



# A SÍNDROME DE SMITH-KINGSMORE

Guia para famílias e profissionais de saúde

## O QUE É A SÍNDROME DE SMITH-KINGSMORE?

A síndrome de Smith-Kingsmore (SKS, na sigla em inglês) é um raro distúrbio genético do neurodesenvolvimento, identificado em 2013, causado por alterações (variantes causadoras de doenças) no gene *MTOR*. A alteração genética específica pode variar entre pessoas com SKS, portanto, os sintomas também podem variar. As características mais comuns da SKS são:

- Deficiência intelectual
- Deficiência de desenvolvimento
- Tamanho grande do cérebro
- Convulsões
- Distúrbios do sono

## O QUE É O GENE *MTOR*?

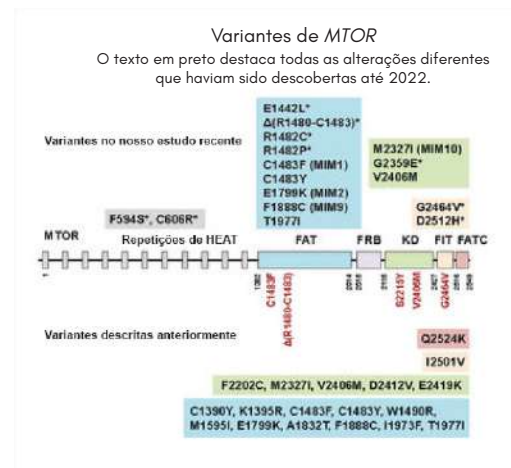
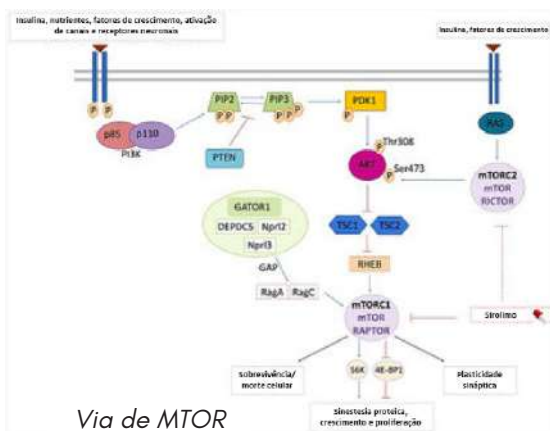
As instruções para nossos organismos são organizadas em estruturas chamadas DNA. Os genes são segmentos de DNA que fornecem instruções para uma função ou tarefa específica.

O gene *MTOR* fornece ao organismo as instruções para a via *MTOR*. Uma via é uma maneira de as células do nosso corpo se comunicarem (sobre quando crescer e com que rapidez crescer, por exemplo). O gene *MTOR* está localizado no cromossomo 1, especificamente na localização 1p36.

As alterações (também denominadas variantes ou mutações) no gene *MTOR* podem causar hiperativação (ganho de função). Como resultado da hiperativação da via, as células nervosas (neurônios) afetadas ficam excepcionalmente grandes e deformadas, causando malformações no cérebro, atrasos cognitivos e epilepsia.

Observou-se pela primeira vez em 2013 que as alterações genéticas no *MTOR* causavam um transtorno do neurodesenvolvimento. Ainda são necessários mais estudos para continuar a definir as características associadas às variantes específicas do gene *MTOR*. Atualmente, as alterações genéticas no *MTOR* podem ser separadas em três tipos clínicos.

- O primeiro grupo inclui pacientes com crescimento cerebral generalizado (megalencefalia), deficiência intelectual, autismo e hipotonia (o que é normalmente considerado SKS).
- O segundo grupo inclui pacientes com crescimento cerebral excessivo difuso, alterações da superfície do cérebro (polimicrogiria) e alterações da pigmentação da pele.
- O terceiro grupo inclui pacientes com alterações focais no cérebro (displasia cortical focal ou hemimegalencefalia) que causam epilepsia de início precoce.





## Como isso aconteceu?

Todas as pessoas têm duas cópias de cada gene, uma herdada do pai e outra da mãe. A SKS costuma ser uma doença autossômica dominante, o que significa que basta uma cópia do gene *MTOR* alterado em cada célula para causar o distúrbio.

As alterações no gene *MTOR* geralmente são eventos aleatórios (esporádicos ou de novo) que ocorrem no óvulo ou espermatozoide antes da concepção e não são herdados do pai nem da mãe. Esse tipo de alteração, denominado variante germinativa, está presente em todas as células da pessoa afetada.

Além disso, alguns pacientes com SKS têm um gene *MTOR* alterado em algumas células, mas não em todas; a isso se denomina mosaïcismo somático. Esse tipo de alteração também é de novo (ou seja, não é herdado) e ocorre em algum momento durante o desenvolvimento do bebê na gravidez. Nesses pacientes com SKS, as mutações no gene *MTOR* só podem ser detectadas nas amostras dos tecidos afetados e podem não ser detectadas em uma amostra de sangue ou saliva.

Em casos raros, a pessoa com SKS herda o gene alterado de pai ou mãe não afetado(a) cuja mutação no gene *MTOR* ocorre apenas nos espermatozoides ou nos óvulos (tecidos germinativos). A isso se denomina mosaïcismo germinativo. Embora raro, é observado com mais frequência na SKS do que em outras doenças.

## Qual é o risco de isso ocorrer em futuras gestações?

O risco de uma alteração genética ocorrer em mais de uma pessoa da mesma família é conhecido como risco de recorrência.

As pessoas com SKS têm até 50% de probabilidade de ter um(a) filho(a) afetado(a). No entanto, é difícil calcular o risco exato, pois isso depende de a pessoa com SKS ter a alteração em todas as células do corpo ou apenas em algumas células.

## Como é feito o diagnóstico de SKS?

Se uma criança tiver características comuns de SKS, deve-se recomendar testes genéticos. O diagnóstico de SKS é confirmado por teste molecular (um teste genético para identificar alterações no gene *MTOR*). O teste genético geralmente é feito com uma amostra de sangue ou saliva.

Se houver suspeita de mosaïcismo (ou seja, nem todas as células têm uma alteração genética), o teste genético pode ser realizado em uma amostra diferente.

Recomenda-se conversar com uma equipe de genética para determinar o tipo de teste que seria melhor para seu(sua) filho(a).





# Características ou manifestações clínicas

As características comuns da SKS variam. Uma lista completa está apresentada [aqui](#).



## Comportamentais

- Autismo/traços autísticos/transtorno do processamento sensorial
- TDAH (transtorno do déficit de atenção/hiperatividade)
- Alterações não verbais/da fala — atraso ou ausência de fala, articulação distorcida
- Comportamentos de autolesão

## Neurológicas

- Atrasos no desenvolvimento global/deficiência intelectual
- Macrocefalia/megalencefalia/ventriculomegalia/polimicrogiria/outras alterações cerebrais detectáveis por RM/crescimento cefálico rápido nos primeiros 6 meses
- Baixo tônus muscular (hipotonia)
- Convulsões (incluindo epilepsia focal noturna)
- Problemas de sono (insônia, acordar à noite, apneia do sono)
- Deficiência auditiva
- Deficiência visual cortical



## Físicas

- Cabelo encaracolado/ondulado
- Traços fisionômicos anormais
  - bossa frontal, aspecto de boca aberta, filtro longo e proeminente, nariz curto com ponte nasal achatada, macrostomia, hipertelorismo
- Macrossomia ao nascer (tamanho grande para a idade gestacional)
- Pigmentação da pele/linhas de Blaschko/hipomelanose/hipermelanose de Ito/manchas café com leite
- Redução da transpiração/intolerância ao calor
- Crescimento acelerado nos primeiros 18 meses a 2 anos
- Idade óssea atrasada (aos 2 anos a imagem equivale à de um recém-nascido) ou idade óssea ligeiramente avançada
- Déficits de habilidades motoras



## Digestivas/gastrointestinais

- Problemas digestivos (dores abdominais, constipação)
- Hiperfagia — aumento anormal do apetite

## Existe cura ou tratamento para a SKS?

Atualmente, não há cura para a Síndrome de Smith-Kingsmore, e nenhum tratamento foi aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA). O tratamento se baseia nos sintomas específicos da criança.

## Tratamentos experimentais

Receitou-se sirolimo ou everolimo para alguns pacientes com SKS para tratamento de convulsões intratáveis (convulsões que não podem ser completamente controladas com outros medicamentos). Atualmente, não há dados publicados sobre quão bem isso funciona (eficácia), e esses medicamentos não foram aprovados pela FDA para tratamento da SKS. Há estudos em andamento para determinar os efeitos de longo prazo do sirolimo no desenvolvimento neurocognitivo de pessoas com SKS, e são necessários ensaios clínicos para esclarecer a potencial efetividade do sirolimo.



## Problemas médicos

### Crescimento

As pessoas com SKS geralmente são grandes (macrossomia) ao nascer. Algumas são diagnosticadas com macrocefalia (cabeça grande), megalencefalia (cérebro grande) e/ou ventriculomegalia no pré-natal.

### Tônus muscular

As pessoas com SKS muitas vezes têm hipotonia (baixo tônus muscular), o que pode levar a atrasos em marcos do desenvolvimento, como rolar, sentar, engatinhar e caminhar.

### Convulsões

Cerca de 30% a 40% das pessoas com SKS tiveram uma convulsão. Muitas necessitam de medicamentos antiepilépticos (AE) para manejo continuado.

### Sono

Muitas famílias relatam que seu(sua) filho(a) com SKS tem problemas de sono. Um estudo do sono pode ajudar a identificar problemas, e um especialista em sono ou pediatra pode recomendar tratamento médico.

### Audição e visão

Há casos relatados de deficiência visual cortical, na qual a visão é prejudicada devido à forma como o cérebro processa o que os olhos veem. Isso pode ser causado por alterações no cérebro, em vez de nos olhos. Também há casos relatados de perda auditiva devido a danos no ouvido interno ou nas vias nervosas que ligam o ouvido interno ao cérebro. Algumas pessoas com SKS se beneficiaram de implantes cocleares.

### Gastrointestinais

Muitas pessoas com SKS têm problemas gastrointestinais, incluindo constipação, problemas de motilidade e refluxo gastroesofágico. Cerca de 30% das pessoas têm hiperfagia (aumento anormal do apetite).

## Problemas comportamentais e de desenvolvimento

### Função motora grossa:

A maioria das pessoas com SKS tem atraso relacionado ao baixo tônus muscular nas habilidades motoras grossas e se beneficia de fisioterapia precoce. Embora a maioria das pessoas com SKS possa caminhar de forma independente, algumas crianças com menos de 8 anos que estão desenvolvendo essa habilidade precisam de meios auxiliares de locomoção.

### Função motora fina:

As pessoas com SKS geralmente apresentam atraso nas habilidades motoras finas, como preensão em pinça, alimentar-se e escrever. Esses atrasos motores estão relacionados ao baixo tônus muscular.

### Fala:

Quase todas as pessoas com SKS têm atrasos na comunicação, tanto na linguagem expressiva quanto na receptiva. Algumas começam a falar tarde e podem ter um vocabulário limitado, ao passo que outras permanecem não verbais. Algumas pessoas podem se beneficiar de formas alternativas de comunicação, como língua de sinais, dispositivos de tecnologia assistiva, etc.

### Aprendizagem:

As dificuldades de aprendizagem podem ser desde leves a graves. As crianças se beneficiam de apoio na primeira infância e intervenções. Algumas pessoas frequentam uma escola regular, mas outras se beneficiam de instrução especializada para atender às suas necessidades. A quantidade de apoio necessária varia conforme o nível de aprendizagem e/ou comprometimento cognitivo da criança. Geralmente é preciso oferecer apoio e supervisão contínuos, inclusive na idade adulta.

### Comportamento:

Muitas pessoas com SKS foram diagnosticadas com deficiência intelectual e/ou autismo ou têm traços característicos do autismo. Existem casos documentados de ansiedade, TDAH e TOC. Embora muitas pessoas sejam cordiais e felizes, comportamentos de autolesão são comuns.



## Tratamento

### Pediatria:

- Consultas anuais para monitorar o crescimento e o desenvolvimento
- Muitas vezes é necessário fazer o manejo clínico da constipação
- Monitoramento de doenças devido à função alterada das células imunes

### Pediatria do desenvolvimento:

- Avaliações de comportamento e desenvolvimento para identificar dificuldades e recomendar tratamentos
- Avaliação para determinar tratamentos adequados, como fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia/terapia alimentar, terapia comportamental e terapia visual
- Orientação para planos educacionais individualizados (PEIs)

### Genética e aconselhamento genético:

- Revisão de testes genéticos e resultados
- Fornecimento de informações sobre o risco de recorrência
- Oferecimento de coordenação de cuidados

### Neurologia:

- Se houver suspeita de convulsões, recomenda-se um EEG (medição da atividade elétrica do cérebro)
- Deve-se cogitar RM para identificar malformações cerebrais

### Oftalmologia/neuro-oftalmologia:

- Rastreamento de deficiência visual cortical (DVC)

### Audiologia:

- Triagem auditiva de rotina (recém-nascidos e anual)

### Endocrinologia:

- Um encaminhamento deve ser cogitado se ocorrer hipoglicemia ou se houver suspeita de puberdade prematura (precoce)

### Ortopedia/reabilitação física:

- Avaliação da necessidade de dispositivos assistivos devido à hipotonia, deficiência motora e/ou alterações ósseas

### Neuropsicologia:

- Para crianças em idade escolar, essa avaliação pode ajudar a identificar a melhor forma de apoio educacional e escolarização

Cuidados odontológicos e/ou ortodônticos de rotina também são recomendados, assim como terapia fonoaudiológica, fisioterapia e terapia ocupacional e terapia comportamental/aconselhamento psicológico.

## Pesquisa

Os pacientes podem se inscrever gratuitamente no Registro Mundial de Pacientes com SKS da CoRDS e contribuir para futuras pesquisas sobre a SKS.

Oportunidades adicionais de pesquisa são atualizadas em nosso site.

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



## Entre em contato conosco para obter apoio

A Smith-Kingsmore Syndrome Foundation é uma organização sem fins lucrativos 501 (c) (3) dedicada a apoiar a comunidade internacional de SKS. Nossa missão é melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas pela SKS por meio de apoio a pesquisas de ponta e colaboração entre profissionais de saúde.

Conecte-se conosco pelas redes sociais:

