

Síndrome de Silver-Russell, reporte de un caso *

Silver-Russell syndrome, a case report *

Ángela Liliana Grandas Ramírez ¹

Natalia Cárdenas Niño ²

Claudia Milena Rincón Bermúdez ³

ABSTRACT

Russell-Silver syndrome is a genetically (DNA hypomethylation of the Imprinting Center Region 1 (ICR1) at the IGF2 / H19 locus on 11p15) and heterogeneous conditions characterized by intrauterine growth retardation accompanied by low weight and height, normal head circumference. Treatment includes growth hormone therapy. This is a report the case history of a 5-year-old female child attended in the Foundation HOMI Hospital de la Misericordia of Bogota in Estomatología Pediátrica, with antecedent of intrauterine growth retardation, used of nursing bottles until two and half years ago in treatment with fermentable carbohydrate-rich diet. A clinical examination her weigh is 9Kg and her height is 88 cm, found broad prominent forehead with triangular face, small jaw, dental crowding and early childhood caries. Diagnosed with delayed bone, dental and morphology age. Treatment an individual-targeted program based on the patient's high caries risk, and provide high-quality oral health care.

KEYWORDS

Silver Russell syndrome, fetal growth retardation, chromosome 11p15.5, body asymmetry.

RESUMEN

El síndrome Silver-Russell es un desorden genético (hipometilación en la región centro 1 (ICR1) del IGF2 /H19 locus 11p15) y clínicamente heterogéneo, caracterizado por retardo del crecimiento intrauterino, baja talla y peso, y perímetro cefálico normal. Su tratamiento se basa en la hormona del crecimiento. Se presenta el caso de una niña de 5 años que ingresa al servicio de Estomatología Pediátrica de la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia de Bogotá, con antecedente de retardo del crecimiento intrauterino, manejada con dieta rica en carbohidratos y uso de biberón hasta los 2 y medio años. Al examen talla 88 cm y peso 9 Kg, cara forma triangular, frente prominente, micrognatismo mandibular, apiñamiento dental y caries de la infancia temprana. Se diagnostica con retardo de la edad ósea, dental y morfológica. El tratamiento programa individual riesgo de caries y proveer una alta calidad de salud oral.

PALABRAS CLAVE

Silver Russell, retardo del crecimiento fetal, cromosoma 11p15.5, asimetría corporal

* Reporte de caso clínico. Se autorizó su publicación por medio del consentimiento informado de la madre. Se desarrolló en el Servicio de Salud Oral, Fundación HOMI Hospital de la Misericordia-Universidad Nacional de Colombia. Posgrado Estomatología Pediátrica y Ortopedia Maxilar, Clínica de Condición de discapacidad.

¹ Odontóloga y Especialista en Estomatología Pediátrica de la Universidad Nacional de Colombia. Profesor asociado Facultad de Odontología Universidad Nacional. Coordinadora de la Especialidad de Estomatología Pediátrica y Ortopedia Maxilar. Coordinadora Clínica Paciente en condición de discapacidad. Integrante grupo GRIMAD. Fundación HOMI Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia. Teléfono 3811790 ext. 505. Correo electrónico algrandasr@unal.edu.co.

² Odontóloga, Universidad Nacional de Colombia. Residente de II año de Estomatología Pediátrica y Ortopedia Maxilar, Universidad Nacional de Colombia. Fundación HOMI Hospital de la Misericordia, Av. Caracas No 1 — 13 Bogotá, Colombia. Teléfono 3811970 ext. 505. Correo electrónico E-mail: ncardenasn@unal.edu.co.

³ Odontóloga, Universidad Nacional de Colombia. Residente de II año de Estomatología Pediátrica y Ortopedia Maxilar, Universidad Nacional de Colombia. Integrante del grupo de patogénesis viral de la U.N. Fundación HOMI Hospital de la Misericordia, Av. Caracas No 1 — 13 Bogotá, Colombia. Teléfono 3811970 ext. 505. Correo electrónico E-mail: cmrincob@unal.edu.co.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Silver Russell (SSR) es un desorden del crecimiento (1) caracterizado por retardo severo del crecimiento intrauterino y el crecimiento postnatal (2). Descrito inicialmente por Silver (3) en 1953 quien describió dos niños con estatura corta y hemihipertrofia congénita y en 1954 por Russell (4) quien describió características particulares en algunos de sus pacientes como fueron enanismo intrauterino, disostosis craneofacial con frente amplia, labios delgados y pequeños e inclinación hacia abajo de las comisuras labiales. Hacia el año de 1961, Black (5) por la similitud entre ambas entidades denomina la condición como Síndrome de Silver Russell.

El SSR es un desorden congénito esporádico y clínicamente heterogéneo; la frecuencia de presentación es de 1 por cada 100.000 nacimientos vivos, afectando a ambos sexos igualmente (1, 6, 7).

ETIOLOGÍA

El SSR es el primer trastorno humano asociado con mutaciones epigenéticas que afectan a dos cromosomas diferentes (2): disomía uniparental maternal (UPD) del cromosoma 7 e Hipometilación del IGF2/H19 del apareamiento irregular de un grupo de genes impresos en la región control 1 (ICR1) en el cromosoma 11p15.5 (6). El modo de herencia es variable; en aproximadamente 5 a 10% de SSR ocurre una disomía uniparental materna (UDP) del cromosoma 7, pero en la mayoría de los casos 35 - 64% ocurre una hipometilación del IGF2/H19 en el cromosoma 11 e incluso estudios reportan que los portadores de esta mutación generalmente presentan el fenotipo más clásico y aberrante de SSR (7- 9).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se ha reportado:

Retraso severo en el crecimiento intrauterino con consecuente baja talla y peso al nacer (1, 2, 6) incluso niños con adecuada edad gestacional pueden pesar 1900g (Criterio mayor). Durante la infancia, los niños con SSR muestran una velocidad de crecimiento normal, pero no comparable con las curvas de crecimiento del resto de la población, puesto que no logran alcanzar el crecimiento estándar; y la talla final es en promedio 1,50m y 1,40 para hombres y mujeres respectivamente (10) (Criterio mayor).

Asimetría corporal en circunferencia o longitud: divide el cuerpo en dos mitades con diferentes pero estables patrones de crecimiento; por ejemplo puede observarse hemihipertrofia de un lado con menor crecimiento del lado contrario (10). También se puede observar el acortamiento y estrechamiento de brazos, piernas, dedos de las manos y de los pies del mismo lado, así como el estrechamiento del tórax y el abdomen (2) (Criterio mayor). Bajo peso crónico con pérdida de grasa y masa muscular, percentil <3, generalmente sus primeras semanas son alimentados con sonda nasogástrica (Criterio mayor). Malformaciones menores como clinodactilia del quinto dedo, orejas displásicas (6,10) (Criterio menor).

A nivel craneofacial se ha descrito una macrocefalia relativa (criterio mayor) debido a que el perímetro cefálico suele presentar un desarrollo normal para la edad, que contrasta con el desarrollo limitado del resto del cuerpo (3). Otras características craneofaciales presentes

descritas son frente prominente, cara pequeña de contorno triangular con vértice inferior; hipertelorismo ocular, ojos de forma almendrada muy abiertos, escleróticas azuladas; pabellones auriculares grandes con implantación baja y rotación externa 30° (normal 15°); mejillas plenas, labios finos alargados, comisuras bucales descendentes, mentón pequeño y micrognatia (10, 11) (Criterio menor).

Culler en 1987 describe como características intraorales el paladar profundo, maloclusión Clase II, apiñamiento dental, microdoncia, retraso en la erupción y agenesia de segundos premolares, que luego son confirmadas con estudios como el de Kjellberg en el 2000 y Bergman en el 2003 (11-13). En 1995 Kotilainen encuentra defectos del desarrollo dentario tanto en dentición mixta como permanente en el 50% de los pacientes estudiados. También se ha encontrado asimetría en la cavidad oral encontrando una mitad más desarrollada que la otra (10). En estudios cefalométricos en el 2003 por Bergman y colaboradores se identificó que los pacientes con SSR tienen tendencia a Clase II esquelética con aumento de la sobremordida vertical y horizontal y disminución en la altura facial anterior y disminución de la longitud mandibular. Además reportó disminución de la edad dental en 1.2 años y disminución de la edad de erupción de 1.3 años (13).

Otras características se han encontrado como deficiencia de la hormona de crecimiento, hipoglicemia, diaforesis, reflujo gastrointestinal, esofagitis y aversión a los alimentos, alteraciones genitourinarias como hipospádias y criptorquidia; alteraciones renales como la hidronefrosis, la acidosis tubular, riñón en herradura y ocasionalmente se ha reportado asociación con tumor de Wilms y el carcinoma hepatocelular (9, 14). También se ha reportado precocidad en el desarrollo sexual y discrepancia entre la edad ósea y el estado de desarrollo sexual (15) (Criterio menor).

No hay consenso referente a las habilidades cognitivas, algunos autores refieren que presentan retardo mental, alteraciones de aprendizaje y lenguaje; mientras que otros autores refieren que poseen un coeficiente intelectual normal; Lai reportó una desviación estándar por debajo de la población en habilidades de comunicación verbal y no verbal, bajo rendimiento en lectura y matemáticas, el índice de coeficiente intelectual un poco por debajo con respecto a niños de la misma edad, requiriendo educación remedial y terapia de lenguaje, sugiriendo que los pacientes con SSR en general tienen disminuidas las habilidades cognitivas (15-17).

TABLA 1. SSR CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FRECUENCIA EN LOS DIFERENTES SUBGRUPOS MOLECULARES (18)

Características clínicas. Parámetros de crecimiento.	Total SSR	Upd (7) mat.	Hipometilación lcr 1	Ssr idiopático N=129.
Peso nacimiento (sd)	94% (<3 Perc.)	-2,79 (N=37)	-3,55 Sd (n=58)	-3,1
Talla nacimiento (sd)		-3,1 (N=32)	-4,38 Sd (n=57)	-4,1
Características clínicas				N=388
Relativa macrocefalia	64%	92%	91% (N=59)	68,4%
Hipotonía muscular		45%	69,2% (N=13)	68,4%

Con base en: Eggermann et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:19 Pág. 2(18). Reformado para diagramación.

TABLA 1. SSR CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FRECUENCIA EN LOS DIFERENTES SUBGRUPOS MOLECULARES (18)

Características clínicas. Parámetros de crecimiento.	Total SSR	Upd (7) mat.	Hipometilación Icr 1	Ssr idiopático N=129.
Asimetría	51%	60% (N=30)	77% (N=57)	53,1%
Clinodactilia v	68%	82% (N=34)	78% (N=40)	59,9%
Características craneofaciales				
Cara triangular	79%	97% (N=34)	76% (N=59)	78,4%
Frente prominente		68%	88% (N=34)	72,4%
Comisuras labia- les hacia abajo	46%	50% (N=22)	55% (N=9)	57,3%
Micrognatia		73% (N=15)	55% (N=9)	44%
Anormalidades orejas	53%	78,6% (N=14)		40,3%
Anomalías dentales	28%	64% (N=14)	0% (N=7)	28%

Con base en: Eggermann et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:19 Pág. 2(18). Reformado para diagramación.

El SSR su diagnóstico está basado en hallazgos clínicos por lo cual Price (19) en 1999 definió los criterios diagnósticos según el peso al nacer (menor en 2 desviaciones estándar), el crecimiento postnatal (reducido), el perímetro cefálico (conservado), la asimetría corporal y el dimorfismo facial. Saal en el 2002 refiere tres criterios mayores o dos criterios mayores y dos criterios menores para definir la condición (9). El diagnóstico genético se realiza por medio de test (9) (Tabla 2).

TABLA 2. DIAGNÓSTICO GENÉTICO SSR (9)

Tipo Síndrome Silver Russell	Mecanismo Genético	Test	Mutación\Detec- ción de Alteración
Cromosoma 11P15.5-	Pérdida de Icr1 Me- tilación del Pa- dre del 11P15.5	Análisis de Metilación	Hipometilación Paternal Icr1
	Duplicación Mater- nal del 11P15.5	Ánalysis Duplica- ción\Delección	Duplicación 11P15,5
Cromosoma 7	Upd Maternal	Análisis Upd	Disomia Maternal del Cromosoma 7
	Delección\Duplicación	Análisis Citogenético Duplicación\Delección	Anomalías del Cromosoma 7

Con base en: Saal. HM. Gene Reviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2002 Nov 02 [updated 2011 Jun 02]. Modificado para Diagramación.

El SSR no tiene tratamiento, este se encamina de acuerdo a sus manifestaciones. Terapia con hormona de crecimiento humana, para lograr una aceleración del crecimiento y alcanzar una altura promedio y luego de su suspensión se espera que el paciente crezca normalmente (20, 21).

En cuanto a las anomalías esqueléticas, si la discrepancia en longitud de las extremidades inferiores excede 3 cm puede compensarse con una escoliosis y requerir intervención, el tratamiento inicial sugiere levantar el zapato de la extremidad más corta, la distracción osteogénica o la epifisiodesis puede ser considerada, para pacientes con hipotonía terapia física; para alteraciones de lenguaje y habla la terapia de lenguaje y para el desarrollo neuronal un plan individualizado de educación (9).

Para el manejo de la hipoglicemia se sugiere el uso de suplementos dietarios, alimentación frecuente y uso de carbohidratos complejos, en cuanto a los desórdenes gastrointestinales el reflujo se maneja inicialmente con cambios en la posición del niño y medicamentos bloqueadores del ácido, las anomalías genitourinarias requieren cirugía (9), así como todos los padres deberían tener una consejería genética (9).

Para el manejo de las maloclusiones se reporta un caso clínico de manejo de expansión del arco inferior con aparatología removible y luego colocación de aparatología fija con su posterior retención para devolver la estética y la morfología dentoalveolar (22).

REPORTE DE CASO

Para el reporte del caso se tuvo consentimiento informado por parte de la madre. Paciente femenino de 5 años de edad, asistió al servicio de salud oral, Fundación HOMI Hospital de la Misericordia-Universidad Nacional de Colombia, Posgrado Estomatología Pediátrica y Ortopedia Maxilar, Clínica de Condición de discapacidad. El motivo de consulta de la madre fue: "tiene los dientes dañados y en ninguna institución me quieren atender a mi hija". Antecedentes familiares no reportó; antecedentes personales: retardo en el crecimiento intrauterino, Bun y Creatinina normal (5 meses); resonancia magnética cerebral a los 7 meses; gases arteriales a los 8 meses; p CO 230 mmHg, SO₂ 92%, ecocardiograma y TSH al año de edad normal; y por último cariotipo a los 2 años de edad 46 XX. Por estas razones se obtuvo un diagnóstico clínico de Síndrome de Silver Russell.

El manejo de nutrición fue una dieta rica en carbohidratos para aumento de peso con uso de biberón hasta los dos años y medio y sin ninguna instrucción de higiene oral. La madre refiere que en boca le erupcionaron primero los caninos. Actualmente presenta un perímetro cefálico de 47 cm, con un peso de 9 kg y una talla de 88 cm; según las tablas de la OMS 2009 la puntuación Z está con un bajo peso y talla, por debajo del percentil 3. Al examen clínico general paciente alerta, consciente, orientada, tranquila, pierna derecha más corta que la izquierda y clinodactilia del quinto dedo de la mano. A nivel facial, cara de forma triangular, frente prominente, ojos grandes almendrados, nariz invertida, tercio inferior disminuido, asimetría facial lado derecho, labios deshidratados, delgados y finos, comisuras labiales hacia abajo, micrognatia y mentón pequeño (Imagen 1). Perfil cóncavo, retrognatismo mandibular, clase II esquelética determinada clínicamente (Imagen 2).



IMAGEN 1. FOTO FRONTAL

- a) Frente prominente, b) Asimetría facial, c) Comisuras hacia abajo, d) Labios delgados, e) Mentón pequeño



IMAGEN 2. FOTO PERFIL

- a) Perfil cóncavo, b) Micrognatismo mandibular

A nivel intraoral sonrisa gingival, carrillos, orofaringe, piso de boca, lengua en condiciones de normalidad, paladar profundo y estrecho, mayor desarrollo de la premaxila, biotipo periodontal grueso, edema y eritema gingival generalizado (Imagen 3). Presenta dentición temporal incompleta por pérdida prematura de 74 y 84, apiñamiento dental, múltiples mal posiciones, sobremordida vertical del 100%, y múltiples lesiones cariosas ICDAS (Sistema internacional de evaluación y detección de caries) 5 y 6.



IMAGEN 3.

Características intraorales

Ayudas diagnósticas carpograma tomado a los 2 años de edad que reporta edad ósea de 1 año, y uno a los 4 años 11 meses que reporta edad ósea de 3 años con desviación estándar de 7,2 meses (Greulich y Pyle) y acortamiento de la segunda y tercera falange del 5 dedo con deformidad por clinodactilia (Imagen 4).

En la radiografía panorámica se observa desviación de septum nasal, región de la ATM con apariencia radiográfica normal, la continuidad de las corticales óseas y el trabeculado óseo son normales y a nivel dental se observan imágenes radiolúcidas compatibles con caries. Con el método Dimirjan, edad dental de 4,4 años (Imagen 5).



IMAGEN 4.

Carpograma a los 4 años 11 meses de edad , a) clinodactilia V, b) acortamiento de la segunda y tercera falange



IMAGEN 5.

Radiografía panorámica

Diagnóstico sistémico: Síndrome de Silver Russell, clinodactilia V dedo, asimetría corporal y disminución en la edad ósea, dental y morfológica. Diagnóstico oral: Clase II determinada clínicamente, retrognatismo mandibular, mordida profunda, alteración erupción dental, apiñamiento dental, gingivitis asociada a placa bacteriana y caries de la infancia temprana.

Objetivos del tratamiento: devolver la estética y la función, retirar focos sépticos, motivación e instrucción en higiene oral, manejo de hábitos alimenticios vs higiene oral.

El tratamiento se basó en un programa individual sobre riesgo alto para caries (la dieta rica en carbohidratos no se pudo suspender), se instruyó a la madre sobre prevención de enfermedad periodontal y caries, remoción de placa dental (cepillado y seda dental), se enfatizó que el cuidado en casa soporta el cuidado profesional. Se realizó tratamiento odontológico integral en sillón, manejo del comportamiento técnica decir-mostrar-hacer (Imagen 6).



IMAGEN 6.

Técnica manejo de comportamiento decir-mostrar-hacer

Se requirieron varias citas odontológicas de tiempos cortos y en las horas de la mañana, donde se trabajó bajo aislamiento absoluto con grapas atraumáticas sin aletas. Técnicas anestésicas infiltrativas y tronculares teniendo en cuenta la dosis anestésica respecto al peso, se realizaron exodoncias, tratamiento de conductos, operatoria y rehabilitación con formas plásticas para 51 y 61 tamaño A4 y para 71 y 81 tamaño B1 (Imagen 7 y 8). Se realizó pulido coronal con pasta profiláctica y aplicación tópica de barniz de flúor. Inmediatamente después de cada cita se administró dieta líquida y en una cita larga presentó resequedad de las mucosas y leve adinamia.

Por último, el tratamiento de ortopedia maxilar que requiere la paciente quedó pendiente, ya que tiene una boca pequeña (tamaño 4 cm semejante al tamaño de un rollo de algodón) lo que dificultará la toma de impresiones.



IMAGEN 7.

Rehabilitación 51 y 61



IMAGEN 8.

Formas plásticas B1, rehabilitación 71 y 81

DISCUSIÓN

El Síndrome de Silver Russell es una enfermedad genética heterogénea, sus estructuras craneofaciales son ampliamente comprometidas dentro de las características principales del síndrome (9). Culler en 1987, Kjellberg en el 2000 y Bergman en el 2003, describen como características intraorales el paladar profundo, maloclusión clase II, apiñamiento dental, microdoncia y retraso en la erupción (11-13). El caso que se ha descrito presenta las principales características de este síndrome (2, 4, 12). La alteración en el desarrollo y crecimiento de la cara y sus maxilares implica la presencia de maloclusiones, apiñamiento y malposiciones, más el tipo de dieta conducen a un factor retentivo de placa y de riesgo individual para la aparición de caries dental en estos pacientes, los cuales se deben tener en cuenta para los objetivos y plan de tratamiento de estos pacientes.

Se requiere interconsulta con otros especialistas en genética, ortopedia, nutrición, terapia física, terapia de lenguaje y psicología. Para evaluar su desarrollo neuronal, monitoreo de la velocidad de crecimiento, monitoreo de la glucosa, examinar y medir la discrepancia entre las piernas y monitoreo del desarrollo del lenguaje y del habla, entre otros aspectos (9).

La paciente en nuestro caso consultó por primera vez después de haber tenido una dieta rica en carbohidratos sin instrucciones de higiene oral, causando un verdadero discomfort por la condición de sus dientes, se sugiere que estos pacientes tengan interconsulta con el Estomatólogo Pediatra desde su nacimiento, así la prevención comienza en la infancia y en coordinación con el pediatra. Los controles cada seis meses facilitan la detección de patologías y cambios en el crecimiento y ayudan a fortalecer los hábitos de higiene oral en casa. En este caso se aumentó la autoestima de la paciente luego de devolverle la estética y la función, tanto que le mostraba sus dientes a las profesoras, familiares y compañeros (Imagen 9).



IMAGEN 9.

a. discomfort por la condición de sus dientes b. aumento de la autoestima

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Al finalizar cualquier tratamiento odontológico es necesario mantener los respectivos controles periódicos de promoción y prevención en salud oral y dar instrucciones de higiene oral adaptadas a cada paciente e implicar a la familia y sus cuidadores en el cuidado y mantenimiento de la salud oral en pacientes con este síndrome. Se recomienda citas cortas e hidratación posterior a la cita odontológica para evitar hipoglicemia.

Se requiere un tratamiento odontológico integral del Estomatólogo Pediatra y ortopedista maxilar con un Ortodoncista.

El odontólogo al familiarizarse con las características e implicaciones de este síndrome proveerá una alta calidad de salud oral para estos pacientes.

REFERENCIAS

1. BERGMAN A, KJELLBERG H, DAHLGREN J. Craniofacial morphology and dental age in children with Silver–Russell syndrome. *Orthod Craniofacial Res.* 2003; 6, 54–62.
2. EGGERMANN T. Broad clinical spectrum in silver–Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics* 2009;123:e929–e931.
3. SILVER HK, KIYASU N, GEORGE J, DEAMER WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics.* 1953; 12:368–76.
4. RUSSELL A. A syndrome of intra–uterine dwarfism recognizable at birth with craniofacial dystosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples). *Proc R Soc Med.* 1954;47:1040.
5. BLACK J. Low birth weight dwarfism. *Arch Dis Child* 1961; 36:633–644.
6. BINDER G. Silver–Russell syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* (2011) 25, 153–160.
7. KANNENBERG K. Increased incidence of aberrant DNA methylation within diverse imprinted gene loci outside of IGF2 /H19 in Silver–Russell syndrome. *Clin Genet* 2012; 81: 366–377.
8. VARDI O, DAVIDOVITCH M, VINKLER CH, MICHELSON M, LERMAN–SAGIE T, LEV D. Autistic regression in a child with Silver–Russell Syndrome and maternal UPD 7. *Eur. j. paediatr. neurol.* 2012; 16(1):95–8.
9. SAAL HM. Russell–Silver Syndrome. 2002 Nov 2 [Updated 2011 Jun 2]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/>
10. AVIÑA JA. Síndrome de Silver–Russell con herencia ligada a X. Caso clínico. *Bol Pediatr.* 2008; 48: 56–58.

11. [KJELLBERG H](#). Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency. *Eur J Oral Sci*. 2000; 108: 359–367.
12. [CULLEN CL](#), [WESLEY RK](#). Russell–Silver syndrome. microdontia and other pertinent oral findings. *J Dent Child*. 1987;54:201–4.
13. [BERGMAN A](#), [KJELLBERG H](#), [DAHLGREN J](#). Craniofacial morphology and dental age in children with Silver–Russell syndrome. *Orthod Craniofac Res*. 2003; (6)54–62.
14. [ANDERSON J](#), [VISKOCHIL D](#), [O’GORMAN M](#), [GONZALES C](#). Gastrointestinal complications of Russell–Silver syndrome: a pilot study. *Am J Med Genet*. 2002;113:15–9.
15. [MARTÍNEZ AM](#). Medicina fetal y neonatología: Síndrome De Russel–Silver. *An Esp Pediatr*. 2001; 54: 591–594.
16. [LAI KYC](#), [SKUSE D](#), [STANHOPE R](#), [HINDMARSH P](#). Cognitive abilities associated with the Silver–Russell syndrome. *Arch Dis Child*. 1994; 71: 490–496.
17. [SAAL HM](#), [PAGON RA](#), [PEPIN MG](#). Reevaluation of Russell–Silver syndrome. *J Pediatr*. 1985; 107:733–7.
18. [EGGERMANN T](#), [GONZALEZ D](#), [SPENGLER S](#), [ARSLAN–KIRCHNER M](#), [BINDER G](#), [SCHÖNHERR N](#). Silver–Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010, 5:19.
19. [PRICE SM](#), [STANHOPE R](#), [GARRETT C](#), [PREECE MA](#), [TREMBATH RC](#). The spectrum of Silver–Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J. Med. Genet* 1999; 36: 837–42.
20. [AZCONA C](#), [ALBANESE A](#), [BAREILLE P](#), [STANHOPE R](#). Growth hormone treatment in growth hormone–sufficient and –insufficient children with intrauterine growth retardation/ Russell–Silver syndrome. *Horm Res*.1998;50:22–7.
21. [TOUMBA M](#), [ALBANESE A](#), [AZCONA C](#), [STANHOPE R](#). Effect of long–term growth hormone treatment on final height of children with Russell–Silver syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:212–7.
22. [IOANNIDOU–MARATHIOTOU L](#), [SLUZKER A](#), [ATHANASIOS E](#). Orthodontic management of silver–russell syndrome. A case report. *Open Dent J*. 2012;6:131–136.