



### MIKÄ ON SMITH-KINGSMOREN OIREYHTYMÄ?

Smith-Kingsmoren oireyhtymä (SKS) on harvinainen hermoston kehityksen geneettinen häiriö, joka tunnistettiin vuonna 2013. Se johtuu muutoksista (tautia aiheuttavista varianteista) MTOR-geenissä. Spesifinen geneettinen muutos voi vaihdella Smith-Kingsmore-potilailla, ja siksi oireet voivat myös vaihdella. Smith-Kingsmoren oireyhtymän tyypillisimmät ominaisuudet ovat:

- älyllinen kehitysvammaisuus
- kehitysvammaisuus
- aivojen suuri kokoisuus
- kouristuskohtaukset
- unihäiriöt

### MIKÄ ON MTOR-GEENI?

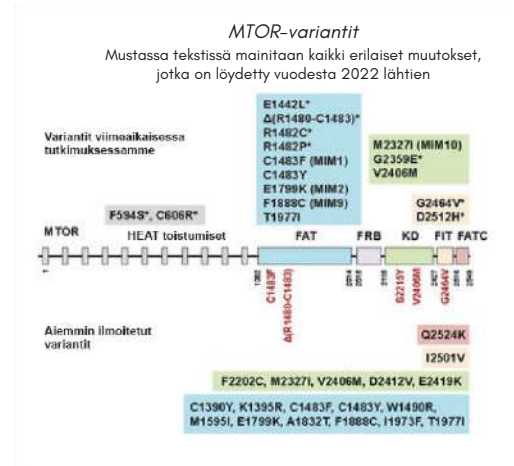
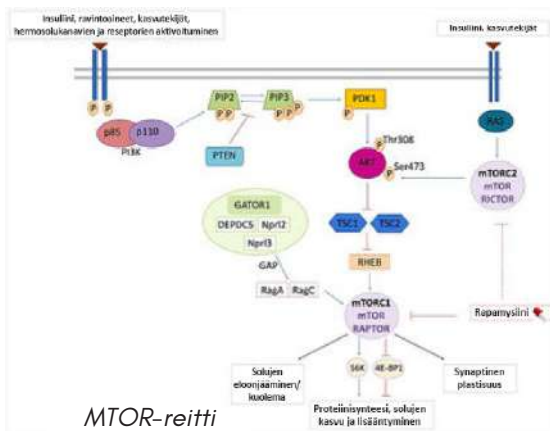
Kehoamme ohjaavat "ohjeet" muodostuvat rakenteista, joita kutsutaan DNA:ksi. Geenit ovat DNA-segmenttejä, jotka antavat ohjeet tiettyyn toimintoon tai tehtävään.

MTOR-geeni antaa keholle ohjeet MTOR-reitistä. Reitti tarjoaa kehomme soluille tavan kommunikoida (kuten milloin kasvaa ja kuinka nopeasti). MTOR-geeni sijaitsee kromosomissa 1, erityisesti paikassa 1p36.

Muutokset (joita kutsutaan myös muunnelmiksi tai mutaatioiksi) MTOR-geenissä voivat johtaa hyperaktivaatioon (toiminnan vahvistumiseen). Reitin hyperaktivaation seurauksena sairastuneet hermosolut (neuronit) kasvavat epätavallisen suuriksi ja epämuodostuneiksi, mikä johtaa aivojen epämuodostumiin, kognitiivisiin viiveisiin ja epilepsiaan.

Geneettiset muutokset MTOR-geenissä todettiin hermoston kehityshäiriön aiheuttajaksi ensimmäisen kerran vuonna 2013. Tutkimuksia tarvitaan edelleen spesifisiin MTOR-geenivariantteihin liittyvien ominaisuuksien määrittelyä. Tällä hetkellä MTOR-geenin geneettiset muutokset voidaan jakaa kolmeen kliiniseen tyyppiin.

- Ensimmäiseen ryhmään kuuluvat potilaat, joilla on levinnyt aivojen liikakasvu (megalenkefalia), kehitysvamma, autismi ja hypotonia (mitä yleisesti pidetään Smith-Kingsmoren oireyhtymänä).
- Toiseen ryhmään kuuluvat potilaat, joilla on diffuusi aivojen liikakasvu, aivojen pinnan poikkeavuuksia (polymikrogyria) ja ihon pigmentaation poikkeavuuksia.
- Kolmanteen ryhmään kuuluvat potilaat, joilla on fokaalisia muutoksia aivoissa (fokaalinen aivokuoren dysplasia tai hemimegalenkefalia), jotka aiheuttavat varhaisessa vaiheessa puhkeavaa epilepsiaa.





## Miten tämä tapahtui?

Kaikilla yksilöillä on kaksi kopiota kustakin geenistä, yksi peritty kummaltakin vanhemmalta. Smith-Kingsmoren oireyhtymä on yleensä autosomaalisesti hallitseva tila, mikä tarkoittaa, että yksi kopio muutetusta *MTOR*-geenistä kussakin solussa riittää aiheuttamaan häiriön.

Muutokset *MTOR*-geenissä ovat yleensä satunnaisia tapahtumia (satunnaisia tai *de novo*), jotka tapahtuvat munasolussa tai siittiössä ennen hedelmöitymistä ja jotka eivät ole periytyneet kummaltakaan vanhemmalta. Tämän tyyppinen muutos esiintyy kaikissa sairastuneen yksilön soluissa, ja sitä kutsutaan ituratavariantiksi.

On myös joitain Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavia, joilla on muuttunut *MTOR*-geeni joissakin, mutta ei kaikissa soluissaan, ja tätä kutsutaan somaattiseksi mosaikismiksi. Tämän tyyppinen muutos on myös *de novo* (ei perinnöllinen) ja tapahtuu jossain vaiheessa, kun vauva kehittyi raskauden aikana. *MTOR*-geenimutaatioita näillä Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavilla voidaan havaita vain sairastuneiden kudosten näytteistä, eikä niitä välttämättä havaita veri- tai sylkinäytteestä.

Joskus harvoin Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavat perivät muuttuneen geenin ei-sairastuneelta vanhemmalta, jolla on *MTOR*-geenimutaatio vain siittiöissään tai munasoluissaan (ituratakudokset). Tätä kutsutaan ituratamosaikismiksi, ja vaikka se on harvinainen, sitä on havaittu useammin Smith-Kingsmoren oireyhtymässä kuin muissa sairauksissa.

## Mikä on riski, että tämä tapahtuu tulevissa raskauksissa?

Useammassa kuin yhdessä perheenjäsenessä tapahtuvan geneettisen muutoksen riskiä kutsutaan uusiutumisriskiksi.

Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavilla on jopa 50 %:n mahdollisuus saada siihen sairastunut lapsi. Tarkkaa riskiä on kuitenkin vaikea laskea, koska se riippuu siitä, onko Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavalla muutos kehon jokaisessa solussa vai vain joissakin soluissa.

## Kuinka jollakin diagnosoidaan Smith-Kingsmoren oireyhtymä?

Jos lapsella on Smith-Kingsmoren oireyhtymän tyypillisiä piirteitä, geneettistä testausta tulisi suositella. Smith-Kingsmoren oireyhtymän diagnoosi vahvistetaan molekyylisesti (geneettinen testaus, joka etsii muutoksia *MTOR*-geenissä). Geneettinen testaus tehdään yleensä veri- tai sylkinäytteellä.

Jos epäillään mosaikismia (kaikissa soluissa ei ole geneettistä muutosta), geneettinen testi voidaan suorittaa eri näytteelle.

On suositeltavaa, että keskustele genetikkaryhmän kanssa määrittääksesi lapsellesi parhaiten sopivan testityypin.





# Kliiniset piirteet tai ilmenemismuodot

Smith-Kingsmoren oireyhtymän tyypilliset piirteet vaihtelevat. Tutustu täältä saadaksesi täydellisen luettelon.



## Käyttäytymiseen liittyvät

- autismi / autistiset piirteet / aistiprosessointihäiriö
- ADHD (tarkkaavaisuus-/hyperaktiivisuushäiriö)
- ei-sanalliset / puheen poikkeavuudet – viivästynyt tai puuttuva puhe, vääristynyt artikulaatio
- itsensä vahingoittaminen

## Neurologiset

- Globaali kehitysviive / älyllinen vajaatoiminta
- makrokefalia / megalenkefalia / ventrikulomegalia / polymikrogyria / muut aivojen poikkeavuudet magneettikuvauksessa / nopea pään kasvu ensimmäisen 6 kuukauden aikana
- alentunut lihasjänteys (hypotonia)
- kouristuskohtaukset (mukaan lukien yöllinen fokaalinen epilepsia)
- unihäiriöt (unettomuus, herääminen yöllä, uniapnea)
- kuulovamma
- aivoperäinen näkövamma



## Fyysiset

- kiharat / laineikkaat hiukset
- epänormaalit kasvojen piirteet
  - korostunut otsa, avoin suu, näkyvä ja pitkä filtrum, lyhyt nenä jossa litteä nenäsilta, makrostomia, hypertelorismi
- makrosomia syntymän yhteydessä (suuri raskausaikaan nähden)
- ihon pigmentaatio / Blaschko-viivat / hypomelanoosi / Iton hypomelanoosi / café au lait -läiskät
- vähentynyt hikoilu / lämpöintoleranssi
- nopeutettu kasvu ensimmäisestä 18 kuukaudesta 2 vuoteen
- viivästynyt luukä (skannaus 2-vuotiaana kuin vastasyntyneellä) / tai hieman edennyt luukä
- motoristen taitojen puutteet



## Ruoansulatus/ruoansulatuskanava

- ruoansulatusongelmat (vatsakivut, ummetus)
- hyperfagia – epänormaalin lisääntynyt ruokahalu

## Onko Smith-Kingsmoren oireyhtymälle parannuskeinoa tai hoitoa?

Tällä hetkellä Smith-Kingsmoren oireyhtymään ei ole parannuskeinoa eikä Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksymiä hoitoja. Hoito perustuu lapsen erityisiin oireisiin.

## Tutkimushoidot

Joillekin Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastaville on määrätty sirolimuusia (rapamysiini) tai everolimuusia hoitamaan hallitsemattomia kohtauksia (kohtauksia, joita ei voida hallita kokonaan muilla lääkkeillä). Tällä hetkellä ei ole julkaistua tietoa siitä, kuinka hyvin tämä toimii (tehokkuus), eikä FDA ole tällä hetkellä hyväksynyt näitä lääkkeitä Smith-Kingsmoren oireyhtymän hoitoon. Tutkimuksia on vireillä rapamysiinin pitkäaikaisten vaikutusten määrittämiseksi neurokognitiiviseen kehitykseen Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavilla, ja kliinisiä tutkimuksia tarvitaan rapamysiinin mahdollisen tehokkuuden selvittämiseksi.



## Lääketieteelliset huolenaiheet

### Kasvu

Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavat ovat usein suurikokoisia (makrosomia) syntyessään. Joillakin diagnosoidaan prenataalisesti makrosefalia (suuri pää), megalenkefalia (suuret aivot) ja/tai ventrikulomegalia.

### Lihaskäntäisyys

Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavilla on usein hypotonia (heikko lihaskäntäisyys), joka voi johtaa viivästyneeseen kehitykseen virstanpylväissä kuten kierähtämisessä, istumisessa, ryömimisessä, kävelemisessä.

### Kouristuskohtaukset

Noin 30-40 % Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavista on saanut kouristuskohtauksen. Monet tarvitsevat epilepsialääkkeitä (AED) jatkuvaan hoitoon.

### Uni

Monet perheet ilmoittavat nukkumisongelmista Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavan lapsensa kanssa. Unitutkimus voi auttaa tunnistamaan ongelmia, ja uniasiantuntija tai lastenlääkäri voi suositella lääketieteellistä hoitoa.

### Kuulo ja näkö

On raportoitu aivokuoren näkövamma tapauksia, joissa näkö on heikentynyt johtuen tavasta, jolla aivot käsittelevät sitä, mitä silmät näkevät. Tämä voi johtua aivojen poikkeavuuksista eikä silmien poikkeavuuksista. On myös raportoitu tapauksia kuulon heikkenemisestä, joka johtuu sisäkorvan vaurioista tai hermoneiteistä sisäkorvasta aivoihin. On olemassa muutamia Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavia, jotka ovat hyötyneet sisäkorvaistutteista.

### Ruoansulatuskanava

Monilla Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavilla on maha-suolikanavan ongelmia, mukaan lukien ummetus, motiliteettiongelmat ja gastroesofageaalinen refluksi. Noin 30 %:lla sairastuneista on hyperfagia (epänormaalisti lisääntynyt ruokahalu).

## Kehitys- ja käyttäytymishuolenaiheet

### Karkeamotoriikka:

Useimmilla Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavilla on viivästyneet karkeamotoriset taidot, jotka liittyvät heikkoon lihaskäntäisyyteen, ja he hyötyvät varhaisesta fysioterapiasta. Vaikka useimmat Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavat voivat kävellä itsenäisesti, jotkut alle 8-vuotiaat tavoittelevat tätä virstanpylvästä ja tarvitsevat liikkuvuusapuvälineitä.

### Hienomotoriikka:

Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavat viivästyvät usein hienomotorisissa taidoissa, mukaan lukien piirtäminen, itsenäinen syöminen ja kirjoittaminen. Nämä motoriset viiveet liittyvät alhaiseen lihaskäntäisyyteen.

### Puhe:

Lähes kaikilla Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavilla on viiveitä kommunikoinnissa sekä ilmaisullisessa että vastaanottavassa kielessä. Jotkut aloittavat usein puhumisen vasta myöhään ja heillä voi olla rajoitettu sanasto, kun taas toiset jäävät ei-sanallisiksi. Jotkut yksilöt voivat hyötyä vaihtoehtoisista kommunikoinnin muodoista, mukaan lukien viittomakieli, tekniset apuvälineet jne.

### Oppiminen:

Oppimisvaikeudet vaihtelevat lievästä vaikeaan. Lapset hyötyvät varhaislapsuuden ja interventiotuesta. Joitakin sairastuneita voidaan opettaa tavallisessa koulussa, kun taas toiset hyötyvät tarpeistaan vastaavasta erikoisopetuksesta. Tarvittavan tuen määrä vaihtelee lapsen oppimistason ja/tai kognitiivisten rajoitteiden mukaan. Jatkuva tuki ja valvonta ovat yleensä tarpeen aikuisuuteen asti.

### Käyttäytyminen:

Monilla Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavilla on diagnosoitu älyllinen vajaatoiminta ja/tai autismi tai heillä on autismin kaltaisia piirteitä. On dokumentoituja ahdistuksen, ADHD:n ja pakko-oireisen häiriön tapauksia. Vaikka monet sairastuneista ovat ystävällisiä ja onnellisia, itsensä vahingoittaminen on yleistä.



## Hallinta

### Lastenlääketiede:

- vuosittaiset käynnit kasvun ja kehityksen seuraamiseksi
- ummetuksen lääketieteellinen hoito on usein tarpeen
- immuunisolujen epänormaalista toiminnasta johtuvien sairauksien seuranta

### Kehittävä pediatria:

- kehitys- ja käyttäytymisarvioinnit haasteiden arvioimiseksi ja hoitojen suositteluksi
- arvioidaan sopivia hoitomuotoja, mukaan lukien fyysinen, ammatillinen, puhe-/ruokinta-, käyttäytymis-, näköterapiat
- yksilöllisten koulutus suunnitelmien (IEP) ohjaus

### Genetiikka ja geneettinen neuvonta:

- tarkista geneettiset testit ja tulokset
- anna tietoa toistumisriskistä
- koordinoi hoito

### Neurologia:

- Jos epäillään kouristuskohtauksia, suositellaan EEG:tä (aivojen sähköisen aktiivisuuden mittaus)
- magneettikuvausta tulisi harkita aivojen epämuodostumien tunnistamiseksi

### Silmälääketiede/neuro-oftalmologia:

- aivoperäisen näkövammaan seulonta (CVI)

### Audiologia:

- Rutiininomainen kuulon seulonta (vastasyntynyt ja vuosittain)

### Endokrinologia:

- Harkitse lähetettä, jos hypoglykemia kehittyy tai jos epäillä ennen aikaista (aikaistunutta) murrosikää

### Ortopedia / fyysinen kuntoutus:

- arvioi apuvälineiden tarve hypotonian, motoristen vajeiden ja/tai luun poikkeavuuksien vuoksi

### Neuropsykologia:

- kouluikäisillä lapsilla tämä arviointi voi auttaa tunnistamaan sopivimman oppimistuen ja koulunkäynnin

Rutiininomaista hammas- ja/tai oikomishoitoa suositellaan myös sekä puhe- ja kieliterapiaa, fysio- ja toimintaterapiaa sekä käyttäytymisterapiaa / psykologista neuvontaa.

## Tutkimus

CoRDS SKS:n maailmanlaajuinen potilasrekisteri on ilmainen potilaille ilmoittautua ja osallistua tulevaan Smith-Kingsmoren oireyhtymän tutkimukseen. Muita tutkimusmahdollisuuksia päivitetään verkkosivuillamme.

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



## Ota yhteyttä meihin saadaksesi tukea

Smith-Kingsmore Syndrome Foundation on 501 (c) (3) voittoa tavoittelematon järjestö, joka on sitoutunut tukemaan kansainvälistä Smith-Kingsmoren oireyhtymän yhteisöä. Missiomme on parantaa Smith-Kingsmoren oireyhtymää sairastavien elämänlaatua tukemalla huippututkimusta ja yhteistyötä lääketieteen ammattilaisten välillä.

Ota yhteyttä meihin sosiaalisessa mediassa:

