

## Enfermedades Raras:

# El Síndrome de Smith-Magenis

*Es una enfermedad genética poco frecuente que afecta a menos de 1:20.000 nacidos vivos y se debe a la falta de genes localizados en el cromosoma 17. El síndrome de Smith-Magenis (SSM), a veces catalogado dentro del espectro autista, supone un serio desafío para padres, cuidadores y maestros debido a las severas deficiencias de comportamiento que manifiestan.*

## Un fenotipo variable

Los individuos miembros de la especie humana poseemos rasgos característicos que nos asemejan, y que a su vez nos diferencian de otras especies. Tenemos un patrón de desarrollo, características metabólicas y físicas, comportamiento, y otras particularidades que son específicas de nuestra especie. Sin embargo, si bien somos lo suficientemente parecidos como para reconocernos como pertenecientes a la misma especie, somos también lo suficientemente diferentes como para reconocernos como individuos distintos. Podríamos decir que no existen dos individuos exactamente iguales (excepto los gemelos monocigóticos) sino que, dentro de los patrones generales del desarrollo de un ser humano, existe una gran variabilidad de características individuales. Ante esta diversidad de caracteres, algunos estarán en mejores condiciones que otros para enfrentar diferentes situaciones a lo largo de su vida; asimismo, algunos tendrán complicaciones en circunstancias que la mayoría resuelve con facilidad. Si nos miramos a nosotros mismos reconoceremos habilidades que son nuestro fuerte y otras que podríamos calificar de debilidades, muchas de ellas determinadas desde el nacimiento. A veces las debilidades son lo suficientemente intensas como para causar serias dificultades en nuestro accionar diario y aún como para amenazar nuestra supervivencia. Cuando un conjunto de síntomas o características físicas, metabólicas o del comportamiento se aparecen asociadas, es decir que se presentan todas a la vez, con una frecuencia mayor que la esperada, se dice que en conjunto constituyen un **síndrome**. Algunas particularidades, como por ejemplo, trastornos del sueño, berrinches frecuentes, comportamiento autoagresivo, labio superior levantado en forma de V invertida, hipoacusia y retardo mental se presentan con alguna frecuencia en la población general de forma aislada, pero cuando aparecen asociadas en un mismo individuo, y sumadas a varios rasgos más, constituyen una entidad clínica única denominada “síndrome de Smith-Magenis”. Algunos síndromes son fácilmente reconocidos por el pediatra, debido a su alta frecuencia, y sus características muy llamativas. Se suele decir que un niño con síndrome de Down, por ejemplo, se parece más a otros niños con su mismo síndrome que a sus propios familiares.

La causa para que el síndrome de Smith-Magenis se manifieste se encuentra escrita en el ADN que es quien gobierna las pautas del desarrollo condicionado por el medio ambiente. El síndrome de Down fue reconocido en 1866, sin embargo, el descubrimiento de su causa debió esperar hasta 1958, cuando la tecnología alcanzó un nivel de desarrollo suficiente para poder observar al microscopio y reconocer

**cromosomas** humanos. Asimismo, otro síndrome genético como el de Williams-Beuren fue descrito en 1961 y su causa fue reconocida en 1993, luego de desarrollarse las tecnologías de hibridación *in situ* fluorescente (*fluorecence in situ hybridization*, FISH).

El descubrimiento de la causa primordial que origina un síndrome depende generalmente de la accesibilidad a la tecnología necesaria para descubrirla. Lo más frecuente es que se describan las características clínicas de un síndrome mucho antes de saberse su causa. Sin embargo, el síndrome de Smith-Magenis, fue descrito recién después de haberse reconocido su causa. En 1984 Ann C. M. Smith y col. observaron similitud en ciertas características físicas que presentaban dos niños que, debido a su retardo mental y rasgos faciales poco comunes fueron derivados a un análisis de sus cromosomas en el que se les encontró una pequeña delección (la falta de un fragmento de ADN) en un cromosoma 17. Sin embargo, recién en 1986, cuando se había reunido información sobre más de diez pacientes con el mismo defecto cromosómico, el grupo de trabajo de Ann Smith y el de Ellen Magenis en conjunto describieron con más detalles las características comunes de pacientes con delección 17q11.2, tal como se denomina la pequeña región cromosómica faltante. De esta manera quedaron delineadas las particularidades clínicas de un nuevo síndrome de microdelección que desde entonces se conoce como el **síndrome de Smith-Magenis (SSM)**.

La circunstancia de que el SSM no haya sido reconocido sino hasta después de detectarse la anomalía cromosómica subyacente, testimonia las dificultades que se les presentan al pediatra, al psicólogo, al psiquiatra y aún al genetista para reconocer las particularidades de esta patología. Por un lado, es tan poco frecuente que es difícil que un mismo médico haya visto en su vida más de dos niños con rasgos típicos del SSM como para reconocerlos en base a su experiencia, a menos que se trate de un centro especializado en genética, o en enfermedades raras o que enfoque su atención específicamente en el síndrome de Smith-Magenis. Por otra parte, la experiencia recogida de la literatura choca contra la amplia variabilidad de expresión clínica ya que en general los individuos afectados por el SSM no tienen todas las características que definen a la patología, los rasgos faciales no siempre son evidentes y las pautas comportamentales se manifiestan a medias y algunas solamente en determinadas etapas de la vida. Por lo tanto, el SSM resulta difícil de diagnosticar, sobre todo en niños menores de 4 años, en quienes las características clínicas son poco específicas.

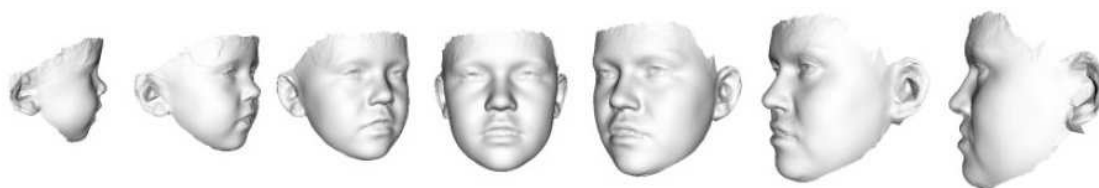
En consecuencia el conocimiento de esta patología en la población general, y aún en la comunidad médica, es generalmente escasa. Debido a estas dificultades, comunes a la mayoría de las enfermedades raras de origen genético, los padres de un niño con SSM tienen que deambular de médico en médico durante años hasta lograr obtener el diagnóstico correcto y definitivo. Un estudio cromosómico clásico en sangre periférica puede ser suficiente para detectar el defecto genético subyacente, pero no siempre es posible detectarlo con esta metodología y a veces es necesario recurrir a otros métodos más costosos como el FISH o un estudio de mutaciones.

Los niños con SSM tienen una fisonomía característica, pero no demasiado evidente, que se acentúa con la edad. Algunos signos típicos reconocibles en el bebé son flaccidez muscular (hipotonía), la región posterior de la cabeza achatada (braquicefalia), labio superior levantado y en forma de “arco de cupido”. Estas características tempranas son comunes a otras patologías con las que se pueden confundir, tales como el síndrome de Down, el síndrome de Prader-Willi o el síndrome de delección 9q34 entre otros. Con el tiempo se acentúan su retardo en el cumplimiento de las pautas del desarrollo motor y del lenguaje, sus trastornos del sueño y sus problemas de comportamiento. Sin embargo,

al principio estos rasgos del comportamiento pueden asociarse con otras patologías que comparten manifestaciones clínicas como trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos del espectro autista y epilepsia. Para cuando las características del comportamiento típicas del SSM se manifiestan en plenitud, existe ya una historia de años de consultas médicas sin un diagnóstico preciso.

### **Características del síndrome de Smith-Magenis**

Los individuos con síndrome de Smith-Magenis tienen ciertos rasgos craneofaciales que los distinguen. Se han desarrollado programas informáticos que intentan diagnosticar el SSM por medio del procesamiento computarizado de la imagen tridimensional de la cara.



Entre los rasgos craneofaciales característicos se destacan la braquicefalia y la cara achatada, que con el tiempo se desarrolla más hacia lo ancho que en altura y profundidad, dándole un aspecto cuadrangular. También tienen nariz ancha, labio superior levantado en forma de V invertida, frente saliente, y cejas anchas y a veces unidas en el medio. Durante la infancia tienen mentón pequeño que con la edad se va desarrollando hacia adelante haciéndose más prominente. A veces los párpados tienen una oblicuidad hacia arriba semejante a los niños con síndrome de Down.

Los niños con SSM generalmente nacen a término, con peso y talla normales, y sin los signos físicos típicos del síndrome. A los pocos meses se evidencian hipotonía muscular, dificultades para alimentarse y un marcado retraso en el crecimiento y en el desarrollo psicomotor. Los niños pequeños se caracterizan por su carita de "querubín", con mejillas regordetas; también es notoria la presencia de pliegues rollizos, especialmente en brazos y piernas, semejante a un muñeco "Michelin". Las pautas de desarrollo se cumplen con mucha lentitud. Por lo general los niños no empiezan a caminar hasta pasados los 2 años de vida y muchos de ellos dicen sus primeras palabras entre los 3 y los 5 años de edad.

Las manos y los pies tienden a ser anchos, con dedos cortos, y a veces tienen pie plano o cavo. A menudo se observa desviación de la columna vertebral. Son frecuentes las anomalías oculares como pequeñez de la córnea, desprendimiento de retina, miopía, ojos bizcos y manchas en el iris denominadas manchas de Wolfflin-Kruckmann.

En estos niños se observa con frecuencia pérdida progresiva de audición (hipoacusia). Son muy propensos a sufrir infecciones tanto bacterianas como virales, y la otitis media recurrente puede ser causante de hipoacusia conductiva aunque también se han registrado casos de hipoacusia neurosensorial. Muchos niños SSM tienen voz ronca. Se han observado anomalías laríngeas, como por ejemplo pólipos, nódulos, edemas y parálisis de cuerdas vocales, que podrían contribuir a su típica ronquera.

Estudios de neuroimagen revelan anomalías del sistema nervioso central. También presentan señales de neuropatía periférica: tienen disminuida la sensibilidad al dolor y la temperatura, y menor reflejo tendinoso. El cociente intelectual varía entre moderado y severo, y algunos niños pueden presentar convulsiones y epilepsia.

Casi un 90% de los afectados tienen una delección de un fragmento de ADN de un cromosoma 17. Este fragmento faltante contiene al gen RAI1 (gen inducido por ácido retinoico). El 10% restante es portador de una mutación del gen RAI1.

En la región cromosómica de delección se han detectado otros 13 genes pero la mayor parte de las características del SSM se deben a la delección o mutación del gen RAI1.

Entre las delecciones observadas en SSM un 70% son de tamaño lo suficientemente grande como para poder ser detectadas al microscopio en un estudio cromosómico clásico con alta resolución, mientras que la detección del 30% restante requiere una técnica más sofisticada denominada FISH.

Las características de las personas con SSM portadoras de pequeñas delecciones y de las que tienen mutaciones del gen RAI1 son similares. Pero los pacientes con delecciones más grandes tienen rasgos más severos: el retardo mental y retardo psicomotor son más pronunciados y pueden tener labio leporino y malformaciones cardíacas o renales asociadas.

### **El pequeño noctámbulo**

Los niños con SSM tienen serios problemas de comportamiento. Son impulsivos, buscan llamar la atención de sus mayores (especialmente de sus madres) y se enojan mucho si uno no hace lo que ellos quieren. Muchos de ellos tienen déficit de atención con o sin hiperactividad.

A veces caen en berrinches explosivos difíciles de calmar y prolongados en el tiempo, y que pueden desatarse en cualquier momento. Esta tendencia a la “explosión” temperamental provoca también conductas de autoagresión. En medio de un berrinche explosivo se desencadena una tendencia a golpear, derribar y destruir lo que tienen a mano; y, sobre todo, a provocarse lesiones ellos mismos golpeándose la cabeza contra la pared o el piso, pellizcándose o mordiéndose hasta lastimarse. Sin embargo, fuera de sus arranques de ira, se los describe como sumamente cariñosos, alegres y agradables.

Muchos muestran conductas estereotipadas que son típicas de esta patología. Por ejemplo, ante situaciones que les provocan emoción es característico que crucen los brazos sobre el pecho como si se abrazaran a sí mismos; también es frecuente verlos mover las manos como aplaudiendo o como si estuvieran pasando hojas de un libro. Pueden tener la tendencia obsesiva de comerse las uñas o arrancárselas (onicotilomanía) hasta hacerse sangrar, y de introducirse diversos objetos en los orificios del cuerpo (poliembolocoilomanía). Estas dos características del comportamiento son muy representativas del SSM.

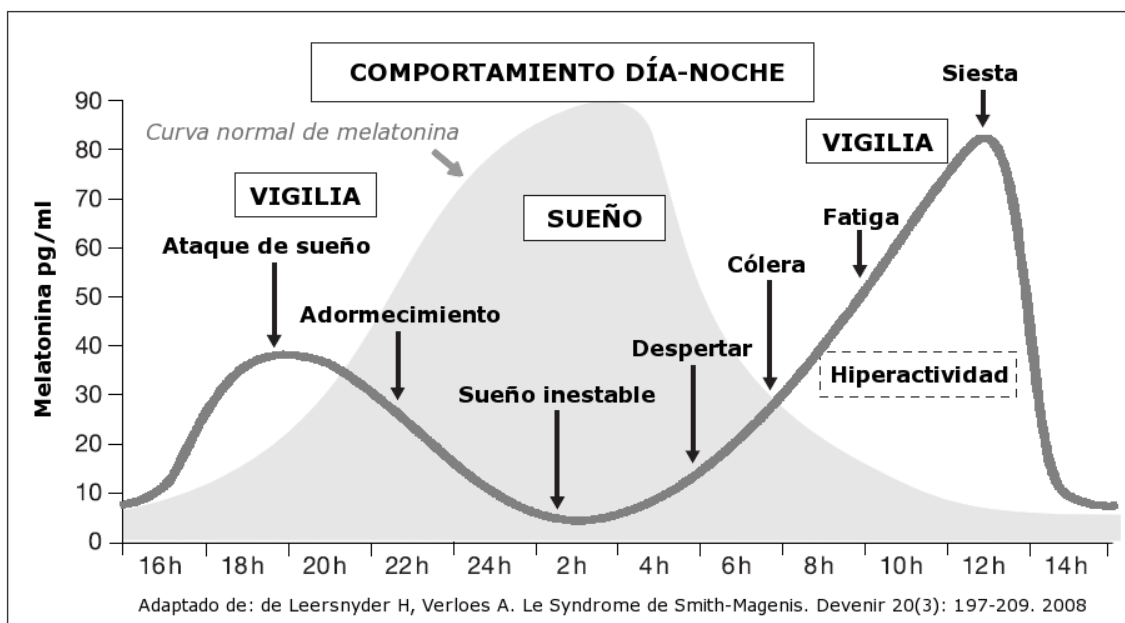
Un niño SSM pareciera no tener límites, no saber cuando es suficiente. Sacar su ropa implica que no se detienen hasta haber vaciado el placard; aprietan el pomo de la pasta de dientes hasta embadurnar todo; aprietan fuerte al abrazar a una persona; comen más de lo necesario y si acceden a la heladera pueden desparramarlo todo. Les encanta gritar y hacer mucho ruido, lo cual puede resultar muy molesto, especialmente si lo hacen a las 4 de la madrugada.

Es normal que un niño pequeño no duerma toda la noche y duerma bastante de día durante los primeros meses de vida. Esto ocurre con niños que no tienen ninguna patología debido a que al principio no reconocen el día y la noche y se despiertan varias veces a la madrugada siguiendo un ritmo de sueño-vigilia ultradiano, es decir que se repite cada menos de 20 hs, y generalmente de manera irregular. Durante los primeros meses el bebé normal va adecuándose paulatinamente a los ritmos circadianos (que se repiten cada aproximadamente 24 hs) de sueño-vigilia hasta que alrededor del año duermen regularmente entre 8 y 10 hs cada 24 hs durante la noche. En cambio los niños con SSM continúan despertándose varias veces a la madrugada bastante más allá de los

primeros años de vida. En lugar de adecuarse a la transición día-noche, sufren una inversión del ritmo circadiano sueño-vigilia y se muestran somnolientos durante el día e insomnes durante la noche. Generalmente duermen la siesta, se duermen tarde a la noche, mantienen cortos períodos de sueño y se despiertan varias veces a la madrugada, hasta que entre las 4 y las 5 hs a.m. ya están completamente despabilados. Este ritmo de sueño se mantiene durante años y significa un serio trastorno en el quehacer diario de la familia. Los niños SSM demandan mucha atención de parte de los mayores y especialmente de sus padres, quienes, a su vez, ven alterados sus propios ritmos de sueño-vigilia.

Tener invertido el ritmo circadiano del sueño les provoca serias dificultades. No pueden dormir bien cuando tienen sueño porque esto ocurre en momentos de plena actividad del resto de la familia; y, por otra parte, demandan atención durante las horas de sueño de los demás. En consecuencia, el ritmo de sueño-vigilia de toda la familia se altera. Los niños duermen poco y mal, sumando a los efectos propios del SSM sobre el comportamiento, aquellos derivados de la privación del sueño.

Algunos estudios sugieren que esta inversión del ciclo sueño-vigilia se debe a una anomalía en el ciclo de segregación de melatonina. Las personas con SSM tienen un ritmo invertido de segregación de melatonina, una hormona secretada por la glándula pineal que participa de la regulación circadiana del ritmo sueño-vigilia. Lo normal es que la producción de melatonina sea estimulada por la oscuridad e inhibida por la luz, de tal manera que durante la noche las concentraciones sanguíneas de melatonina sean mayores que durante el día. Las concentraciones normales de melatonina en sangre alcanzan su máximo entre las 2:00 y las 4:00 a.m. y su ritmo de secreción varía con la edad. En los individuos SSM, en cambio, la secreción de melatonina se inicia aproximadamente a las 6:00 a.m., con un pico máximo a alrededor de las 12:00 del mediodía.



Los problemas del comportamiento parecen correlacionarse con el ritmo invertido de secreción de melatonina, tal como se observa en la figura.

## **¿Cómo manejarse con un niño con SSM?**

Tratar con un niño con SSM puede ser una tarea agotadora. Sus problemas de conducta y sus trastornos del sueño son muy difíciles de manejar. Sobre todo se necesita mucha paciencia, y tener en cuenta que sus comportamientos problemáticos son una característica del síndrome. Es decir, ellos no han elegido portarse mal; su comportamiento no es el resultado de una mala educación sino que es causado por una falla genética. Cuando pierden el control no lo hacen porque quieren. Se puede decir que tienen una discapacidad en el “control de su comportamiento”.

Las explosiones de furia pueden ocurrir en los momentos menos esperados, aunque con el tiempo los padres aprenden a prevenir sus ataques antes de que comiencen. Contradecirlos o intentar combatir sus explosiones con retos, gritos o actitudes fuertes, la mayoría de las veces solo sirve para potenciar su estado, es decir, el efecto contrario al que se quiere lograr. Siempre será preferible buscar la manera de desviar su atención del objeto o la causa que provocó su ataque de cólera y evitar toda actitud que los irrite más. Sin embargo no siempre esto es posible y a veces lo único que queda por hacer es esperar a que se le pase, cuidando que provoque la menor cantidad de destrozos posible y, sobre todo que no se lastime a sí mismo.

Los niños con SSM son generalmente muy rutinarios. Si tienen instrucciones precisas acerca de qué hacer en cada momento del día, responden mucho mejor que cuando se los aleja de la rutina. Cambiarles las rutinas sin previo aviso puede ser una causa desencadenante de una explosión de ira.

No hay cura para el síndrome de Smith-Magenis, pero se han aplicado terapias sintomáticas con relativo suceso. Las disfunciones de su comportamiento y los problemas del sueño son los principales síntomas a abordar.

Es muy importante tratar de resolver el problema del sueño ya que supone una dificultad para los niños con SSM que potencia los desajustes de su comportamiento, y además una complicación para los padres que necesitan estar alerta para resolver los problemas que les presenta el niño y que por lo tanto necesitan descansar bien.

El tratamiento psicofarmacológico del manejo conductual se ha abordado con relativo éxito. Los niños tienen diferentes grados de control de su conducta y es importante conocer esto para inhibir la conducta negativa que origina sus impulsos. Algunos psicofármacos estimulantes, tales como el metilfenidato, antidepresivos (IRSS: inhibidores selectivos de recaptación de serotonina), estabilizadores del humor y neurolépticos han demostrado buen resultado en el control de sus impulsos. El tratamiento de los problemas del sueño con la incorporación de melatonina exógena parece ser ineficaz debido a que los receptores de melatonina ya se encuentran saturados por la hormona secretada durante el día. Sin embargo, se han informado mejores resultados con la combinación de inhibición de la secreción diurna de melatonina por medio de antagonistas  $\beta$ 1-adrenérgicos y administración nocturna de melatonina.

## **Compartiendo experiencias**

Las estadísticas indican que el síndrome de Smith-Magenis afecta a alrededor de 1 cada 25.000 recién nacidos. Por lo tanto, y en base a este dato, en Argentina habría cerca de 1.600 individuos que lo padecen, y en toda Latinoamérica más de 20.000. Sin embargo, es probable que su frecuencia sea mucho mayor, debido a que la mayoría de los afectados permanecen sin diagnóstico a causa de la falta de experiencia sobre de esta patología en la comunidad médica y a la variabilidad clínica que dificulta el diagnóstico. El poco conocimiento acerca de las características clínicas del SSM trae aparejadas dos contingencias importantes: por un lado, los individuos afectados reciben su diagnóstico

tardíamente luego de haber recurrido durante varios años a distintos médicos especialistas; y por otro lado, los padres y madres de los pacientes reciben información más útil del quehacer cotidiano compartiendo experiencias con otras familias que tienen algún miembro con el SSM. Al igual que para la mayoría de las enfermedades raras, las asociaciones de padres cumplen un papel fundamental en la orientación de las nuevas familias que reciben a un miembro afectado. Los padres con más experiencia tienen a mano una amplia variedad de recursos para sobrellevar los trances más difíciles del comportamiento, unos más originales que otros, que pueden ser de mucha utilidad a aquellos padres más recientes. Asimismo, estas asociaciones promueven la obtención de recursos para la investigación de la patología y funcionan como consultoras para encontrar los recursos médicos, terapéuticos y pedagógicos más adecuados para promover el máximo nivel de desarrollo de las potencialidades de sus hijos.

Existen diversas organizaciones y asociaciones de padres de pacientes con el SSM en el mundo siendo pionera en este aspecto la organización PRISMS (*Parents and Researchers Interested on Smith-Magenis Syndrome*) quienes ofrecen variada información para padres y profesionales a través de la Web. Sin embargo, solamente una asociación de este tipo de habla hispana tiene presencia en internet, y se trata de la Asociación Smith-Magenis de España. No existe en Latinoamérica ninguna entidad de este tipo, aunque sí existe mucho interés y necesidad, por parte de las familias afectadas, de crear una organización que los reúna y al mismo tiempo les brinde el espacio necesario para intercambiar información con otros padres y profesionales de la salud y la educación.

Dr. Eduardo A. Pastene  
Centro Nacional de Genética Médica  
A.N.L.I.S. “Dr. Carlos G. Malbrán”  
Buenos Aires, Argentina  
email: [epastene@gmail.com](mailto:epastene@gmail.com)

**Enlaces:**

- PRISMS: *Parents and Researchers Interested on Smith-Magenis Syndrome*  
<http://www.prisms.org> en inglés
- ASM17 France: *Association du Syndrome de Smith Magenis, France*  
<http://www.smithmagenis.com> en francés
- Sirius: *Smith-Magenis Syndrom Deutschland*  
<http://www.smith-magenis.de> en alemán
- SmithMagenis.net: *Punto de encuentro para afectados y especialistas*  
<http://www.smithmagenis.net> en español
- Síndrome de Smith Magenis: *Un hijo especial, una experiencia compartida*  
<http://www.sms.org.mx> en español
- Síndrome de Smith-Magenis: *Grupo Facebook*  
[www.facebook.com/group.php?gid=113458595333915](http://www.facebook.com/group.php?gid=113458595333915) en español

**Información online en inglés:**

- OMIM #182290 (*Online Mendelian Inheritance of Man*):  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/182290>
- Orphanet:  
<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-SMS.pdf>
- Gene Reviews:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=sms>