



HVAD ER SMITH-KINGSMORE SYNDROM?

Smith-Kingsmore syndrom (SKS) er en sjælden genetisk neuroudviklingsforstyrrelse, der blev identificeret i 2013, og skyldes ændringer (sygdomsfremkaldende varianter) i *MTOR*-genet. Den specifikke genetiske ændring kan variere hos personer med SKS, og derfor kan symptomerne også variere. De mest almindelige træk ved SKS er:

- Intellektuelt handicap
- Udviklingshæmning
- Stor hjernestørrelse
- Krampeanfald
- Søvnforstyrrelser

HVAD ER *MTOR*-GENET ?

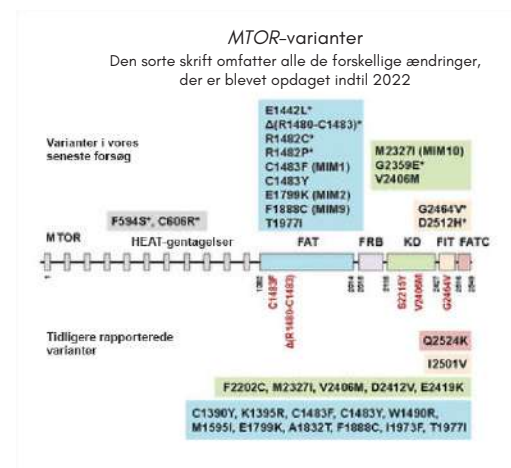
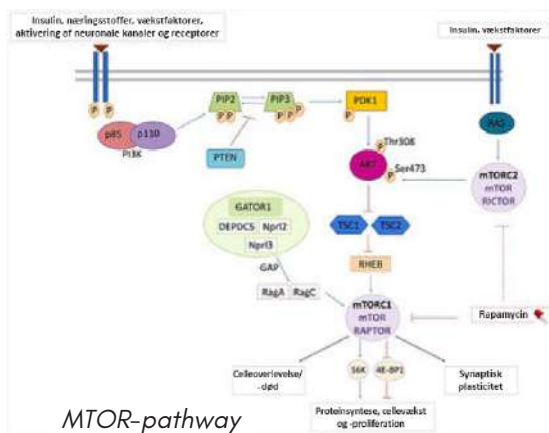
Instruktionerne til vores kroppe er organiseret i strukturer kaldet DNA. Gener er sekvenser af DNA, der giver instruktionerne til en bestemt funktion eller handling.

MTOR-genet giver kroppen instruktioner til *MTOR*-pathway. En pathway giver cellerne i kroppen en måde at kommunikere på (som hvornår de skal vokse og hvor hurtigt de skal vokse). *MTOR*-genet befinder sig på kromosom 1, med den specifikke placering 1p36.

Ændringer (også kaldet varianter eller mutationer) i *MTOR*-genet kan føre til hyperaktivering (forstærkning af funktion). Som et resultat af hyperaktiveringen af pathway vokser de berørte nerveceller (neuroner) sig usædvanligt store og deforme, hvilket fører til hjernemisdannelser, forsinket kognitiv udvikling og epilepsi.

Genetiske ændringer i *MTOR* blev først bemærket som en årsag til en neuroudviklingsforstyrrelse i 2013. Der er fortsat behov for studier for at fortsætte med at klarlægge de egenskaber, der er forbundet med specifikke ændringer i *MTOR*-genet. I øjeblikket kan genetiske ændringer i *MTOR* opdeles i tre kliniske typer.

- Den første gruppe omfatter patienter med generaliseret overvækst af hjernen (megalencefali), intellektuelt handicap, autisme og hypotoni (muskelslaphed) (hvad der almindeligvis betragtes som SKS).
- Den anden gruppe omfatter patienter med diffus hjerneovervækst, abnormiteter i hjernebarken (polymikrogyri) og abnormiteter i hudpigmenteringen.
- Den tredje gruppe omfatter patienter med fokale ændringer i hjernen (fokal kortikal dysplasi eller hemimegalencefali), der forårsager tidlig epilepsi.





Hvordan skete dette?

Alle personer har to kopier af hvert gen, en udgave nedarvet fra hver forælder. SKS er normalt en autosomal dominerende tilstand, hvilket betyder, at en kopi af det ændrede *MTOR*-gen i hver celle er tilstrækkelig til at forårsage lidelsen.

Ændringer i *MTOR*-genet er normalt tilfældige hændelser (sporadiske eller de novo), der sker i ægget eller sædcellen før undfangelsen, og arves ikke fra nogen af forældrene. Denne type ændring er til stede i alle celler hos det berørte individ og kaldes en kimlinje forandring.

Der er også nogle SKS-patienter, der har et ændret *MTOR*-gen i nogle celler, men ikke i alle deres celler. Dette kaldes somatisk mosaik. Denne type ændring er også de novo (ikke arvet) og forekommer på et tidspunkt under graviditeten, mens barnet udvikler sig. *MTOR*-genmutationer hos disse SKS-patienter kan kun påvises i prøver af berørte væv og kan muligvis ikke påvises i en blod- eller spytsprøve.

I sjældne tilfælde arver mennesker med SKS det ændrede gen fra en upåvirket forælder, der kun har en *MTOR*-genmutation i deres sæd- eller ægceller (kimlinjevæv). Dette kaldes kimlinje mosaik, og selvom det er sjældent, er det blevet set hyppigere ved SKS end ved andre sygdomme.

Hvad er risikoen for, at dette sker i fremtidige graviditeter?

Risikoen for at en genetisk ændring sker hos mere end en person i en familie, kaldes gentagelsesrisiko.

Personer med SKS har op til 50 % chance for at få et barn, der er berørt. Det er dog vanskeligt at beregne den nøjagtige risiko, fordi det afhænger af, om personen med SKS har ændringen i hver celle i deres krop eller kun i nogle celler.

Hvordan stilles diagnosen SKS?

Hvis et barn har typiske tegn på SKS, bør genetisk udredning anbefales. En SKS-diagnose bekræftes molekylært (genetisk test, der ser efter ændringer i *MTOR*-genet). Den genetiske test udføres normalt ved hjælp af en blod- eller spytsprøve.

Hvis der er mistanke om mosaik (ikke alle celler indeholder en genetisk ændring), kan den genetiske test udføres på en anden prøve.

Det anbefales, at du får genetisk rådgivning for at bestemme hvilken type test, der vil være bedst for dit barn.





Kliniske træk eller manifestationer

Fælles træk ved SKS varierer. Udforsk her for en fuldstændig liste.



Adfærdsmæssig

- Autisme/autistiske træk/sensorisk behandlingsforstyrrelse
- ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder)
- Ikke-verbal/taleforstyrrelser – forsinket eller fraværende tale, forvrænget artikulation
- Selvskadende adfærd

Neurologisk

- Globale udviklingsforsinkelser/intellektuel svækkelse
- Makrocefali/megalencefali/ventrikulomegali/polymikrogyri/andre MR-hjerneabnormiteter/hurtig hovedvækst i første 6 måneder
- Muskelslaphed (hypotoni)
- Krampeanfald (herunder natlig fokal epilepsi)
- Søvnproblemer (søvnløshed, vågner om natten, søvnapnø)
- Hørenedsættelse
- Kortikalt synshandicap



Fysisk

- Krøllet/bølget hår
- Unormale ansigtstræk
 - udbulende pande (frontal bossing), udseende med åben mund, fremtrædende og lang philtrum, kort næse med fladt mellemansigt, stor mund (makrostomi), stor afstand mellem pupillerne (hypertelorisme)
- Makrosomi ved fødslen (stor i forhold til gestationsalder)
- Hudpigmentering/Blaschkos linjer/hypomelanoze/hypomelanosis Ito/cafe-au-lait pletter
- Nedsat sved/varmeintolerance
- Accelereret vækst i første 18 måneder til 2 år
- Forsinket knoglealder (scanning ved 2 år svarer til en nyfødt) / eller let fremskreden knoglealder
- Manglende motoriske færdigheder



Fordøjelse/mave-tarm-system

- Fordøjelsesproblemer (mavesmerter, forstoppelse)
- Hyperfagi – unormal øget appetit

Er der en kur eller behandling for SKS?

I øjeblikket er der ingen kur mod Smith-Kingsmore syndrom og ingen behandlinger, der er godkendt af de amerikanske sundhedsmyndigheder (Food and Drug Administration, FDA). Behandlingen er baseret på et barns specifikke symptomer.

Forsøgsmæssige behandlinger

Nogle patienter med SKS er blevet ordineret sirolimus (rapamycin) eller everolimus til behandling af tilbagevendende krampeanfald (krampeanfald, der ikke kan kontrolleres fuldstændigt med anden medicin). Der er i øjeblikket ingen offentliggjorte data om, hvor godt dette virker (effektivitet), og disse lægemidler er i øjeblikket ikke godkendt af FDA til behandling af SKS. Afventede studier søger at fastslå de langsigtede virkninger af rapamycin på neurokognitiv udvikling hos mennesker med SKS, og kliniske forsøg er nødvendige for at afklare den potentielle effektivitet af rapamycin.



Medicinske overvejelser

Vækst

Personer med SKS er ofte store (makrosomi) ved fødslen. Nogle diagnosticeres prænalt med makrocefali (stort hoved), megalencefali (stor hjerne) og/eller ventrikulomegali.

Muskeltonus

Personer med SKS har ofte hypotoni (lav muskeltonus), hvilket kan resultere i forsinkede udviklingsmilepæle såsom at rulle over, sidde, kravle, gå.

Krampeanfald

Cirka 30-40 % af personer med SKS har haft et krampeanfald. Mange kræver antiepileptiske lægemidler (AED) til løbende behandling.

Søvn

Mange familier rapporterer, at deres barn har søvnproblemer. En søvnundersøgelse kan hjælpe med at identificere problemer, og en søvnspecialist eller børnelæge kan anbefale medicinsk behandling.

Hørelse og syn

Der er rapporteret tilfælde af kortikal synshandicap, hvor synet er nedsat på grund af den måde hjernen registrerer det, som øjnene ser. Dette kan skyldes abnormiteter i hjernen snarere end abnormiteter i øjnene. Der er også rapporteret tilfælde af høretab på grund af skade på det indre øre eller på nervebanerne fra det indre øre til hjernen. Nogle få personer med SKS har nydt godt af cochleaimplantater.

Gastrointestinal

Mange personer med SKS har mave-tarm-problemer, herunder forstoppelse, motilitetsproblemer og gastroøsofageal refluks. Ca. 30 % af personerne har hyperfagi (unormalt øget appetit).

Udviklings- og adfærdsmæssige problemer

Grovmotorik:

De fleste personer med SKS har forsinket grovmotorik relateret til lav muskeltonus og drager fordel af tidlig fysioterapi. Mens de fleste personer med SKS kan gå uden hjælp, er der nogle under 8 år, der arbejder på denne milepæl og har brug for mobilitetshjælpemidler.

Finmotorik:

Personer med SKS har ofte forsinket udvikling af finmotorik, herunder pincetgreb, spisning og skrivning. Disse motoriske forsinkelser er relateret til lav muskeltonus.

Indlæring:

Indlæringsvanskeligheder varierer fra milde til svære. Børn kan have fordel af udviklingsmæssig støtte i en tidlig alder. Nogle børn kan gå i almindelig skole, mens andre kan have fordel af specialiseret undervisning for at imødekomme deres behov. Mængden af støtte, der er nødvendig, varierer afhængigt af barnets indlæringsniveau og/eller kognitive svækkelse. Fortsat støtte og tilsyn er normalt nødvendigt frem til voksenalderen.

Adfærd:

Mange personer med SKS er blevet diagnosticeret med udviklingshæmning og/eller autisme eller har autismelignende træk. Der er dokumenterede tilfælde af angst, ADHD og OCD. Mens mange personer er venlige og glade, er selvskadende adfærd almindelig.

Tale:

Næsten alle personer med SKS har forsinkede kommunikationsevner både med hensyn til ekspresivt og modtageligt sprog. Nogle er ofte sene til at begynde at tale og kan have et begrænset ordforråd, mens andre forbliver ikke-verbale. Nogle personer kan drage fordel af alternative former for kommunikation, herunder tegnsprog, hjælpemidler osv.



Håndtering

Pædiatri:

- Årlige besøg for at overvåge vækst og udvikling
- Medicinsk behandling af forstoppelse er ofte nødvendig
- Overvågning for sygdom på grund af unormal immuncellefunktion

Pædiatrisk udvikling:

- Vurdering af vækst og udvikling med henblik på bestemmelse af udfordringer og anbefaling af behandlinger
- Udredning med henblik på passende behandling, herunder fysioterapi, ergoterapi, sprogmæssig indsats/spisetræning, adfærdsmæssig indsats, optimering af syn
- Vejledning til individualiserede undervisningsplaner (IEP'er)

Genetik og genetisk rådgivning:

- Gennemgå genetisk test og resultater
- Giv oplysninger om risiko for gentagelse
- Sørg for koordinering af pleje

Neurologi:

- Hvis der er mistanke om krampeanfald, anbefales en EEG (undersøgelse af hjernens elektriske aktivitet)
- En MR-scanning bør overvejes for at identificere eventuelle misdannelser i hjernen

Oftalmologi/neuro-oftalmologi:

- Screening for kortikalt synshandicap (CVI)

Audiologi:

- Rutinemæssig hørescreening (nyfødt og årligt)

Endokrinologi:

- Overvej en henvisning, hvis der udvikles hypoglykæmi, eller hvis der er mistanke om præmatur (tidlig) pubertet

Ortopædkirurgisk behandling/fysisk rehabilitering:

- Evaluer behovet for hjælpemidler på grund af hypotoni, motoriske mangler og/eller knogleabnormiteter

Neuropsykologi:

- For børn i skolealderen kan denne vurdering hjælpe med at identificere den mest passende uddannelsesstøtte og skolegang

Rutinemæssig tand- og/eller ortodontisk pleje anbefales også såvel som logopæd og talepædagog, fysioterapi og ergoterapi og specialpædagogisk indsats/psykologisk rådgivning.

Forskning

Det er gratis for patienter at tilmelde sig patientregisteret CoRDS SKS Global Patient Registry og bidrage til fremtidig SKS-forskning. Yderligere forskningsmuligheder opdateres på vores hjemmeside.

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



Kontakt os for at få support

Smith-Kingsmore Syndrome Foundation er en 501 (c) (3) non-profit organisation dedikeret til at støtte det internationale SKS-samfund. Vores mission er at forbedre livskvaliteten for dem, der er påvirket af SKS ved at støtte banebrydende forskning og samarbejde mellem medicinske fagfolk.

Forbind dig med os på sociale medier:

