



### CO TO JEST ZESPÓŁ SMITHA-KINGSMORE'A?

Zespół Smitha-Kingsmore'a (SKS) jest rzadkim neurorozwojowym zaburzeniem genetycznym, zidentyfikowanym w 2013 roku, spowodowanym zmianami (wariantami chorobotwórczymi) w genie *MTOR*. Specyficzna zmiana genetyczna może być różna u różnych u osób z SKS, a zatem objawy mogą również być zróżnicowane. Najczęstsze cechy SKS to:

- niepełnosprawność intelektualna,
- niepełnosprawność rozwojowa,
- duży rozmiar mózgu,
- napady padaczkowe,
- zaburzenia snu.

### CZYM JEST GEN *MTOR*?

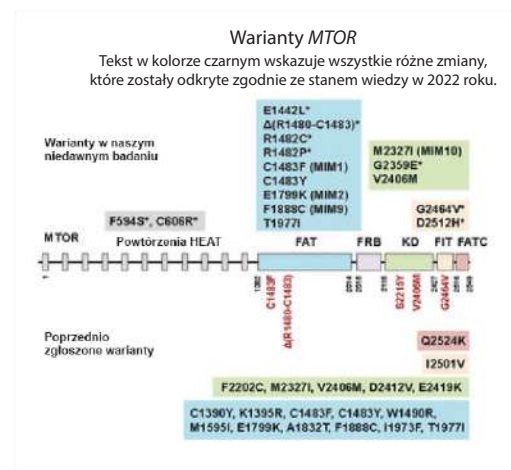
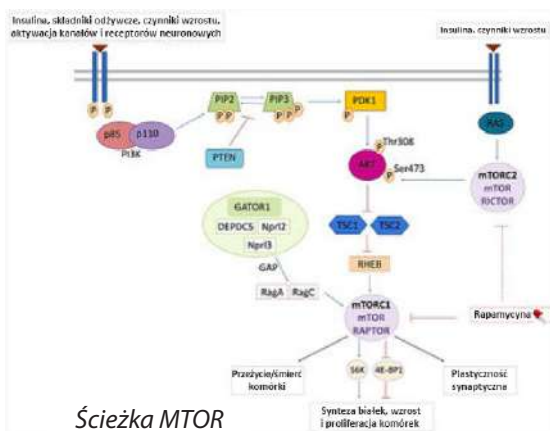
Instrukcje dla naszych ciał są zorganizowane w struktury zwane DNA. Geny to segmenty DNA, które zawierają instrukcje dotyczące określonej funkcji lub zadania.

Gen *MTOR* dostarcza organizmowi instrukcje dotyczące szlaku *MTOR*. Szlak zapewnia komórkom naszego ciała sposób komunikacji (na przykład, kiedy rosnąć i jak szybko rosnąć). Gen *MTOR* znajduje się na chromosomie 1, a konkretnie w lokalizacji 1p36.

Zmiany (zwane również wariantami lub mutacjami) w genie *MTOR* mogą prowadzić do hiperaktywacji (wzmocnienia funkcji). W wyniku hiperaktywacji szlaku określone komórki nerwowe (neurony) stają się niezwykle duże i zniekształcają się, co prowadzi do wad rozwojowych mózgu, opóźnień poznawczych i epilepsji.

Zmiany genetyczne w *MTOR* zostały po raz pierwszy zidentyfikowane jako przyczyna zaburzeń neurorozwojowych w 2013 roku. Konieczne są dalsze badania, aby kontynuować definiowanie cech związanych z określonymi wariantami genu *MTOR*. Obecnie zmiany genetyczne w *MTOR* można podzielić na trzy typy kliniczne.

- Pierwsza grupa obejmuje pacjentów z uogólnionym przerostem mózgu (megalencefalia), niepełnosprawnością intelektualną, autyzmem i hipotonią (co jest powszechnie uważane za SKS).
- Druga grupa obejmuje pacjentów z rozproszonym przerostem mózgu, nieprawidłowościami powierzchni mózgu (polimikrogyria) i nieprawidłowościami pigmentacji skóry.
- Trzecia grupa obejmuje pacjentów ze zmianami ogniskowymi w mózgu (ogniskowa dysplazja korowa lub hemimegalencefalia), które powodują epilepsję wczesną.





## Jak to się stało?

Każda osoba ma dwie kopie każdego genu, po jednej odziedziczonej od każdego rodzica. SKS jest zwykle zaburzeniem autosomalnie dominującym, co oznacza, że jedna kopia zmienionego genu *MTOR* w każdej komórce jest wystarczająca, aby wywołać zaburzenie.

Zmiany w genie *MTOR* są zwykle zdarzeniami przypadkowymi (sporadycznymi lub *de novo*), które zachodzą w komórce jajowej lub plemnika przed poczęciem i nie są dziedziczone po żadnym z rodziców. Ten rodzaj zmiany występuje we wszystkich komórkach chorej osoby i nazywany jest wariantem linii zarodkowej.

Niektórzy pacjenci z SKS mają zmieniony gen *MTOR* w niektórych, ale nie we wszystkich komórkach, co nazywa się mozaicyzmem somatycznym. Ten rodzaj zmiany jest również *de novo* (nie jest dziedziczony) i występuje w pewnym momencie, gdy dziecko rozwija się w czasie ciąży. Mutacje genu *MTOR* u tych pacjentów z SKS można wykryć tylko w próbkach zmienionych tkanek i mogą one nie zostać wykryte w próbce krwi lub śliny.

Rzadko osoby z SKS dziedziczą zmieniony gen od zdrowego rodzica, który ma mutację genu *MTOR* tylko w swoich plemnikach lub komórkach jajowych (tkankach linii zarodkowej). Nazywa się to mozaicyzmem linii zarodkowej i, choć jest to rzadki stan, jest częściej obserwowany w SKS niż w innych chorobach.

## Jakie jest ryzyko wystąpienia zaburzenia w przyszłych ciążach?

Ryzyko zmiany genetycznej występującej u więcej niż jednej osoby w rodzinie nazywa się ryzykiem nawrotu.

Osoby z SKS mają do 50% szans na posiadanie chorego dziecka. Jednak trudno jest obliczyć dokładne ryzyko, ponieważ zależy to od tego, czy osoba z SKS ma zmianę w każdej komórce swojego ciała, czy tylko w niektórych komórkach.

## Jak diagnozuje się SKS?

Jeśli dziecko ma typowe cechy SKS, należy zalecić testy genetyczne. Diagnoza SKS jest potwierdzona molekularnie (testy genetyczne, w których poszukiwane są zmiany w genie *MTOR*). Badania genetyczne zwykle wykonuje się na próbce krwi lub śliny.

Jeśli podejrzewa się mozaicyzm (zmiana genetyczna nie jest obecna we wszystkich komórkach), test genetyczny można wykonać na innej próbce.

Zaleca się konsultację z zespołem genetycznym, aby określić rodzaj testu, który byłby najlepszy u danego dziecka.





## Cechy kliniczne lub objawy

Typowe cechy SKS są różne. Pełną listę można znaleźć tutaj.



### Behawioralne

- Autyzm/cechy autystyczne/zaburzenia przetwarzania sensorycznego
- ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi)
- Nieprawidłowości niewerbalne/mowy — opóźniona lub nieobecna mowa, zniekształcona artykulacja
- Samookaleczenia

### Neurologiczne

- Globalne opóźnienia rozwojowe/upośledzenie intelektualne
- Makrocefalia / megalencefalia / wentrikulomegalia / polimikrogyria / inne nieprawidłowości mózgowie w badaniu RM / gwałtowny wzrost głowy przez pierwsze 6 miesięcy
- Obniżone napięcie mięśniowe (hipotonia mięśniowa)
- Napady padaczkowe (w tym nocna padaczka ogniskowa)
- Problemy ze snem (bezsenna, budzenie się w nocy, bezdech senny)
- Upośledzenie słuchu
- Korowe zaburzenie widzenia



### Fizyczne

- Kręcone/falujące włosy
- Odbiegające od normy rysy twarzy
  - nadmiernie rozwinięte guzy czołowe, wygląd otwartych ust, wyraźna i długa rynienka podnosowa, krótki nos z płaskim mostkiem nosowym, makrostomia, hiperteloryzm
- Makrosomia przy urodzeniu (duży płód)
- Pigmentacja skóry / linie Blaschki / hipomelanoza / hipomelanoza Ito / plamy café au lait
- Zmniejszona potliwość / nietolerancja ciepła
- Przyspieszony wzrost w okresie pierwszych 18 miesięcy do 2 lat
- Opóźniony wiek kości (skanowanie w wieku 2 lat wykazało wiek kości jak u noworodka) lub nieznacznie zaawansowany wiek kości
- Deficyty umiejętności motorycznych



### Trawienie / układ pokarmowy

- Problemy trawienne (ból brzucha, zaparcia)
- Hiperfagia — nienormalnie zwiększony apetyt na jedzenie

## Czy istnieje lek lub leczenie SKS?

Obecnie nie ma leku na zespół Smitha-Kingsmore'a i nie ma leczenia zatwierdzonego przez Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA). Leczenie opiera się na swoistych objawach u dziecka.

### Terapie badawcze

Niektórym pacjentom z SKS przepisywano syrolimus (rapamycynę) lub ewerolimus w leczeniu opornych na leczenie drgawek (drgawki, których nie można całkowicie kontrolować innymi lekami). Obecnie nie ma opublikowanych danych na temat tego, jak dobrze działa taka terapia (skuteczność), a leki te nie są obecnie zatwierdzone przez FDA do leczenia SKS. W toku są badania mające na celu określenie długoterminowego wpływu rapamycyny na rozwój neuropoznawczy u chorych na SKS. Konieczne są badania kliniczne w celu wyjaśnienia potencjalnej skuteczności rapamycyny.



## Problemy medyczne

### Wzrost

Osoby z SKS są często duże (makrosomia) po urodzeniu. U niektórych prenatalnie rozpoznaje się makrocefalię (duża głowa), megalencefalię (duży mózg) i/lub wentrikulomegalię.

### Napięcie mięśniowe

U osób z SKS często stwierdza się hipotonię mięśniową (osłabienie napięcia mięśniowego), co może powodować opóźnione kamienie milowe w rozwoju, takie jak przetaczanie się, siedzenie, raczkowanie, chodzenie.

### Napady padaczkowe

U około 30–40% osób z SKS występuje napad padaczkowy. Wiele z nich wymaga leków przeciwpadaczkowych (AED) w ramach ciągłego leczenia.

### Sen

Wiele rodzin zgłasza problemy ze snem u dzieci z SKS. Badanie snu może pomóc zidentyfikować problemy, a specjalista od snu lub pediatra może zalecić odpowiednie leczenie.

### Słuch i wzrok

Zgłaszano przypadki korowego upośledzenia wzroku, w których wzrok jest upośledzony ze względu na sposób, w jaki mózg przetwarza to, co widzą oczy. Może to być spowodowane nieprawidłowościami w mózgu, a nie nieprawidłowościami w oczach. Zgłaszano również przypadki utraty słuchu z powodu uszkodzenia ucha wewnętrznego lub szlaków nerwowych od ucha wewnętrznego do mózgu. Kilku chorych na SKS odniosło korzyści z implantów ślimakowych.

### Układ pokarmowy

Wiele chorych z SKS ma problemy żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia, problemy z perystaltyką i refluks żołądkowo-przełykowy. U około 30% osób stwierdza się hiperfagię (nienormalnie zwiększony apetyt).

## Obawy rozwojowe i behawioralne

### Motoryka duża:

Większość chorych na SKS ma opóźnione zdolności motoryczne związane z obniżeniem napięcia mięśniowego i korzystna jest tu wczesna fizjoterapia. Podczas gdy większość osób z SKS może chodzić niezależnie, są osoby w wieku poniżej 8 lat, które pracują nad tym kamieniem milowym i potrzebują pomocy w poruszaniu się.

### Motoryka mała:

U chorych na SKS często obserwuje się opóźnienie w zakresie motoryki małej, w tym chwytania szczyptec, karmienia się i pisanie. Te opóźnienia motoryczne są związane z obniżeniem napięcia mięśniowego.

### Edukacja:

Trudności w nauce obejmują zakres od łagodnych do ciężkich. Dzieci odnoszą korzyści ze wsparcia we wczesnym dzieciństwie i interwencyjnego. Niektóre osoby uczą się w normalnych szkołach, podczas gdy inne korzystają ze specjalistycznych instrukcji, dostosowanych do ich potrzeb. Zakres potrzebnego wsparcia różni się w zależności od poziomu nauki dziecka i/lub upośledzenia funkcji poznawczych. Ciągłe wsparcie i nadzór są zwykle konieczne w wieku dorosłym.

### Zachowanie:

U wielu chorych na SKS zdiagnozowano upośledzenie intelektualne i/lub autyzm lub cechy podobne do autyzmu. Istnieją udokumentowane przypadki zaburzeń lękowych, ADHD i OCD. Podczas gdy wielu chorych jest przyjaznych i szczęśliwych, częste są samookaleczenia.

### Mowa:

Prawie wszystkie osoby z SKS mają opóźnienia w komunikacji zarówno w języku ekspresyjnym, jak i receptywnym. Niektórzy chorzy często późno zaczynają mówić i mogą mieć ograniczone słownictwo, podczas gdy inni w ogóle nie mówią. Niektóre osoby mogą skorzystać z alternatywnych form komunikacji, w tym języka migowego, urządzeń wspomagających itp.



## Postępowanie

### Pediatria:

- Coroczne wizyty w celu monitorowania wzrostu i rozwoju
- Często konieczne jest leczenie zaparć
- Monitorowanie choroby z powodu nieprawidłowej funkcji komórek odpornościowych

### Pediatria rozwojowa:

- Oceny rozwojowe i behawioralne w celu określenia wyzwań i zalecenia leczenia
- Ocena pod kątem odpowiednich terapii, w tym fizjoterapii, terapii zajęciowej, mowy/żywieniowej, behawioralnej, wzroku
- Nakierowane zindywidualizowane plany kształcenia (IEP)

### Genetyka i poradnictwo genetyczne:

- Przegląd testów genetycznych i ich wyników
- Przedstawienie informacji o ryzyku nawrotu
- Zapewnienie koordynacji opieki

### Neurologia:

- Jeśli podejrzewa się napady padaczkowe, zalecane jest wykonanie badania EEG (pomiaru aktywności elektrycznej mózgu)
- Należy rozważyć badanie RM w celu zidentyfikowania wszelkich wad rozwojowych mózgu

### Okulistyka/neurookulistyka:

- Badania przesiewowe pod kątem korowego upośledzenia wzroku (CVI)

### Audiologia:

- Rutynowe badania przesiewowe słuchu (u noworodków oraz corocznie)

### Endokrynologia:

- Należy rozważyć skierowanie w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub podejrzenia przedwczesnego dojrzewania

### Ortopedia / rehabilitacja fizyczna:

- Ocena zapotrzebowania na urządzenia wspomagające z powodu hipotonii mięśniowej, deficytów motorycznych i/lub nieprawidłowości kości

### Neuropsychologia:

- W przypadku dzieci w wieku szkolnym ocena ta może pomóc w określeniu najbardziej odpowiedniego wsparcia edukacyjnego i kształcenia

Zalecana jest również rutynowa opieka stomatologiczna i/lub ortodontyczna, a także terapia mowy i językowa, fizjoterapia i terapia zajęciowa oraz terapia behawioralna/ poradnictwo psychologiczne.

## Badania

Globalny Rejestr Pacjentów CoRDS SKS jest bezpłatny dla pacjentów, którzy mogą się zapisać i wnieść swój wkład w przyszłe badania SKS.

Możliwości w zakresie dodatkowych badań są aktualizowane na naszej stronie internetowej.

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



## Skontaktuj się z nami, aby uzyskać wsparcie

Fundacja Zespołu Smitha-Kingsmore jest organizacją non-profit 501 (c) (3) zajmującą się wspieraniem międzynarodowej społeczności chorych na SKS. Naszą misją jest poprawa jakości życia osób z SKS poprzez wspieranie najnowocześniejszych badań i współpracy między specjalistami medycznymi.

Połącz się z nami na portalach społecznościowych:

