



Síndrome de Smith-Magenis

Georgina Monteiro¹; Andreia Dias², Pedro Fernandes¹, Victor Bastos¹, Susana Loureiro¹, Maria Elisa Cardoso¹

1 - Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Tondela-Viseu

2 - Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto

Resumo

A Síndrome de Smith-Magenis é uma desordem neurocomportamental devida à alteração do gene RAI1 no cromossoma 17p.11.2. Consiste em fenótipo facial típico, perturbação do neurodesenvolvimento com défice cognitivo, problemas comportamentais e alterações do ritmo circadiano do sono. Relata-se o caso de um menino que apresentava perturbação global do desenvolvimento, vários dimorfismos, baixa estatura, défice visual e auditivo, bem como comportamento autodestrutivo e distúrbios do sono. O cariótipo revelou deleção do braço curto do cromossoma 17p11.2, confirmado por hibridização *in situ* por fluorescência. Mediante intervenção precoce com terapias da reabilitação e tratamento com melatonina e risperidona verificou-se uma evolução favorável.

Palavras-chave: Síndrome de Smith-Magenis, perturbação global do desenvolvimento, défice cognitivo, distúrbio do comportamento, melatonina, risperidona

Acta Pediatr Port 2013;44(1):30-3

Smith-Magenis syndrome

Abstract

Smith-Magenis Syndrome is a neurobehavioral disorder due to alteration in gene RAI1 on chromosome 17p.11.2. It consists in typical facial phenotype, neurodevelopmental disorder, cognitive impairment, behavioral problems and circadian rhythm sleep disorders. We report the case of a boy with global psychomotor delay, some dysmorphisms, short stature, visual and auditory deficits, self-destructive behavior and sleep disturbances. The karyotype showed deletion in the short arm of chromosome 17p11.2 (confirmed by fluorescence *in situ* hybridization). By means of early intervention with rehabilitation therapies and treatment with melatonin and risperidone had a great improvement.

Key words: Smith-Magenis syndrome, neurodevelopmental disorder, cognitive impairment, behavioral disturbance, melatonin, risperidone

Acta Pediatr Port 2013;44(1):30-3

Introdução

A Síndrome de Smith-Magenis (SSM) é uma desordem neurocomportamental complexa causada pela haploinsuficiência do gene RAI1 (*retinoic acid-induced 1*) por mutação ou por deleção intersticial do respectivo cromossoma 17p.11.2 e caracteriza-se por fenótipo facial típico, que progride com a idade, atraso do neurodesenvolvimento, défice cognitivo, problemas comportamentais e alterações do ritmo circadiano do sono¹⁻³.

A prevalência é estimada em 1:25.000 nascidos vivos podendo chegar até 1:15.000, sem preferência por género, raça ou localização geográfica¹⁻³. A história pré-natal é marcada pela diminuição dos movimentos fetais em 50% das gestações⁴. Estas crianças nascem habitualmente após gestações de termo, com normal antropometria, registando posteriormente má evolução estatoponderal devido às dificuldades alimentares por disfunção oromotora, fracos reflexos de sucção, refluxo gastro-esofágico e hipotonia. A hipotonia e letargia generalizadas mimetizam frequentemente a trissomia 21 e a Síndrome de Prader-Willi⁵.

As características clínicas, fenotípicas, neurocomportamentais, orgânicas e do desenvolvimento têm incidência variável consoante se trate de mutação ou deleção (Quadro). Os dimorfismos craniofaciais incluem hipertelorismo, fissuras palpebrais oblíquas para cima e para fora, epicanto, ponte nasal baixa e micrognatia na infância que evoluem com a idade para um prognatismo relativo⁶. As anomalias esqueléticas abrangem clinodactilia do 5º dedo, sindactilia dos 2º e 3º dedos dos pés, limitações do movimento dos antebraços e cotovelos, anomalias vertebrais, abaulamento das polpas digitais e polidactilia^{7,8}. As alterações dentárias consistem em agenesia dos dentes, principalmente dos pré-molares e taurodontismo⁹. A baixa estatura constitui 67% dos casos mas na idade adulta a maioria atinge o percentil (p) 10-25. A obesidade é um achado comum na adolescência e idade adulta¹⁰.

As perda de audição está intimamente associada a infeções recorrentes dos ouvidos, insuficiência velo-faríngea, nódulos e pólipos das cordas vocais⁸. As desordens oftalmológicas, presentes em mais de 60% dos casos, envolvem miopia, anomalias da íris (heterocromia, hamartomas), estrabismo, microcórnea e, mais raramente, descolamentos da retina (resultado de acções violentas)¹¹.

Recebido: 05.06.2012

Aceite: 06.06.2013

Correspondência:

Georgina Barros Monteiro
ginabmb@hotmail.com

Quadro. Características clínicas de Síndrome de Smith-Magenis (adaptado da ref. 3)

Características	Deleção 17p11.2 (%)	Mutação (%)
Cranio-faciais/esqueléticas		
Braquicefalia	>90	81,8
Hipoplasia medifacial	>90	72,7
Prognatismo (dependente da idade)	>50	88,8
Lábio superior evertido	70-90	91,6
Face larga e quadrangular	>80	90,9
Sinofre	30-65	33,3
Fenda lábio-alvéolo-palatina	0-10	0
Braquidactilia	>80	83,3
Baixa estatura	>70	9
Escoliose	40-70	36,3
Alterações otorrinolaringológicas		
Infeções crônicas do ouvido	80-90	54,5
Défice auditivo	60-70	10
Voz rouca e grave	>80	100
Neurológico e Comportamental		
Défice cognitivo variável	100	100
Atraso na fala	>90	70
Atraso motor	>90	70
Hipotonia	>90	61
Convulsões	11-30	16,6
Distúrbios do sono	>90	100
Auto-abraço e balanceio	50-80	100
Défice de atenção	80-100	100
Auto-agressão	70-90	100
Onicotilomania	25-85	100
Poliembolocoilomania	25-85	80
Abanar da cabeça/Auto bofetear	70	90
Bater nas mãos	80	60
Alterações oculares		
Miopia	50-60	60
Estrabismo	50-80	40
Outras característica		
Alterações cardiovasculares	30-40	0
Alterações renais/trato urinário	15-30	0
Obesidade	13	66,7
Alterações dentárias	>90	Não descritas

A maioria dos indivíduos apresenta défice cognitivo leve a moderado (mas o quociente de inteligência pode variar de 20 a 78)^{2,3}. As perturbações do comportamento são reconhecidas a partir dos 18 meses de idade. Compreendem distúrbios do sono, por inversão do ritmo circadiano da melatonina, estereotipias, comportamentos mal adaptativos, autoagressão, desatenção, hiperatividade, impulsividade e oposição / desafio².

Para além de diversas alterações orgânicas, cardíacas (comunicação interventricular e comunicação interauricular), renais e do sistema nervoso central (ventriculomegalia, alargamento da cisterna magna, agenesia parcial do vérmis do cerebelo)

podem ainda ocorrer epilepsia, hipotiroidismo, hipercolesterolemia e obstipação².

O diagnóstico assenta nos achados clínicos e na detecção da alteração patente no cromossoma 17p.11.2, por método de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) ou *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA). Constitui uma microdeleção em 90% dos casos e uma mutação nos restantes 10%. Ocorrendo de *novo* quase em 100% dos casos os rearranjos familiares complexos são raros, de tal forma que habitualmente não se coloca o problema da recorrência, em gestações futuras.

Relato de caso

Criança do sexo masculino, segundo filho de pais saudáveis, com antecedentes familiares irrelevantes, fruto de gravidez de termo, vigiada e sem intercorrências, nascida de parto eutócico com índice de Apgar 9/10/10 e 3600 gramas de peso (p75), 51 cm de comprimento (p50-75) e 35 cm de perímetro cefálico (p50-75).

Aos três anos e nove meses foi referenciado pelo pediatra assistente à Consulta de Desenvolvimento por perturbação global de desenvolvimento. Evidenciava dificuldades mais acentuadas ao nível da linguagem expressiva e da motricidade fina, verbalizando apenas quatro palavras (Figura 1). Já usufruía de terapia da fala. Destacavam-se vários dimorfismos: ponte nasal baixa e ampla, fronte proeminente, epicanto, pescoço curto, braquidactilia, clinodactilia dos 5º dedos e sindactilia dos 2º e 3º dedos de ambos pés. A baixa estatura (< p5) era evidente, com desaceleração a partir dos dois anos de idade e a evolução ponderal permanecia relativamente estável no p25. Tinha hipoacusia decorrente de otopatia seromucosa bilateral já previamente intervencionada (miringotomia e drenagem transtimpânica). Constatou-se défice da acuidade visual e foi orientado em consulta de Oftalmologia.

intervenção precoce com apoio pluridisciplinar: terapia da fala, terapia ocupacional, fisioterapia e hipoterapia.

Aos 4 anos, tornaram-se evidentes as birras, a auto-agressão e o sono irregular, melhorados após treino comportamental, higiene do sono e terapêutica com risperidona e melatonina. Aos cinco anos era já notória a evolução favorável: adquirira competências de quatro anos nas áreas da locomoção, manipulação, autonomia e cognição e de cinco anos relativamente à visão, audição e linguagem e interação social, embora com fala e linguagem ao nível de dois anos. Com a medicação, entretanto já suspensa, tornou-se calmo, reduziu comportamentos de auto-agressão e estereotípias e regularizou o ciclo de sono. Aos seis anos, a avaliação do desenvolvimento mental, pela escala de avaliação do desenvolvimento de Ruth Griffiths revelou um quociente geral de 75 com um perfil não muito heterogéneo (Figura 2).

Idade (meses)	Áreas									Idade (meses)	
	Postura Passiva	Postura Activa	Locomoção	Manipulação	Visão	Audição e Linguagem	Fala e Linguagem	Interação Social	Autonomia		Cognição
60 m	20	24	20	24	21	21	21	21	21	21	60 m
48 m	19	27	19	23	18	18	18	18	18	18	48 m
36 m	18	26	18	22	17	17	17	17	17	17	36 m
30 m	14	20	14	19	15	15	15	15	15	15	30 m
24 m	12	17	12	16	13	13	13	13	13	13	24 m
18 m	9	14	9	13	11	11	11	11	11	11	18 m
15 m	8	12	8	10	9	9	9	9	9	9	15 m
12 m	6	10	6	9	8	8	8	8	8	8	12 m
10 m	5	9	5	8	7	7	7	7	7	7	10 m
8 m	4	8	4	7	6	6	6	6	6	6	8 m
6 m	3	7	3	6	5	5	5	5	5	5	6 m
3 m	2	6	2	5	4	4	4	4	4	4	3 m
1 m	1	5	1	4	3	3	3	3	3	3	1 m
0 m	1	4	1	3	2	2	2	2	2	2	0 m

Figura 1. Avaliação do desenvolvimento mental, com a escala de Growing-Skills: tracejado vermelho aos 4 anos; traço verde contínuo aos 5 anos.

Perante o complexo quadro iniciou-se investigação nomeadamente de eventual doença genética ou metabólica. Os resultados do hemograma, lactato, piruvato, função tiroideia e cromatografia de aminoácidos e ácidos orgânicos séricos e urinários revelaram-se normais. O estudo genético para síndrome de Prader-Willi foi negativo. Porém, no cariótipo foi detectada deleção do braço curto do cromossoma 17 com ponto de quebra p11.2, confirmada por FISH. A respectiva pesquisa nos pais foi negativa.

Por défice da hormona de crescimento foi enviado à consulta de endocrinologia (sem terapêutica substitutiva). Iniciou

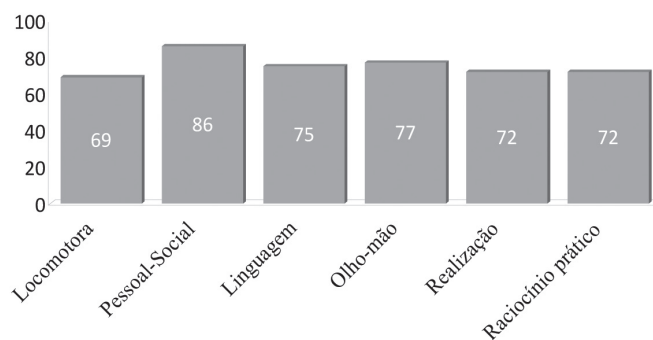


Figura 2. Escala de avaliação do desenvolvimento de Ruth Griffiths aos 6 anos: quociente geral de 75

Discussão

A complexidade da síndrome de Smith-Magenis exige um acompanhamento e intervenção rigorosos. As consultas de saúde infantil são a chave mestra da detecção de atrasos no desenvolvimento. No caso apresentado, à data da primeira consulta no pediatra, foram notados múltiplos défices e dimorfismos, ainda que não diagnósticos da patologia. Aliás, face à perturbação global do desenvolvimento psicomotor, dimorfismos e baixa estatura foi colocada a hipótese de Síndrome de Prader-Willi, excluída pelo estudo genético.

O défice de hormona de crescimento pode ser suprido com administração exógena, motivo pelo qual foi solicitada consulta de endocrinologia.

O seguimento por equipa multidisciplinar é fundamental face às múltiplas alterações morfofuncionais. A intervenção precoce potencia as competências destas crianças, mediante o estímulo multifacetado que propicia. Os distúrbios do comportamento e do sono podem ser geridos com psicofármacos, beta-bloqueadores (acebutolol) e/ou melatonina, como neste caso.

A avaliação do desenvolvimento psicomotor e o exame objetivo cuidadoso assumem importante destaque na triagem de situações passíveis de intervenção precoce.

Uma perturbação global do neurodesenvolvimento, traços dismórficos e características de uma desordem neurocomportamental, que inclui fenómenos de agressividade e perturbações do sono, evocam o diagnóstico de SSM, apesar desses dados clínicos se sobreporem a inúmeras outras síndromes.

O aprofundar da investigação laboratorial, após o cariótipo, com um método de pesquisa de microdeleções/duplicações em diversas regiões, como a FISH ou MLPA, possibilita o diagnóstico e otimiza os custos.

O diagnóstico de SSM permite antecipar todas as implicações da doença e adotar, o mais cedo possível, as devidas atitudes terapêuticas para minimizar as comorbilidades.

Agradecimentos

A toda a equipa do Centro de Desenvolvimento, nomeadamente professores e psicóloga pelo contributo nas avaliações psicopedagógicas seriadas, do doente acompanhado.

Referências

1. Bronberg DR, Ziembar M, Drut M, Goldschmidt E. Síndrome de Smith-Magenis: comunicación de un caso y revisión de la bibliografía *Arch Argent Pediatr* 2008; 106:143-6
2. Smith ACM, Boyd KE, Elsea SH, Finucane BM, Haas-Givler B, Gropman A, et al. Smith-Magenis Syndrome. 2001 Oct 22 [Updated 2012 Jun 28]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1310/>
3. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008; 16:412-21. doi:10.1038/sj.ejhg.5202009.
4. Gropman AL, Duncan WC, Smith AC: Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol* 2006; 34: 337-50.
5. Smith AC, Dykens E, Greenberg F: Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Am J Med Genet* 1998; 81: 179-85.
6. Allanson JE, Greenberg F, Smith AC: The face of Smith-Magenis syndrome: a subjective and objective study. *J Med Genet* 1999; 36: 394-7
7. Smith AC, McGavran L, Robinson J, Waldstein G, Macfarlane J, Zonona J, et al: Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Med Genet* 1986; 24: 393-414.
8. Greenberg F, Lewis RA, Potocki L, Glaze D, Parke J, Killian J, et al: Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet* 1996; 62: 247-254.
9. Tomona N, Smith AC, Guadagnini JP, Hart TC: Craniofacial and dental phenotype of Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2556-61.
10. Smith ACM, Leonard AK, Gropman A, Krasnewich D: *Growth assessment of Smith-Magenis syndrome*. In 54th Annual meeting of the American Society of Human Genetics, Toronto; 2004; 145.
11. Chen RM, Lupski JR, Greenberg F, Lewis RA: Ophthalmic manifestations of Smith-Magenis syndrome. *Ophthalmology* 1996; 103: 1084-91.