

Zespół Silvera i Russella (ang. *Silver–Russell syndrome*; SRS; OMIM 180860) cechuje się heterogennością kliniczną oraz genetyczną i jest jak do tej pory, jedyną jednostką chorobową związaną ze zmianami epigenetycznymi dotyczącymi dwóch różnych chromosomów: 7. i 11. Dwie najczęściej identyfikowane zmiany molekularne w zespole SRS to: hipometylacja (utrata metylacji) regionu *H19/IGF2:IG-DMR* zlokalizowanego na chromosomie 11p15.5 (11p15 LOM), która odpowiada za 30-60% przypadków choroby oraz jednorodzicielska matczyzna disomia chromosomu 7 (upd(7)mat), która występuje u około 5-10% pacjentów z SRS. U pozostałych ok. 40% pacjentów z objawami klinicznymi SRS podłoża molekularnego choroby nie udaje się ustalić. Charakterystyczne objawy SRS to m.in. mała masa urodzeniowa, zaburzenia odżywiania, przed- i pourodzeniowe zahamowanie procesu wzrastania, względna makrocefalia, charakterystyczny fenotyp twarzy (trójkątny kształt) oraz u części chorych asymetria ciała (głównie kończyn).

**Cel:** ocena rozwoju fizycznego i składu ciała pacjentów z SRS z uwzględnieniem dwóch najczęściej występujących typów zmian molekularnych: 11p15 LOM i upd(7)mat.

**Pacjenci:** badaniami objęto łącznie 99 pacjentów z zespołem Silvera i Russella w wieku od 0 do 18 lat, nie leczonych hormonem wzrostu:

- 82 (82,8%) z 11p15 LOM: 44 (53,7%) chłopców i 38 (46,3%) dziewczynek
- 17 (17,2%) z upd(7)mat: 11 (64,7%) chłopców i 6 (35,3%) dziewczynek.

Analiza retrospektywna sięgnęła 1981 roku, badania prospektywne prowadzone były od 2010 roku. U większości pacjentów (92/99) pomiary antropometryczne wykonano wielokrotnie, na różnych etapach rozwoju. W analizach danych urodzeniowych uwzględniono grupę kontrolną, którą stanowiło 29 pacjentów z SGA (14 chłopców i 15 dziewczynek).

## **Metody**

Dane urodzeniowe standaryzowano względem płci i czasu trwania ciąży. Rozwój fizyczny pacjentów oceniano na podstawie pomiarów antropometrycznych, takich jak: masa i długość/wysokość ciała, obwód głowy i klatki piersiowej, proporcje ciała oraz proporcje głowy i twarzy. Dane antropometryczne standaryzowano względem wieku i płci (SDS). Przeprowadzono analizy przekrojowe i długofalowe obejmujące zakres od 0 do 18 lat.

Dynamikę wzrastania oceniono na podstawie siatek centylowych wysokości ciała, które skonstruowano dla chłopców i dziewczynek na podstawie wartości średnich arytmetycznych i odchyłeń standardowych. Analizę składu ciała wykonano metodą bioelektrycznej impedancji (BIA) przekrojowo u 32 pacjentów: 26 (81,2%) z 11p15 LOM oraz 6 (18,8%) z upd(7)mat.

Analizowano zawartość: beztłuszczowej masy ciała LBM (kg), mięśni szkieletowych SMM (kg), tkanki tłuszczowej BF (kg, %), minerałów (kg) i wody całkowitej TBW (kg).

## Wyniki

1. Urodzeniowa masa i długość ciała były istotnie mniejsze w grupie z 11p15 LOM vs upd(7)mat vs grupa kontrolna SGA, natomiast urodzeniowy obwód głowy był najmniejszy w grupie kontrolnej SGA.
2. Cechy kliniczne, typowe dla zespołu SRS, takie jak: urodzeniowa masa i/lub długość ciała  $\leq -2$  SDS, względna makrocefalia przy urodzeniu, asymetria ciała i twarzy, istotnie częściej występowały w grupie z 11p15 LOM vs upd(7)mat.
3. Analizy przekrojowe wykazały, że masa ciała (w odniesieniu do wieku kalendarzowego i wzrostowego) i długość/wysokość ciała były istotnie większe u pacjentów z 11p15 LOM. Badania długi-falowe wykazały, że masa ciała, długość/wysokość ciała i BMI do 10-12 r.ż. były większe w grupie z 11p15 LOM, natomiast w starszych kategoriach wiekowych w grupie z upd(7)mat.
4. Prognozowana na podstawie siatek centylowych ostateczna wysokość ciała pacjentów z SRS nie leczonych hormonem wzrostu wynosiła 157,7 cm dla chłopców i 147,4 cm dla dziewczynek.
5. Analiza proporcji ciała pacjentów z SRS w odniesieniu do wieku wzrostowego wykazała proporcjonalną budowę kończynowo-tułowiową, natomiast wymiary szerokościowe ciała, były zmniejszone w stosunku do normy populacyjnej.
6. Obwód głowy pacjentów z SRS znajdował się w zakresie normy populacyjnej ( $\pm 1$  SD) niezależnie o typu zmiany molekularnej, ale był istotnie mniejszy w grupie z 11p15 LOM vs upd(7)mat (-0,95 vs -0,26 SDS;  $p < 0,001$ ).
7. Obwód klatki piersiowej znajdował się poniżej normy populacyjnej ( $\leq -2$  SD) zarówno w grupie z 11p15 LOM, jak i z upd(7)mat; nie wykazano istotnych statystycznie różnic tego parametru pomiędzy badanymi grupami (-2,73 vs -3,02 SDS).
8. Analiza różnicy między obwodem głowy a obwodem klatki piersiowej (cm) wykazała:
  - istotnie większy urodzeniowy obwód głowy od obwodu klatki piersiowej u pacjentów z SRS, niezależnie od typu zmiany molekularnej, w porównaniu do grupy kontrolnej SGA (5 cm vs 2 cm;  $p < 0,001$ ).
  - w okresie postnatalnym w grupie chłopców z SRS obwód głowy był większy od obwodu klatki piersiowej do 9 r.ż., a w grupie dziewczynek do 8 r.ż., podczas gdy u zdrowych rówieśników różnice te występują do 12-15 miesiąca życia.

9. Analiza proporcji głowy w odniesieniu do wieku kalendarzowego wykazała, że:
- długość i szerokość głowy znajdowały się w zakresie normy populacyjnej, ale stwierdzono dysproporcję w budowie głowy (głowa długa i wąska);
  - pomiary szerokościowe twarzy były poniżej lub na granicy 3 pc w grupie z 11p15 LOM, a w grupie z upd(7)mat, w zakresie 3-10 pc.
10. Analiza składu ciała wykazała brak różnic istotnych statystycznie w zawartości masy beztłuszczowej, masy mięśniowej, tkanki tłuszczowej, minerałów i wody całkowitej pomiędzy pacjentami z 11p15 LOM i upd(7)mat, natomiast stwierdzono różnice w zawartości tkanki tłuszczowej w zależności od płci (dziewczynki z SRS miały istotnie więcej tkanki tłuszczowej niż chłopcy: 3,2 kg vs 0,7 kg;  $p < 0,001$  oraz 20,2% vs 3,1%;  $p < 0,001$ ).

### **Wnioski**

1. Rozwój fizyczny pacjentów z SRS przebiega odmiennie w zależności od typu zmiany molekularnej (11p15 LOM vs upd(7)mat) począwszy od okresu okołoporodowego.
2. Analiza danych urodzeniowych i postnatalnych wykazała przydatność odniesienia pomiaru obwodu klatki piersiowej do obwodu głowy w diagnostyce klinicznej pacjentów SRS.
3. Proporcje ciała pacjentów z SRS powinny być oceniane w odniesieniu do wieku wzrostowego z uwagi na niską wysokość ciała.
4. Zalecane jest regularne wykonywanie pomiarów antropometrycznych u pacjentów z SRS ze względu na specyfikę choroby, w tym niską wysokość ciała, występowanie zaburzeń odżywiania oraz ewolucję parametrów antropometrycznych w trakcie rozwoju.