

Síndrome de Smiths-Magenis: Um Desafio Terapêutico

Smiths-Magenis Syndrome: A Therapeutic Challenge

Beatriz Pedreira, Ana Cristina Aveiro

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Beatriz Pedreira [E-mail: beabopedreira@gmail.com]

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2044-2626>

Serviço de Pediatria, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Avenida Luís de Camões
nº 57, 9004 -514, Funchal, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.29315/gm.872>

RESUMO

A síndrome de Smith-Magenis é uma doença rara caracterizada por atraso do desenvolvimento, alterações do comportamento e problemas do sono secundários à desregulação do ritmo circadiano da melatonina. Com o crescimento verifica-se um agravamento progressivo dos problemas do sono e dos comportamentos desadaptativos.

Descreve-se o caso de uma criança com síndrome de Smith-Magenis com problemas comportamentais e do sono graves e de difícil controlo no qual a associação de um β -bloqueante durante o dia com a melatonina de libertação prolongada à noite contribuiu para um controlo satisfatório da sintomatologia. Apesar da literatura disponível sugerir o acebutolol (β -bloqueante β -1 seletivo), utilizou-se o propranolol (β -bloqueante não seletivo) dada a ampla disponibilidade e vasta experiência em Portugal. A literatura científica disponível sobre abordagens farmacológicas na síndrome de Smith-Magenis é escassa mesmo relativamente à utilização de β -bloqueantes. Não foi possível encontrar nenhum artigo disponível sobre a utilização do propranolol no caso particular desta síndrome.

PALAVRAS-CHAVE: Antagonistas Adrenérgicos beta; Criança; Distúrbios do Sono/tratamento farmacológico; Melatonina; Propranolol; Ritmo Circadiano; Síndrome de Smith-Magenis/complicações

ABSTRACT

Smith-Magenis syndrome is a rare disease characterized by developmental delay, behavioral changes and sleep problems secondary to circadian rhythm deregulation of melatonin. With growth there is a progressive worsening of sleep problems and violent behaviors.

This is a case of a child with Smith-Magenis syndrome with severe behavioral and sleeping problems in which the association of a β -blocker during the day with melatonin of prolonged release at night achieved a satisfactory

Serviço de Pediatria, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal

Recebido/Received: 2024-01-12; Aceite/Accepted: 2025-03-25; Publicado online/Published online: 2025-04-07; Publicado/Published: 2025-04-07

© Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2025. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

control of symptomatology. Although the literature available suggests acebutolol (β -1 selective blocker), propranolol (β -blocker non-selective) was used given the broad availability and vast experience of use in Portugal. The scientific literature available on pharmacological approaches in Smith-Magenis syndrome is scarce even regarding the prescription of β -blockers. No article could be found concerning propranolol use in the particular case of this syndrome.

KEYWORDS: Adrenergic beta-Antagonists; Child; Circadian Rhythm; Melatonin; Propranolol; Sleep Wake Disorders/drug therapy; Smith-Magenis Syndrome/drug therapy

INTRODUÇÃO

A síndrome de Smith-Magenis (SSM) é uma doença rara com uma incidência de aproximadamente 1 em cada 15 000 a 25 000 nascidos-vivos que ocorre, em 90% dos casos, devido a deleção da região cromossômica 17p11.2 que envolve o gene *retinoic acid-induced 1 (RAI1)*.¹⁻³

A SSM é caracterizada por atraso global do desenvolvimento, déficit intelectual, alterações comportamentais e problemas do sono.⁴ Adicionalmente os doentes apresentam alterações fenotípicas particulares: braquicefalia, face larga, bossas frontais, fissuras palpebrais inclinadas para cima, retração da face média, nariz curto e largo, orelhas baixamente implantadas e/ou de formato anormal, prognatismo, mãos e pés largos e curtos, entre outras.⁴ Em 25% a 45% dos doentes são detetadas cardiopatias congénitas e em 14% a 35% malformações do aparelho genitourinário.⁴ A hipoacusia e a surdez são muito frequentes na SSM, sendo que a surdez de condução secundária a otites de repetição e serosas é muito prevalente nos doentes jovens.⁴

Com o crescimento há um agravamento significativo dos problemas do sono e pelos 18 meses de idade tornam-se notórios comportamentos desadaptativos (por exemplo acessos de raiva, comportamentos de procura de atenção, oposição) e auto-lesivos, cuja gravidade tende a piorar até à idade adulta.⁴ São geralmente crianças/adolescentes desatentas, hiperativas e impulsivas.⁴ O controlo dos sintomas é um verdadeiro desafio.

A abordagem terapêutica inclui programas de intervenção precoce, ensino especializado e individualizado em idade escolar, terapia da fala e ocupacional e intervenções farmacológicas.² Os doentes podem beneficiar de terapêutica com fármacos psicotrópicos para diminuir os comportamentos desadaptativos e a hiperatividade e aumentar o tempo de atenção/concentração. Os estimulantes são os fármacos mais eficazes no tratamento da hiperatividade.⁴ O metilfenidato é a primeira linha nestes casos não só pela sua eficácia como também pelo seu perfil de efeitos adversos.⁴ Dentro

do grupo dos anti-psicóticos atípicos a risperidona tem-se mostrado eficaz no controlo da hiperatividade e dos comportamentos desadaptativos.⁴ No entanto os seus efeitos adversos tais como o aumento ponderal secundariamente ao aumento do apetite, hiperlipidemia, insulinoresistência, sintomas extra-piramidais e fadiga limitam a sua utilização.^{2,4}

Os problemas do sono são reportados em 70% a 100% dos doentes desde o primeiro ano de vida.^{5,6} Indivíduos com SSM têm um aumento da secreção de melatonina pela glândula pineal durante o período diurno contrastando com uma secreção muito baixa durante o período noturno, tendo assim um ritmo circadiano invertido.² Tipicamente os indivíduos com SSM têm dificuldade em adormecer e ciclos de sono curtos com vários despertares noturnos associados a sonolência diurna excessiva.^{2,4}

Existem alguns estudos que evidenciam que a administração de β -bloqueantes de manhã juntamente com a suplementação com melatonina ao final do dia contribuem de forma eficaz para restaurar o ritmo circadiano normal.² Os β -bloqueantes ajudam a diminuir os níveis séricos matinais de melatonina e a administração de melatonina ao final do dia induz a sonolência noturna, atuando em conjunto e diminuindo a sonolência diurna.²

Determinados estudos demonstram também que a administração matinal de um β -bloqueante provoca uma melhoria significativa nos problemas relacionados com o sono dos doentes com SSM.⁷ No que concerne ao período noturno a administração de um β -bloqueante associou-se a uma diminuição do tempo que estes doentes demoram a adormecer, ao aumento da duração do período de sono noturno contínuo e ao atraso do despertar matinal.^{7,8}

Os pais das crianças que iniciaram este fármaco também reportaram benefícios no perfil comportamental, sendo menos frequentes os ataques de raiva e comportamentos desadaptativos. As crianças ficam mais concentradas nas atividades que realizam e menos hiperativas.

Nos doentes com SSM deve privilegiar-se a gestão do sono.⁴ As medidas de higiene do sono, apesar de importantes, isoladamente são insuficientes nestes doentes sendo necessário o acréscimo de fármacos tais como a melatonina, antagonistas β -adrenérgicos e antipsicóticos em alguns casos.⁴

Não existe nenhum fármaco específico para a SSM pelo que o seu controlo consiste em gerir cada um dos problemas que os doentes apresentem.²

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma criança do sexo masculino, filho de pais não consanguíneos. A gravidez foi vigiada, sem intercorrências dignas de registo. Sem patologia familiar de relevo.

De antecedentes pessoais destaca-se herniorrafia por hérnia inguinal unilateral aos 4 meses de vida, cirurgia de colocação de tubos de ventilação aos 22 meses por otite serosa bilateral e dermatite atópica.

No seguimento com o seu médico assistente constatou-se desde cedo um atraso na aquisição dos marcos do desenvolvimento: sentou-se aos 11 meses, começou a andar com 20 meses, articulou as primeiras palavras aos 4 anos e o desfralde diurno ocorreu aos 6 anos.

Aos 17 meses foi referenciado para a consulta de desenvolvimento por atraso global do desenvolvimento tendo a primeira consulta decorrido aos 21 meses de idade. Aos 23 meses a criança foi sinalizada para intervenção precoce e iniciou terapia da fala e terapia ocupacional.

Pelos 2 anos tornaram-se notórios comportamentos desadaptativos e períodos de agressividade (birras intensas, atirar objetos, morder-se a si próprio e aos outros) bem como problemas relacionados com o sono (múltiplos despertares noturnos, sonolência diurna excessiva, períodos de sono diurnos frequentes).

Ao exame objetivo destaca-se características físicas síndromicas tais como fácies ligeiramente grosseira de formato quadrangular, fendas palpebrais com inclinação para cima e para fora, lábio superior cheio e virado para cima e braquidactilia.

Pelos 4 anos os pais referiam que a criança realizava sucessivamente birras intensas de difícil controlo e apresentava períodos de agressividade sendo que essas queixas foram comprovadas em consulta. Pelas distorções e alterações comportamentais marcadas pediu-se um *array-CGH*, cujo resultado foi conhecido quando o doente tinha 5 anos, que detetou uma de-

leção da região cromossómica 17p11.2, característica do SSM.

Os problemas no sono foram-se agravando na medida em que a criança apresentava dificuldade em adormecer, dormia por curtos períodos à noite e era notória uma desmesurada sonolência diurna. Foi iniciada risperidona bidiária: 0,25 mg de manhã e 0,5 mg à noite. Um mês após o início da risperidona verificou-se um discreto aumento da duração dos períodos de sono com diminuição dos despertares noturnos, no entanto, as queixas de sonolência diurna agravaram pelo que se suspendeu a toma matinal da risperidona e iniciou-se melatonina de ação curta à noite, sem qualquer efeito.

Por agravamento progressivo das alterações comportamentais que comprometiam a segurança pessoal e a de terceiros, foi aumentada a dose de risperidona vespertina para 0,75 mg e posteriormente para 1 mg com resposta insuficiente. Dado o diagnóstico de SSM realizou eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma (com necessidade de sedação pela ausência de colaboração), que excluíram patologia cardíaca.

Nas consultas de seguimento era notório o cansaço, tristeza e sensação de impotência por parte dos pais. Foi iniciado metilfenidato de ação curta (MAC) ao pequeno-almoço e almoço e melatonina de libertação prolongada (MLP) 1 mg à noite com pouca ou nenhuma resposta.

Dado o insucesso terapêutico de longa data o caso foi discutido com Cardiologia Pediátrica (CP) no sentido de se iniciar um β -bloqueante, tendo ficado com seguimento nessa consulta. A criança tinha já 7 anos de idade quando iniciou propranolol 10 mg ao pequeno-almoço, ao almoço e ao lanche. Aumentou-se a dose da MLP para 2 mg e mais tarde para 5 mg, mantendo o MAC em duas tomas diárias e a risperidona à noite.

Após um ano com este novo esquema terapêutico a criança apresentou períodos de sono noturno contínuos mais prolongados juntamente com menor sonolência diurna, diminuição da agressividade e maior colaboração nas atividades. Contudo, ainda mantinha períodos ocasionais de agressividade motivados por alguns estímulos. Nunca se verificaram potenciais efeitos secundários dos fármacos tais como bradicardia, hipotensão, arritmias, fadiga, tonturas, náuseas ou secura das mucosas.

DISCUSSÃO

Este caso clínico reporta o exemplo de um doente com SSM em que o início de um β -bloqueante contribuiu

para o restabelecimento do seu ritmo circadiano com consequente melhoria do sono noturno e do seu comportamento. Apesar dos estudos citados utilizarem o acebutolol, que pertence à classe de β -bloqueantes β -1 seletivos, neste doente utilizou-se o propranolol, β -bloqueante não seletivo. A justificação prende-se com a ampla disponibilidade do último em Portugal e à vasta experiência na sua utilização por parte de pediatras e cardiologistas pediátricos deste país. Quanto ao acebutolol, este é um fármaco com pouca disponibilidade em Portugal e no qual não existe experiência na sua utilização em idade pediátrica. Não foi encontrado nenhum caso clínico na literatura referente à utilização de propranolol nos doentes com SSM. Independentemente da subclasse utilizada, ambos os casos são considerados utilizações *off-label*.

Atendendo à afinidade do propranolol para os receptores adrenérgicos β -1 e β -2 deve ter-se cautela na sua administração a doentes com asma, hipotensão e também a doentes diabéticos pois podem mascarar sintomas de hipoglicemia. Adicionalmente, dada a elevada percentagem de doentes com SSM que apresentam cardiopatias congénitas é recomendada a realização de um ecocardiograma de rastreio.³ No entanto, o doente em causa não apresentava nenhuma destas comorbilidades.

Dado que o metilfenidato, a risperidona e o propranolol são fármacos com potenciais efeitos cardiovasculares, embora raros, como alterações na tensão arterial e na frequência cardíaca, torna-se fundamental questionar o doente e os seus cuidadores sobre sinais e sintomas compatíveis com hipertensão/hipotensão, taquicardia/bradicardia ou arritmias. Além disso, é crucial avaliar regularmente os sinais vitais em cada reavaliação clínica.

Por outro lado, a literatura recomenda que no caso de doentes, sem cardiopatia conhecida, que estejam medicados com risperidona e metilfenidato sejam realizados ECGs de rotina de forma a monitorizar o intervalo QTc.⁹ Posto isto o nosso doente iniciou seguimento em consulta de CP e durante todo o seguimento não foram reportados efeitos adversos cardiovasculares.

É importante salientar que a SSM partilha várias características clínicas com outras patologias pelo que é essencial realizar um diagnóstico definitivo desta síndrome recorrendo a testes genéticos.

Considerando que as disponibilidades de fármacos são amplamente variáveis entre países, este caso clínico pretende contribuir para a literatura científica sobre a gestão terapêutica da SSM. Por ainda existirem

poucos artigos científicos sobre a utilização de β -bloqueantes nos doentes com SSM e inexistência dos mesmos relativamente à utilização particular do propranolol considera-se que o reporte dos casos clínicos e da sua gestão terapêutica é de crucial importância para o aperfeiçoamento na prestação de cuidados de saúde aos doentes.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO /CONTRIBUTORSHIP STATEMENT:

BP: Escrita e revisão da literatura.

ACA: Revisão crítica do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

BP: Writing and reviewing the literature.

ACA: Critical revision of the article.

All the authors approved the final version to be published.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO: Consentimento do doente para publicação obtido.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

PATIENT CONSENT: Consent for publication was obtained.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer-reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Akkus N, Kilic B, Cubuk PO. Smith-Magenis Syndrome: Clues in the Clinic. *J Pediatr Genet.* 2020;9:279-84. doi:10.1055/s-0039-1700965
2. Khan SS, Pradhan T. Case of Smith-Magenis Syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39:525-7. doi: 10.1097/JCP.0000000000001099.
3. Smith ACM, Boyd KE, Brennan C, Charles J, Elsea SH, Finucane BM, et al. Smith-Magenis Syndrome. 2001 [updated 2022 Mar 10]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 2025. Rinaldi B, Villa R, Sironi A, Garavelli L, Finelli P, Bedeschi MF. Smith-Magenis Syndrome-Clinical Review, Biological Background and Related Disorders. *Genes.* 2022;13:335. doi:10.3390/genes13020335
4. Edelman EA, Girirajan S, Finucane B, Patel PI, Lupski JR, Smith AC, et al. Gender, genotype, and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a meta-analysis of 105 cases. *Clin Genet.* 2007;71:540-50. doi:10.1111/j.1399-0004.2007.00815.x
5. Girirajan S, Vlangos CN, Szomju BB, Edelman E, Trevors CD, Dupuis L, et al. Genotype-phenotype correlation in Smith-Magenis syndrome: evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum. *Genet Med.* 2006;8:417-27. doi:10.1097/01.gim.0000228215.32110.89
6. Kaplan KA, Elsea SH, Potocki L. Management of Sleep Disturbances Associated with Smith-Magenis Syndrome. *CNS Drugs.* 2020;34:723-30. doi:10.1007/s40263-020-00733-5
7. De Leersnyder H, de Blois MC, Vekemans M, Sidi D, Villain E, Kindermans C, et al. Beta(1)-adrenergic antagonists improve sleep and behavioural disturbances in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet.* 2001;38:586-90. doi:10.1136/jmg.38.9.586
8. Pérez-Lescure Picarzo J, Centeno Malfaz F, Collell Hernández R, Crespo Marcos D, Fernández Soria T, Manso García B, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas en relación con el uso de medicamentos en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes con cardiopatías conocidas y en la población pediátrica general, posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr.* 2020;92:109.e1-109.e7, 2020. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.09.002