθρο της Διεθνούς Ομοφωνίας για το SRS.

Συστάσεις Αντιμετώπισης

Οι ασθενείς με SRS παρουσιάζουν ποικίλα ιατρικά προβλήματα που απαιτούν ορθή αντιμετώπιση από ομάδα ειδικών. Περίπου 60 συστάσεις για την καλύτερη αντιμετώπιση του SRS, έχουν εγκριθεί από τους συγγραφείς της Διεθνούς Ομοφωνίας για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση του SRS. Οι

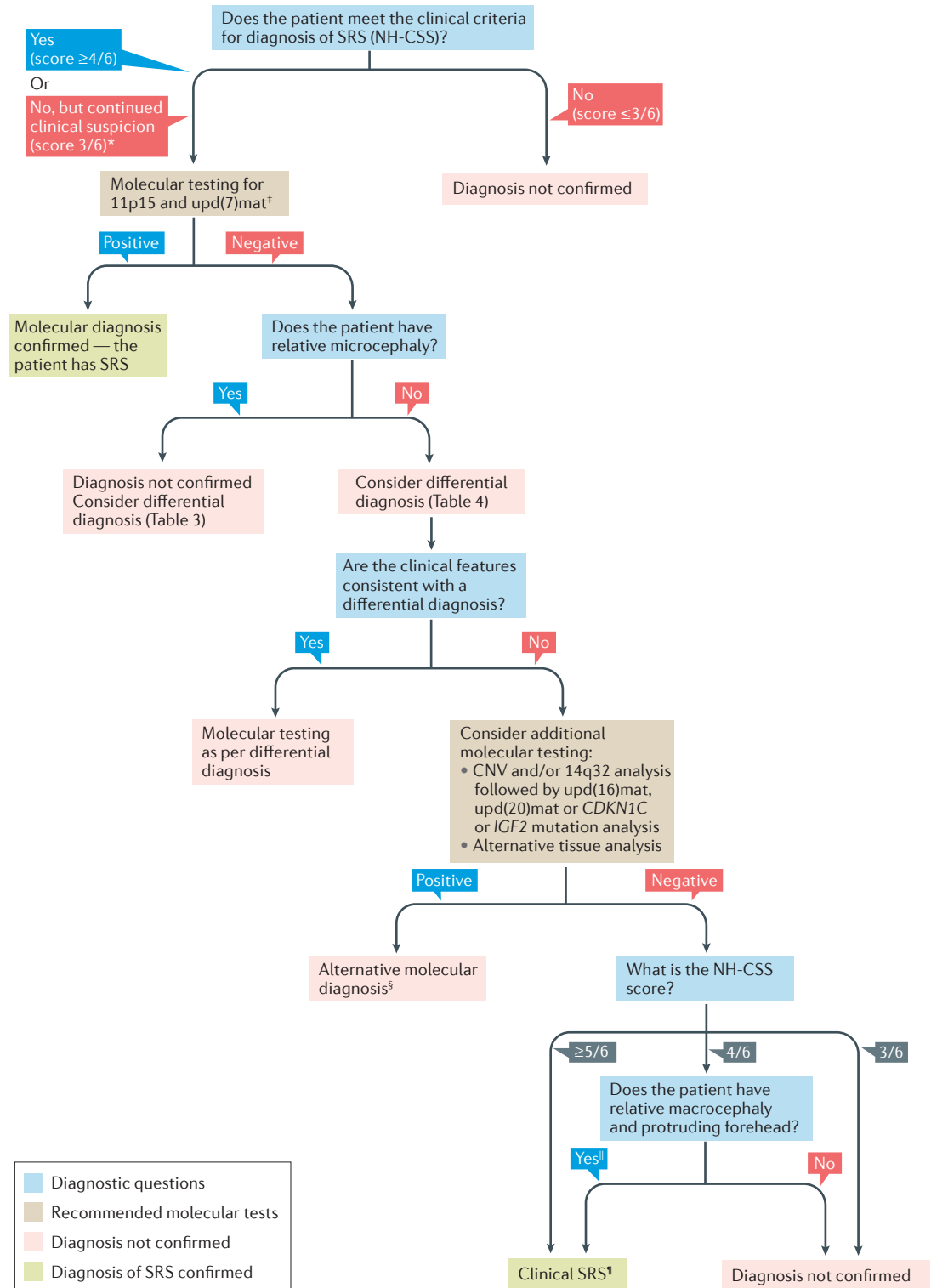


Figure 1 | **Flow chart for investigation and diagnosis of SRS.** Diagnostic questions are in blue boxes; recommended molecular tests are in beige boxes. Pink boxes: diagnosis not confirmed; green boxes: diagnosis of SRS confirmed. *Studies have excluded 11p15 LOM and upd(7)mat in patients with intrauterine 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.

συστάσεις αυτές συνοψίζονται στο τέλος του κειμένου. Ανατρέξτε στο πρωτότυπο άρθρο για περισσότερες λεπτομέρειες και αναφορές.

Έγκαιρή σίτιση και διατροφική υποστήριξη

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το έμβρυο με SRS εμφανίζει πολύ μεγαλύτερη ελάττωση του ρυθμού αύξησης του μήκους παρά του βάρους. Επομένως το νεογνό, βρίσκεται σε χαμηλότερη εκατοστιαία θέση στο μήκος απ' ό,τι στο βάρος. Μετά τη γέννηση, ωστόσο, η καμπύλη του βάρους αρχίζει να παρουσιάζει πτώση και σύντομα πέφτει τουλάχιστον μια εκατοστιαία θέση κάτω από την εκατοστιαία θέση του μήκους. Με την πάροδο του χρόνου, καθώς η καμπύλη του βάρους συνεχίζει περεταίρω την καθοδική της πορεία (συνήθως χρησιμοποιείται ο όρος "στασιμότητα βάρους"), η καμπύλη του ύψους παρουσιάζει επίσης καθοδική πορεία κάτω από την 3^η εκατοστιαία θέση. Συνεπώς η στασιμότητα βάρους λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης θερμίδων επηρεάζει αρνητικά την αύξηση του παιδιού σε μήκος (σχετικό έλλειμμα μήκους).

Η ανεπαρκής πρόσληψη θερμίδων και κατ' επέκταση η στασιμότητα βάρους στα παιδιά με SRS, οφείλεται σε συνδυασμό ποικίλων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των σιτιστικών δυσκολιών και των γαστρεντερικών προβλημάτων. Οι δυσκολίες στη σίτιση οφείλονται στην κακή όρεξη και στα στοματοαισθητηριακά προβλήματα που δυσχεραίνουν την ορθή χρήση των χειλιών, της γλώσσας και της γνάθου για τη λήψη, μάσηση και κατάποση της τροφής. Τα γαστρεντερικά προβλήματα περιλαμβάνουν γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (συχνά ασυμπτωματική στα παιδιά), καθυστερημένη γαστρική εκκένωση και δυσκοιλιότητα (πιο συχνή μετά από την ηλικία των 2 ετών). Το αντιισταμινικό φάρμακο κυπροεπτιδίνη (cyproheptidine), που χρησιμοποιείται ως διεγερτικό της όρεξης, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την αύξηση του σωματικού βάρους σε κάποιες παθολογικές καταστάσεις. Απαιτούνται όμως ειδικές μελέτες προτού η χορήγηση του επισημοποιηθεί στους ασθενείς με SRS.

Οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι στα βρέφη με SRS θα πρέπει να υλοποιηθούν πριν από την έναρξη της θεραπείας με GH και περιλαμβάνουν την διατροφική υποστήριξη, την πρόληψη της

υπογλυκαιμίας (χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα) και την ανάκτηση του ελλείμματος βάρους ή μήκους που οφείλεται στη μη ικανοποιητική πρόσληψη θερμίδων. Προσεχτική παρακολούθηση απαιτείται ειδικά εάν το παιδί σιτίζεται μέσω γαστροστομίας. Πρέπει παράλληλα να σημειωθεί ότι η ραγδαία αύξηση βάρους κατά τη βρεφική ηλικία στα SGA (δηλαδή όταν η καμπύλη αύξησης βάρους ανεβαίνει πολύ γρήγορα και ο ΔΜΣ αυξάνεται απότομα), σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών και καρδιαγγειακών παθήσεων στην μετέπειτα ενήλικη ζωή.

Τα παιδιά με SRS έχουν παθολογικά χαμηλή μυϊκή μάζα και τυπικά έχουν μικρότερο βάρος για το μήκος/ύψος τους. Το ιδανικό βάρος για το μήκος/ύψος ή ο ιδανικός ΔΜΣ εξαρτώνται από την ίδια μυϊκή μάζα και γι' αυτό είναι δύσκολο να προσδιοριστούν. Παράλληλα ακόμη και η ελάχιστη υπερσίτιση των παιδιών με SRS, μπορεί να αυξήσει γρήγορα τη σχετική λιπώδη μάζα. Εάν όμως το βάρος και ο ΔΜΣ είναι πολύ χαμηλά, υπάρχει το ενδεχόμενο, ελάττωσης της ταχύτητας αύξησης του μήκους/ύψους αλλά και της μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με GH. Επομένως, είναι εξαιρετικά σημαντικό το βάρος και ο ΔΜΣ του παιδιού με SRS να παρακολουθούνται πολύ στενά. (Ανατρέξτε στο πρωτότυπο άρθρο για τους συγκεκριμένους στόχους βάρους για το ύψος). Γενικά στα μικρά παιδιά κάτω των 4 ετών συστήνεται ΔΜΣ μεταξύ 12-14 kg/m² ή βάρος 75-85% του βάρους για την 50^η εκατοστιαία θέση της καμπύλης βάρους για μήκος/ύψος. Για τα παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών, ο στόχος για τον βέλτιστο ΔΜΣ εξαρτάται από τη μυϊκή μάζα (ο μυς ζυγίζει περισσότερο από το λίπος, έτσι «περισσότεροι» μύες μπορεί να σημαίνουν μεγαλύτερο ΔΜΣ). Εξαιρέσεις στο ανωτέρω συνιστώμενο εύρος ΔΜΣ αποτελούν οι ασθενείς με 11p15LOM που έχουν πολύ χαμηλή μυϊκή μάζα και σημαντική ασυμμετρία σώματος, όπου ο στόχος για το ΔΜΣ μπορεί να είναι μικρότερος (11-12 kg/m²) καθώς και οι ασθενείς με matUPD7 που έχουν σχεδόν φυσιολογική μυϊκή μάζα όπου ο λίγο μεγαλύτερος ΔΜΣ (14-15 kg/m²) θεωρείται ικανοποιητικός.

Πρόληψη Υπογλυκαιμίας

Τα παιδιά με SRS, ιδιαίτερα ηλικίας κάτω των πέντε ετών, έχουν δυσανάλογα μεγάλο κεφάλι σε σχέση με το σώμα, χαμηλή μυϊκή μάζα, μικρότερο ήπαρ

και δυσκολίες στη σίτιση, παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για υπογλυκαιμία με επιβλαβείς συνέπειες για τη νευρογνωσιακή ανάπτυξη του παιδιού. Η υπογλυκαιμία παρουσιάζεται συχνότερα τις νυχτερινές ώρες, κατά τη διάρκεια του ύπνου, χωρίς εμφανή συμπτώματα.

Στα παιδιά αυτά ανευρίσκονται κετόνες στα ούρα πριν ακόμα παρουσιαστεί υπογλυκαιμία ως αποτέλεσμα παρατεταμένης νηστείας (πολλές ώρες χωρίς φαγητό), ασθένειας (πχ σε λοίμωξη) ή έντονης δραστηριότητας (πχ σε άσκηση, παιχνίδι). Ως εκ τούτου, ιδιαίτερα στις ανωτέρω καταστάσεις, θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των ούρων με ειδικές ταινίες ανίχνευσης κετονών (Ketostix) για πρόληψη της υπογλυκαιμίας αλλά και για προσδιορισμό του «ασφαλούς χρόνου νηστείας». Ο «ασφαλής χρόνος νηστείας» είναι ουσιαστικά ο αριθμός ωρών που μπορεί να παραμείνει ένα παιδί νηστικό χωρίς να παρουσιάσει κετόνες στα ούρα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά τη διάρκεια της νύχτας όπου το παιδί παραμένει νηστικό για πολλές ώρες. Εάν υπάρχουν κετόνες στα ούρα, σύντομα θα προκύψει υπογλυκαιμία η οποία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα. Η νυχτερινή υπογλυκαιμία μπορεί να προληφθεί προσθέτοντας στο τελευταίο γεύμα (εξαιρείται το γεύμα μέσω γαστροστομίας) το πολυμερές γλυκόζης (για βρέφη ηλικίας κάτω των 10 μηνών) ή το καλαμποκάλευρο (για μεγαλύτερα βρέφη και παιδιά). Η συχνή χρήση σύνθετων υδατανθράκων βέβαια, μπορεί να προκαλέσει οδοντικές κοιλότητες (τερηδόνα) και επομένως το συχνό βούρτσισμα των δοντιών (ή το ξέπλυμα του στόματος με νερό) είναι απαραίτητο.

Για την πρόληψη της σοβαρής υπογλυκαιμίας η οποία θα έχει αρνητικές συνέπειες στη νευρογνωσιακή ανάπτυξη του παιδιού, θα πρέπει να γίνεται εισαγωγή του παιδιού στο νοσοκομείο για την άμεση χορήγηση γλυκόζης 10% (**dextrose 10%**) ενδοφλεβίως. Σοβαρή υπογλυκαιμία προκύπτει σε καταστάσεις όπου η λήψη τροφής από το στόμα είναι αδύνατη ή μειωμένη όπως σε εμπύρετα, λοιμώξεις γαστρεντερικού και πριν από χειρουργικές επεμβάσεις ή εξειδικευμένες ιατρικές εξετάσεις. Στα παιδιά με SRS και γαστρεντερικά προβλήματα, που νοσούν με γαστρεντερίτιδα, η επανασίτιση πρέπει να γίνεται σταδιακά μέχρις ότου το έντερο επαναλειτουργήσει φυσιολογικά. **Προτού δοθεί εξιτήριο, είναι σημαντικό να επιβεβαιωθεί ότι το παιδί μπορεί να**

διαχειριστεί τουλάχιστον 12 ώρες σίτισης, χωρίς την ανάγκη για ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης και χωρίς την παρουσία κετονών στα ούρα.

Όταν η υπογλυκαιμία υποτροπιάζει παρά τα μέτρα διατροφικής αντιμετώπισης της, πρέπει να συζητηθεί η έναρξη θεραπείας με GH νωρίτερα (προτού δηλαδή επιτευχθεί ο στόχος του κατάλληλου ΔΜΣ), η οποία θα συμβάλει στον έλεγχο της υποτροπιάζουσας υπογλυκαιμίας.

Χειρουργικές Επεμβάσεις και Αναισθησία

Οι χειρουργικές επεμβάσεις θα πρέπει να διενεργούνται προγραμματισμένα μετά από ειδική προετοιμασία. Πριν από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση, γενικότερα, οι ασθενείς πρέπει να παραμείνουν νηστικοί, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο για υπογλυκαιμία στους ασθενείς με SRS που πρόκειται να χειρουργηθούν. Απαραίτητη είναι η παρακολούθηση του ζαχάρου στο αίμα και των κετόνων στα ούρα και ενδεχομένως η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης 10% πριν, κατά και μετά την επέμβαση. Οι μικρότεροι ασθενείς με SRS διατρέχουν ακόμη κίνδυνο υποθερμίας. Επιπλέον θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι το τραύμα μπορεί να μην επουλώνεται γρήγορα εξαιτίας της κακής θρέψης των παιδιών με SRS. Η διαχείριση των αεραγωγών κατά την αναισθησία καθίσταται δύσκολη λόγω της ανώμαλης κατανομής των δοντιών, της μικρογναθίας κλπ γεγονός για το οποίο ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να είναι ενήμερος. Οι οικογένειες με την καθοδήγηση του θεράποντος γιατρού θα πρέπει να ζητήσουν συνάντηση με τους ειδικούς γιατρούς πριν από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση για να εξασφαλίσουν ότι τόσο ο αναισθησιολόγος όσο και ο χειρουργός έχουν επίγνωση των ανωτέρω κινδύνων.

Θεραπεία με αυξητική ορμόνη

Το SRS χαρακτηρίζεται από σημαντικά χαμηλό τελικό ανάστημα- οι μελέτες αναφέρουν περίπου 151-154 cm για άντρες και 139-147 cm για γυναίκες που δεν έχουν λάβει θεραπεία με GH. Σύμφωνα με τον Αμερικανικό (FDA) και τον Ευρωπαϊκό (EMA) Οργανισμό Φαρμάκων τα παιδιά με SRS λαμβάνουν θεραπεία με GH εγκεκριμένα ως παιδιά SGA. Οι δοκιμασίες διέγερσης έκκρισης GH πρέπει

να αποφεύγονται στα παιδιά με SRS για 3 κυρίως λόγους: τον αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας κατά τη δοκιμασία, το γεγονός ότι η ανεπάρκεια GH δεν είναι συχνή στα παιδιά αυτά και το γεγονός ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία με GH των SGA με φυσιολογική και αυτών με παθολογική έκκριση GH είναι παρόμοια.

Οι κλινικές δοκιμές που αφορούν στη θεραπεία με GH ασθενών SGA (συμπεριλαμβανομένων των SRS ασθενών) έδειξαν βελτίωση του προβλεπόμενου τελικού αναστήματος κατά 7-11cm. Εκτός από το ύψος η θεραπεία με GH βοηθά στην διέγερση της όρεξης, στην αύξηση της μυϊκής μάζας σε σχέση με το λίπος, την ενίσχυση της μυϊκής ισχύος, τη βελτίωση της κινητικότητας και την μείωση των επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Οι παρενέργειες της GH είναι σπάνιες, παροδικές (που σημαίνει ότι εξαφανίζονται μετά την διακοπή της θεραπείας), και παρουσιάζονται με την ίδια συχνότητα στα SRS και στα SGA παιδιά που δεν έχουν SRS.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με GH, τα παιδιά με SRS, ειδικά με 11p15LOM, έχουν σχετικά υψηλά επίπεδα IGF1 που υποδηλώνουν κάποιου βαθμού αντίσταση στο IGF1. Τα επίπεδα IGF1 στα παιδιά αυτά βρίσκονται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Τα επίπεδα IGFBP3 τείνουν επίσης να βρίσκονται στα υψηλότερα φυσιολογικά όρια. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τις τυποποιημένες δόσεις GH, τα επίπεδα IGF1 μπορεί να αυξηθούν σημαντικά και μάλιστα πάνω από τα φυσιολογικά όρια. Για την καλύτερη ρύθμιση της δόσης της GH ανάλογα με τα επίπεδα των IGF1 στα παιδιά με SRS και αντίσταση στο IGF1, χρειάζονται περισσότερες μελέτες.

Προχωρημένη οστική ηλικία και εφηβεία

Η οστική ηλικία στα παιδιά με SRS είναι αρχικά καθυστερημένη σε σχέση με τη χρονολογική, στη συνέχεια όμως προχωρά γρήγορα, μέχρι που ξεπερνά τη χρονολογική. Αυτή η προώθηση της οστικής ηλικίας έχει ως συνέπεια «έλλειμμα» στο χρόνο ανάπτυξης και κατ' επέκταση στο τελικό ανάστημα που καταλήγει να είναι χαμηλότερο από το αρχικά προβλεπόμενο. Συνήθως η προώθηση της οστικής ηλικίας παρατηρείται σε ηλικία 8-9 ετών αλλά μπορεί να συμβεί νωρίτερα στα παιδιά με μεγαλύτερο ΔΜΣ. Τα παιδιά με SRS και ειδικότερα με 11p15LOM, παρουσιάζουν συχνά πρώιμη

αδρεναρχή (οσμή ιδρώτα, τρίχωση μασχαλών και εφηβαίου και αυξημένα επίπεδα DHEA ή DHEA-S) η οποία προχωρά με ταχύτερο ρυθμό από ότι στα SGA παιδιά που δεν έχουν SRS. Η ηλικία έναρξης της εφηβείας είναι κανονική (8 έως 13 ετών στα κορίτσια και 9 έως 14 ετών στα αγόρια) συνηθέστερα όμως αφορά τις νεαρότερες ηλικίες. Η εφηβεία αρχίζει με την ανάπτυξη του μαζικού αδένος στα κορίτσια και την αύξηση του μεγέθους των όρχεων στα αγόρια (αν και σε ορισμένα αγόρια με SRS η εφηβεία μπορεί να αρχίσει χωρίς αύξηση του μεγέθους των όρχεων).

Από την εμπειρία μας, οι ασθενείς με SRS και πρώιμη αδρεναρχή, παρουσιάζουν εφηβεία νωρίτερα η οποία εξελίσσεται γρηγορότερα από το αναμενόμενο. Η νωρίτερα εμφανιζόμενη εφηβεία επιταχύνει περαιτέρω την οστική ηλικία με αποτέλεσμα τη μείωση του εύρους του εφηβικού άλματος και του δυναμικού ανάπτυξης. Συνεπώς, το τελικό ανάστημα θα είναι χαμηλότερο από το αρχικά προβλεπόμενο. Πρέπει να σημειωθεί επίσης ότι, τυχόν ταχεία αύξηση του ΔΜΣ μπορεί να ενεργοποιήσει την αδρεναρχή και την εφηβεία ακόμα και σε πολύ μικρά παιδιά.

Η πρώιμη αδρεναρχή και/ή εφηβεία πιθανόν να μειώσουν το χρόνο αποτελεσματικής δράσης της GH. Τα παιδιά με SRS παρουσιάζουν εφηβεία αρκετά νωρίτερα, μικρότερο εύρος εφηβικού άλματος και πολύ πιο χαμηλό τελικό ανάστημα συγκριτικά με άλλα SGA παιδιά.. Αρκετές μελέτες αναφέρονται στη χρήση ειδικών αναλόγων καταστολής της εφηβείας (ανάλογα της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπινών, GnRHa) για τη βελτίωση του τελικού αναστήματος σε ασθενείς SGA (συμπεριλαμβανομένων και ασθενών με SRS). Τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι ο συνδυασμός θεραπείας GH με GnRHa (το οποίο ξεκίνησε στην αρχή της εφηβείας και συνεχίστηκε για τουλάχιστον 2 χρόνια), βελτιώνει το τελικό ανάστημα. Χρειάζεται όμως περαιτέρω έρευνα σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για να εξαχθούν τελικά συμπεράσματα.

Σε ασθενείς με αδρεναρχή και προχωρημένη οστική ηλικία αλλά χωρίς έναρξη εφηβείας μπορεί να χρησιμοποιηθούν αναστολείς της αρωματάσης τρίτης γενιάς (όπως η αναστροζόλη) που μπορεί να εμποδίσουν την περαιτέρω προώθηση της οστικής ηλικίας. Τα φάρμακα αυτά επί του παρόντος δεν έχουν εγκριθεί επίσημα για ασθενείς με χαμηλό

ανάστημα ενώ χρειάζονται κλινικές δοκιμές όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

Μακροπρόθεσμες μεταβολικές επιπλοκές

Τα άτομα που γεννιούνται με χαμηλό βάρος γέννησης ή SGA, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μεταβολικό σύνδρομο στην ενήλικη ζωή. Συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου αποτελούν η στεφανιαία νόσος, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία (αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης), η αντίσταση στην ινσουλίνη και η παχυσαρκία. Ιδιαίτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή διατρέχουν τα SGA παιδιά που παρουσίασαν ενωρίς ταχεία ή δυσανάλογη με το ύψος αύξηση του σωματικού τους βάρους.

Γενικότερα, η θεραπεία με GH φαίνεται να έχει θετικά μεταβολικά αποτελέσματα στα παιδιά που γεννιούνται SGA και συγκεκριμένα: στην αύξηση της άλιπης μυϊκής μάζας, τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ. Αυτά τα οφέλη μπορεί να διαρκέσουν ακόμα και μετά τη διακοπή της GH.

Τα παιδιά με 11p15LOM φαίνεται να αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο για μεταβολικές επιπλοκές συγκριτικά με τα SGA παιδιά και τα παιδιά με matUPD7 εξαιτίας της χαμηλής τους άλιπης μυϊκής μάζας και των υψηλότερων τους επιπέδων IGF1. Για τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της θεραπείας με GH στις μεταβολικές παραμέτρους των ασθενών με SRS χρειάζονται περισσότερες μελέτες.

Νευρογνωσιακά προβλήματα

Η καθυστέρηση κινητικότητας και ομιλίας είναι συχνές στα παιδιά με SRS (Πίνακας 2) και χρειάζονται έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση (λογοθεραπεία, φυσιοθεραπεία). Η καθυστέρηση στην κινητικότητα πιθανόν να οφείλεται στην χαμηλή μυϊκή μάζα και το σχετικά μεγάλο κεφάλι. Μερικά παιδιά με SRS, ιδιαίτερα αυτά με matUPD7, παρουσιάζουν λεκτική δυσπραξία, σφαιρική καθυστέρηση της ανάπτυξης ή ήπιες μαθησιακές δυσκολίες. Η διαταραχή του φάσματος αυτισμού έχει επίσης αναφερθεί συχνότερα στα παιδιά με matUPD7 όπως και μυόκλωνο-δυστονία.

Ορθοπεδικά προβλήματα

Τα ορθοπεδικά προβλήματα στο SRS περιλαμβάνουν ασυμμετρία, σκολίωση, δυσπλασία ισχίου και μικρές ανωμαλίες χεριών και/ή ποδιών (Πίνακας 2). Επεμβάσεις για επιμήκυνση του κάτω άκρου σε παιδιά με ασυμμετρία των κάτω άκρων έχουν πολύ καλά αποτελέσματα. Σκολίωση έχει αναφερθεί στο 9-36% των ασθενών με SRS. Η θεραπεία με GH γενικά έχει αποδειχτεί ότι δεν επηρεάζει την εξέλιξη της σκολίωσης. Σε ασθενείς με SRS απαιτούνται οι σχετικές μελέτες για να αποδειχθεί το ίδιο.

Γναθοπροσωπικές ανωμαλίες

Στα παιδιά με SRS το πρόσωπο είναι τριγωνικό με προέχον μέτωπο και μικρογναθία (μικρή και εισέχουσα κάτω γνάθο). Το πηγούνι είναι μικρό και μυτερό ενώ παρατηρείται υπερσύγκλειση γνάθων λόγω αργοπορημένης ανάπτυξης της κάτω γνάθου. Τα δόντια παρουσιάζουν συνωστισμό ειδικά στην κάτω γνάθο και γενικά η οδοντοφυΐα αρχίζει αργότερα στα παιδιά με SRS από ότι στα συνομήλικα τους. Για την αντιμετώπιση των στοματογναθικών προβλημάτων χρησιμοποιούνται διάφορες ορθοδοντικές τεχνικές με επιτυχία. Οι διορθωτικές αυτές τεχνικές φαίνονται επίσης να προλαμβάνουν επιπλοκές όπως οι ωτίτιδες που είναι συχνές στα μικρά παιδιά με SRS. Οι ασθενείς με 11p15LOM παρουσιάζουν συχνά υπερωιοφαρυγγική δυσλειτουργία (μη επαρκής συνλειτουργία υπερώας-φάρυγγα κατά την ομιλία ή την κατάποση) με ή χωρίς υπερωιοσχιστία και ένρινη ομιλία. Τέλος, πολλοί ασθενείς με SRS αναφέρουν ροχαλητό και/ή διαταραχές του ύπνου με υπερβολική κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ήπια διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο (SDB) σε ποσοστό 74% των ασθενών με SRS η οποία δεν επιδεινώθηκε κατά τη θεραπεία με GH.

Άλλες συγγενείς ανωμαλίες

Σε μερικούς ασθενείς με SRS έχουν αναφερθεί συγγενείς ανωμαλίες, ιδιαίτερα σε εκείνους με 11p15LOM (Συμπληρωματικός Πίνακας 1 του πρωτότυπου άρθρου). Συγγενείς ανωμαλίες των γεννητικών οργάνων, όπως η κρυφορχία και ο υποσπασιάς, εμφανίζονται συχνά σε άρρενες με SRS αλλά εμφανίζονται και σε άρρενες που γεννήθηκαν SGA χωρίς SRS. Ένας μικρός αριθμός

θήλεων με 11p15LOM γεννιούνται με το σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, το οποίο χαρακτηρίζεται από απλασία ή υποπλασία της μήτρας και του άνω τμήματος του κόλπου. Ανατομικές ανωμαλίες των νεφρών και συγγενείς καρδιοπάθειες έχουν επίσης αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς με SRS.

Ενήλικος ζωή

Πολύ λίγες έρευνες έχουν δημοσιευτεί σχετικά με την υγεία των ενηλίκων με SRS οι οποίοι ως επί το πλείστον δεν παρακολουθούνται συστηματικά. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μικρός αριθμός ασθενών με SRS με ελάχιστα ιατρικά προβλήματα. Ωστόσο, είναι σαφώς αναγνωρισμένο ότι άτομα με χαμηλό βάρος γέννησης που παρουσίασαν επιταχυνόμενη αύξηση βάρους για το μήκος πολύ νωρίς σαν παιδιά, έχουν αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών προβλημάτων στην ενήλικη ζωή.

Γενετική συμβουλευτική

Η γενετική συμβουλευτική εξαρτάται από την υποκείμενη μοριακή αιτία του SRS. Ο κίνδυνος εμφάνισης δεύτερου παιδιού με SRS (matUPD7, 11p15LOM ή κλινικό SRS) από τους ίδιους γονείς φαίνεται να είναι πολύ χαμηλός. Παρομοίως ο κίνδυνος έκαστος γονιός να αποκτήσει δεύτερο παιδί με SRS είναι επίσης πολύ χαμηλός. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ιδίως σε 11p15 CNVs (διπλασιασμός ή απάλειψη), ο κίνδυνος κληρονομής μπορεί να φθάσει το 50%. Επομένως, η μοριακή εξέταση είναι απαραίτητη πριν από τη συμβουλευτική για τον πιθανό κίνδυνο κληρονομής του SRS.

Συμπεράσματα

Τα παιδιά με SRS και οι οικογένειές τους αντιμετωπίζουν προκλήσεις από τη γέννηση έως την ενηλικίωση, συμπεριλαμβανομένων του χαμηλού βάρους γέννησης και της αδυναμίας επανάκτησης του μετά τη γέννηση, των δυσκολιών στη σίτιση, της επιμένουσας υπογλυκαιμίας, της πρώιμης αδρεναρχής, της ενωρίς και ταχέως

εξελισσόμενης εφηβείας, της αντίστασης στην ινσουλίνη, της ασυμμετρίας, των ορθοδοντικών προβλημάτων, της διαταραχής στην αναπνοή κατά τον ύπνο και άλλων συγγενών ανωμαλιών. Οι συστάσεις διάγνωσης και αντιμετώπισης ισχύουν για όλους τους ασθενείς με SRS με κλινική διάγνωση με ή χωρίς μοριακή επιβεβαίωση. Ωστόσο, η γνώση της μοριακής αιτιολογίας είναι χρήσιμη για την διαχείριση των σχετικών με αυτήν προβλημάτων. Η αντιμετώπιση του συνδρόμου απαιτεί πολύ-επιστημονική προσέγγιση από ειδικούς που πρέπει να βρίσκονται σε στενή συνεργασία με τους γονείς και τους ασθενείς.

Ακρώνυμο	Περιγραφή
SRS or RSS	Σύνδρομο Silver-Russell ή Russell-Silver
11p15 LOM	Απώλεια μεθυλίωσης στο χρωμόσωμα 11p15
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος
CNV	Ποικίλες χρωμοσωμικές αντιγραφές
GER	Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση
GH	Αυξητική ορμόνη
GI	Γαστρο-εντερικός
GnRHα	Ανάλογο ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπινών
GT	Καθετήρας γαστροστομίας
ICR	Περιοχή ελέγχου αποτυπώματος
IGF1	Insulin-like growth factor 1
IGFBP3	Insulin-like growth factor-binding protein 3
ΔΜΚΑ	Διαφορά στο μήκος των κάτω άκρων
matUPD7	Μητρική μονογονεϊκή δισωμία στο χρωμόσωμα 7
MRKH	Σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser
N-H CSS	Κλίμακα κλινικής βαθμολόγησης Netchine-Harbison
PCOS	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
SDB	Διαταραχή αναπνοής στον ύπνο
SDS	Σταθερή απόκλιση

(Διευθύνσεις συγγραφέων)

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

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

Deborah J.G. 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, 5012 Paris, France.

Διευθύνσεις μεταφραστών

Μερόπη Τούμπα, Pediatric Endocrine Clinic, IASIS Hospital, 8 Voriou Ipirou, 8036, Paphos, Cyprus. AND
The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, 6 International Airport Avenue, 1683, Nicosia, Cyprus.

George A. Tanteles, Clinical Genetics Clinic, The Cyprus Institute of Neurology & Genetics, 6 International Airport Avenue, 1683 Nicosia, Cyprus.

Συστάσεις αντιμετώπισης του συνδρόμου Silver–Russell:

από τη δημοσίευση της 1^{ης} διεθνούς ομοφωνίας

ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

4.1 Η παρακολούθηση των ασθενών με SRS πρέπει να γίνεται από ομάδα ειδικών με εμπειρία στο σύνδρομο, σε εξειδικευμένο ιατρικό κέντρο το οποίο πρέπει να βρίσκεται σε συντονισμό με το τοπικό τους ιατρικό κέντρο. Η πολυθεματική ομάδα πρέπει να απαρτίζεται από ειδικό παιδοενδοκρινολόγο (συντονιστής της ομάδας), παιδογαστρεντερολόγο, παιδοδιατροφολόγο, κλινικό γενετιστή, ομάδα κρανιοπροσωπικών χειρουργών, ορθοπεδικό, παιδονευρολόγο, λογοθεραπευτή και παιδοψυχολόγο.

ΕΓΚΑΙΡΗ ΣΙΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

5.1 Αναφορικά με τους διατροφικούς στόχους στα πρώτα χρόνια ζωής, συστήνεται επαρκής διατροφική υποστήριξη* με την επίγνωση πάντοτε ότι η ραγδαία αντισταθμιστική αύξηση βάρους πιθανόν να οδηγήσει μεταγενέστερα στην ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου.

*Σημείωση: Η χαμηλή μυϊκή μάζα, θέτει συνήθως στόχο για μεγαλύτερο ΔΜΣ από τον επιτρεπτό στους ασθενείς αυτούς.

5.2 Ελέγξτε για διαταραχές στην κινητικότητα του εντέρου (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, καθυστερημένη γαστρική εκκένωση και δυσκοιλιότητα) σε όλα τα παιδιά.

5.3 Διαγνώστε και αντιμετωπίστε στοματοκινητικά και/ή αισθητηριακά προβλήματα που δυσχεραίνουν τη πρόσληψη τροφής από το στόμα.

5.4 Αποκλείστε ανατομικές και λειτουργικές ανωμαλίες του γαστρεντερικού συστήματος, όπως η ανώμαλη στροφή και καθήλωση του εντέρου (malrotation) ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρά σιτιστικά προβλήματα.

5.5 Αποφύγετε την γαστροστομία και τη σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα στα παιδιά που μπορούν να σιτίζονται επαρκώς από το στόμα.

5.6 Σε εξαιρετικές περιπτώσεις δυσχερούς σίτισης ή σοβαρής γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, εξετάστε το ενδεχόμενο διενέργειας γαστροστομίας (με ή χωρίς θολοπτύχωση στομάχου) ή διαγαστρικής νησιδοστομίας και σίτιση με καθετήρα γαστροστομίας ή καθετήρα νησιδοστομίας χαμηλού προφίλ αντίστοιχα, ως τελική λύση προς αποτροπή της υπογλυκαιμίας ή/και της υποθρεψίας.

5.7 Αποφύγετε την υπερβολική αύξηση βάρους ακόμα και στις περιπτώσεις εντερικής σίτισης (εκούσιας ή ακούσιας).

ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

6.1 Η παρακολούθηση στο σπίτι για κετόνες στα ούρα είναι χρήσιμη για να καθοριστεί αν το παιδί χρειάζεται οποιαδήποτε προληπτική ενέργεια για την αντιμετώπιση επικείμενης υπογλυκαιμίας.

[Σημείωση: Τα παιδιά με ιστορικό πιθανής υπογλυκαιμίας αλλά χωρίς κετόνες στα ούρα χρειάζονται ειδική μελέτη νηστείας για διάγνωση της υπογλυκαιμίας].

6.2 Αναπτύξτε πλάνο με τη συνεργασία του προσωπικού παιδίατρου του παιδιού και του τμήματος επειγόντων περιστατικών για άμεση εισαγωγή και χορήγηση γλυκόζης 10% ενδοφλεβίως για την αντιμετώπιση πιθανής υπογλυκαιμίας σε περίπτωση ασθένειας.

6.3 Εισάγετε τα παιδιά με SRS στο νοσοκομείο έγκαιρα κατά τη διάρκεια μιας ασθένειας που συνοδεύεται από κετονουρία ή υπογλυκαιμία και μην δώσετε εξιτήριο μέχρι να σταθεροποιηθούν πλήρως και να μπορούν να σιτιστούν επαρκώς από το στόμα.

6.4 Μην χορηγείτε ένεση γλυκαγόνης (Glucagon injection) για να διορθώσετε την υπογλυκαιμία λόγω των χαμηλών αποθεμάτων γλυκογόνου στο ήπαρ και της περιορισμένης ικανότητας του για γλυκονεογένεση.

6.5 Προμηθεύστε τους γονείς με πλάνο οδηγιών επείγουσας αντιμετώπισης ασθενειών.

6.6 Διδάξτε τους γονείς πώς να αναγνωρίζουν τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας, να μετρούν κετόνες στα ούρα, να καθορίσουν τον «ασφαλή χρόνο νηστείας», να χρησιμοποιούν σύνθετους υδατάνθρακες προληπτικά και να αποφεύγουν τη νηστεία εκτός ελεγχόμενου χώρου.

6.7 Σε σοβαρές περιπτώσεις υπογλυκαιμίας νηστείας, όπου έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες υπογλυκαιμίας και οι διάφορες εναλλακτικές λύσεις είναι αναποτελεσματικές, εξετάστε το ενδεχόμενο για:

- Έναρξη θεραπείας με GH ενωρίτερα για την ενίσχυση των αποθεμάτων γλυκόζης (αύξηση της μυϊκής μάζας και της γλυκονεογένεσης)
- Τοποθέτηση καθετήρα γαστροστομίας ή καθετήρα νησιδοστομίας.

Χειρουργικές επεμβάσεις και αναισθησία

- 7.1 Εξετάστε εκ των προτέρων, μαζί με τον αναισθησιολόγο και τον χειρουργό, όλα τα θέματα που αφορούν το παιδί με SRS που θα χειρουργηθεί.
- 7.2 Προγραμματίστε την εισαγωγή στο νοσοκομείο την προηγούμενη της χειρουργικής επέμβασης για την έγκαιρη χορήγηση γλυκόζης ενδοφλεβίως προς αποφυγή κετονουρίας και υπογλυκαιμίας.
- 7.3 Προγραμματίστε πρώτο στη λίστα του χειρουργείου το παιδί με SRS εφόσον αυτό είναι δυνατόν.
- 7.4 Παρακολουθείτε τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και χορηγήστε ενδοφλέβια γλυκόζη (10%) πριν, κατά και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Μην δώσετε εξιτήριο έως ότου η κετονουρία εξαφανιστεί και το παιδί μπορεί να σιτιστεί επαρκώς από το στόμα ή διεντερικά.
- 7.5 Ακολουθήστε το πρωτόκολλο διεγχειρητικής ρύθμισης της θερμοκρασίας σύμφωνα με το μέγεθος του ασθενούς και όχι σύμφωνα με την ηλικία του.
- 7.6 Αναβάλετε επιλεκτικά προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις έως ότου το παιδί λάβει επαρκή διατροφική στήριξη.
- 7.7 Να έχετε επίγνωση του υψηλού κινδύνου δυσχερούς σίτισης μετά από τη χειρουργική επέμβαση και να ακολουθείτε τις κατάλληλες οδηγίες.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ

- 8.1 Αναβάλετε τη θεραπεία με GH έως ότου αντιμετωπιστεί το θερμιδικό έλλειμμα.
- 8.2 Αποφύγετε τις δοκιμασίες διέγερσης έκκρισης GH.
- 8.3 Οι στόχοι της θεραπείας με GH είναι η βελτίωση της σύνθεσης του σώματος (ειδικότερα η αύξηση της άλιπης μυϊκής μάζας), η βελτίωση της ψυχοκινητικής ανάπτυξης και της όρεξης, η ελάττωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας και η βελτιστοποίηση της γραμμικής αύξησης.
- 8.4 Αρχίστε τη θεραπεία με GH όσο το δυνατό νωρίτερα. Η ηλικία 2-4 ετών είναι η καταλληλότερη για την πλειοψηφία των ασθενών. Ωστόσο, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι εξαιρέσεις που αναφέρονται πιο κάτω*.
- 8.5 Αρχίστε την GH σε δόση 35 μg/kg ημερησίως. Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δυνατή δόση για την αποτελεσματικότερη κάλυψη του ελλείμματος ανάπτυξης.
- 8.6 Τερματίστε τη θεραπεία όταν η ταχύτητα αύξησης του ύψους είναι <2cm ανά έτος για περίοδο 6 μηνών και η οστική ηλικία είναι πάνω από 14 έτη για τα κορίτσια και πάνω από 17 έτη για τα αγόρια.
- 8.7 Σε περίπτωση μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με GH, επαναξιολογήστε την υποκείμενη διάγνωση, τη δοσολογία της GH, την ανταπόκριση των επιπέδων του IGF1, τη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία καθώς και άλλα συνυπάρχοντα συστηματικά προβλήματα.
- 8.8 Παρακολουθήστε τα επίπεδα των IGF1 και IGFBP3 τουλάχιστον μια φορά το χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GH.

*Σημείωση: Η θεραπεία με GH δεν έχει επίσημη ένδειξη αλλά συνταγογραφείται στο SRS υπό την κατηγορία των SGA παιδιών (ύψος -2.5 SDS, ηλικία > 2-4 ετών, δόση 35-70 μg/kg ημερησίως). Εξαιρέσεις όπου η έναρξη της θεραπείας με GH γίνεται νωρίτερα από την ηλικία των 2 ετών αποτελούν: η σοβαρή υπογλυκαιμία νηστείας, η σοβαρή υποθρεψία που χρειάζεται να αντιμετωπιστεί με γαστροστομία, και η σοβαρού βαθμού μυϊκή υποτονία.

ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΟΣΤΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ και ΕΦΗΒΕΙΑ

- 9.1 Ελέγξτε για σημεία πρώιμης αδρεναρχής, ενωρίς εμφανιζόμενης και ραγδαία εξελισσόμενης εφηβείας και αντίστασης στην ινσουλίνη.
- 9.2 Αναμένετε και παρακολουθήστε την επιτάχυνση της οστικής ηλικίας κυρίως κατά τη μέση παιδική ηλικία.
- 9.3 Εξετάστε το ενδεχόμενο για εξατομικευμένη θεραπεία με GnRHα για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 ετών, σε παιδιά με αποδεδειγμένη κεντρικού τύπου εφηβεία (αρχίζοντας όχι αργότερα από την ηλικία των 12 ετών στα κορίτσια και των 13 ετών στα αγόρια), με σκοπό την διατήρηση του δυναμικού του τελικού αναστήματος.

ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

10.1 Αποφύγετε την υπερβολική ή ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους η οποία θα έχει ως συνέπεια την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, που σχετίζεται με την πρόωμη και ταχεία εξελισσόμενη αδρεναρχή και/ή, εφηβεία και τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών στα κορίτσια στο μέλλον.

10.2 Ευαισθητοποιείστε τους γαστρεντερολόγους, διατροφολόγους, νεογνολόγους, παιδίατρους και γενικούς γιατρούς για τη σημαντικότητα της μη υπερβολικής σίτισης των παιδιών αυτών.

10.3 Ενημερώστε τους γονείς, τους παππούδες και γενικά όσους φροντίζουν τα παιδιά αυτά για τη συσχέτιση ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης με τον κίνδυνο αντίστασης στην ινσουλίνη λόγω υπερβολικής σίτισης.

10.4 Ελέγξτε για κλινικούς και βιοχημικούς δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GH, ειδικά σε παιδιά με μειωμένη μυϊκή μάζα και ψηλά βασικά επίπεδα IGF1.

10.5 Για την ορθή αξιολόγηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε ασθενείς που παρουσιάζουν κλινικά σημεία αντίστασης στην ινσουλίνη, διενεργείστε δίωρη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με καταμέτρηση των επιπέδων ινσουλίνης και c-πεπτιδίου.

10.6 Συστήσατε σωστή διατροφή και υγιεινό τρόπο ζωής στα μεγαλύτερα παιδιά και στους νεαρούς ενήλικες δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην ισορροπία μεταξύ θερμίδων-πρωτεΐνης και στην συχνή άσκηση για να αποφευχθεί η δυσανάλογη αύξηση βάρους, κυρίως μετά τη διακοπή της θεραπείας με GH.

ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΙΑΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

11.1 Παραπέμψατε τα βρέφη και τα παιδιά με SRS για αναπτυξιολογική αξιολόγηση όταν υπάρχει ένδειξη έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη και κατάλληλη παρέμβαση.

11.2 Ελέγξτε σε κάθε κλινική επίσκεψη, για συμπτώματα μυόκλονου-δυστονίας στους ασθενείς με matUPD7 και ανάλογα παραπέμψατε έγκαιρα σε παιδονευρολόγο.

11.3 Ελέγξτε για σημεία λεκτικής ή κινητικής δυσπραξίας ή/και σημεία διαταραχής του φάσματος αυτισμού στα παιδιά με matUPD7.

11.4 Ενημερώστε τους γονείς για τον αυξημένο κίνδυνο διαταραχών του λόγου, στοματοκινητικών δυσλειτουργιών και μαθησιακών δυσκολιών (ειδικά στους ασθενείς με matUPD7).

11.5 Παρακολουθείστε τα παιδιά κατά τη σχολική ηλικία για τυχόν μαθησιακές δυσκολίες, ψυχοκοινωνικές προκλήσεις ή/και γνωσιακή καθυστέρηση, ώστε να γίνει εγκαίρως η κατάλληλη παρέμβαση.

ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

12.1 Παραπέμψατε τα παιδιά με SRS σε ορθοπεδικό χειρουργό όταν χρειάζεται για αντιμετώπιση της ασυμμετρίας σώματος, της απόκλισης μήκους των κάτω άκρων και της σκολίωσης.

12.2 Εξετάζετε συστηματικά για σκολίωση όλους τους ασθενείς με SRS.

12.3 Παραπέμψατε τους ασθενείς με σκολίωση για ορθοπεδική εκτίμηση πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GH.

12.4 Αξιολογείτε συχνά την ασυμμετρία των κάτω άκρων και παραπέμψατε ανάλογα για ορθοπεδική αντιμετώπιση.

ΓΝΑΘΟΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

13.1 Επικοινωνήστε με ομάδα γναθοπροσωπικών χειρουργών και ορθοδοντικών με εμπειρία στους ασθενείς με SRS.

13.2 Παραπέμψατε τους ασθενείς στην ομάδα γναθοπροσωπικών χειρουργών για εκτίμηση κατά την έναρξη της οδοντοφύιας αν χρειαστεί.

13.3 Ενθαρρύνετε τις οικογένειες για την έγκαιρη ορθοδοντική παρέμβαση και τη συμμόρφωση τους για τακτική παρακολούθηση.

13.4 Ελέγξτε για συμπτώματα διαταραχής της αναπνοής κατά τον ύπνο (όπως ροχαλητό, άπνοια, υπερβολική κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας, ανήσυχος ύπνος και ευερεθιστότητα).

13.5 Παραπέμψατε τους ασθενείς με υποψία διαταραχής της αναπνοής κατά τον ύπνο στον κατάλληλο ειδικό προς αξιολόγηση για πιθανή αποφρακτική υπνική άπνοια.

ΆΛΛΕΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

14.1 Διερευνείστε για ανωμαλίες γεννητικών οργάνων στα αγόρια.

14.2 Διερευνείστε για το σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) στα κορίτσια με πρωτοπαθή αμηνόρροια.

ΕΝΗΛΙΚΟΣ ΖΩΗ

15.1 Εξετάστε το ενδεχόμενο παρακολούθησης των εφήβων και νεαρών ενηλίκων με SRS προσωπικά ή σε συνεργασία με ομάδα γενικών γιατρών και παθολόγων.

15.2 Μην χάνετε επαφή με τους ενήλικες ασθενείς, με σκοπό τη διευκόλυνση τυχόν συμμετοχής τους στο κλινικό και ερευνητικό έργο στο μέλλον προς γενικό όφελος.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ

16.1 Η γενετική συμβουλευτική θα πρέπει να παρέχεται από ειδικό γενετιστή με εμπειρία στις παθήσεις που σχετίζονται με διαταραχές γονιδιακής αποτύπωσης. Κατά την συμβουλευτική πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ο κίνδυνος επανεμφάνισης που σχετίζεται με CNVs εξαρτάται από το μέγεθος, τη θέση και τη γονική προέλευσή τους.