

## Case report

### **Retard de croissance staturo-pondéral révélant un syndrome de Silver Russell associé à une composante inédite**



#### *Height and weight delay in growth revealing Silver Russell syndrome associated with an unprecedented condition*

**Ghizlane El Mghari<sup>1</sup>, Bouchra Rafiq<sup>1,8</sup>, Nawal El Ansari<sup>1</sup>, Nissrine Aboussair<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, Hôpital Arrazi, CHU Mohammed VI, Laboratoire de Recherche de Pneumo-cardio-immunopathologie et Métabolisme (PCIM), Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, Université Cadi Ayad, Marrakech, Maroc <sup>2</sup>Service de Génétique, Hôpital ARRAZI, CHU Mohammed VI, Laboratoire de Recherche de Pneumo-cardio-immunopathologie et Métabolisme (PCIM), Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, Université Cadi Ayad, Marrakech, Maroc

<sup>8</sup>Auteur correspondant: Bouchra Rafiq, Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, Hôpital ARRAZI, CHU Mohammed VI, Laboratoire de Recherche de Pneumo-cardio-immunopathologie et Métabolisme (PCIM), Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, Université Cadi Ayad, Marrakech, Maroc

Mots clés: Syndrome de Silver-Russell, retard de croissance intra-utérin, dysmorphie faciale, asymétrie des membres, empreinte génétique

Received: 14/08/2016 - Accepted: 09/08/2017 - Published: 08/09/2017

#### **Résumé**

Le syndrome de Silver-Russell (SSR) associe un retard de croissance intra-utérin, sans rattrapage, à une dysmorphie faciale et une asymétrie des membres. L'incidence est évaluée à 1-30/100 000 cas et environ 500 cas sont rapportés dans la littérature. Le déficit pondéral est souvent plus marqué que celui de la taille, avec un retard de maturation osseuse. Le volume normal du crâne contraste avec la petite taille et peut donner un aspect de pseudohydrocéphalie, dans de rares cas, une légère déficience mentale est décrite. La plupart des cas sont sporadiques. Une disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 est retrouvée chez 10% des patients. Environ 35 à 50% des cas ont une hypométhylation du gène H19 dans la région 11p15 soumise à empreinte parentale. Celle-ci résulte le plus souvent d'un mécanisme épigénétique ou d'un microréarrangement génomique, notamment une microduplication maternelle de la région. Le diagnostic est avant tout clinique, mais il peut être confirmé par la mise en évidence de l'anomalie moléculaire sous-jacente. Le conseil génétique dépend du mécanisme moléculaire sous-jacent. Le risque de récurrence est extrêmement faible en cas de disomie uniparentale du chromosome 7 ou d'anomalies épigénétiques de la région 11p15. Le diagnostic prénatal n'est habituellement pas possible, puisque la majorité des cas sont sporadiques. Le traitement est symptomatique. L'administration d'hormone de croissance accélère la croissance et augmente la taille définitive, mais ne permet pas d'atteindre la taille cible. En dehors de la persistance d'une petite taille et d'une faible corpulence, le pronostic à long terme est bon. L'hémihypotrophie ne semble pas être associée à un risque tumoral accru.

**Pan African Medical Journal. 2017;28:14. doi:10.11604/pamj.2017.28.14.10528**

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/28/14/full/>

© Ghizlane El Mghari et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Abstract

*Silver-Russell syndrome (SRS) is a disorder characterized by intrauterine growth retardation, without catching up, associated with facial dysmorphism and limbs asymmetry. Its incidence is estimated at 1-30/100.000 cases and approximately 500 cases have been reported in the literature. Ponderal deficit is often more marked than statural deficit, with delayed bone maturation. Normal skull volume contrasts with the small stature and can suggest pseudohydrocephaly. In rare cases patients suffer from a slight mental deficiency. Most cases are sporadic. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 is found in 10% of patients. Approximately 35 to 50% of cases have H19 hypomethylation in the 11p15 region subject to parental imprinting. It is most often caused by an epigenetic mechanism or by genomic microrearrangement, including maternal microduplication of the region. Diagnosis is mainly based on clinical parameters but can be confirmed by the identification of the underlying molecular anomaly. Genetic counselling depends on the underlying molecular mechanism. Recurrence risk is extremely low in patients with uniparental disomy of chromosome 7 or with epigenetic anomalies of 11p15 region. Prenatal diagnosis is not usually possible, since the majority of cases are sporadic. Treatment is symptomatic. The administration of growth hormone accelerates growth and increases the final height, but it does not allow to reach the target height. Despite the persistence of small stature and slight build, long-term prognosis is good. Hemihypotrophy does not appear to be associated with increased tumor risk.*

**Key words:** Silver-Russell syndrome, intrauterine growth retardation, facial dysmorphism, limbs asymmetry, genetic imprinting

## Introduction

---

Le syndrome de Silver Russell est une maladie génétique rare, sa prévalence est estimée à 1-30/100.000. Elle associe un retard de croissance intra-utérin sévère, un retard staturo-pondéral post natal, une dysmorphie faciale particulière et une asymétrie des membres. Son étiologie est une anomalie de l'empreinte parentale [1]. Nous rapportons l'observation d'un patient, chez qui ce syndrome est associé à un angiome du 5<sup>ème</sup> doigt droit, et chez qui le diagnostic de SSR a été posé sur un faisceau de signes cliniques.

## Patient et observation

---

Nous rapportons le cas du patient M.A âgé de 6 ans et 4 mois, issue d'un mariage non consanguin, ATCD d'infirmité motrice cérébrale chez un cousin maternel, hospitalisé pour retard de croissance staturo-pondéral. L'interrogatoire avait révélé un retard de croissances intra-utérines avec poids de naissance à 2100 kg, un angiome veineux du 5<sup>ème</sup> doigt droit existant depuis la naissance, une dyspepsie pour certains aliments, occasionnant des vomissements et une anorexie, une asthénie depuis 6 mois, sans signes d'hypo ou hypersécrétion sans syndrome tumoral. L'examen clinique avait révélé: un poids à 13 kg (-3DS) une taille à 1m (entre -4 et -3DS) , un visage triangulaire avec: front large et bombé, tête trop grosse pour la taille du corps, hypoplasie du menton et du milieu de la face, coins de la bouche tournés vers le bas, lèvre supérieure plus mince

que l'inférieur, palais ogival, microdentie, oreilles bas implantées et saillantes (Figure 1, Figure 2 et Figure 3), asymétrie des membres, avec un membre gauche plus court que le droit et avec amyotrophie (membre supérieur droit: 40cm, membre supérieur gauche: 36cm, membre inférieur droit: 52cm membre inférieur gauche: 47cm, pieds droit: 15cm, pieds gauche: 12cm) (Figure 4), angiome du 5<sup>ème</sup> doigt droit (Figure 5), un Tanner: G1P1, sans malformations. L'imagerie n'a pas montré de malformations rénales, cardiaques ou génitales. L'IRM du 5<sup>ème</sup> doigt: processus infiltrant de la main étendue le long du 5<sup>ème</sup> doigt compatible avec un angiome. L'examen psychiatrique n'a pas montré de retard intellectuel, avec un quotient intellectuel normal pour l'âge. L'examen ORL et orthophoniste n'a pas révélé de troubles de langage. Le patient est prévu pour traitement par hormone de croissance, mis sous bétabloquant pour son angiome.

## Discussion

---

Le syndrome de Silver Russell, décrit la première fois en 1953 et 1954, par Henry K. Silver et Alex Russell, est une maladie rare, qui associe un retard de croissance intra-utérin sévère, un retard staturo-pondéral post natal, une dysmorphie faciale particulière et une asymétrie des membres. Son étiologie est une anomalie de l'empreinte parentale [1, 2]. Sur le plan clinique on assiste à: un petit poids à la naissance avec absence de rattrapage de croissance pendant les deux premières années de la vie, contrastant avec un périmètre crânien généralement normal pour l'âge, donnant l'aspect de pseudohydrocéphalie, un visage triangulaire, un front large et

bombé, une hypoplasie du menton et du milieu de la face, des coins de la bouche tournés vers le bas, une lèvre supérieure mince, un palais ogival, une microdentie, des oreilles bas implantées et en rotation postérieure ou oreilles saillantes, des yeux grands avec des cils longs et des sclérotiques bleutées, des cheveux fins, une asymétrie corporelle, une voix exceptionnellement aiguë pendant les premières années, une syndactylie des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> orteils, une clinodactylie de l'auriculaire ou du pouce [3], des pieds plats et étroits, une scoliose [4] une anorexie liée à un fonctionnement anormal des récepteurs à la sérotonine au niveau du système nerveux central [5], une migraine, des malformations génitales [6] et des anomalies cardiaques et rénales. Les complications de ce syndrome sont représentées par des hypoglycémies de jeûne, un reflux gastro-oesophagien avec troubles digestifs majeurs de la motilité gastrique et intestinale, entraînant des vomissements et des troubles de transit, une adrénarchie prématurée ou une puberté précoce, un retard de l'âge osseux, parfois une fermeture tardive de la fontanelle antérieure, rarement un retard de développement psychomoteur ou de langage, un autisme [7].

Le diagnostic différentiel peut se poser devant toutes les autres étiologies du retard de croissance staturo-pondéral. L'étiologie du syndrome de Silver Russell est une anomalie de l'empreinte génétique parentale, conduisant à l'expression d'une seule des deux copies parentales de chacun de ces gènes, soit la copie maternelle, soit la copie paternelle selon le gène considéré, les gènes soumis à empreinte sont: les gènes H19 et IGF2 en 11p15 [8, 9] soumis respectivement à empreinte paternelle (inactifs sur le chromosome d'origine paternelle) et maternelle, le gène GRB10 en 7p et le gène MEST en 7q soumis respectivement à empreinte paternelle et maternelle. Une disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 (c'est-à-dire que l'enfant hérite de deux copies maternelles de chromosome 7 sans contribution paternelle) a été retrouvée mais ne représente que 7% des cas. Dans 35% à 50% des cas, une anomalie épigénétique du gène H19 de la région 11p15 est retrouvée. C'est une anomalie qui ne modifie pas la séquence du gène mais l'organisation chromatinienne. Il s'agit d'une mutation de séquences appelées centres d'empreinte qui contrôlent la mise en place correcte de la méthylation dans les régions soumises à empreinte. D'autres anomalies génétiques ont été décrites comme la délétion du chromosome 15 ou la translocation du chromosome 19. La plupart des cas du syndrome de Silver Russell sont sporadiques. Dans la majorité des cas on ne retrouve aucune anomalie chromosomique et le diagnostic de Silver Russell ne peut être posé que sur base clinique.

Le conseil génétique dépend du mécanisme moléculaire sous-jacent. Le risque de récurrence est très faible en cas d'unidysomie parentale du chromosome 7. Ce risque est plus élevé en cas de mutation du centre d'empreinte qui est transmise selon un mode mendélien [8, 9]. La prise en charge est symptomatique et multi-disciplinaire, impliquant Le généticien, le pédiatre, l'endocrinologue, le gastro-entérologue, le diététicien, l'orthopédiste, l'ORL, l'orthophoniste et se base sur le support nutritionnel et le traitement des troubles digestifs, la kinésithérapie, la correction chirurgicale des asymétries, la rééducation orthophoniste. L'administration d'hormone de croissance qui accélère la croissance, augmente la taille définitive, sans atteindre la taille cible. Le pronostic à long terme est bon [1, 9].

## Conclusion

---

Le syndrome de Silver Russell est une maladie génétique rare liée à une anomalie de l'empreinte parentale. Le diagnostic est essentiellement clinique. La prise en charge reste symptomatique avec un bon pronostic.

## Conflits d'intérêts

---

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

## Figures

---

**Figure 1:** vue de profil de nôtre patient, le volume normal du crâne contraste avec la petite taille, avec un aspect de pseudohydrocéphalie

**Figure 2:** asymétrie des membres

**Figure 3:** vue de profil: dysmorphie faciale

**Figure 4:** vue de face: dysmorphie faciale

**Figure 5:** angiome du 5<sup>ème</sup> doigt

## Références

---

1. Benkacem M, Rifai K, Gaouzi A. Syndrome de Silver Russell: à propos d'une observation. *Ann Endocrinol.* 2015;76(4):507. **PubMed | Google Scholar**
2. Binder G, Begemann M, Eggermann T et al. Silver-Russell syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(1):153-60. **PubMed | Google Scholar**
3. Lahiri A, Lester R. Hand anomalies in Russell Silver syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62(4):462-5. **PubMed | Google Scholar**
4. Yamaguchi KT, Salem JB, Myung KS et al. Spinal Deformity in Russell-Silver Syndrome. *Spine Deform.* 2015;3(1):95-7. **PubMed | Google Scholar**
5. Marsaud C, Rossignol S, Vu-Hong T-A et al. 9<sup>ème</sup> Journées Francophones de Nutrition 008: Prévalence et prise en charge des troubles digestifs et nutritionnels chez les enfants ayant un syndrome de Silver-Russell. *Nutr Clin Métabolisme.* 2011;25(2):24-25. **PubMed | Google Scholar**
6. Hajhouji S, Hakkou K, Gaouzi A. Anomalies du développement sexuel sur un syndrome de Silver Russel: à propos d'un cas. *Ann Endocrinol.* 2014; 75(5-6):416. **PubMed | Google Scholar**
7. Vardi O, Davidovitch M, Vinkler C et al. Autistic regression in a child with Silver-Russell Syndrome and maternal UPD. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(1):95-8. **PubMed | Google Scholar**
8. Iliev DI, Kannenberg K, Weber K et al. IGF-I sensitivity in Silver-Russell syndrome with IGF2/H19 hypomethylation. *Growth Horm IGF Res.* 2014; 24(5):187-91. **PubMed | Google Scholar**
9. Chopra M, Amor DJ, Sutton L et al. Russell-Silver syndrome due to paternal H19/IGF2 hypomethylation in a patient conceived using intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biomed Online.* 2010; 20(6):843-7. **PubMed | Google Scholar**



**Figure 1:** vue de profil de nôtre patient, le volume normal du crâne contraste avec la petite taille, avec un aspect de pseudohydrocéphalie



**Figure 2:** asymétrie des membres



**Figure 3:** vue de profil: dysmorphie faciale



**Figure 4:** vue de face: dysmorphie faciale



**Figure 5:** angiome du 5<sup>ème</sup> doigt