



Silver-Russell syndrome etiology, clinical manifestation, diagnostics and management – literature review

Gerda Jackutė¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background. Silver-Russell syndrome (SRS) is a rare disorder characterized by intrauterine and postnatal growth retardation, distinct facial features, and various systemic complications. The syndrome's global incidence varies from 1 in 30,000 to 1 in 100,000 individuals. While most SRS cases have an identified molecular cause, some patients with possible phenotypes lack genetic confirmation, indicating that not all etiological mechanisms are known.

Aim: to conduct a literature review on Silver-Russell syndrome, focusing on its' etiology, diagnostics, and treatment options.

Methods. A literature review was conducted on the PubMed database using the keywords: “Silver-Russell syndrome”, “growth retardation”, “feeding difficulties”. Articles relevant to the topic and published in English were selected for the analysis.

Results. The etiology of Silver-Russell syndrome involves a complex mix of genetic and epigenetic mechanisms, including alterations in imprinted genes and molecular pathways that affect growth regulation. Clinically, individuals with this syndrome exhibit a spectrum of features, such as body asymmetry, facial dysmorphisms, feeding difficulties, and an increased risk of metabolic and endocrine complications. Also, psychosocial and behavioral problems have been observed in this population. SRS treatment is symptomatic and it mainly focuses on nutritional support, hypoglycemia prevention, and improving growth.

Conclusions. Silver-Russell syndrome leads to a great variety of physical and functional abnormalities. Therefore, individualized treatment and collaboration among different healthcare professionals are the key to optimizing the care of individuals with Silver-Russell syndrome. Although the outcome can be affected by the severity of symptoms and genetics, most patients have a good long-term prognosis.

Keywords: Silver-Russell syndrome, growth retardation, feeding difficulties

Silver-Russell sindromo etiologija, kliniškas pasireiškimas, diagnostika ir gydymas – Literatūros apžvalga

Gerda Jackutė¹

¹Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Silver-Russell sindromas – tai retas augimo sutrikimas, kuriam būdinga intrauterinio ir postnatalinio augimo sulėtėjimas, specifiniai veido bruožai ir įvairių organų sistemų pažeidimai. Bendras sergamumas pasaulyje svyruoja nuo 1:30 000 iki 1:100 000 gimusiųjų. Nors daugumą atvejų pavyksta nustatyti sindromo genetinę priežastį, daliai pacientų molekuliniai tyrimai nepatvirtina diagnozės, tad labai svarbu yra išsamus klinikinių simptomų įvertinimas.

Tikslas. Atlikti Silver-Russell sindromo literatūros apžvalgą, aptariant jo etiologiją, diagnostiką ir gydymo galimybes.

Metodika. Literatūros paieška atlikta „PubMed“ duomenų bazėje, naudojant raktažodžius: „Silver-Russell sindromas“, „augimo sulėtėjimas“, „maitinimo sutrikimai“. Iš mokslinės literatūros šaltinių atrinktos temą atitinkančios publikacijos anglų kalba.

Rezultatai. Silver-Russell sindromo atsiradimą lemia įvairūs genetiniai ir epigenetiniai veiksniai, įskaitant pakitimus imprintuotuose genuose bei molekulinuose mechanizmuose, atsakinguose už augimo reguliavimą. Kliniškas sindromo pasireiškimas gali būti labai įvairus, tačiau paprastai šiems pacientams būdinga kūno asimetrija, veido bruožų pakitimai, maitinimo sunkumai bei padidėjusi metabolinių ir endokrininių komplikacijų rizika. Taip pat sergantieji susiduria su psichosocialinėmis ir elgesio problemomis. Silver-Russell sindromui taikomas simptominis gydymas, kurio pagrindiniai tikslai – pakankamos mitybos užtikrinimas, hipoglikemijos prevencija ir augimo skatinimas.

Išvada. Silver-Russell sindromas sukelia daugybę įvairių fizinių ir funkcinių sutrikimų. Siekiant šiems pacientams suteikti tinkamą ir visapusę priežiūrą, būtinas gydymo individualizavimas bei sveikatos priežiūros specialistų bendradarbiavimas. Nors gydymo rezultatams įtakos gali turėti ligos sunkumas bei genetiniai veiksniai, daugelio pacientų gyvenimo prognozė yra gera.

Raktažodžiai: Silver-Russell sindromas, augimo sulėtėjimas, maitinimo sutrikimai

1. Įvadas

Silver-Russell sindromas yra genų pokyčių nulemtas susirgimas. Kadangi nėra vieno specifinio geno, atsakingo už šios ligos išsivystymą, apie 40 % pacientų sindromo genetinė priežastis nenustatoma (1). Silver-Russell sindromas yra genetiškai heterogeniška liga, tad jos diagnostika pagrįdė remiasi klinikiniais simptomais (2). Kai kuriuos ligos požymius, pvz.: santykinę makrocefaliją, kūno asimetriją ar trikampio formos veidą, galima pastebėti dar iki gimimo, tačiau svarbu šiuos simptomus diferencijuoti nuo kitų būklių, kurioms būdingas intrauterinis vaisiaus augimo sulėtėjimas (3). Dėl savo įvairaus klinikinio pasireiškimo ir skirtingų organų sistemų pažeidimo šis sindromas kelia tiek diagnostinių, tiek gydymo iššūkių.

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta medicininėje duomenų bazėje „PubMed“. paieškai naudoti raktažodžiai: „Silver-Russell sindromas“ (angl. Silver-Russell syndrome), „augimo sulėtėjimas“ (angl. growth retardation), „maitinimo sutrikimai“ (angl. feeding difficulties). Atrinktos temą atitinkančios publikacijos, parašytos anglų kalba. Atsižvelgus į visus kriterijus, šioje literatūros apžvalgoje remtasi 25 moksliniais straipsniais, publikuotais 2018-2023 m.

3. Rezultatai

3.1. Etiologija ir patogenezė

Silver-Russell sindromo išsivystymą lemia genetiniai ir epigenetiniai pakitimai. Pagrindinis patogenezės mechanizmas yra hipometilinimas imprintingo kontrolės srityje ICR1 (angl. imprinting control region 1), esančioje 11 chromosomos trumpajame petyje (11p15.5). Tai būdinga pusei kliniškai nustatytų ligos atvejų (3).

ICR1 sritis yra atsakinga už H19 bei IGF2 genų ekspresiją, o abu šie genai dalyvauja normalaus augimo reguliavime (4). 10% sergančių pacientų nustatoma motininės kilmės vientėvės 7 chromosomos disomija (mUPD7), o 1 % submikroskopinės chromosominės aberacijos (5). Taip pat Silver-Russell sindromą sukelti gali kiti su 11p15.5 susiję molekuliniai defektai, tokie kaip IGF2 taškinės mutacijos, veikiančios tėvinį alelį, HMGA2 mutacijos ar delecijos ir CDKN1C funkcijos įgijimo mutacijos (6,7). Nedidelei daliai pacientų randamos PLAG1 geno mutacijos, kurios slopina IGF2 ekspresiją ir taip sukelia Silver-Russell sindromui būdingą fenotipą (8). Dauguma Silver-Russell sindromo atvejų yra sporadiniai ir paprastai sergantis vaikas gimsta sveikiems tėvams – 11p15 metilinimo praradimas ar motininės vientėvės 7 chromosomos disomija nekelia ligos pasikartojimo rizikos šeimoje. Tačiau mokslinėje literatūroje yra aprašyta retų šeimyninių ligos atvejų, siejamų su iš motinos paveldėta 11p15 duplikacija, tėvinės kilmės IGF2 funkcijos praradimo mutacijomis ar patogeniniais kopijų skaičiaus pokyčiais. Šiais atvejais paveldėjimo rizika gali siekti iki 50 % (5,9).

3.2 Klinikinis pasireiškimas

3.2.1 Dismorfiniai veido bruožai

Silver-Russell sindromą kliniškai atpažinti padeda specifiniai veido bruožai. Šiems pacientams būdinga santykinė makrocefalija – vizualiai didelė galva, kurios apimtys atitinka amžiaus normas (5). Taip pat vienas iš klasikinių sindromų bruožų yra trikampio veido forma. Ją lemia atsikišusi ir plati kakta, mažas, smailus smakras ir vėlyvas priekinio momenėlio užsivėrimas. Be šių ypatybių, pacientams stebimas iškilus nosies tiltas, plokščias griovelis virš lūpos, plati burna ir plonos lūpos su

nusileidusiais kampučiais. Daugiau nei pusė sergančių individų turi mikrognatiją, dėl kurios sumažėja vietos dantų lanke, ypač apatiniam, atsiranda dantų susigrūdimas ir prastas sąkandis (5,10). Kiek rečiau pasitaiko didelės akys su melsvos spalvos odena ir į užpakalinę pusę pasisukę ausų kaušeliai (11). Šie klasikiniai Silver-Russell sindromo veido bruožai metams bėgant darosi vis mažiau akivaizdūs, tad tai gali apsunkinti diagnozės nustatymą vyresniems individams (10).

3.2.2 Augimo sutrikimas ir atramos-judėjimo sistemos anomalijos

Būdingiausias Silver-Russell sindromo požymis yra intrauterinis vaisiaus augimo sulėtėjimas. Augimo sutrikimas išlieka ir po gimimo – šie pacientai pasižymi mažesniu svoriu bei ūgiu nei bendroji populiacija (5). Vidutinis suaugusių vyrų ūgis yra 151 cm, o moterų – 140 cm (11). Taip pat Silver-Russell sindromui yra būdinga galūnių ilgio asimetrija. Nevienodas galūnių ilgis tampa labiau pastebimas vaikams augant (12). Be šių atramos-judėjimo sistemos pakitimų, sergantiems asmenims nustatoma penkto rankos piršto klinodaktilija, maža raumenų masė ir stuburo deformacijos (1,11). Pastarosios diagnozuojamos iki trečdaliai pacientų, o dažniausios jų tarpe yra skoliozė ir kifozė (11).

3.2.3 Mitybos ir virškinimo sistemos problemos

Dažniausiai mitybos problemos prasideda jau kūdikystėje. Kūdikiai nenoriai valgo iš krūties, neturi apetito, gali silpniau žįsti ar čiulpti, o paaugę būna išrankūs maistui, valgo lėtai, aspiruoja maistui (2,5). Ilgaainiui sumažėja sergančiųjų kūno bei raumenų masė, visceralinių riebalų kiekis, gali išsivysti anoreksija ir

kacheksija, sutrikti normali fiziologinė raida (11). Maitinimo sutrikimus lemia apsunkintas lūpų, liežuvio bei žandikaulio valdymas ir prastai išsivystę oraliniai-motoriniai įgūdžiai (2,5). Silver-Russell sindromui būdingos ir kitos virškinimo sistemos ligos. Daugiau nei pusė pacientų skundžiasi gastroezofaginiu refluksu, taip pat gali pasireikšti vėmimas, ezofagitas, vidurių užkietėjimas ar žarnų peristaltikos sulėtėjimas (2,11).

3.2.4 Hipoglikemija

Silver-Russell sindromas yra siejamas su padidėjusia alkio hipoglikemijos ir jos sukeltų neurologinių komplikacijų rizika. Tai ypač būdinga tarp vaikų iki 3 metų. Pagrindinės žemą gliukozės kiekį kraujyje lemiančios priežastys – maža kepenų ir raumenų masė, nedidelės visceralinių riebalų atsargos, apsunkintas valgymas, mitybos nepakankamumas bei augimo hormono trūkumas (11).

3.2.5 Intelektas ir kognityvinės funkcijos

Paprastai sergantieji Silver-Russell sindromu pasižymi normaliu intelektu (11). Visgi daliai pacientų gali būti nustatomas kognityvinių funkcijų sutrikimas, kurio pasireiškimas priklauso nuo asmens genetinių ypatybių. Asmenys su mUPD7 turi prastesnius pažinimo įgūdžius, lyginant su tais, kuriems nustatytas 11p15 hipometilinizimas. Taip pat jie dažniau susiduria su kalbos raidos, mokymosi ir elgesio problemomis (13,14). Be to, Silver-Russell sindromui būdingi autizmo bruožai, o sergančiųjų tarpe yra paplitę vykdomųjų funkcijų bei dėmesio trūkumo ir aktyvumo sutrikimai (11,15). Nepaisant to, didžioji dalis pacientų geba įgyti vidurinį išsilavinimą ir tęsti mokslus aukštesnėje ugdymo pakopoje (13).

3.2.6 Ankstyvas lytinis brendimas

Pagal gestacinį amžių gimę maži naujagimiai, įskaitant sergančius Silver-Russell sindromu, paprastai pradeda bręsti anksčiau ir sparčiau. Jų lytinio brendimo pradžia atitinka normas (8–13 metų mergaitėms ir 9–14 metų berniukams), tačiau yra žemesnėje intervalo pusėje. Ankstyvas lytinis brendimas pagreitina kaulų vystimąsi. Tai lemia mažesnį augimo šuolį paauglystėje ir žemesnį ūgį suaugus (16). Be to, mažas gimimo svoris ir spartesnis brendimas yra siejami su didesniu svorio prieaugiu vaikystėje bei metabolinėmis komplikacijomis. Daliai pacientų nustatomas sumažėjęs jautrumas insulinui, 2 tipo cukrinis diabetas, žemas testosterono lygis ir hipercholesterolemija (13,17).

3.2.7 Kiti klinikiniai požymiai

Apie 70 % vaikų su Silver-Russell sindromu nustatomi kvėpavimo sutrikimai miegant. Pagrindinė to priežastis – specifinė žandikaulio anatomija, kuri gali lemti kvėpavimo takų susiaurėjimą, kartu ir obstrukcinės miego apnėjos išsivystymą (18). Daliai pacientų būdinga balintos kavos spalvos dėmės, aukštas balsos tembras, įgimtos širdies ydos, hipospadija ar kriptorchizmas, gali pasireišti gausus galvos ir viršutinės kūno dalies prakaitavimas (1,11,19). Taip pat mokslinėje literatūroje yra aprašyta inkstų formos anomalijų (pvz., pasagos formos inkstas) ir inkstų ligų (pvz., hidronefrozė) atvejų, siejamų su Silver-Russell sindromu (20).

3.3. Diagnostika

Silver-Russell sindromo diagnostika pagrįsta remiasi klinikinių požymių identifikavimu. Tam buvo sukurta Natchine-Harbison klinikinė vertinimo skalė. Ją sudaro 6 kriterijai: gimęs mažas pagal gestacinį amžių naujagimis, postnatalinis augimo atsilikimas, santykinė

makrocefalija gimimo metu, atsikišusi kakta, maitinimo sunkumai ir/arba žemas kūno masės indeksas (KMI) bei kūno asimetrija. Vertinimo skalės jautrumas yra 98%, o diagnozuoti Silver-Russell sindromą galima, jei asmuo atitinka bent 4 iš 6 kriterijų (17). Natchine-Harbison skalė yra gana nespecifiška, tačiau nustatyta, jog santykinė makrocefalija gimimo metu ir atsikišusi kakta yra didžiausią diagnostinę vertę turintys kriterijai (21). Pacientai, kurių klinikinis įvertinimas yra 4 ar daugiau balų, turi būti genetiškai tiriami dėl 11p15 metilavimo sutrikimo ir mUPD7. Nenustačius šių chromosominių pakitimų ir atmetus kitas galimas klinikinio fenotipo priežastis, būtinas platesnis molekulinis ištyrimas. Rekomenduojama patikrinti dėl 14q32 chromosomos anomalijų, mUPD16 ir mUPD20 disomijų ar CDKN1C, IGF2, HMGA2, PLAG1 genų mutacijų (17,21).

Silver-Russell sindromą galima įtarti ne tik vaikui gimus, bet ir prenataliniu laikotarpiu. Ultragarso vaisiaus tyrimo metu nustatytas augimo sulėtėjimą, penkto rankos piršto klinodaktiją, trumpus ilguosius kaulus ir vėluojantį endochondrinį kaulėjimą reikėtų į diferencinę diagnostiką įtraukti ir Silver-Russell sindromą (3). Be to, remiantis naujausiais duomenimis, vaisiaus autosominių aneuploidijų nustatymui naudojamas neinvazinis prenatalinis tyrimas (NIPT) gali potencialiai aptikti ir kitus submikroskopinius chromosomų pokyčius. Šis metodas nėra įprastai taikomas Silver-Russell sindromo prenatalinėje diagnostikoje, tačiau mokslinėje literatūroje yra aprašyta tokių atvejų (22).

3.4. Gydymas

Silver-Russell sindromo gydymas yra simptominis. Pirmaisiais gyvenimo metais

siekiama užtikrinti pakankamą mitybą ir išvengti hipoglikemijos. Sergantiesiems rekomenduojama į savo mitybą įtraukti sudėtinių angliavandenių, vengti badavimo, dažniau valgyti ligos ir streso metu. Taip pat svarbu monitoruoti ketonų lygį šlapime po užsitęsusių nevalgymo ar karščiavimo periodų bei intensyvios fizinės veiklos. Apsunkintą maisto vartojimą per burną palengvinti padeda motorikos lavinimas kalbos ir maitinimo terapijose. Retais atvejais pacientams gali prireikti enterinio maitinimo per gastrostomą ar jejunostomą (11).

Vaikų augimo skatinimui naudojamas rekombinantinis augimo hormonas. Juo vaikai pradėdami gydyti nuo 2–4 metų (17). Augimo hormonas ne tik padidina galutinį pacientų ūgį, bet ir sumažina hipoglikemijos riziką, pagerina apetitą, motorikos vystymąsi ir kūno sudėtį (11). Baigus gydymo kursą stebimas KMI ir liesosios kūnos masės padidėjimas bei žymus riebalinio audinio sumažėjimas (19). Prieš pradėdant augimo hormono terapiją svarbu atkreipti dėmesį į pacientus su kvėpavimo sutrikimais miegant. Gydymo metu organizme padidėja IGF-1 koncentracija, kuri gali lemti tonzilių hipertrofiją, kartu ir obstrukcinės miego apnėjos paūmėjimą (18). Taip pat ankstyvas lytinis brendimas, lydimas pagreitėjusio kaulų vystymosi, sumažina augimo hormono efektyvumą. Dėl to kai kuriems pacientams gali būti naudinga prie įprasto gydymo pridėti gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) analogą, kuris atitolintų brendimo pradžią ir pratęstų egzogeninio augimo hormono veikimą (17).

Daliai pacientų reikalingos ortopedinės chirurginės intervencijos. Netaikant jokio gydymo, daugiau nei 90 % suaugusių pacientų diagnozuojamas kliniškai reikšmingas nevie-

nodas galūnių ilgis. Kadangi gydymas augimo hormonu šiuo atveju nėra veiksmingas, tokiems asmenims gali būti atliekama ortopedinė galūnių ilgio suvienodimo operacija (12). Taip pat taikomas chirurginis obstrukcinės miego apnėjos, sunkaus laipsnio mikrognatijos, gomurio nesuaugimo ar kitų veido ir žandikaulio patologijų gydymas (3,11).

Nors Silver-Russell sindromo gydymas yra pagrįstas orientuotas į pakankamo augimo užtikrinimą, dėmesys turi būti skiriamas ir psichosocialinėms problemoms (23). Asmenys, sergantys Silver-Russell sindromu, visą gyvenimą susiduria su psichologiniais ir socialiniais iššūkiais, ypač vaikystėje ir paauglystėje. Stigmatizavimas dėl ūgio ir kitokios išvaizdos, patiriamas skausmas, nuovargis bei negalia kelia sunkumų formuojant romantinius santykius ir planuojant karjerą (24). Tai gali lemti nerimo ir depresijos simptomų pasireiškimą paauglystėje, kurie kartais išlieka ir suaugus (14). Rekomenduojama sergantiems asmenims reguliariai atlikti psichosocialinį vertinimą, suteikti prieigą prie emocinės pagalbos ir skausmo valdymo, teikti karjeros planavimo patarimus bei steigti savitarpio paramos grupes (23,24).

Visgi minėti gydymo būdai veikia ligos simptomus, bet ne etiologiją. Tam yra tobulinama CRISPR genomo redagavimo technologija. Atliktuose moksliniuose tyrimuose į pelių, turinčių Silver-Russell sindromui būdingą mUPD7, genus buvo sėkmingai įterptas mutantinis imprintingo kontrolės centras (ICR), taip koreguotos IGF2 bei H19 genų pažaidos ir pasiektas ryškus augimo padidėjimas. Tikėtina, jog tolesnis CRISPR-Cas9 metodo tobulėjimas leis ateityje modifikuoti ir gydyti retas, su imprintuotais genais susijusias ligas (25).

3.5 Prognozė

Nors dalis sveikatos problemų yra išsprendžiamos vaikystėje bei paauglystėje, suaugę pacientai turi didesnę metabolinio sindromo, lytinių liaukų hipofunkcijos ir osteoporozės riziką (11). Be to, Silver-Russell sindromas neturi įtakos vaisingumui, tačiau sergančios nėščios moterys gali patirti persileidimą ir intrauterinę vaisiaus žūtį (10). Visgi nepaisant galimų sveikatos problemų, Silver-Russell sindromas reikšmingos įtakos sergančiųjų gyvenimo trukmei neturi (11).

4. Išvados

Kadangi Silver-Russell sindromui būdingas heterogeniškas klinikinis pasireiškimas, efektyviam gydymui būtina taikyti individualizuoto gydymo modelį. Ankstyva diagnostika, įvairiapusė medicininė ir psichologinė pagalba gali žymiai pagerinti sergančių asmenų gyvenimo kokybę bei ligos eigą. Nors gydymo veiksmingumas priklauso nuo ligos sunkumo ir genetinių ypatybių, daugelio pacientų gyvenimo prognozė yra gera.

Literatūros šaltiniai

1. Butler MG. Imprinting disorders in humans: a review. *Curr Opin Pediatr.* 2020 Dec;32(6):719.
2. Ribeiro EHP, Haduo MDH, Ribeiro C da C, Lamônica DAC. Silver-Russell syndrome: clinical, neurodevelopmental and communication characteristics: clinical case studies. *CoDAS.* 34(1):e20200273.
3. Krakow D. 54 - Russell-Silver Syndrome. In: Copel JA, D'Alton ME, Feltovich H, Gratacós E, Krakow D, Odibo AO, et al., editors. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care (Second Edition).* Elsevier; 2018. p. 277-279.e1.

4. Eggermann T, Brück J, Knopp C, Fekete G, Kratz C, Tasic V, et al. Need for a precise molecular diagnosis in Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndrome: what has to be considered and why it is important. *J Mol Med Berl Ger.* 2020;98(10):1447–55.
5. Cammarata-Scalisi F, Callea M, Stock F, Zambito V, Sparago Á, Riccio A. Silver-Russell syndrome. Clinical and etiopathological aspects of a model genomic imprinting entity. *Arch Argent Pediatr.* 2020 Jun;118(3):e258–64.
6. Sélénou C, Brioude F, Giabicani E, Sobrier ML, Netchine I. IGF2: Development, Genetic and Epigenetic Abnormalities. *Cells.* 2022 Jun 10;11(12):1886.
7. Hübner CT, Meyer R, Kenawy A, Ambrozaityte L, Matuleviciene A, Kraft F, et al. HMGA2 Variants in Silver-Russell Syndrome: Homozygous and Heterozygous Occurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul 1;105(7):2401–7.
8. Fernández-Fructuoso JR, De la Torre-Sandoval C, Harbison MD, Chantot-Bastaraud S, Temple K, Lloreda-Garcia JM, et al. Silver Russell syndrome in a preterm girl with 8q12.1 deletion encompassing PLAG1. *Clin Dysmorphol.* 2021 Oct 1;30(4):194–6.
9. Inoue T, Nakamura A, Iwahashi-Odano M, Tanase-Nakao K, Matsubara K, Nishioka J, et al. Contribution of gene mutations to Silver-Russell syndrome phenotype: multigene sequencing analysis in 92 etiology-unknown patients. *Clin Epigenetics.* 2020 Jun 16;12:86.
10. Lokulo-Sodipe O, Ballard L, Child J, Inskip HM, Byrne CD, Ishida M, et al. Phenotype of genetically confirmed Silver-Russell syndrome beyond childhood. *J Med Genet.* 2020 Oct;57(10):683–91.
11. Anderson S, Brill J, Kuchinski K. Russell–Silver Syndrome and Associated Feeding

Challenges. *J Pediatr Health Care*. 2021 Nov 1;35(6):630–8.

12. Goodbody CM, Buksbaum J, Harbison MD, Fragomen AT, Rozbruch SR. Limb Lengthening in Russell-Silver Syndrome: An Update Confirming Safe and Speedy Healing. *J Pediatr Orthop*. 2021 Aug;41(7):428.

13. Burgevin M, Lacroix A, Brown G, Mikaty M, Coutinho V, Netchine I, et al. Intellectual functioning in Silver-Russell syndrome: First study in adults. *Appl Neuropsychol Adult*. 2021 Jul 4;28(4):391–402.

14. Burgevin M, Lacroix A, Bourdet K, Coutant R, Donadille B, Faivre L, et al. Quality of life and mental health of adolescents and adults with Silver-Russell syndrome. *Eur J Med Genet*. 2022 May 1;65(5):104482.

15. Burgevin M, Lacroix A, Ollivier F, Bourdet K, Coutant R, Donadille B, et al. Executive functioning in adolescents and adults with Silver-Russell syndrome. *PLOS ONE*. 2023 Jan 20;18(1):e0279745.

16. Patti G, Malerba F, Calevo MG, Schiavone M, Scaglione M, Casalini E, et al. Pubertal timing in children with Silver Russell syndrome compared to those born small for gestational age. *Front Endocrinol*. 2022 Aug 24;13:975511.

17. Netchine I, van der Steen M, López-Bermejo A, Koledova E, Maghnie M. New Horizons in Short Children Born Small for Gestational Age. *Front Pediatr*. 2021 May 13;9:655931.

18. Giabicani É, Boulé M, Aubertin G, Galliani E, Brioude F, Dubern B, et al. Sleep disordered breathing in Silver–Russell syndrome patients: a new outcome. *Sleep Med*. 2019 Dec 1;64:23–9.

19. Świąder-Leśniak A, Jurkiewicz D, Kołodziejczyk H, Kozłowska A, Korpysz A,

Szalecki M, et al. The effects of 3-year growth hormone treatment and body composition in Polish patients with Silver-Russell syndrome. *Endokrynol Pol*. 2023;74(3):285–93.

20. Iwata M, Uramatsu T, Torigoe K, Yamashita A, Ota Y, Muta K, et al. Proteinuria and Renal Dysfunction Due to Extremely Low Birth Weight in a Patient with Silver-Russell Syndrome. *Kurume Med J*. 2023 Jul 3;68(2):165–70.

21. Tümer Z, López-Hernández JA, Netchine I, Elbracht M, Grønskov K, Gede LB, et al. Structural and sequence variants in patients with Silver-Russell syndrome or similar features—Curation of a disease database. *Hum Mutat*. 2018;39(3):345–64.

22. Zhang YL, Jing XY, Wan JH, Pan M, Li DZ. Prenatal Silver-Russell Syndrome in a Chinese Family Identified by Non-Invasive Prenatal Testing. *Mol Syndromol*. 2022 Jul;13(4):323–7.

23. Ballard LM, Jenkinson E, Byrne CD, Child JC, Inskip H, Lokulo-Sodipe O, et al. Experiences of adolescents living with Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child*. 2021 Dec 1;106(12):1195–201.

24. Ballard LM, Jenkinson E, Byrne CD, Child JC, Davies JH, Inskip H, et al. Lived experience of Silver-Russell syndrome: implications for management during childhood and into adulthood. *Arch Dis Child*. 2019 Jan 1;104(1):76–82.

25. Syding LA, Nickl P, Kasperek P, Sedlacek R. CRISPR/Cas9 Epigenome Editing Potential for Rare Imprinting Diseases: A Review. *Cells*. 2020 Apr 16;9(4):993.