

SYNDROM SMITHOVÉ-MAGENISOVÉ

kazuistika

Martina Zvěřová

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN

Kontaktní adresa:

MUDr. Martina Zvěřová
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11
128 01 Praha 2
e-mail: martina.zverova@vfn.cz

SOUHRN

Zvěřová M. Syndrom Smithové-Magenisové

Podstatou syndromu Smithové-Magenisové (SMS) je vrozená genetická vada, při níž je postižen sedmnáctý chromosom.

Jedná se o tzv. mikrodeleční syndrom, který je způsoben abnormalitou v délce krátkého (p) raménka chromosomu 17p11.2. Někdy se také hovoří o tzv. 17p-syndromu. Řada genů chromosomu 17 byla již zmapována, jejich jednotlivé role nejsou dosud známy. Soudí se, že haploinsuficience několika genů chromosomu 17 je pravděpodobně zodpovědná za typický fenotyp SMS. Incidence onemocnění se odhaduje na 1 : 25 000.

Syndrom je spojen s neurobehaviorálními příznaky, jako jsou hyperaktivita, impulsivita, náhlé změny nálady, poruchy pozornosti a poruchy spánku. Charakteristické jsou časté nevladatelné záchvaty vzteku doprovázené sebepoškozováním. Mentální vývoj bývá ukončen na úrovni zhruba čtyřletého dítěte. Spánkové poruchy a poruchy chování by mohly částečně souviset s převráceným (denním) vylučováním melatoninu. Časně zahájení multidimenzionální týmové terapie je nezbytné k celkové stimulaci vývoje dítěte.

Z dosud publikovaných dat lze konstatovat, že beta-adrenergní antagonisté v kombinaci s podáváním exogenního melatoninu zmírňují projevy nevhodného chování a jsou efektivní při obnově spánkového rytmu.

Klíčová slova: fenotyp, melatonin, mentální retardace, poruchy chování, poruchy spánku, syndrom Smithové-Magenisové, syndrom mikrodelece chromosomu 17p11.2.

SUMMARY

Zvěřová M. Smith-Magenis Syndrome (SMS)

Smith-Magenis syndrome is a developmental disorder that affects many parts of the body. The syndrome is due to an abnormality in the short (p) arm of chromosome 17 and is sometimes called the 17p-syndrome. The major features of this condition include mild to moderate mental retardation, distinctive facial features, and sleep disturbances. People with Smith-Magenis syndrome most also have behavioral problems. These include anxiety, aggression, impulsiveness, and difficulty paying attention. Self-injury is very common. Treatment for Smith-Magenis syndrome relies on managing its symptoms. Children with SMS often require several forms of support, including multidimensional therapy. In combination with exogenous melatonin, adrenergic antagonist can improve sleep and sleep timing, increase concentration, and aid in improvement of behavior.

Key words: melatonin, mental retardation, behavioral problems, sleep disturbance, Smith-Magenis syndrome, chromosome 17p11.2.

ÚVOD

Syndrom byl poprvé popsán v roce 1980 lékařkami a genetičkami A. C. M. Smithovou a R. E. Magenisovou v USA. Jedná se o tzv. mikrodeleční syndrom, který je způsoben abnormalitou v délce krátkého (p) raménka chromosomu 17p11.2.¹ Od r. 2000 je díky moderním laboratorním technologiím diagnostikován i v ČR. Incidence onemocnění se odhaduje na 1 : 25 000. Zatím se zdá, že je toto číslo podhodnoceno, ale s rozvojem techniky počet diagnostikovaných každým rokem stoupá. Rodinná anamnéza je většinou negativní, jelikož k náhodnému poškození genetické informace plodu dochází převážně během početí. Nejedná se tedy o zděděnou genetickou vadu.⁷

Klinický obraz

Jedinci s tímto syndromem se v noci opakovaně budí, většinou 2–3krát za noc, s následným intervalem aktivity. Nejaktivnější jsou krátce po půlnoci, ráno se probouzejí mezi půl šestou až půl sedmou hodinou. Přes den dominuje ospalost s maximem potřeby spánku dopoledne (nejčastěji mezi 8. a 9. hodinou ranní), přítomny jsou i další krátké periody denního spánku. Typickým fenotypem (u více než 75 %) je brachycefalie (široký čtvercový obličej) s níže posazenými očima i ušima, plné růžové tváře (vzhled cherubína), zploštělý kořen nosu, synophrys (srostlé obočí), prominující mandibula, kupidovská ústa (připomínající Cupidův luk) a vyplazený jazyk s doprovodným sliněním. Mezi společné příznaky (50–75 % postižených) patří zejména brachydaktylie, malý vzrůst a svalová hypotonie s hyporeflexií, trunkální obezita a nápadně chraplavý hluboký hlas.

Častá jsou orgánová postižení, zejména srdeční vady, anomálie ledvin a skeletu, ORL a oftalmologické abnormality. Jedinci mívají patologický EEG záznam a snížený práh bolesti. Přítomny jsou známky periferní neuropatie a chůze o široké bázi. Dále se objevují problémy s polykáním a úporná obstipace. Z laboratorních výsledků bývá častý záchyt hypercholesterolemie a hypertriglyceridémie. Přítomná je kombinovaná enuréza, jedinci většinou nejsou schopni dodržovat základní hygienu.

Mezi hlavní příznaky porušeného psychického vývoje (více než 75 % postižených) patří vývojové opoždění, variabilní úroveň mentální retardace (pohybuje se mezi 40 a 60 body). Řeč je opožděná, často s velmi špatnou artikulací. Nemocní nedokážou kontrolovat své emoce, v popředí bývá samolibost, lhostejnost. Dotyční mají problémy s logikou a s pochopením časoprostorového schématu. Nápadní jsou svou hyperaktivitou, impulsivností, vynucováním si pozornosti okolí, obtížně se koncentrují. I v dospělosti u nich přetrvává řada zlovyků, jako je dumlání prstů nebo předmětů. Příznačné jsou náhlé změny emocí, výbuchy hněvu, prolongované exploze nekontrolovatelného vzteku, agresivní nebo destruktivní chování. Charakteristické bývají časté záchvaty vzteku doprovázené sebepoškozováním – kousání se do rukou, bouchání hlavou, okusování nehtů, strkání si cizích předmětů do tělních otvorů atd. Při excitaci jsou nápadně stereotypie typu mačkání si rukou, sebeobjímání se, luskání prsty apod. Jedinci mívají výbornou paměť na jména, názvy míst a událostí a prokazují překvapivý

smysl pro humor. Často jsou líbivého přitažlivého vzhledu („barokní andílci“). Mentální vývoj bývá ukončen na úrovni zhruba čtyřletého dítěte.

Doporučené postupy léčby

Algoritmy léčby byly vypracovány a schváleny vědeckými odborníky při společnosti PRISMS (Parents and Researchers Interested in SMS) a slouží ke zhodnocení závažnosti manifestace SMS a k navržení adekvátní terapie.

Zahrnují jednak genetické vyšetření, pravidelné každoroční komplexní somatické vyšetření včetně vyšetření laboratorních a přístrojových (EKG, EEG, USG vyšetření jednotlivých orgánů, RTG skeletu, polysomnografie), jednak psychologické a logopedické vyšetření. Navrženy jsou i postupy pro spolupráci s rodinou a pro vhodnou volbu psychoterapeutického vedení.⁶

Farmakoterapie

K alespoň částečnému zvládnutí nežádoucích projevů chování se doporučuje terapie neuroleptiky. Zejména risperidon se jeví jako vhodná volba k redukci projevů agresivity a ke tlumení neklidu.⁶ Mezi další nejčastěji doporučovaná psychofarmaka ke zvládnutí poruch chování a spánku patří stimulancia, tricyklická antidepresiva, SSRI, karbamazepin a krátkodobě účinkující hypnotika.²

Použití beta-adrenergických antagonistů jako propranolol nebo acebutolol v jedné ranní dávce slouží k potlačení neklidu a agresivity a ke zlepšení koncentrace (v ČR jde ovšem o „off label“ terapii). Beta-adrenergní antagonisté v kombinaci s exogenním melatoninem ve večerní dávce zlepšují spánek a restartují cirkadiální hodiny.^{3,4} Večerní dávka melatoninu by neměla překročit 6 mg. Dosud nebyly popsány žádné nežádoucí účinky této léčby.

KAZUISTIKA

Dívka, ročník 2007, byla doporučena k psychiatrickému vyšetření neurologem pro dg. SMS, poruchy chování, plačtivost, neklid, nespavost.

Z rodinné anamnézy

Oba rodiče jsou zdraví, oba středoškoláci. Dítě je jedináček. Matka dochází několik let k psychiatrovi pro úzkosti, poruchy nálady a plačtivost, které se objevily až v souvislosti s péčí o těžce nemocné dítě. O jiné psychiatrické zátěži není rodina informována.

Z osobní anamnézy

Děvče je z prvního fyziologického těhotenství, ve 33. týdnu gravidity byla matka hospitalizována pro suspektní únik plodové vody a kontrakce dělohy, po aplikaci magnézia byl stav zklidněn. Porod koncem pánevním proveden sekcí v termínu. Skóre dle Apgarové 9 – 10 – 10, po porodu mělo dítě jeden den trvajícím otok horní poloviny těla, další průběh však již bez komplikací, porodní hmotnost 3340 g, porodní délka 47 cm. Dívka nebyla kříšena, ikterus přetrvával dva dny

bez následné fototerapie, kojena 10 měsíců. Úrazy hlavy dítě nemělo, nikdy nebylo v bezvědomí, ani se nevyskytly epileptické paroxysmy. Nebyla u něj prokázána neuroinfekce ani intoxikace. Psychomotorický vývoj již od narození zřetelně opožděn, shledána celková hypotonie, sedu byla dívka schopna až po 17. měsíci věku, lezla od 4 do 22 měsíců, chůze kolem nábytku až od 19 měsíců, samostatně chodit bylo děvče schopno po 27. měsíci věku. Řeč je opožděná, dosud říká jen slabiky, porozumění je však dobré. Dítě je sledováno na foniatrii, dochází pravidelně na logopedii a na hipoterapii. Dosud nedodrhuje hygienu, nosí pleny. Děvče pije pouze z láhve, z hrníčku samo nedokáže. Přijímá hlavně tekutou stravu, převážně musí být krmeno, občas samo použije lžičku. Přes den je pravidelně přítomný motorický neklid. Podle sdělení matky je dívka často lítostivá, plačtivá, i při minimální zátěžové situaci značně neklidná, úzkostná, podrážděná. Typickým projevem je noční probouzení se kolem jedné a druhé hodiny ranní, následně je pak dítě vzhůru 2–3 hodiny, usíná zase kolem sedmé hodiny ranní. Nejspolejší je dítě v průběhu dopoledne, kdy v klidových situacích pospává. Je dle matky schopna usnout i během jízdy na koni.

V roce 2009 byl ve FN Motol diagnostikován syndrom Smithové-Magenisové. Pro strabismus v roce 2010 dvakrát operována. Na MRI shledán normální nález, ultrazvukové vyšetření břicha bylo bez patologických změn.

Ze zdravotnické dokumentace⁹ a také z rozhovoru s matkou vyplývá, že děvče má dlouhodobé potíže se spánkem. V minulosti byl z těchto důvodů nasazen klonazepam (dávkování si matka nepamatuje), dívka však byla po léčbě velmi utlumená, zhoršila se již tak opožděná motorika, lék byl pro tyto nežádoucí účinky vysazen.

Na Neurologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice byl ve spolupráci s Fyziologickým ústavem AV ČR (10/2010) proveden odběr slin na stanovení 24hodinového profilu melatoninu a dále bylo provedeno vyšetření genů biologických hodin stěrem z buňky sliznice. Tato vyšetření prokázala inverzi vylučovaného melatoninu. Nejvyšší sekrece melatoninu byla zjištěna v odpoledních hodinách s nejnižší hodnotou v průběhu nočních hodin (minimum ve 3.00 h). Biologický rytmus genových hodin se nezdál být výrazněji alterován. Genetické vyšetření prokázalo dg. SMS, karyotyp v normě, 46, XX.

Dívka více než rok užívala Circadin 3 mg na noc s určitým efektem, spánek je však i nadále velmi neklidný, přerušovaný, v současnosti spí s několika přestávkami zhruba od devíti večer do pěti hodin do rána. Během bdění se občas zabaví sledováním TV. Bez Circadinu spala dívka přerušovaně průměrně jen asi do 1.00 h od 21. hodiny.

Z neurologického hlediska byla u dívky diagnostikována povšechná hypotonie, opožděný vývoj řeči, kraniofaciální stigmatizace, chůze o širší bázi.⁸ Psychologické vyšetření z r. 2009 je uzavíráno takto: „... odhad kognitivního potenciálu spadá do pásma širší normy, vývoj nerovnoměrný, s převahou mentálních složek nad motorickými, lehčí organické oslabení, dyspraktické obtíže, vyšší unavitelnost CNS. Pozitivní je mimořádná komunikativnost a sociální načasování. Výborně stimulována, podnětné rodinné prostředí.“

Od září 2010 dochází na dopoledne do speciální mateřské školy, kde se dobře adaptovala, matka pozoruje celkové zlepšení komunikačních dovedností.⁹

Vlastní vyšetření

Třiletá dívka, nespolutracující, plačtivá, během rozhovoru lékaře s matkou se mírně zklidňuje, spontánně běhá po místnosti, ukazuje na různé předměty, radostně se směje. Říká jen slabiky. Na oslovení jménem nereaguje, většinou nereaguje ani na oslovení matkou, gestikulací a nesrozumitelnými zvuky se posléze dožaduje na matce láhve s dudlíkem, postupně u ní narůstá motorický neklid. Kreslicí potřeby nechává bez povšimnutí, nevnímá si ani nabízených kostek, obrázkové knížky, leporela, hraček. Dívčin fenotyp je typický pro syndrom SMS: brachycefalická lebka s plošším obličejem, širší kořen nosu, mongoloidní vzhled, ústa tvaru luku, dysmorfie uší a konvergentní strabismus.

Pro nespolutracování lze vycházet pouze z pozorování, údajů získaných od matky a z dostupné dokumentace. Dítě se jeví mentálně retardované, nápadný je opožděný vývoj řeči a nerovnoměrný vývoj s převahou mentálních složek nad motorickými. Povahově se dívka jeví jako spontánně radostná, v zásadě společenská, citlivá, lítostivá při pokárání. Matka referuje o dobrém smyslu pro humor, což potvrzuje i záznam z provedeného psychologického vyšetření. Z terapie doporučen kromě již nasazeného Circadinu Amitriptylin 0,5 tablety večer k potlačení neklidu, úzkosti a plačtivosti. Doporučeny jsou pravidelné kontroly u dětského psychiatra, pokračování v rehabilitaci, socializaci. Matce byly předány kontakty na svépomocné skupiny.

ZÁVĚR

Jedním z hlavních projevů onemocnění jsou chronické poruchy spánku, protože dochází k inverzi cirkadiálního rytmu vylučování melatoninu. Mechanismus převrácení rytmu vylučování melatoninu je však zatím neznámý.⁵

Diagnóza je většinou potvrzena až v cytogenetické laboratoři stanovením karyotypu s prokázanou mikrodělicí 17p11.2 chromosomu a pomocí vyšetření FISH (fluorescence in situ hybridizace) chromosomu 17.^{2,7}

U postižených jedinců bývají často mylně stanovovány diagnózy typu autismus, ADHD, OCD nebo afektivní poruchy. Včasné a správné diagnostikování syndromu Smithové-Magenisové umožní zahájit účinnou psychiatrickou léčbu, nezbytná je i symptomatická léčba přidružených poruch. Farmakoterapie může být nasazena ke zvládnutí afektů, ztlumení projevů nevhodného chování a k alespoň částečné úpravě rytmu spánek–bdění.

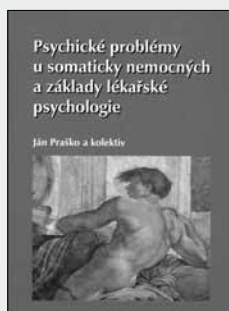
Velký důraz je kladen na vhodně zvolenou formu psychoterapie a socioterapie. Nezbytná je dlouhodobá spolupráce všech odborníků a také zapojení a podpora celé rodiny. Vhodnou rehabilitační technikou se zdá být také hipoterapie a canisterapie.² Rehabilitace nutně počítá se spoluprací rodičů, kteří musejí neustále opakovat a posilovat jednotlivé sekvence toho, co se již dítě naučilo. Obtížná role často připadá sourozencům, kteří se nezdá ocitají na okraji zájmu rodičů pro nedostatek času a zahlcení problémy nemocného dítěte. Nedílnou součástí terapie by proto mělo být setkávání členů podobně postižených rodin ve svépomocných skupinách, kde dochází ke konfrontaci a sdílení podobných potíží, navazují se přátelství a mizí pocity osamění.

LITERATURA

1. Chen KS, Manian P, Koeuth T et al. Homologous recombination of a flanking repeat gene cluster is a mechanism for a common contiguous gene deletion syndrome. *Nature Genetics* 1997; 17: 154–163.
2. De Leersnyder H, Munnich A. Smith-Magenis syndrome. *Orphanet encyclopedia*, July 2003. In: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-SMS.pdf>, 14. 12. 2010.
3. De Leersnyder H, de Blois MC, Veke-mans M et al. B-adrenergic antagonists improve sleep and behavioural disturbances in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: 0–4.
4. De Leersnyder H, Bresson JL, de Blois MC et al. Beta-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian rhythm of melatonin in SMS: Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet* 2003; 40: 74–78.
5. De Leersnyder H, de Blois MC, Claustrat B et al. Inversion of the circadian rhythm of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J Pediatr* 2001; 139: 111–116.
6. PRISMS – Parents and Researchers Interested in Smith-Magenis Syndrome. In: <http://www.prisms.org/start.htm>.
7. Smith-Magenis syndrome. In: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1310/>
8. Smith-Magenis syndrome. In: http://en.wikipedia.org/wiki/National_Institutes_of_HealthGene_Tests.
9. Dokumentace z Neurologické kliniky VFN a 1. LF UK.

Ján Praško a kolektiv

PSYCHICKÉ PROBLÉMY U SOMATICKY NEMOCNÝCH A ZÁKLADY LÉKAŘSKÉ PSYCHOLOGIE



Publikace je určena především studentům medicíny. Je však obsahem natolik bohatá, že v ní najdou poučení i psychiatři pracující v klinické praxi a lékaři somatických oborů. Kolektivu autorů nejde o teoretické přehledy různých psychotherapeutických směrů, ale o praktické vedení studenta, budoucího lékaře, kterému neustále

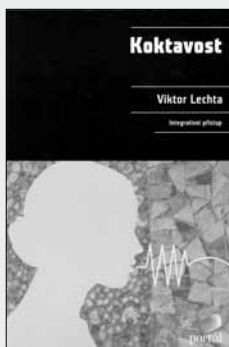
vysvětlují, jak se správně pohybovat v diagnostickém procesu a pacienta vnímat jako originální bytost, k níž je nutno přistupovat s respektem a úctou, ale také s dostatečnou lékařskou kompetencí.

399 Kč, Univerzita Palackého, 2010, 1. vydání, 430 s., dvoubarevně, 160 × 235 mm, vázané

Viktor Lechta

KOKTAVOST

Integrativní přístup



Rozšířené a podstatně přepracované vydání knihy předního odborníka shrnuje současné poznatky o koktavosti, která představuje závažné narušení komunikační schopnosti. Uvádí přehled poruch plynulosti řeči a východiska pro jejich hodnocení, současné poznatky o příčinách a vývoji koktavosti, pravidla a metody pro její diagnostiku. Velká pozornost je věnována

principům a metodám terapie s důrazem na současné trendy a přístupy. Autor představuje koncepci integrativní terapie koktavosti i různé techniky a programy. Podrobně jsou pak probrána specifika diagnostiky a terapie u koktavosti incipientní, fixované a chronické. Kniha je určena logopedům, speciálním pedagogům, psychologům, foniatrům, psychiatrům, neurologům, a také lidem trpícím koktavostí nebo jejich blízkým.

539 Kč, Portál, 2010, 2. vydání, 333 s., černobíle, 160 × 230 mm, vázané