



## Zespół Smith-Magenisa – zaburzenia psychoneurologiczne\*

*The Smith-Magenis syndrome – neurological and neuropsychiatric abnormalities*

JOLANTA B. ZAWILSKA

Z Zakładu Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i Centrum Biologii Medycznej  
Polskiej Akademii Nauk w Łodzi

### STRESZCZENIE

**Cel.** Przedstawiono najważniejsze dane na temat fenotypu i objawów psychoneurologicznych zespołu Smith-Magenisa.

**Poglądy.** Zespół Smith-Magenisa (SMS) jest to złożona jednostka chorobowa o podłożu genetycznym. Najczęściej jest on spowodowany delecją fragmentu chromosomu 17 (p11.2), rzadziej mutacjami genu *RAI1* zlokalizowanego w tym fragmencie. Częstość występowania zespołu wynosi co najmniej 1:25 000 urodzeń. Osoby z SMS wyróżniają się charakterystycznymi cechami dysmorfii twarzy, zniekształceniami dłoni i stóp, niskim i chrapliwym głosem, upośledzeniem umysłowym oraz zaburzeniami psychoneurologicznymi. W zespole tym często występują schorzenia okulistyczne, laryngologiczne, wrodzone wady serca i układu moczowego. W obrazie klinicznym zespołu Smith-Magenisa najbardziej charakterystyczne są samookaleczenia (w tym głównie zrywanie paznokci palców dłoni i stóp, oraz wkładanie ciał obcych do jam ciała) i dwa zachowania stereotypowe: samoprzytulanie i tzw. zachowanie lick and flip (szybkie przerzucanie stron książki lub czasopisma, bez zainteresowania treścią, połączone ze ślinieniem palca). Ponadto, pacjenci z SMS cierpią na długotrwałe zaburzenia snu, u podłoża których częściowo leży nieprawidłowy okołodobowy rytm melatoniny z wysokimi poziomami hormonu w dzień, a niskimi w nocy. Diagnoza SMS jest trudna i najczęściej stawiana późno, kiedy pojawiają się charakterystyczne dla zespołu zmiany w wyglądzie zewnętrznym oraz zmiany zachowania. Zespół Smith-Magenisa może być mylony z zespołami o podłożu genetycznym (Downa, DiGeorga, Prader-Willi'ego, Williama, kruchego chromosomu X), autyzmem lub zespołem deficytu uwagi z nadmierną aktywnością ruchową (ADHD).

### SUMMARY

**Objective.** Major findings concerning the phenotype and psychoneurological symptoms of the Smith-Magenis syndrome (SMS) are presented.

**Review.** The Smith-Magenis syndrome (SMS) is a complex neurobehavioral, contiguous gene syndrome ascribed to interstitial microdeletion of chromosome 17, band p11.2, or – rarely – to mutations of *RAI1* gene located in this region. The estimated frequency of SMS is 1 in 25000, but this may be an underestimate. The syndrome is characterized by distinctive facial features, hoarse, nasal voice, short hands and feet with brachydactyly, developmental retardation, cognitive impairment, behavioural and neurological abnormalities (including, among others, inattention, hyperactivity, impulsivity, aggression). Hearing loss, ocular problems, congenital heart and urinary tract defects are also reported. Self-injurious behaviours, including inserting foreign objects into body orifices (polyemolokomania) and yanking finger nails and/or toenails (onchyotillomania), as well as two stereotypic behaviours, self-hugging and the so-called „lick and flip” behaviour, (i.e. hand licking and page flipping with no attention to the text) are thought to be specific to SMS. Patients with SMS also suffer from long-term sleep disturbances associated with inverted circadian melatonin rhythm (with high hormone levels during the day and low at night). Diagnosis of SMS is difficult and often delayed until the characteristic physical and behavioural phenotypes become evident. The Smith-Magenis syndrome may be misdiagnosed with other contiguous gene syndromes (Down's syndrome, DiGeorge syndrome, Williams syndrome, Prader-Willi syndrome, fragile X chromosome syndrome), autism, or attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

**Słowa kluczowe:** zespół Smith-Magenisa / upośledzenie umysłowe / zaburzenia psychoneurologiczne / sen / melatonina

**Key words:** Smith-Magenis syndrome / mental retardation / neurological and neuropsychiatric abnormalities / sleep / melatonin

Zespół Smith-Magenisa (*Smith-Magenis syndrome*; SMS) to opisana po raz pierwszy w 1982 r. [1] złożona jednostka chorobowa o podłożu genetycznym. SMS charakteryzuje się dysmorfia twarzy, zaburzeniami zachowania, opóźnieniem rozwoju fizycznego oraz upośledzeniem umysłowym o zróżnicowanym stopniu nasilenia [2, 3, 4, 5, 6]. Częstość występowania SMS pierwotnie oszacowano na 1:25000 urodzeń, ale obecnie uważa się, że jest to wartość zaniżona i częstość ta może wynosić nawet 1:15000 [5, 6, 7]. Większość przypadków SMS zdiagnozowano w okresie ostatnich dziesięciu lat dzięki udoskonaleniu technik cytogenetycznych. Zespół Smith-Magenisa stwierdzono u przedstawicieli

wszystkich ras, w równym stopniu występuje on u obu płci. Większość opisanych dotychczas przypadków SMS dotyczy nowych zaburzeń genetycznych, nieodziedziczonych po rodzicach [5, 6, 8].

### PODŁOŻE GENETYCZNE ZESPOŁU SMITH-MAGENISA

SMS należy do tzw. zespołów przyległego genu (*contiguous gene syndrome*; CGS) – grupy chorób związanych z aberracjami chromosomalnymi. Każdy z opisanych do tej

\* Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (grant 502-13-409).

pory CGS charakteryzuje się złożonym, specyficznym fenotypem, w którym niejednokrotnie istotną część stanowią zaburzenia zachowania [9]. U podłoża zespołu Smith-Magenisa najczęściej leży mikrodelecja fragmentu chromosomu 17 w obrębie prążka p11.2 [7, 8, 10, 11]; u nielicznych pacjentów wykryto duplikację fragmentu genu 17 [dupl (1)(p11.2p11.2)] [12]. Region 17p11.2 jest zaliczany do tych obszarów ludzkiego genomu, w których występują miejsca niestabilne uczestniczące w procesie *crossing-over* i rekombinacji chromatyd w trakcie mejozy; miejsca te są szczególnie podatne na delecje fragmentu chromosomu [11, 13]. U większości pacjentów z zespołem Smith-Magenisa stwierdzono delecję fragmentu położonego pomiędzy markerami mikrosatelitarnymi D17S959 i D17S1857 o wielkości ok. 4–5 Mb (10% chromosomu 17), co może odpowiadać liczbie ok. 80–100 genów [3, 7, 8, 10, 11]. Wewnątrz tego regionu delecyjnego stwierdzono obecność trzech kopii niskorepetytywnej sekwencji SMS-REP (SMS-REPP, SMS-REPM i SMS-REPD), o rozmiarach 176–256 kb. Przypuszcza się, że za mechanizm genomowy delecji odpowiada homologiczna rekombinacja oraz nierównoważny *crossing-over* pomiędzy flankującymi SEM-REP [11, 14]. Najmniejsza delecja dająca pełnoobjawowy SMS – to przypuszczalnie fragment 1,5–2 Mb [11, 15]. Sądzi się, że duże zróżnicowanie w obrazie klinicznym SMS wiąże się z wielkością utraconego fragmentu DNA [16]. Ponieważ delecja fragmentu chromosomu mniejszego niż 2 Mb może nie zostać wykryta w rutynowym badaniu cytogenetycznym, zaleca się stosowanie w diagnostyce bardziej czułych metod analitycznych, głównie fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) [5, 6, 17, 18, 19]. Większość genów występujących w prążku 17p.11.2. pozostaje dotychczas niezidentyfikowana [11, 14]. Nie wiemy zatem jakie geny są odpo-

wiedzialne za objawy zespołu Smith-Magenisa. W oparciu o wyniki dotychczasowych badań przypuszcza się, że za część objawów zespołu SMS odpowiada gen *RAI1* (*Retinoic Acid Induced 1*), którego ekspresja w mózgu jest ograniczona do neuronów i znajduje się pod kontrolą kwasu retinowego [17, 18, 20, 21, 22, 23]. U osób z SMS, u których nie stwierdzono delecji 17p11.2, wykryto mutacje genu *RAI1*, głównie w obrębie eksonu 3 [21, 22]. Sugeruje się ponadto udział w patogenezie SMS delecji genów *FLII*, *LLGL1*, *DRG2*, *RASD1* i *NT5M* (tabl. 1) [5, 11].

Z uwagi na to, że region 32–34 cM chromosomu 11 myszy posiada wiele homologii z regionem p11.2 chromosomu 17 człowieka [11], w badaniach nad molekularnymi podstawami zespołu SMS wykorzystuje się zmodyfikowane genetycznie myszy: z delecją całego fragmentu 32–34 cM o wielkości ok. 2 Mb (myszy *Df(11)17/+*), z delecją mniejszych (590–595 kb) fragmentów regionu 32–34 cM (myszy *Df(11)17-1*, *Df(11)17-2*, *Df(11)17-3*) oraz z duplikacją fragmentu 32–34 cM (myszy *Dp(11)17*) [24, 25, 26]. Myszy z delecjami wyróżniały się otyłością oraz charakterystycznymi deformacjami w budowie głowy. W porównaniu z myszami nie zmutowanymi miały znacznie krótsze i zaokrąglone pyszczki oraz mniejszy odstęp między oczami [24, 26]. U myszy *Df(11)17/+* występowały drgawki, wykazywały one zmniejszoną aktywność poznawczą i ruchową oraz zaburzenia okołodobowego rytmu aktywności lokomotorycznej. Z kolei myszy *Dp(11)17* cechowała nadmierna aktywność ruchowa [25]. Także myszy heterozygotyczne z nieaktywnym genem *RAI1* miały deformacje czaszki i kręgosłupa, oraz były mniejsze i otyłe w porównaniu z myszami dzikimi. Homozygoty *RAI1(-/-)* w większości ginęły we wczesnym etapie rozwoju embrionalnego [27].

Tablica 1. Geny, których mikrodelecja może leżeć u podstaw objawów zespołu Smith-Magenisa [wg 5, 11]

Gen	Ekspresja tkankowa	Funkcja białka
FLI1 (ang. <i>Flightless 1</i> )	Głównie mięśnie szkieletowe	Białko wiążące się do filamentów aktyny. Regulacja wczesnego rozwoju embrionalnego, regulacja organizacji i funkcji cytoszkieletu komórkowego, koaktywator receptorów jądrowych
LLGL1 – ludzki homolog Lgl (ang. <i>Lethal giant larvae</i> ) – genu muszki owocowej, który hamuje proces proliferacji	Wielotkankowa. Wysoki stopień ekspresji w mózgu i jądrach	Białko cytoszkieletu komórkowego. Kontrola proliferacji, kontrola (supresja) procesów nowotworzenia
DRG2 (ang. <i>developmentally regulated GTP – binding protein</i> )	Wielotkankowa. Wysoki stopień ekspresji w mięśniach szkieletowych, sercu i nerkach	Zależne od rozwoju białko wiążące GTP. Regulacja wzrostu komórki, prawdopodobnie kontrola ekspresji genów, które działają przeciwapoptotycznie; transdukcja sygnału komórkowego
RAI1 (ang. <i>Retinoic Acid Induced 1</i> )	Wysoki stopień ekspresji w mózgu	Białko, którego ekspresja jest indukowana przez kwas retinowy. Różnicowanie neuronalne
RASD1	Wielotkankowa. Głównie serce, ponadto wysoki stopień w płucach, wątrobie, trzustce, nerkach i mózgu	Małocząsteczkowe białko wiążące GTP o wysokim stopniu homologii z Ras, którego ekspresja jest stymulowana przez glikokortykosteroidy, tzw. białko DexRas1. Uczestniczy w zmianach morfologicznych komórki, procesach proliferacji i różnicowania, transdukcji sygnału komórkowego, interakcjach komórka-macierz pozakomórkowa
NT5M	Głównie mózg, serce, mięśnie	Mitochondrialna 5'-nukleotydaza. Katalizuje usunięcie grup 5'- oraz 2'(3')-fosforanowych z deoksyrybonukleotydów – tymidylowego i deoksyuracylowego. Replikacja mitochondrialnego DNA

## OBJAWY ZESPOŁU SMITH-MAGENISA

### Dysmorfia twarzy i wady rozwojowe

Dzieci, u których później rozpoznano SMS, w okresie życia prenatalnego wykazywały zmniejszoną ruchliwość, urodziły się w większości o czasie, a ich waga porodowa, długość ciała i obwód głowy zasadniczo nie odbiegały od normy [5, 6]. Dysmorfia twarzy jest jedną z bardzo charakterystycznych cech zespołu Smith-Magenisa. U chorych w okresie niemowlęcym pojawiają się delikatne zmiany w budowie twarzoczaszki – niedorozwój środkowej części twarzy, krótki i zadarty do góry nos, mała żuchwa. Ze względu na szeroką twarz i wystające zaczerwienione policzki niejednokrotnie mówi się o tych dzieciach, że mają twarz Cherubina. Wraz z wiekiem zmiany w obrębie twarzoczaszki rozwijają się i pogłębiają. Pojawia się krótkogłowie, twarz staje się szeroka i kwadratowa, niedorozwój żuchwy przeradza się w jej rozrost, który przy normalnym rozwoju szczęki górnej prowadzi do wysunięcia żuchwy do przodu; dochodzi do spłaszczenia środkowej części twarzy. Szerokie usta z opuszczonymi do dołu kącikami są często otwarte, z wysuniętym językiem. Kształt wargi górnej opisuje się mianem „łuku Kupidyna”, jej środkowa część z wiekiem ulega znacznemu pogrubieniu i uwypukleniu, a rynienka wargowa zostaje uniesiona do góry. Głęboko osadzone oczy ze zmarszczkami nakątnymi są położone blisko siebie, a gęste brwi często zróżnione. Czoło wysokie, nos krótki z szerokim grzbietem i końcem. Kształt nosa osób dorosłych niejednokrotnie jest opisywany jako „przypominający skocznię narciarską” [2, 3, 5, 6, 28].

Dziecko z SMS ma kłopoty ze ssaniem i połykaniem, z trudem przestawia się z pokarmu płynnego na stały, co prowadzi do mniejszego niż u rówieśników przybierania na wadze oraz opóźnionego wzrostu. Charakterystyczne jest też zmniejszenie napięcia mięśni języka i jego mała ruchliwość, zarzucanie żołądkowo-przełykowe oraz niewykształcenie się zębów przedtrzonowych [2, 3, 5, 6]. W okresie niemowlęcym u większości dzieci stwierdza się zmniejszone napięcie mięśniowe (hipotonię), któremu towarzyszy osłabienie odruchów (hiporefleksja), oraz zmniejszoną żywotność [5, 6, 28]. Objawy te są zbliżone do objawów występujących u niemowląt z zespołem Downa. Osoby z SMS są niższe od rówieśników, przy czym różnice we wzroście są szczególnie duże w okresie wczesnego dzieciństwa [2, 3, 6]. Podejrzenia, że niski wzrost może być częściowo spowodowany zaburzeniami w sekrecji/funkcji hormonu wzrostu [29]. U ok. 60% pacjentów występuje skolioza pogłębiająca się wraz z wiekiem. Łagodna postać skoliozy jest już widoczna w wieku 4 lat, a skrzywienie kręgosłupa najczęściej dotyczy środkowego odcinka piersiowego [2, 3, 6, 30]. Dłonie i stopy są małe, szerokie, z charakterystycznie krótkimi palcami [2, 3, 6, 31, 32].

W okresie dzieciństwa pojawiają się zaburzenia okulistyczne – deformacje tęczówki (które mogą pogłębiać się wraz z wiekiem), zez zbieżny lub rozbieżny, krótkowzroczność, mała rogówka, opadanie powieki [33, 34]. Dla tego okresu rozwoju charakterystyczne są także problemy otolaryngologiczne w postaci częstych, występujących co najmniej trzy razy w roku, zapaleń ucha środkowego, które zwiększają ryzyko utraty słuchu (u 2/3 pacjentów z SMS stwierdzono częściową lub całkowitą głuchotę) oraz nawra-

cających zapaleń zatok, które wymagają leczenia antybiotykami. Opisano ponadto liczne nieprawidłowości w budowie krtani (polipy, guzki, obrzęki, częściowy paraliż strun głosowych), deformacje podniebienia, często otwarte usta z wysuniętym językiem, oraz nadmierne ślinienie się [2, 3, 5, 6, 35]. Osoby z SMS wyróżniają się chrapliwym, nosowym głosem [2, 3, 5, 6].

### Zaburzenia psychoneurologiczne

Już we wczesnym okresie dzieciństwa zauważa się wyraźne opóźnienie w rozwoju umysłowym. Większość dzieci i osób dorosłych z SMS wykazuje umiarkowane lub znaczne upośledzenie umysłowe (iloraz inteligencji często nie przekracza 50), zaburzenia pamięci operacyjnej, pamięci krótkotrwałej oraz koncentracji, trudności w uczeniu się, opóźnienie w nabywaniu zdolności manualnych. Chore dziecko zaczyna siadać i chodzić znacznie później niż jego rówieśnicy [2, 3, 4, 5, 6, 36, 37, 38, 39]. Mowa rozwija się późno, co częściowo może wynikać ze zmian w anatomicznej budowie ust, nosogardzieli i krtani. Przy wczesnym wprowadzeniu programów ułatwiających komunikowanie się z otoczeniem, w tym nauki języka migowego, dziecko z reguły zaczyna posługiwać się mową w wieku szkolnym, aczkolwiek problemy z artykulacją pozostają [5, 6]. Osoby z SMS wyróżniają się natomiast bardzo dobrą pamięcią nazw, miejsc i zdarzeń [6].

Ponad połowa pacjentów z SMS wykazuje objawy związane z obwodową neuropatią – zmniejszenie wrażliwości na ból i temperaturę (co w znacznym stopniu tłumaczy wysoką częstość samookaleceń), a także osłabienie lub zniesienie odruchów głębokich [3, 5, 6]. Zmiany w zachowaniu pojawiają się wcześniej (już w wieku 18 miesięcy może wystąpić uderzenie głową w ścianę lub meble) i nasilają się wraz z wiekiem. Zaburzenia behawioralne, które stanowią główny problem dla rodzin i opiekunów osób z SMS, są rozległe i różnorodne. Do objawów charakterystycznych dla zespołu Smith-Magenisa, które występują u ok. 95% pacjentów i pozwalają na odróżnienie SMS od innych zespołów genetycznych przebiegających z upośledzeniem umysłowym, należą [5, 6, 37, 40, 41, 42]:

1. Samookaleczenia – uderzanie głową o ścianę, drzwi, meble, uderzanie się w głowę różnymi przedmiotami, dawanie sobie klapsów, gryzienie dłoni i przegubów, drapanie i rozdrapywanie skóry oraz ran, wyrywanie włosów, obgryzanie paznokci. Zrywanie paznokci palców dłoni i stóp oraz wkładanie ciał obcych do jam ciała (tj. uszu, nosa, ust, odbytnicy, pochwy) występuje u 25–30% chorych i jest uważane za specyficzne dla SMS. Sądzi się, że obserwowane rozszerzanie repertuaru zachowań samookaleczających wraz z wiekiem może odzwierciedlać rozwojowe zmiany w ekspresji genów [5].
2. Dwa zachowania stereotypowe. Pierwsze z nich, określane mianem samoprzytulania, polega na obejmowaniu się ramionami bądź ścisaniu dłoni (ze splecionymi palcami) położonych na wysokości klatki piersiowej lub pod podbródkiem. Zachowanie to jest szczególnie nasilone w sytuacji stresu lub pobudzenia dziecka. Drugie specyficzne dla SMS zachowanie stereotypowe to tzw. zachowanie „lick and flip” – szybkie przerzucanie stron książki lub czasopisma, bez zainteresowania treścią, połączone ze ślinieniem palca.

Inne, często występujące zmiany zachowania obejmują: nadmierną aktywność ruchową połączoną z trudnościami w koncentracji, impulsywność, zachowania mające na celu zwrócenie na siebie uwagi (szczególnie osób dorosłych), wybuchy i napady złości, nagłe zmiany nastroju, roztargnienie, nieposłuszeństwo, agresywność, nagłe zgięcie i pochylenie do przodu połowy ciała w czasie pobudzenia, kłopoty w opanowaniu zasad higieny (w tym długo utrzymujące się moczenie nocne), a także zachowania stereotypowe w postaci wkładania i trzymania dłoni w ustach, zgrzytania zębami, kołysania ciała, czy obracania przedmiotów [5, 6, 37, 39, 41, 43]. U ponad połowy pacjentów w zapisie EEG stwierdzono nieprawidłowe wyładowania o charakterze epileptycznym, a u części z nich występowały napady padaczkowe [44].

Chorzy z SMS cierpią na długotrwałe zaburzenia snu w postaci fragmentacji snu, skrócenia fazy REM, częstych i długo trwających wybudzeń w nocy, wczesnego zasypiania oraz wczesnego wybudzania się (przed godz. 5–6 rano), nadmiernej senności w ciągu dnia z dużą liczbą drzemek, napadami krótkotrwałego snu w godzinach popołudniowych i wieczornych [45, 46]. Przypuszcza się, że część zaburzeń behawioralnych (w tym przede wszystkim nadmierna pobudliwość i deficyt uwagi) może wynikać z walki pacjenta z narastającą w ciągu dnia sennością. Rodzice z reguły nie zauważają zaburzeń snu przed ukończeniem przez dziecko 12–18 miesięcy i niejednokrotnie określają je jako pogodne niemowlę, które dobrze śpi i rzadko płacze [47]. Badania aktygraficzne wskazują jednak, że zaburzenia obrazu snu pojawiają się już w dziewiątym miesiącu życia i pogłębiają się stopniowo wraz z wiekiem [6, 47]. Zaburzenia te są częściowo wynikiem nieprawidłowego dobowego rytmu melatoniny [46, 48, 49].

Stopień upośledzenia umysłowego w połączeniu z ciężkimi zaburzeniami zachowania sprawiają, że zarówno dzieci, jak i osoby dorosłe z zespołem Smith-Magenisa wymagają stałej opieki [5, 6].

### Zaburzenia rytmu melatoniny u pacjentów z SMS

W organizmie człowieka głównym źródłem melatoniny krążącej we krwi i płynach ustrojowych jest szyszynka. W ciągu doby natężenie biosyntezy melatoniny w szyszynce ulega rytmicznym zmianom o charakterze rytmu okołodobowego. Jest on wytwarzany przez wewnętrzny zegar biologiczny (znajdujący się w jądrach nadskrzyżowaniowych przedniej części podwzgórza) i zsynchronizowany z cyklicznie zmieniającymi się w ciągu doby warunkami oświetlenia. Synteza melatoniny jest wysoka w nocy i niska w ciągu dnia [50, 51, 52]. Pomimo znacznych różnic osobniczych, u człowieka maksymalny poziom melatoniny w osoczu występuje najczęściej w środku nocy, pomiędzy godziną drugą a czwartą [50]. Pacjenci z SMS wyróżniają się tzw. odwróconym rytmem melatoniny – poziomy tego hormonu w osoczu i ślinie (lub stężenia w moczu 6-suftatoksymelatoniny – głównego metabolitu melatoniny) są bowiem niskie w nocy, zaczynają wzrastać rano uzyskując najwyższe wartości w godzinach południowych, po czym obniżają się [46, 48, 53]. Uważa się, że odwrócony rytm melatoniny odpowiada, przynajmniej częściowo, za zaburzenia snu występujące w zespole Smith-Magenisa. Podwyższone poziomy melatoniny, działającego pronasennie hormonu uważanego za „biochemiczny” analog ciemności

[50, 52], korelują z okresami wzmoczonej senności w ciągu dnia, natomiast jej brak – z płytkim, fragmentarycznym snem w nocy [46, 48, 53]. Powyższe obserwacje stanowiły punkt wyjścia do prób farmakologicznego leczenia zaburzeń snu u dzieci z SMS. Zastosowanie rano acebutololu (antagonisty receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych, których pobudzenie uruchamia kaskadę procesów biochemicznych prowadzących do syntezy melatoniny w szyszynce) w połączeniu z melatoniną podawaną wieczorem o godz. 20<sup>00</sup> pozwoliło na częściowe odtworzenie prawidłowego rytmu melatoniny. Dało to wyraźną poprawę snu: czas zasypiania i budzenia się dzieci uległ opóźnieniu o ok. 1 godzinę, ilość wybudzeń w nocy oraz uczucie senności i napady snu w ciągu dnia znacznie zmniejszyły się, poprawił się zapis EEG, zwiększyła się koncentracja w ciągu dnia [53, 54].

### Inne zmiany/zaburzenia

U osób z SMS opisano także szereg wad rozwojowych różnych układów. U ok. 37% chorych wykryto wady rozwojowe serca, w tym wady przegród przedsionków i komór, zwężenie lewego ujścia żylnego, zwężenie prawego ujścia żylnego, opadanie zastawki dwudzielnej, tetralogię Fallota [5, 6, 55, 56, 57]. U ok. 35% występują wady rozwojowe układu moczowego, w tym podwójny moczowód, niewykształcenie się jednej nerki, odwrócenie nerek [5, 6, 58]. U ponad połowy chorych stwierdzono podniesiony poziom cholesterolu i triglicerydów, który oprócz stosowania odpowiedniej diety wymagał leczenia farmakologicznego [6, 59]. Inne często występujące zaburzenia to: niedoczynność gruczołu tarczowego (29%), niski poziom immunoglobulin, osłabienie funkcji układu immunologicznego (23%) oraz odklejenie siatkówki [3, 5, 6, 15, 33].

### DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

SMS często jest mylony z innymi zespołami o podłożu genetycznym, w których także obserwuje się opóźnienie rozwoju, hipotonię w okresie niemowlęcym, dysmorfie twarzy i szeroką gamę zmian zachowania: Di George’a (delecja 22q11.2), Prader-Willi’ego, Williamsa, Downa, czy zespołem kruchego chromosomu X [5, 6, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]. Różnicowanie diagnostyczne opiera się na analizie kariotypu bądź fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). U noworodków ze względu na hipotonię i wygląd twarzy (krótkogłowie, spłaszczenie środkowej części twarzy, skośne uniesienie do góry powiek, krótki i szeroki nos, zmiany w tęczówce – plamki Wolffin-Kruckmanna w SMS podobne do plamek Brushfielda w zespole Downa) SMS jest najczęściej mylony z zespołem Downa [5, 6, 28, 63, 64]. Ponadto, ze względu na opóźnienie rozwoju mowy, zachowania stereotypowe i zaburzenia behawioralne wielu dzieciom z SMS są mylnie stawiane diagnozy autyzmu, czy zespołu deficytu uwagi z nadmierną aktywnością (ADHD) [5, 6, 68, 69].

### PIŚMIENNICTWO

1. Smith ACM, McGarvan L, Waldstein G. Deletion of the 17 short arm in two patients with facial clefts. *Am J Hum Genet* 1982; 34 (supl): 410.

2. Smith ACM, McGarvan L, Robinson J, Waldstein G, Macfarlane J, Zonona J, Reiss J. Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients. *Am Med Genet* 1986; 24 (3): 393–414.
3. Greenberg F, Lewis RA, Potocki L, Glaze D, Parke J, Kilian J, Murphy MA, Williamson D, Brown F, Dutton R, McCluggage C, Friedman E, Sulek M, Lupski JR. Multidisciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet* 1996; 62 (3): 247–54.
4. Dykens EM, Finucane B, Gayley C. Cognitive and behavioral profiles in persons with Smith-Magenis syndrome. *J Autism Dev Disord* 1997; 27: 203–11.
5. Shelley BP, Robertson MM. The neuropsychiatry and multisystem features of the Smith-Magenis syndrome: a review. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2005; 17 (1): 91–7.
6. Smith AC, Magenis RE, Elsea SH. Overview of Smith-Magenis syndrome. *Assoc Genet Technol* 2005; 31 (4): 162–7.
7. Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, Magenis RE, Smith AC, Richter SF, Kondo I, Dobyns WB, Patel PI, Lupski JR. Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet* 1991; 49 (6): 1207–18.
8. Juyal RC, Figuera LE, Hauge X, Elsea SH, Lupski JR, Greenberg F, Baldini A, Patel PI. Molecular analyses of 17p11.2 deletions in 62 Smith-Magenis syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1996; 58 (5): 998–1007.
9. Shaffer LG, Ledbetter DH, Lupski JR. Cytogenetics of contiguous genes syndromes: mechanisms and consequences of gene dosage imbalance. W: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. Tom 1. Wyd 8. New York: McGraw-Hill; 1291–327.
10. Chen K-S, Manian P, Koeuth T, Potocki L, Zhao Q, Chinault AC, Lee CC, Lupski JR. Homologous recombination of a flanking repeat gene cluster is a mechanism for a common contiguous gene deletion syndrome. *Nat Genet* 1997; 17 (2): 154–63.
11. Bi W, Yan J, Stankiewicz P, Park SS, Walz K, Boerol CF, Potocki L, Shaffel LG, Devriendt K, Kowalczyk MMJ, Inoue K, Lupski JR. Genes in a refined Smith-Magenis syndrome critical deletion interval on chromosome 17p11.2 and the syntenic region of the mouse. *Genome Res* 2002; 12 (5): 713–28.
12. Potocki L, Chen K-S, Park SS, Osterholm DE, Withers MA, Kimonis V, Summers AM, Mechino WS, Anyane-Yeboah K, Kashork CD, Shaffer LG, Lupski JR. Molecular mechanisms for duplication 17p11.2 – the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion. *Nat Genet* 2000; 24 (1): 84–7.
13. Chandley AC. On the parental origin of de novo mutation in man. *J Med Genet* 1991; 28 (4): 217–23.
14. Hienonen T, Sammalkorpi H, Isohanni P, Versteeg R, Karokski R, Aaltonen LA. A 17p11.2 germline deletion in a patient with Smith-Magenis syndrome and neuroblastoma. *J Med Genet* 2005; 42 (1): 3.
15. Lucas RE, Vlangos CN, Das P, Patel PI, Elsea SH. Genomic organization of the approximately 1.5 Mb Smith-Magenis syndrome critical interval transcription map, genomic contig, and candidate gene analysis. *Eur J Hum Genet* 2001; 9 (12): 892–902.
16. Potocki L, Shaw CJ, Stankiewicz P, Lupski JR. Variability in clinical phenotype despite common chromosomal deletion in Smith-Magenis syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. *Genet Med* 2003; 5 (6): 430–4.
17. Vlangos CN, Wilson M, Blancato J, Smith AC, Elsea SH. Diagnostic FISH probes for del(17)(p11.2p11.2) associated with Smith-Magenis syndrome should contain the RAI1 gene. *Am J Med Genet A* 2005; 132 (3): 278–82.
18. Schoumans J, Staff J, Johnsson G, Rantala J, Zimmer KS, Borg A, Nordenskjöld M, Anderlid BM. Detection and delineation of an unusual 17p11.2 deletion by array-CGH and refinement of the Smith-Magenis syndrome minimum deletion to approximately 650 kb. *Eur J Med Genet* 2005; 48 (3): 290–300.
19. Trask BJ, Mefford H, van den Engh EG, Massa HF, Jual RC, Potocki L, Finucane B, Abuelo DN, Witt DR, Magenis E, Baldini A, Greenberg F, Lupski JR, Patel PI. Quantification by flow cytometry of chromosome 17 deletions in Smith-Magenis syndrome patients. *Hum Genet* 1996; 98 (6): 710–8.
20. Seranski P, Hoff C, Radelof U, Hennig S, Reinhardt R, Schwartz CE, Heiss NS, Poustka A. RAI1 is a novel polyglutamine encoding gene that is deleted in Smith-Magenis syndrome patients. *Gene* 2001; 270 (1–2): 69–76.
21. Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, Finucane B, Elsea SH. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet* 2003; 33 (4): 466–8.
22. Bi W, Saifi GM, Shaw CJ, Walz K, Fonseca P, Wilson M, Potocki L, Lupski JR. Mutations of RAI1, a PHD-containing protein, in nondeletion patients with Smith-Magenis syndrome. *Hum Genet* 2004; 115 (6): 515–24.
23. Girirajan S, Elsas LJ 2<sup>nd</sup>, Devriendt K, Elsea SH. RAI1 variations in Smith-Magenis syndrome patients without 17p11.2 deletion. *J Med Genet* 2005; 42 (11): 820–8.
24. Walz K, Caratini-Rivera S, Bi W, Fonseca P, Mansouri DL, Lynch J, Vogel H, Noebels JL, Bradley A, Lupski JR. Modeling del(17)(p11.2p11.2) and dupl(17)(p11.2p11.2) contiguous gene syndromes by chromosome engineering in mice: phenotypic consequences of gene dosage imbalance. *Mol Cell Biol* 2003; 23 (10): 3646–55.
25. Walz K, Spencer C, Kaasik K, Lee CC, Lupski JR, Paylor R. Behavioral characterization of mouse models for Smith-Magenis syndrome and dupl(17)(p11.2p11.2). *Hum Mol Genet* 2004; 13 (4): 367–378.
26. Yan J, Keener VW, Bi W, Walz K, Bradley A, Justice MJ, Lupski JR. Reduced penetrance of craniofacial anomalies as a function of deletion size and genetic background in a chromosome engineered partial mouse model for Smith-Magenis syndrome. *Hum Mol Genet* 2004; 13 (21): 2613–24.
27. Bi W, Ohyama T, Nakamura H, Yan J, Visvanathan J, Justice MJ, Lupski JR. Inactivation of Rai1 in mice recapitulates phenotypes observed in chromosome engineered mouse model for Smith-Magenis syndrome. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (8): 983–95.
28. Allanson JE, Greenberg F, Smith AC. The face of Smith-Magenis syndrome: a subjective and objective study. *J Med Genet* 1999; 36 (5): 394–7.
29. Spadoni E, Colapietro P, Bozzola M, Marseglia GL, Repossi L, Danesino C, Larizza L, Maraschio P. Smith-Magenis syndrome and growth hormone deficiency. *Eur J Pediatr* 2004; 163 (7): 353–8.
30. Spilsbury J, Monanty K. The orthopedic manifestation of Smith-Magenis syndrome. *J Pediatr Orthop B* 2003; 12 (1): 22–6.
31. Kondo I, Matsuura S, Kuwajima K, Tokashiki M, Izumikawa Y, Naritomi K, Niikawa N, Kajii T. Diagnostic hand anomalies in Smith-Magenis syndrome: four new patients with del(17)(p11.2p11.2). *Am J Med Genet* 1991; 41 (2): 225–9.
32. Schlesinger AE, Potocki L, Poznanski AK, Lupski JR. The hand in Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2): evaluation by metacarpophalangeal pattern profile analysis. *Pediatr Radiol* 2003; 33 (3): 173–6.
33. Finucane BM, Jaeger ER, Kurtz MB, Weinstein M, Scott CI Jr. Eye abnormalities in the Smith-Magenis contiguous gene deletion syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 45 (4): 443–6.
34. Chen RM, Lupski JR, Greenberg F, Lewis RA. Ophthalmic manifestations of Smith-Magenis syndrome. *Ophthalmology* 1996; 103 (7): 1084–91.
35. Di Cicco M, Padoan R, Felisati G, Dilani D, Moretti E, Guerneri S, Selicorni A. Otorhinolaryngologic manifestation of Smith-Magenis syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 59 (2): 147–50.
36. Colley AF, Leversha MA, Voullaire LE, Rogers JG. Five cases demonstrating the distinctive features of chromosome deletion 17(p11.2p11.2) (Smith-Magenis syndrome). *J Paediatr Child Health* 1990; 26 (1): 17–21.

37. Dykens EM, Smith AC. Distinctiveness and correlates of maladaptive behaviour in children and adolescents with Smith-Magenis syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42 (6): 481–9.
38. Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Am J Med Genet* 1998; 81 (2): 179–185.
39. Udwin O, Webber C, Horn I. Abilities and attainment in Smith-Magenis syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43 (12): 823–8.
40. Finucane B, Dirrigl KH, Simon EW. Characterization of self-injurious behaviors in children and adults with Smith-Magenis syndrome. *Am J Ment Retard* 2001; 106 (1): 52–8.
41. Finucane BM, Konar D, Haas-Givler B, Kurtz MB, Scott CI Jr. The spasmodic upper-body squeeze: a characteristic behavior in Smith-Magenis syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36 (1): 78–83.
42. Willekens D, De Cock P, Fryns JP. Three young children with Smith-Magenis syndrome: their distinct, recognisable behavioural phenotype as the most important clinical symptoms. *Genet Couns* 2000; 11 (2): 103–10.
43. Sarimski K. Communicative competence and behavioural phenotype in children with Smith-Magenis syndrome. *Genet Couns* 2004; 15 (3): 347–55.
44. Goldman AM, Potocki L, Walz K, Lynch JK, Glaze DG, Lupski JR, Noebels JL. Epilepsy and chromosomal rearrangements in Smith-Magenis syndrome [del(17)(p11.2 p11.2)]. *J Child Neurol* 2006; 21 (2): 93–8.
45. Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Am J Med Genet* 1998; 81 (2): 186–91.
46. Potocki L, Glaze D, Tan DX, Park SS, Kashork CD, Shaffer LG, Reiter RJ, Lupski JR. Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet* 2000; 37 (6): 428–35.
47. Duncan WC, Gropman A, Morse R, Krasnewich D, Smith ACM. Good babies sleeping poorly: Insufficient sleep in infants with Smith-Magenis syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 73 (supl): A896.
48. De Leersnyder H, de Blois MC, Claustrat B, Romana S, Albrecht U, Von Keist Retzow JC, Delobel B, Viot G, Lyonnet S, Vekamans M, Munnich A. Inversion of the circadian rhythm of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J Pediatr* 2001; 139 (1): 111–6.
49. Cornelissen G, Halberg F, Tarquini R, Perfetto F, Salti R, Laffi G, Otsuka K. Point and interval estimations of circadian melatonin ecphasia in Smith-Magenis syndrome. *Biomed Pharmacother* 2003; 57 (supl 1): 31–4.
50. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. London: Chapman & Hall; 1995.
51. Zawilska JB, Nowak JZ. Melatonin: from biochemistry to therapeutic application. *Pol J Pharmacol* 1999; 51 (1): 3–23.
52. Zawilska JB, Nowak JZ. Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen* 2002; 2 (2): 127–36.
53. De Leersnyder H, Bresson JL, De Blois M-C, Souberbielle J-C, Mogenet A, Delhotal-Landes B, Salefranque F, Munnich A.  $\beta_1$ -adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet* 2003; 40 (1): 74–8.
54. Wheeler B, Taylor B, Simonsen K, Reith DM. Melatonin treatment in Smith-Magenis syndrome. *Sleep* 2005; 28 (1): 1609–10.
55. Sweeney E, Peart I, Tofeig M, Kerr B. Smith-Magenis syndrome and tetralogy of Fallot. *J Med Genet* 1999; 36 (6): 501–2.
56. Wong JT, Chan DK, Wong KY, Tan M, Rudduck C, Tien SL. Smith-Magenis syndrome and cyanotic congenital heart disease: a case report. *Clin Dysmorphol* 2003; 12 (1): 73–4.
57. Myers SM, Challman TD. Congenital heart defects associated with Smith-Magenis syndrome: two cases of total anomalous pulmonary venous return. *Am J Med Genet* 2004; 131 (1): 99–100.
58. Chou IC, Tsai FJ, Yu MT, Tsai CH. Smith-Magenis syndrome with bilateral vesicoureteral reflux: a case report. *J Formos Med Assoc* 2002; 101 (10): 726–8.
59. Smith AC, Gropman AL, Bailey-Wilson JE, Goker-Alpan O, Elsea SH, Blancato J, Lupski JR, Potocki L. Hypercholesterolemia in children with Smith-Magenis syndrome: del (17)(p11.2p11.2). *Genet Med* 2002; 4 (3): 118–25.
60. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Pronzie P, Vogels A, Ghesquiere P, Fryns JP. The behavioral phenotype in velocardio-facial syndrome (VCFS): from infancy to adolescence. *Genet Couns* 1999; 10 (1): 79–88.
61. Dykens EM. Maladaptive and compulsive behavior in Prader-Willi syndrome: new insights from older adults. *Am J Ment Retard* 2004; 109 (2): 142–53.
62. Donnai D, Karniloff-Smith A. Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype. *Am J Med Genet* 2000; 97 (2): 164–71.
63. Allanson JE, O'Hara P, Farkas LF, Nair R. Anthropometric craniofacial pattern profiles in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47 (5): 748–52.
64. Dykens EM, Shah B, Sagun J, Beck T, King BH. Maladaptive behavior in children and adolescents with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2002; 46 (6): 484–92.
65. Behjati F, Mullarkey M, Bergbaum A, Berry AC, Docherty Z. Chromosome deletion 17p11.2 (Smith-Magenis syndrome) in seven new patients, four of whom had been referred for fragile-X investigation. *Clin Genet* 1997; 51 (1): 71–4.
66. Laxova R. Fragile X syndrome. *Adv Pediatr* 1994; 41: 305–42.
67. Tsiouris JA, Brown WT. Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2004; 18 (11): 687–703.
68. Cohen D, Pichard N, Tordjman S, Baumann C, Burglen L, Excoffier E, Lazar G, Mazet P, Pinquier C, Verloes A, Heron D. Specific genetic disorders and autism: clinical contributions towards their identification. *J Autism Dev Disord* 2005; 35 (1): 103–16.
69. Leung AK, Lemay JF. Attention deficit hyperactivity disorder: an update. *Adv Ther* 2003; 20 (6): 305–18.

*Adres: Prof. Jolanta B. Zawilska, Centrum Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk, ul. Lodowa 106, 93-232 Łódź, tel. (42) 6779178, fax: (42) 2723630, e-mail: jzawilska@pharm.am.lodz.pl*