

Smith-Magenis-Syndrom (SMS)

Lernen mit Betroffenen: von der Zytogenetik bis zur Sequenzanalyse

Dr. Ann Smith überblickt mehr als 40 Jahre Forschung zu einer seltenen Deletion am Chromosom 17. Und baut heute noch Brücken zwischen Forschung und betroffenen Familien, deren Kinder auch ihren Namen tragen: „Den Familien zuhören“ ist ihr Motto, wenn sie über SMS-Kinder in aller Welt spricht.

Martina Freyer

Ende der 70er Jahre war die genetische Beratung eine junge Disziplin: In den USA wurde 1979 die „National Society of Genetic Counselors“ gegründet, Dr. Ann Smith war Gründungsmitglied. Am Children's Hospital in Denver, Colorado, entwickelte sie das Programm für klinische Genetik. Heute reist sie als Pensionistin weiter um die Welt, hält Vorträge vor Neuropädiater:innen, besucht Selbsthilfegruppen von SMS-Familien. Als „Special Volunteer“ ist sie im Namen des Klinischen Direktors des National Human Genome Research Institute in Bethesda, Maryland, unterwegs und wirbt für genetische Diagnostik und Forschung für SMS-Kinder und -Erwachsene.

Der Zufall am Mikroskop: zytogenetische Diagnostik

Bei einem Vortrag vor Humangenetiker:innen und SMS-Familien in München beschrieb sie im Juni die Geschichte der Entdeckung des Smith-Magenis-Syndroms (SMS): Die erste Familie, die sie betreute, stammte aus den Rocky Mountains in Colorado, das Kleinkind war taub, hatte einen Herzfehler und eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte. Bei der Chromosomenanalyse fiel der technischen Assistentin am Mikroskop auf, dass ein kleines Stück des kurzen Arms des Chromosoms 17 fehlte. Als diese Mitarbeiterin ein paar Tage später die Chromosomen eines weiteren Kindes mit ähnlichen Symptomen untersuchen sollte, dachte sie erst an eine Verwechslung der Proben: „Das sieht ja genauso aus wie neulich, haben Sie mir nochmal dasselbe Material geschickt?“ Und so war das zweite SMS-Kind entdeckt. Smith betonte, dass bei der Beschreibung des Syndroms die technischen Entwicklungen, die Geschichten der Familien und auch sehr oft der Zufall eine wichtige Rolle spielten, wenn es darum ging, um Gemeinsamkeiten zu entdecken. Die ersten beiden Kinder mit diesem Defekt wurden

1986 in einem kurzen Abstract beschrieben (1). 1986 hatte Smith gemeinsam mit Dr. Ellen Magenis neun Fälle gesammelt, das Syndrom bekam den Namen der beiden: Smith-Magenis-Syndrom (2).

Entwicklungsverzögerung mit vielen Gesichtern

In den folgenden Jahren wurden immer mehr Kinder mit ähnlichem Phänotyp beschrieben. Dabei kann die autosomal-dominante Erkrankung unterschiedlich ausgeprägt sein, die meist spontan aufgetretene Deletion im Chromosom 17 kann unterschiedlich groß ausfallen. Man findet das Syndrom in allen Ethnien, manchmal überlappend mit anderen Syndromen. Ein gemeinsamer, zentraler Bereich der Mikrodeletion 17p11.2 betrifft das Fehlen des Gens *RAI1* oder mutierte Varianten von *RAI1* (3): Das Retinsäure-induzierte Gen spielt in der Differenzierung der Zellen in der Embryonalentwicklung und auch in der neuronalen Entwicklung eine wichtige Rolle. Das erklärt das breite Spektrum der Phänotypen und Entwicklungsverzögerungen, die bei SMS beobachtet werden. Smith betonte, sie habe eine Menge von dem, was sie in den letzten Jahrzehnten zu dieser Erkrankung gelernt habe, durch die Geschichten der Familien mit betroffenen Kindern gelernt. „Hört den Familien zu“, appelliert sie auch an die Humangenetiker:innen. Denn die Kinder können sich ganz unterschiedlich entwickeln, je nach Ausprägung der Deletion. Sie bezeichnete SMS auch als „molekulares Knockout-Modell“: Man sieht genau, was nicht funktioniert, wenn bestimmte Genabschnitte fehlen. In den ersten Jahren fielen eher kraniofaziale Merkmale der Kinder auf, wie ein breites Gesicht, die Mono-Augenbraue, viele Lippen-Gaumen-Spalten. Ende der 90er Jahre wurden die Schlafstörungen zu einem Leitsymptom, das oft eine genetische Analyse einleitete. Dies erfolgte damals mithilfe der FISH-Analyse, bei der mit

fluoreszenzmarkierten DNA-Sonden bestimmte Abschnitte auf Chromosomen sichtbar gemacht wurden. Heute weiß man, dass die Schlafstörungen auf einem inversen zirkadianen Rhythmus der Melatoninsynthese beruhen. Das kann den Familienalltag durcheinanderbringen: „Wenn das Kind nicht schläft, schläft auch die Familie nicht.“ Die Kinder sind nachts hellwach, wollen spielen und beschäftigt werden, sind tagsüber müde, schnell überlastet, können in einen narkolepsie-ähnlichen Schlaf fallen: Wenn das SMS-Kleinkind im Kindergarten plötzlich einschlft und mit dem Gesicht im Nudelteller landet, erkennt man auch in einer integrativen Betreuung, dass hier ein besonderer Bedarf besteht. Heute gibt es ein für SMS zugelassenes Melatoninpräparat, doch die Dosierung und der Einsatz im Tagesverlauf werden weiter untersucht.

Das innere Kleinkind, auch als Erwachsener

Bei Kindern mit SMS beobachtet man ein Auseinanderklaffen der körperlichen und der emotionalen Entwicklung, beschrieb Smith: Das Bild des inneren Kleinkinds – „the inner toddler“ – kann Familien helfen, mit einem emotional 7-Jährigen im Körper eines 20-Jährigen geduldig zu bleiben. Die breite Palette der Symptome der Entwicklungsstörung zeigt auch, wie wichtig Frühförderung sein kann: Wenn Kinder erst verzögert zu sprechen beginnen, können Gebärden den Grundstock für die neuronale Sprachentwicklung bilden und die Zeit bis zu den ersten Worten überbrücken. Manche SMS-Kinder bleiben stumm oder sprechen mit einer typischen tiefen, gepressten Stimme. Mit heilpädagogischer Förderung können sie auch lesen lernen, sogar eine Ausbildung bis zum Arbeitsvertrag schaffen. Weil die frühe Förderung so viel Potenzial berge, sei auch die frühe Diagnose so wichtig, betonte Smith.

Es ist nie zu spät für eine Diagnose

Selbst wenn die Diagnose erst im frühen Erwachsenenalter gestellt wird, kann das Wissen um die Pathomechanismen der Erkrankung helfen: Im Bereich der Deletion liegen auch Gene des Lipidstoffwechsels. Man findet häufig erhöhte Werte für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin (3). Auch manche Tumoren werden bei SMS häufiger beobachtet, sodass die genetische Diagnose hilft, Betroffene engmaschiger zu kontrollieren und bei Risikofaktoren früher präventiv einzuschreiten. So empfahl Smith, auch Kinder mit einer Diagnose aus dem Zeitalter der FISH-Diagnostik mit dem heute verfügbaren „Next Generation Sequencing (NGS)“ erneut testen zu lassen: Mit dem Wissen um die Größe der Deletion und die betroffenen Gene, kann man mit immer mehr Hintergrundwissen zu den Pathomechanismen auch besser eingreifen, fördern, behandeln. Forschung ist weiter der Leitmotor, oft initiiert und

Smith-Magenis-Syndrom

Eine genetisch bedingte, neurologische Entwicklungsstörung, die durch kognitive Beeinträchtigungen unterschiedlichen Ausmaßes, Verhaltensauffälligkeiten und Schlafstörungen gekennzeichnet ist. Die Betroffenen zeigen ausgeprägte körperliche Merkmale und eine Vielzahl von Fehlbildungen wie z. B. Herz- und Nierenfehlbildungen (4).

Synonym: Mikrodeletionssyndrom 17p11.2

Prävalenz: 1–9 pro 100.000

Erbgang: autosomal-dominant

Manifestationsalter: kann ab der Geburt sichtbar sein und diagnostiziert werden

ICD-10: Q93.5

Diagnostik: molekulare Bestätigung des Gendefekts nach klinischem Anfangsverdacht in der humangenetischen Beratung

Selbsthilfeverein: Sirius e.V., Selbsthilfeverein für das Smith-Magenis-Syndrom in Deutschland (5).

begleitet von den betroffenen Familien. Wenn Smith Selbsthilfegruppen in den USA oder in Europa besucht, rät sie: „Geh dahin, wo schon jemand etwas von Kindern mit diesem Syndrom gehört hat!“ Sie gebe heute nur den Staffeln weiter, um weitere Forschung voranzutreiben. Doch all ihre Geschichten zu typischem Verhalten von SMS-Kindern sind geprägt von einer tiefen Zuneigung, die man nicht zu übersetzen braucht: „I still care very much about these children.“ Und das Wissen zu Pathomechanismen hilft auch den Familien, die Einschränkungen durch die Entwicklungsverzögerung zu verstehen. Die schwach entwickelte Gesichts- und Kaumuskulatur macht den Spracherwerb schwieriger, auch das Kauen. Da sieht man bei einem kleinen Satz von Smith wie „Die Kinder mögen Bananen“ ein breites Grinsen auf den Gesichtern von SMS-Familien: Ja, die Bananen im Obstkorb sind immer schnell weg – und jetzt verstehen alle auch warum.

Quelle

Vortrag von Dr. Ann Smith „Understanding Smith-Magenis Syndrome (SMS): A Journey of Science, Serendipity & Multidisciplinary Team Approach“, am 17. Juni 2025, Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin in München

Literatur

1. Smith ACM et al. Am J Med Genet. 1982;34:410A
2. Smith ACM et al. Am J Med Genet. 1986;24(3):393-414.
3. Smith ACM et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1310/>
4. Smith Magenesis Syndrom: <https://www.orpha.net/de/disease/detail/819>
5. Sirius: <https://smith-magenis.de/>

KORRESPONDENZADRESSE

Martina Freyer
Medizinjournalistin
info@martina-freyer.de