

SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS

B Gener

Unidad de Genética Clínica. Hospital de Cruces. Baracaldo, Vizcaya.

Gener B, Síndrome de Smith-Magenis. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:37-43.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Smith-Magenis (SMS) (OMIM 182290) consiste en un cuadro que cursa con retraso mental de gravedad variable junto con una serie de anomalías congénitas que configuran en conjunto un patrón característico y reconocible de rasgos físicos, de desarrollo y de conducta.

Clásicamente se ha estimado que el SMS aparece en 1 de cada 25.000 recién nacidos aunque esta cifra se considera infravalorada y algunas fuentes establecen una prevalencia mayor (1/15.000).

En la mayoría de los individuos el SMS es un síndrome de genes contiguos causado por una delección intersticial en 17p11.2. Recientemente se ha comprobado que mutaciones puntuales en el gen *RAI1* situado en la misma región cromosómica pueden causar este síndrome.

Los niños y adultos con SMS requieren una evaluación completa y un seguimiento multidisciplinario que se adaptará a la edad y a las complicaciones clínicas asociadas en cada caso.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (tabla 1)

En los niños pequeños la presencia de hipotonía, letargia generalizada y disfunción oromotora son casi una constante. Las dificultades

en la alimentación también son frecuentes y en muchos casos existe un retraso pondero-estatural.

Algunas de las características comunes en los individuos con SMS incluyen rasgos craneofaciales distintivos que suelen hacerse más evidentes con el paso de los años. La cara suele ser ancha y cuadrada y existe braquicefalia; la plenitud de las mejillas junto con la hipoplasia mediofacial y la presencia de una raíz nasal ancha y aplanada suele darles un aspecto “querubinoide”. Los ojos suelen estar hundidos con las fisuras palpebrales ascendentes, las cejas son gruesas y la micrognatia inicial suele dar lugar a un prognatismo con la edad. Los pabellones auriculares pueden tener una implantación baja o ser displásicos. La boca tiene una forma peculiar que incluye un labio superior en tienda de campaña y suele mantenerse abierta (figura).

El retraso psicomotor y retraso mental aparece en el 100% de los individuos. Su grado es muy variable. Durante la infancia se observa una mayor afectación en el área motriz y existe un claro retraso en la adquisición del lenguaje expresivo mientras que el área de interacción social suele estar preservada. Es característica en muchos individuos la presencia de una voz con una tonalidad hipernasal, ronca y grave. La adquisición del lenguaje es tardía. Un porcentaje de individuos asocian problema de audición y en la mayoría son secundarios a episodios de otitis media crónica.

Sin duda uno de los síntomas más característicos y universales en los individuos con SMS es el trastorno del ritmo del sueño. Padecen una inversión confirmada del ciclo circadiano de la melatonina que se traduce en una clara dificultad para conciliar el sueño, múltiples despertares nocturnos, y despertar precoz, dando lugar a un patrón de sueño fragmentado que no sólo repercute en el niño o adulto que lo padece, si no en los padres y demás familiares que le rodean.

Asimismo, el fenotipo conductual de los individuos con SMS puede resultar de gran utilidad para sospechar el diagnóstico. No es infrecuente la aparición de conductas maladaptativas, estereotipadas y en ocasiones con un carácter autoagresivo. Es muy habitual la búsqueda de atención, sobre todo, por parte de los adultos que le rodean, la aparición de rabietas y la desobediencia, así como la tendencia a la hiperactividad e impulsividad. Las estereotipias incluyen generalmente la boca. Existe una tenden-

Tabla 1. Características clínicas del Síndrome de Smith- Magenis.

Frecuencia	Hallazgos clínicos
Más del 75% de los individuos con SMS	<ul style="list-style-type: none"> • Braquicefalia • Hipoplasia medifacial • Prognatismo relativo con la edad • Cara ancha y cuadrada • Labio superior evertido, en “tienda de campaña” • Ojos hundidos • Manos cortas y anchas • Anomalías del oído medio • Voz ronca y profunda • Retraso psicomotor/retraso mental • Retraso del lenguaje • Hipotonía • Disfunción oromotora • Trastornos del sueño (ritmo circadiano de la melatonina invertido) • Estereotipias • Conductas autoagresivas • Hiporreflexia
50-75%	<ul style="list-style-type: none"> • Talla baja • Sordera • Escoliosis • Ventriculomegalia cerebral • Insuficiencia velopalatina • Anomalías oculares • Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia • Estreñimiento
25-50%	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalías cardíacas • Trastornos tiroideos • Convulsiones • Déficit inmunológico (descenso IgA)
menos del 25%	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalías renales/tracto urinario • Fisura labial/palatina • Desprendimiento de retina • Anomalías del antebrazo

Adaptado de www.geneclinics.org

cia a colocar las manos y otros objetos en la boca y al bruxismo. Dos estereotipias son muy características del SMS, por un lado tienden a autoabrazarse de forma espasmódica y en ocasiones a hacerlo a los demás o a los animales domésticos con contundencia y excitación y, en segundo lugar, chuparse la mano y pasar páginas. La inserción de objetos extraños por los orificios corporales (poliembolomanía) se asocia con frecuencia al SMS.

Además de lo expuesto, se han descrito una amplia variedad de anomalías congénitas y trastornos multisistémicos asociados. Cabe destacar que es muy frecuente en el SMS la observación de unas manos cortas y gruesas y aunque menos, la presencia de escoliosis no estructural. Se han descrito asociadas, anomalías renales, criptorquidia, anomalías cerebrales, la presencia de neuropatía periférica que

curso con hiporreflexia y mayor tolerancia al dolor, la tendencia al estreñimiento, diferentes tipos de cardiopatías, anomalías oculares como el estrabismo y la miopía, y anomalías del paladar. Los problemas cardiológicos, renales o de paladar ocurren en menos de una cuarta parte de los pacientes. Los trastornos lipídicos, concretamente la hipercolesterolemia es también frecuente. Algunos individuos pueden tener niveles plasmáticos descendidos de inmunoglobulinas, principalmente la IgA, o problemas tiroideos.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

El diagnóstico del SMS se basa en el reconocimiento clínico de una constelación de rasgos físicos, anomalías asociadas y un patrón con-

Figura 1. Niña con SMS. Tiene una delección en 17q11.2 detectada por FISH.



ductual característico que puede evolucionar con la edad.

La historia prenatal pone de manifiesto una disminución de los movimientos fetales en la mitad de los casos.

Lactantes (hasta los 2 años)

La mayoría de los recién nacidos tienen un peso, talla y perímetro cefálico en límites normales en el momento del nacimiento. Sin embargo, hacia el año de vida empieza a observarse un estancamiento pondero-estatural. En edades tan tempranas los rasgos dismórficos pueden ser sutiles y debido a su agradable temperamento y a que generalmente, durante los primeros 18 meses suelen ser tranquilos, a su capacidad de socialización y al aumento de las horas de sueño que hace que en ocasiones haya que despertarles para las comidas, el diagnóstico puede retrasarse.

El retraso psicomotor y la hipotonía está presente en todos los niños, preservándose la función social en la mayoría. En la exploración la mayoría presentan hiporreflexia.

En la mayoría de los niños existe una disfunción oromotora que ocasiona dificultades en la alimentación, y el cierre bilabial es débil con tendencia a mantener la boca abierta y al babeo.

Infancia (de los 2 hasta los 12 años)

Hacia los dos años algunos rasgos físicos se hacen más evidentes y los trastornos del comportamiento empiezan a ponerse de manifiesto. Existe un retraso importante en la adquisición del lenguaje en el 90% de los niños, independientemente de la detección de sordera de conducción o neurosensorial en algunos. En

general, el lenguaje expresivo está mucho más retrasado que el receptivo y esa incapacidad y la frustración para establecer una comunicación fluida se piensa que puede contribuir a agravar algunas conductas. La realización de movimiento estereotipados y la pobreza de lenguaje pueden llevar a catalogarles como pertenecientes al trastorno del espectro autista, y aunque la coexistencia de SMS y autismo ha sido reportada, no es frecuente.

Por otra parte, cuando se alcanza el desarrollo del lenguaje, se convierten en habladores incansables, tienden a hacer preguntas repetitivas y a mostrar una importante necesidad de acaparar la atención, principalmente de los adultos que les rodean. Son muy frecuentes las rabietas y toleran mal los cambios inesperados de rutina. Las conductas autoagresivas aparecen en más del 95% de los niños, el morderse el dorso de las manos, la onicotilomanía y la poliembolomanía son trastornos bastante característicos del SMS.

Los trastornos del ritmo del sueño se hacen más patentes con la edad. El sueño nocturno fragmentado y la tendencia a despertarse muy pronto contribuyen a un aumento de somnolencia diurna y a la necesidad de dormir pequeños periodos o “siestas” durante el día.

Adolescencia y edad adulta

Los rasgos faciales suelen hacerse algo más toscos, persiste la hipoplasia medifacial pero se hace más evidente el prognatismo y la sinofridia. El desarrollo puberal tiene lugar en el contexto adecuado, aunque tanto el retraso como la aceleración del mismo se han descrito. Generalmente en estas etapas los trastornos del comportamiento son muy llamativos. Persisten las estereotipias, los repentinos

cambios de humor, los problemas de atención y la ansiedad. Puede haber dificultades para el aseo diario.

El coeficiente intelectual en el SMS puede variar desde el límite hasta el retraso mental profundo. Las convulsiones ocurren en menos de la cuarta parte de los individuos. En ocasiones coexisten anomalías del sistema nervioso central (SNC) –malformaciones cerebelosas, ventriculomegalia, etc.– Sin embargo, la presencia de signos de neuropatía periférica no progresiva está presente en el 75% de los individuos, así como una sensibilidad disminuida a estímulos dolorosos, si bien su etiopatogenia no está bien establecida.

Estudios genéticos

El diagnóstico clínico se confirma en la mayoría de los casos (90%) citogenéticamente, mediante un cariotipo de alta resolución (superior a 550 bandas) o técnicas de *Fluorescente In Situ Hybridization* (FISH) que ponen de manifiesto una deleción intersticial en 17p11.2. De éstos alrededor del 70% de los individuos tienen una deleción común de unas 3,7 Mb, aunque la región crítica comprende 650 Kb. Un porcentaje más pequeño presentan deleciones mayores o menores.

Se han encontrado mutaciones dominantes en el gen *RAI1* situado en el centro de la región crítica en individuos con un fenotipo de SMS que no presentan una deleción identificable en 17p11.2 por técnicas de FISH.

Numerosos estudios han intentado establecer una correlación entre la variabilidad fenotípica y el genotipo. No se conoce aún con exactitud el posible papel regulador de los diferentes genes delecionados sobre la clínica. No obstante,

se ha descrito que los individuos con mutaciones en *RAI1* presentan con menor frecuencia anomalías viscerales y talla baja aunque mayor tendencia a la obesidad en comparación con los que presentan la deleción.

MANEJO Y TRATAMIENTO

Sería deseable que los individuos con SMS recibieran una atención multidisciplinar que permitiera un abordaje integral de sus problemas. La intervención de diferentes especialistas varía según las complicaciones presentes y la edad. El genetista clínico en colaboración con los demás profesionales implicados juega un papel importante en el seguimiento y coordinación de las necesidades asistenciales de estos niños y adultos.

En etapas tempranas la alimentación y el crecimiento van a constituir dos áreas de evaluación e intervención continua.

Es necesaria una detallada evaluación neurológica en todos los individuos con SMS a su diagnóstico. El EEG está indicado cuando aparecen convulsiones o para descartar las crisis subclínicas. Los estudios de imagen cerebral se realizarán según los hallazgos clínicos para descartar una base anatómica. El EMG puede ser útil en los casos de una neuropatía periférica evidente. También hay que incluir un ecocardiograma, una ecografía renal, una valoración auditiva y de la función velopalatina y una cuantificación de inmunoglobulinas y perfil lipídico. Anualmente se recomienda una valoración oftalmológica, endocrinológica y la vigilancia de la posible aparición de escoliosis. La coexistencia de problemas tiroideos o lipídicos puede requerir un tratamiento específico. El tratamiento con

hormona de crecimiento se ha ensayado en algún caso esporádico.

En general, se puede considerar que el manejo de los individuos con SMS tiene tres caballos de batalla comunes en todos los individuos que lo padecen: el desarrollo del lenguaje, los trastornos del sueño y los problemas de conducta.

Debido a que el lenguaje expresivo está desproporcionadamente retrasado con respecto al receptivo, una intervención temprana que incluya el lenguaje de signos y un programa de comunicación completa adicional a las terapias clásicas de logopedia puede resultar muy beneficioso, pese de la comprensible reticencia inicial por parte de padres (experiencia personal).

Los trastornos del ritmo del sueño constituyen un gran problema para estos individuos y para su familia. En situaciones normales los niveles plasmáticos de melatonina empiezan a subir al atardecer y se mantienen elevados durante la noche como consecuencia de la estimulación noradrenérgica de los receptores β de los pinealocitos de la glándula pineal. Estos niveles descienden y se hacen indetectables durante el día. Sin embargo, en los individuos con SMS el ritmo circadiano de la melatonina está característicamente invertido: existen niveles plasmáticos altos durante el día y un descenso por la noche. Es posible que este trastorno del sueño contribuya en cierta medida a empeorar la conducta, puesto que se encuentran irritables y padecen ataques de sueño, incluso mientras comen. Se ha visto que el tratamiento combinado con un fármaco antagonista adrenérgico β_1 como el acebutolol a dosis de 10 mg/kg administrado a las 8:00 h combinado con una dosis de 6mg nocturna de melatonina a las 20:00 h ha mostrado efectos

beneficiosos (parciales en mi experiencia a temprana edad) sobre el sueño, la capacidad de concentración, la hiperactividad y la conducta en general. Algunos autores prefieren utilizar dosis más bajas de melatonina nocturna (0,5-2,5 mg). En cualquier caso, este tratamiento, salvo su contraindicación en el asma, diabetes mellitas o enfermedades cardiopulmonares, no parece tener efectos perjudiciales ni ha mostrado una habituación en los individuos que lo han tomado, hasta la fecha, durante cuatro años de forma interrumpida. No obstante, sería importante que se diseñaran estudios a doble ciego que permitan una valoración más objetiva de estos resultados.

Asimismo, el manejo de los problemas de conducta en el SMS supone un reto para familiares y profesionales implicados. Si bien se han utilizado el ácido valproico o dosis bajas de risperidona como agentes estabilizadores del humor, no son fármacos de primera elección debido a los efectos secundarios que producen sobre la ganancia ponderal y la alteración del perfil lipídico. El uso de inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina ha tenido resultados variables. La utilización de estimulantes aislados no parece ser de utilidad en el SMS.

Por último, desde el punto de vista de la educación se sabe que los individuos con SMS tienen dificultades en las tareas de procesamiento secuencial (contar, etc.) así como en la memoria a corto plazo. Sin embargo, es conveniente conocer que tienen una gran capacidad de aprendizaje visual y una buena memoria a largo plazo. Su rendimiento es mejor en clases pequeñas en las que no tengan que competir por la atención del profesor y disminuyan las posibilidades de distracción. El mantenimiento de actividades rutinarias sin cambios ines-

perados del programa evita la aparición de rabietas o de conductas maladaptativas. Se pueden beneficiar del uso de ilustraciones tanto en la escuela como para sus actividades cotidianas y muestran una gran afinidad por la tecnología informática, pero también por la lectura convencional (experiencia personal).

CONSEJO GENÉTICO

Salvo excepciones, la delección o mutación del gen *RAI1* en 17p11.2 en el SMS ocurre de novo. Los reordenamientos cromosómicos familia-

res complejos que conllevan una delección 17p11.2 son raros, por ello cuando el estudio cromosómico de los padres es normal el riesgo de recurrencia en un siguiente embarazo es bajo, en torno al 1% si se contempla la posibilidad de mosaicismo germinal o gonadal.

El estudio genético de ambos progenitores está recomendado y en los casos de alto riesgo de recurrencia se puede realizar un diagnóstico prenatal de células fetales, obtenidas por biopsia de vellosidad corial (10-12 semanas de gestación) o amniocentesis (15-18 semanas de gestación), mediante las técnicas de citogenética o FISH.

BIBLIOGRAFÍA

- De Leersnyder H. Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(7):291-8.
- Edelman EA, Girirajan S, Finucane B, Patel PI, Lupski JR, Smith ACM et al. Gender, genotype, and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a meta-analysis of 105 cases. *Clin Genet.* 2007;71(6):540-50.
- Girirajan S, Elsas LJ, Devriendt, Elsea SH. *RAI1* variations in Smith-Magenis syndrome patients without 17p11.2 deletions. *J Med Genet.* 2005;42(11):820-8.
- Gropman AL, Duncan WC, Smith AC. Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol.* 2006;34(5):337-50.
- Gropman AL, Elsea S, Duncan WC, Smith AC. New developments in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Curr Opin Neurol.* 2007;20(2):125-34.
- Jones KL. En: Smith, Patrones reconocibles de malformaciones humanas. Versión en español de la 6.ª ed. Elsevier; 2007. p. 210-2.
- Slanger RE, Newton TL, Vlangos CN, Finucane B, Elsea SH. Mutations in *RAI1* associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet.* 2003;33(4):466-8.
- Smith AC, Gropman A. Smith-Magenis syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds.). *Management of Genetic Syndromes.* New York: Wiley-Liss; 2001. p. 363-87.