



LA SINDROME DI SMITH-KINGSMORE

Guida per le famiglie e gli operatori sanitari

COS'È LA SINDROME DI SMITH-KINGSMORE?

La sindrome di Smith-Kingsmore (SKS) è una rara malattia genetica del neurosviluppo, identificata nel 2013 e causata da alterazioni (varianti che causano la malattia) nel gene *MTOR*. Poiché le specifiche alterazioni genetiche presenti nelle persone con SKS possono variare, anche i sintomi possono essere diversi. Le caratteristiche più comuni della SKS sono:

- Disabilità intellettiva
- Disabilità dello sviluppo
- Cervello di grandi dimensioni
- Crisi convulsive
- Disturbi del sonno

COS'È IL GENE *MTOR*?

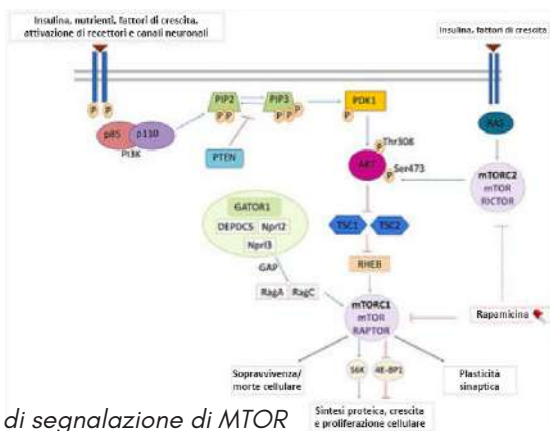
Le istruzioni per il funzionamento del nostro organismo sono organizzate in strutture chiamate DNA. I geni sono segmenti di DNA che contengono le istruzioni per una funzione o un compito specifici.

Il gene *MTOR* fornisce all'organismo le istruzioni per la via di segnalazione di *MTOR*. Le vie di segnalazione consentono alle cellule del nostro organismo di comunicare (ad esempio per trasmettere informazioni su quando crescere e con che velocità). Il gene *MTOR* si trova sul cromosoma 1, più precisamente nella regione 1p36.

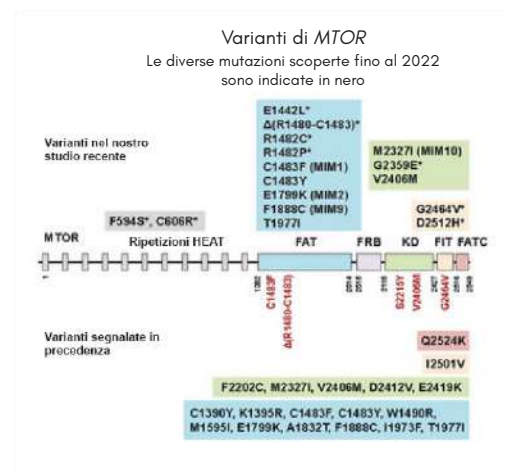
Le alterazioni (chiamate anche varianti o mutazioni) del gene *MTOR* possono provocare un'iperattivazione (guadagno di funzione) della via di segnalazione. Questa iperattivazione causa a sua volta una crescita eccessiva delle cellule nervose (neuroni) interessate che le rende deformi, portando a malformazioni cerebrali, ritardi cognitivi ed epilessia.

Le mutazioni del gene *MTOR* sono state riconosciute per la prima volta come causa di un disturbo del neurosviluppo nel 2013. Sarà necessario condurre ulteriori studi per continuare a definire le caratteristiche associate alle specifiche varianti del gene *MTOR*. Attualmente, le mutazioni del gene *MTOR* possono essere suddivise in tre tipi clinici.

- Il primo gruppo comprende pazienti con un'eccessiva crescita generalizzata del cervello (megalencefalia), disabilità intellettiva, autismo e ipotonia (quadro comunemente considerato tipico della SKS).
- Il secondo gruppo comprende pazienti con crescita eccessiva diffusa del cervello, anomalie della corteccia cerebrale (polimicrogiria) e anomalie della pigmentazione cutanea.
- Il terzo gruppo comprende pazienti con alterazioni cerebrali focali (displasia corticale focale o emimegalencefalia) che causano epilessia a esordio precoce.



Via di segnalazione di *MTOR*



Varianti di *MTOR*

Le diverse mutazioni scoperte fino al 2022 sono indicate in nero

Varianti nel nostro studio recente

Varianti segnalate in precedenza



Come si è verificata la mutazione?

In ogni individuo sono presenti due copie di ciascun gene, ognuna delle quali è stata ereditata da uno dei genitori. La SKS è in genere una malattia autosomica dominante; ciò significa che una copia del gene *MTOR* mutato in ogni cellula è sufficiente a causare il disturbo.

Le mutazioni del gene *MTOR* sono di solito eventi casuali (sporadici o "de novo", cioè non ereditari) che si verificano nella cellula uovo o nello spermatozoo prima del concepimento e quindi non sono ereditate da uno dei genitori. Una mutazione di questo tipo è presente in tutte le cellule della persona affetta dalla malattia ed è chiamata variante germinale.

Esistono anche alcuni pazienti con SKS in cui la mutazione del gene *MTOR* non è presente in tutte le cellule, ma solo in alcune. In questo caso si parla di mosaicismo somatico. Anche le mutazioni di questo tipo non sono ereditarie e si verificano a un certo punto dello sviluppo del bambino durante la gravidanza. In questi pazienti, le mutazioni del gene *MTOR* possono essere individuate solo in campioni dei tessuti interessati, mentre potrebbero non essere rilevate in un campione di sangue o di saliva.

Raramente, le persone con SKS ereditano il gene mutato da un genitore sano che ha una mutazione del gene *MTOR* solo negli spermatozoi o nelle cellule uovo (tessuti germinali). Questo fenomeno è chiamato mosaicismo germinale e, benché sia raro, è stato osservato più spesso nella SKS che in altre malattie.

Qual è il rischio che accada in gravidanze future?

Il rischio che una mutazione genetica si verifichi in più di una persona in una famiglia è detto rischio di ricorrenza.

Nelle persone con SKS, la probabilità di avere un figlio con la malattia può arrivare al 50%. Tuttavia, è difficile calcolarla con precisione perché il rischio dipende dall'eventuale presenza della mutazione in tutte le cellule dell'organismo della persona affetta o solo in alcune.

Come viene diagnosticata la SKS?

Se un bambino presenta caratteristiche comuni della SKS, occorre raccomandare l'esecuzione di test genetici. La diagnosi di SKS viene confermata a livello molecolare, cioè mediante test genetici che permettono di individuare mutazioni del gene *MTOR*. Di solito, questi test vengono eseguiti su un campione di sangue o di saliva.

In caso di sospetto mosaicismo (ossia presenza della mutazione solo in alcune cellule dell'organismo), è possibile che i test genetici vengano eseguiti su un campione diverso.

Ti consigliamo di rivolgerti a uno specialista in genetica per determinare il tipo di test più adatto a tuo/a figlio/a.





Caratteristiche o manifestazioni cliniche

Le caratteristiche comuni della SKS possono variare.

Di seguito è riportato un elenco completo.



Comportamentali

- Autismo/tratti autistici/disturbo dell'elaborazione sensoriale
- ADHD (disturbo da deficit di attenzione/iperattività)
- Comunicazione non verbale/anomalie del linguaggio: ritardo o assenza di linguaggio, distorsioni nell'articolazione delle parole
- Comportamenti autolesionistici

Neurologiche

- Ritardi dello sviluppo generale/compromissione intellettiva
- Macrocefalia/megaloencefalia/ventricolomegalia/polimicrogiria/altre anomalie cerebrali alla risonanza magnetica/rapida crescita della testa nei primi 6 mesi
- Tono muscolare ridotto (ipotonia)
- Crisi convulsive (compresa epilessia focale notturna)
- Disturbi del sonno (insonnia, risvegli notturni, apnea notturna)
- Compromissione dell'udito
- Compromissione visiva corticale



Fisiche

- Capelli ricci/ondulati
- Anomalie facciali
 - fronte prominente, bocca aperta, solco sottanasale lungo e prominente, naso corto con ponte nasale piatto, macrostomia, ipertelorismo
- Macrosomia alla nascita (dimensioni superiori alla norma per l'età gestazionale)
- Pigmentazione cutanea/linee di Blaschko/ipomelanosi/ipomelanosi di Ito/macchie color caffè latte
- Riduzione della sudorazione/intolleranza al caldo
- Crescita accelerata dai primi 18 mesi ai 2 anni
- Età ossea ritardata (esami radiologici che mostrano l'età ossea di un neonato in un bambino di 2 anni)/leggermente avanzata
- Deficit motori



Digestive/gastrointestinali

- Problemi digestivi (dolori addominali, stitichezza)
- Iperfagia: aumento anomalo dell'appetito

Esiste una cura o un trattamento per la SKS?

Attualmente non c'è una cura per la sindrome di Smith-Kingsmore e non esistono trattamenti approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti. Il trattamento si basa sui sintomi specifici del bambino.

Terapie sperimentali

Ad alcuni pazienti con SKS è stato prescritto sirolimus (rapamicina) o everolimus per le crisi convulsive intrattabili (che non possono essere completamente controllate con altri farmaci). Al momento non esistono dati pubblicati sull'efficacia di questo trattamento e questi farmaci non sono attualmente approvati dalla FDA per la SKS. Sono in corso studi per determinare gli effetti a lungo termine della rapamicina sullo sviluppo neurocognitivo nelle persone con SKS e sono necessarie sperimentazioni cliniche per chiarire la sua potenziale efficacia.



Problemi medici

Crescita

Le persone con SKS sono spesso grandi (macrosomia) alla nascita. In alcuni casi, vengono diagnosticate macrocefalia (testa di grandi dimensioni), megalencefalia (cervello di grandi dimensioni) e/o ventricolomegalia prima della nascita.

Tono muscolare

Le persone con SKS presentano spesso ipotonia (tono muscolare ridotto), che può causare ritardi nelle tappe dello sviluppo, come rotolare, sedersi, gattonare, camminare.

Crisi convulsive

Circa il 30-40% delle persone con SKS ha avuto una crisi convulsiva. Molte hanno bisogno di farmaci antiepilettici per una gestione continua.

Sonno

Molte famiglie riferiscono che i bambini con SKS hanno disturbi del sonno. Un esame del sonno può aiutare a individuare i problemi e uno specialista del sonno o il pediatra possono raccomandare un trattamento medico.

Udito e vista

Sono stati segnalati casi di compromissione visiva corticale, cioè di disturbi della vista provocati dal modo in cui il cervello elabora ciò che gli occhi vedono. Questo problema può essere dovuto ad anomalie del cervello o ad anomalie degli occhi. Sono stati segnalati anche casi di perdita dell'udito dovuti a danni all'orecchio interno o alle vie nervose che collegano l'orecchio interno al cervello. Alcune persone con SKS hanno ottenuto benefici con l'uso di impianti cocleari.

Apparato gastrointestinale

Molte persone con SKS hanno disturbi gastrointestinali, tra cui stitichezza, problemi di motilità e reflusso gastroesofageo. Circa il 30% delle persone affette presenta iperfagia (aumento anomalo dell'appetito).

Problemi dello sviluppo e del comportamento

Abilità grosso-motorie

La maggior parte delle persone con SKS presenta un ritardo delle abilità grosso-motorie dovuto al tono muscolare ridotto e trae beneficio da trattamenti fisioterapici precoci. Anche se nella maggior parte dei casi le persone affette dalla malattia sono in grado di camminare autonomamente, alcuni bambini con meno di 8 anni hanno difficoltà a raggiungere questa tappa dello sviluppo e necessitano di ausili per la mobilità.

Abilità fino-motorie

Le persone con SKS presentano spesso un ritardo delle abilità fino-motorie, tra cui afferrare oggetti con pollice e indice, mangiare da sole e scrivere. Questi ritardi motori sono legati al tono muscolare ridotto.

Apprendimento

Le difficoltà di apprendimento possono essere da lievi a gravi. I bambini traggono beneficio da interventi di supporto e assistenza fin dalla prima infanzia. Alcuni frequentano la scuola ordinaria, mentre per altri sono opportuni programmi educativi specializzati più adatti alle loro esigenze. Il livello di assistenza necessario varia in base alla capacità di apprendimento e/o ai problemi cognitivi del bambino. Di solito sono necessarie assistenza e supervisione continue fino all'età adulta.

Comportamento

Molte persone con SKS ricevono una diagnosi di disabilità intellettiva e/o di autismo o hanno tratti simili all'autismo. Esistono casi documentati di ansia, ADHD e disturbo ossessivo compulsivo. Benché in molti casi siano persone amichevoli e felici, i comportamenti autolesionistici sono comuni.

Linguaggio

Quasi tutte le persone con SKS presentano ritardi del linguaggio, sia di tipo espressivo sia di tipo ricettivo. Alcune iniziano a parlare tardi e possono avere un vocabolario limitato, mentre altre sviluppano solo una comunicazione non verbale. In alcuni casi può essere utile ricorrere a forme di comunicazione alternative, tra cui linguaggio dei segni, dispositivi di tecnologia assistiva, ecc.



Gestione

Pediatria:

- Visite annuali per monitorare la crescita e lo sviluppo
- Spesso è necessario un trattamento medico della stitichezza
- Monitoraggio di eventuali malattie dovute a un funzionamento anomalo delle cellule immunitarie

Pediatria dello sviluppo:

- Valutazioni dello sviluppo e del comportamento per verificare le difficoltà e consigliare trattamenti
- Valutazione delle terapie appropriate, tra cui fisioterapia, terapia occupazionale, logopedia/ sviluppo alimentare, terapia comportamentale e della vista
- Guida ai piani educativi individualizzati (PEI)

Genetica e counselling genetico:

- Esame dei test genetici e dei loro risultati
- Informazioni sul rischio di ricorrenza
- Coordinamento dell'assistenza

Neurologia:

- In caso di sospette crisi convulsive, è consigliata l'esecuzione di un EEG (misurazione dell'attività elettrica del cervello)
- Occorre prendere in considerazione l'esecuzione di una risonanza magnetica per identificare eventuali malformazioni cerebrali

Oftalmologia/neurooftalmologia:

- Screening per la compromissione visiva corticale

Audiologia:

- Screening uditivo di routine (neonatale e annuale)

Endocrinologia:

- In caso di ipoglicemia o di sospetta pubertà prematura (precoce), occorre prendere in considerazione una visita da uno specialista

Ortopedia/riabilitazione fisica:

- Valutazione della necessità di dispositivi assistivi a causa di ipotonia, deficit motori e/o anomalie ossee

Neuropsicologia:

- Per i bambini in età scolare, questa valutazione può aiutare a capire quale sia il tipo di assistenza educativa e di percorso scolastico più adatto

Si consigliano anche controlli dentistici e/o ortodontici di routine, nonché logopedia, fisioterapia, terapia occupazionale e terapia comportamentale/counselling psicologico.

Ricerca

Le persone con SKS possono iscriversi gratuitamente al registro globale dei pazienti CoRDS per la SKS e contribuire a ricerche future sulla malattia.

Sul nostro sito sono disponibili aggiornamenti su altre opportunità di ricerca.

<https://smithkingsmore.org/patient-registry/>



Rivolgiti a noi per ricevere assistenza

La Smith-Kingsmore Syndrome Foundation è un'organizzazione senza scopo di lucro ai sensi della sezione 501 (c) (3) del codice tributario statunitense, impegnata a sostenere la comunità internazionale della SKS. La nostra missione è migliorare la qualità di vita delle persone con SKS e delle loro famiglie supportando ricerche all'avanguardia e la collaborazione tra i medici.

Seguici sui social:

