

Comunicaciones breves

Síndrome de Smith-Magenis: comunicación de un caso y revisión de la bibliografía*Smith-Magenis syndrome: case report and review*

Dres. Rubén Bronberg*, María Ziembar**, Mónica Drut*** y Ernesto Goldschmidt*

RESUMEN

El síndrome de Smith-Magenis (SSM) consta de apariencia facial característica que progresa con la edad, retraso en el desarrollo, déficit cognitivo y trastornos conductuales asociados a una anomalía molecular en la zona crítica 17p11.2. El tratamiento incluye: intervención temprana en programas de educación especial, entrenamiento vocacional y terapias del lenguaje, físicas, ocupacional, conductuales y de integración sensorial.

Presentamos una niña de 14 años con retraso mental, trastornos conductuales y dismorfias faciales, con diagnóstico de SSM confirmado mediante estudio citogenético y de hibridación in situ fluorescente (FISH).

Palabras clave: síndrome de Smith-Magenis, retraso en el desarrollo, déficit cognitivo, trastornos conductuales.

SUMMARY

Smith-Magenis syndrome (SMS) is characterized by distinctive facial features that progress with age, developmental delay, cognitive impairment, and behavioral abnormalities associated with molecular anomaly in 17p11.2. Treatment includes: early childhood intervention programs, special education, vocational training later in life, and speech/language, physical, and occupational, behavioral, and sensory integration therapies.

We report a 14-year-old girl with mental retardation, behavioral abnormalities and facial dysmorphism, with SMS diagnosis confirmed by cytogenetic analysis and in situ hybridization (FISH).

Key words: Smith-Magenis syndrome, developmental delay, cognitive impairment, behavioral abnormalities.

El SSM se caracteriza por un fenotipo clínicamente reconocible que incluye rasgos físicos, del desarrollo y conductuales (*Tabla 1*). Mujeres y varones están igualmente afectados. La incidencia al nacimiento es de aproximadamente 1 en 25.000² y ha sido comunicado en todas las regiones geográficas y grupos étnicos.

Se trata de un síndrome de genes contiguos, con deleciones parciales, totales o duplicaciones de la zona crítica 17p.11.2, así como mutaciones en el gen RAI1 localizado en dicha zona. La región crítica abarca aproximadamente 650 kilobases y en el 70% de los individuos la deleción abarca aproximadamente 3.5 megabases. Cuando no se detecta la deleción puede encontrarse una duplicación o una mutación en el gen RAI1.³

La mayoría de los casos de SSM ocurren de novo. Sin embargo, existen algunas referencias respecto de la identificación de un mosaicismo materno de deleción 17p11.2 y de rearrreglos cromosómicos complejos que conducen a una deleción 17p11.2 en la descendencia.⁴ El riesgo teórico para la descendencia de un afectado es del 50% por cada embarazo, independientemente del sexo.⁵

INTRODUCCIÓN

En 1986, Ann Smith, Ellen Magenis y sus colaboradores describieron un nuevo síndrome actualmente conocido por el nombre de las autoras (síndrome de Smith-Magenis, SSM).¹

CUADRO CLÍNICO

Se presenta el caso de una niña de 14 años y 6 meses, derivada por retraso mental, trastornos conductuales y dismorfias. Es hija de una pareja no consanguínea sin antecedentes heredofamiliares. La niña nació por cesárea, a las 39 semanas y 5 días de edad gestacional, pesó 2.100 g, con talla de 44 cm, perímetro cefálico de 32 cm, puntaje de Apgar 8/10. En cuanto a sus pautas madurativas, la niña no desarrolló sonrisa social, deambuló a los 2 años y 2 meses, el control de esfínteres se produjo entre el tercer y cuarto años, locuela a los 7 años. A los 10 meses presentó un episodio de agitación psicomotriz y a los 10 años comenzó con episodios convulsivos. Como características conductuales la niña evidencia gran inquietud psicomotora, impulsividad, heteroagresividad y autoagresividad, onico-fagia, estereotipias motoras y mal contacto visual.

* CEGIN Asesoramiento Genético Integral.

** Laboratorio Migliorini.

*** Centro Consultor de Patología Pediátrica y Perinatal.

Correspondencia:

Dr. Rubén Bronberg
rabronberg@intramed.net.ar

Recibido: 13-11-07

Aceptado: 15-1-08

A los 6 años, el coeficiente intelectual (CI) total era 38 y a los 8 años era 41 (retardo mental moderado), y las áreas más afectadas eran las de la memoria, el procesamiento de la memoria y la atención.

El examen físico reveló: PC en p50, ligera braquicefalia, cabello seco y engrosado, talla en -3 DE, peso en p3, frente plana y rectangular, cejas pobladas

TABLA 1. Características del síndrome de Smith-Magenis (adaptada de Greenberg y col, 1996)

Frecuencia	Hallazgo
>75% de los individuos	Braquicefalia
	Hipoplasia mediofacial
	Prognatismo con la edad
	Cara de forma cuadrada
	Labio superior evertido
	Ojos hundidos
	Manos cortas
	Anomalías dentales
	Anomalías laríngeas y del oído medio
	Voz profunda y tosca
	Alteración cognitiva, retraso en el desarrollo
	Letargia
	Hipotonía infantil
	Trastornos del sueño
	Ritmo circadiano de melatonina invertido
	Conductas estereotipadas
	Conductas autodestructivas
Retraso en el habla	
Hiporreflexia	
Signos de neuropatía periférica	
Disfunción sensoriomotora oral	
50%-75% de los individuos	Hipoacusia
	Talla baja
	Escoliosis
	Ventrículomegalia cerebral leve
	Problemas traqueobronquiales
	Insuficiencia velofaríngea
	Anomalías oculares
	Anomalía en el sueño REM
	Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia
	Constipación
Anomalías en el EEG sin convulsiones	
25-50% de los individuos	Defectos cardíacos
	Disfunción tiroidea
	Convulsiones
	Anomalías en la función inmunitaria

horizontalizadas, pestañas largas y rectas, puente nasal sobreelevado, nariz con base ancha, columela larga, punta cuadrada, labio superior evertido sobre el surco masolabial (*filtrum*), boca grande, dientes en mal estado, paladar bien conformado, hipoplasia malar, prognatismo, braquidactilia, pliegue palmar único en la mano izquierda, hiperlordosis lumbar y desarrollo genital Tanner II-III (Figura 1).

El análisis citogenético reveló una deleción del brazo corto del cromosoma 17 (Figura 2), y el estudio de hibridación in situ fluorescente (FISH) ausencia de una señal en la región crítica del SSM (17p11.2) (Figura 3).

DISCUSIÓN

La apariencia facial del SSM se caracteriza por una forma amplia y cuadrada de la cara, braquicefalia, frente prominente, sinofris, discreta desviación superoexterna de las hendiduras palpebrales, implantación profunda de los ojos, puente nasal amplio, hipoplasia mediofacial, micrognatia en la infancia que evoluciona a un relativo prognatismo con la edad y una apariencia distintiva de la boca, con el labio superior evertido.⁶

Con el crecimiento, la apariencia facial se torna más característica y tosca, persistiendo la hipoplasia mediofacial, el relativo prognatismo y una apariencia de tipo pugilista con un incremento de las anomalías dentales, como las agenesias.

FIGURA 1. Paciente con el fenotipo distintivo del SSM caracterizado por prognatismo, hipoplasia mediofacial y eversión del labio superior sobre el surco masalabial (*filtrum*)



El SSM presenta un amplio grado de variabilidad en el funcionamiento adaptativo y cognitivo; en la mayoría de los individuos se observa un retraso mental leve-moderado.⁷

El fenotipo conductual incluye trastornos del sueño, estereotipias y conductas mal adaptativas y autolesivas, que por lo general, no son reconocidas antes de los 18 meses. Los trastornos del sueño se caracterizan por fragmentación y acortamiento en los ciclos del sueño, con frecuente despertar nocturno y excesivo sueño diurno.⁸

La historia prenatal es notable por la disminución de los movimientos fetales en un 50% de los casos.⁹ Los niños, en general, nacen a término, con una talla, peso y perímetro cefálico normales. La talla y el peso se desaceleran gradualmente en los primeros años de vida; en un 20% el perímetro cefálico está por debajo del percentilo 3.¹⁰

En la infancia, las dificultades en la alimentación son comunes, con marcada disfunción motora oral y pobre succión, aversión textural y reflujo gastroesofágico. La hipotonía infantil se comunica en todos los individuos, acompañada de hiporreflexia y letargia, similares a las del síndrome de Down.

Las habilidades motoras finas y gruesas están retrasadas en el primer año de vida. El llanto es infrecuente y a menudo tosco. En la mayoría de los niños se observa una disminución en el balbuceo y la vocalización. Los padres no advierten problemas en el sueño antes de los 12-18 meses de vida.

En la segunda infancia y en edad escolar se observan con frecuencia anomalías oculares, como estrabismo, miopía progresiva, iridopatías, micro-

córnea que pueden progresar con la edad. En aproximadamente el 60% de los individuos, a la edad de 4 años, existe escoliosis leve-moderada, más frecuentemente a nivel dorsal. Las anomalías vertebrales han sido descritas en pocos casos. Las manos y los pies son pequeños y la baja talla, menor al percentilo 5, se observa en aproximadamente un 67% de los casos. Los pies marcadamente planos o arqueados y una marcha inusual se han comunicado con frecuencia. Asimismo, la constipación es habitual.

Los problemas otorrinolaringológicos son comunes; la otitis media ocurre frecuentemente (más de tres episodios al año) y conduce a la timpanotomía en un 85% y a la hipoacusia conductiva en un 65%. Las anomalías laríngeas incluyen pólipos, nódulos, edema o parálisis parcial de las cuerdas vocales. La insuficiencia velofaríngea se observa con frecuencia.

La disfunción sensitivomotora oral es importante, incluye debilidad lingual, con asimetrías y motilidad limitada, cierre bilabial débil, anomalías del paladar, boca entreabierta y protrusión lingual.

El perfil cognitivo se caracteriza por una relativa debilidad en el procesamiento secuencial y en la memoria a corto plazo.

FIGURA 2. Cariotipo con una resolución cromosómica estándar de 440 bandas (ISCN 2005). a) Metafase donde se observa el cromosoma 17 normal y la del(17)(p11.2p11.2). b) Esquema de la deleción intersticial del cromosoma 17

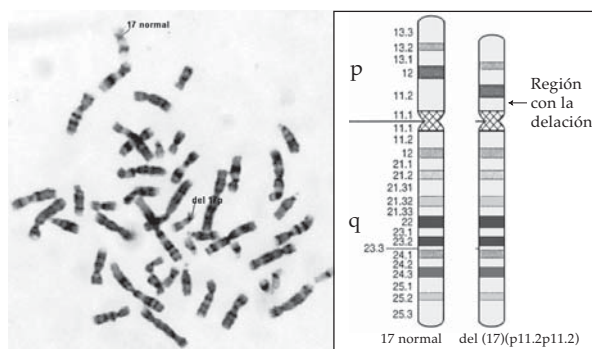
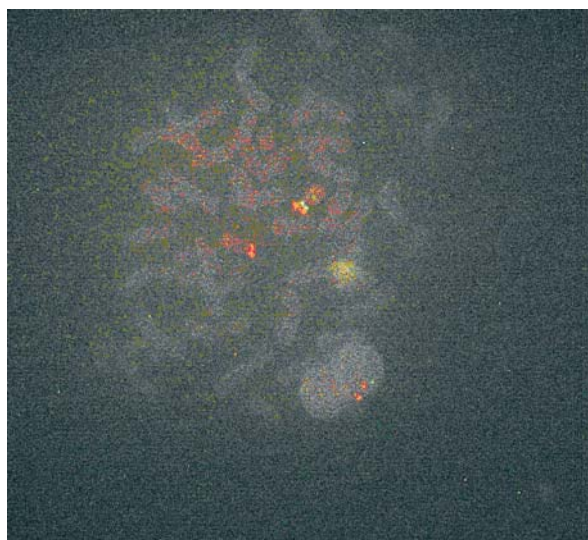


Figura 2-a

Figura 2-b

FIGURA 3. Hibridación *in situ* fluorescente simultánea para 17p11.2 (verde, fluoresceína) [Smith-Magenis chromosome region (SMCR)] y 17p13.3 (rojo, rodamina) [PDEL5101, MP Biomedicals, Illkirch, Francia]. Metafase: presencia de 1 señal para 17p11.2 en uno de los cromosomas 17 y ausencia de señal (microdeleción SMCR) en el cromosoma 17 homólogo. Núcleo en interfase: presencia de una señal para 17p11.2 y dos señales para 17p13.3



El fenotipo conductual es evidente en el niño en edad escolar y progresa con la edad. Las conductas no adaptativas son prevalentes y representan el mayor problema de manejo en padres y profesionales; incluyen explosiones de ira o risa, irritabilidad, impulsividad, desobediencia, autoagresión, dificultades en la higiene personal. El grado de trastorno del sueño parece ser un fuerte predictor de las conductas no adaptativas.¹¹ Las conductas autolesivas ocurren en la gran mayoría de los individuos después de los dos años de vida. Las más comunes incluyen pegarse (71%), morderse (77%) y pellizcarse la piel (65%); progresan con la edad y dos de ellas son distintivas del SSM: la lesión e ingesta ungueal (onicotilomanía) y la inserción de objetos extraños en los orificios corporales, como en los oídos (poliembolocoilomanía), que aparecen en 25-30% de los individuos afectados.² Dos conductas estereotipadas, el abrazo espasmódico del cuerpo superior (abrazarse a sí mismo) y el chuparse las manos y luego sacudirlas, constituyen un marcador clínico efectivo como fenotipo conductual.^{12,13} Otras conductas estereotipadas incluyen la introducción de objetos o manos a la boca, sonarse los dientes, balanceo corporal y hacer girar y tirar objetos.

Los trastornos del sueño comienzan a ser un problema importante en la niñez temprana, con vigilia nocturna prolongada y excesivo tiempo de sueño durante el día. Con la edad, las siestas diurnas se incrementan y el sueño nocturno disminuye.

En la adolescencia, la pubertad se desarrolla en tiempo, pero se han comunicado pubertad precoz y retraso de la maduración sexual.

El tratamiento del SSM incluye una intervención temprana en programas de educación especial, entrenamiento vocacional, terapias del lenguaje, físicas, ocupacional, conductuales y de integración sensorial.

Los individuos afectados pueden beneficiarse con el uso de medicación psicotrópica, con el fin de incrementar su atención y disminuir la hiperactividad. Asimismo, se recomienda el apoyo psicosocial para los miembros de la familia.

El plan de seguimiento de los niños con SSM se caracteriza por evaluaciones multidisciplinarias anuales con el fin de integrarlos a un programa de educación individualizado, así como las valoraciones clínicas de la función tiroidea, perfil lipídico, análisis de orina, monitoreo de la escoliosis, exámenes oftalmológicos, seguimientos neuromadurativos y conductuales, manejo terapéutico de los

trastornos del sueño, otorrinolaringológicos para el manejo de las otitis media y sinusopatías y audiológicos para el control de la hipoacusia neurosensorial.

CONCLUSIÓN

Presentamos el caso de una niña de 14 años que fue derivada por su pediatra por presentar retraso mental, trastornos conductuales y dismorfias. El diagnóstico clínico de SSM fue confirmado mediante cariotipo y detección de la delección de la región crítica mediante FISH. El asesoramiento a los padres fue el de un caso esporádico. El seguimiento de la paciente está a cargo de un equipo multidisciplinario, conformado, entre otros profesionales, por: pediatra, neurólogo, genetista, psicopedagogo, fonoaudiólogo y terapeuta ocupacional. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith, AC, McGavran L, Robinson J, et al. Interstitial deletion of (17) (p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Med Genet* 1986; 24:393-414.
2. Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, et al. Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del (17)(p11.2). *Am J Hum Genet* 1991; 49:1207-18.
3. Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, et al. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet* 2003; 33:466-8.
4. Zori RT, Lupski JR, Heju Z, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular evidence for an infant with Smith-Magenis syndrome born from a mother having a mosaic 17p11.2p12 deletion. *Am J Med Genet* 1993; 47:504-11.
5. Harper P. Practical genetic counselling. 5th edition, 1996.
6. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the head and neck. 4th Ed., Oxford University press, 2001.
7. Greenberg F, Lewis RA, Potocki L, et al. Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet* 1996; 62:247-54.
8. Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17 p11.2). *Am J Med Genet* 1998; 81:186-91.
9. Thomas DG, Jacques SM, Flore LA, et al. Prenatal diagnosis of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Fetal Diagn Ther* 2000; 15:335-7.
10. Smith ACM, Gropman A. Smith-Magenis syndrome. En: Allanson J, Cassidy S. *Clinical management of common genetic syndromes*. 2 ed. Wiley-Liss, New York, 2005.
11. Dykens EM, Smith AC. Distinctiveness and correlates of maladaptive behaviour in children and adolescents with Smith-Magenis syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42:481-9.
12. Finucane BM, Konar D, Haas-Givler B, et al. The spasmodic upper-body squeeze: a characteristic behavior in Smith-Magenis syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:78-83.
13. Dykens EM, Finucane BM, Gayley C. Brief report: cognitive and behavioral profiles in persons with Smith-Magenis syndrome. *J Autism Dev Disord* 1997; 27:203-11.