



CE ESTE SINDROMUL SMITH-KINGSMORE?

Sindromul Smith-Kingsmore (SKS) este o tulburare genetică rară de neurodezvoltare, identificată în 2013, cauzată de modificări (varianțe cauzatoare de boală) ale genei *MTOR*. Modificarea genetică specifică poate varia pentru persoanele cu SKS și, prin urmare, simptomele pot, de asemenea, varia. Cele mai obișnuite caracteristici ale SKS sunt:

- Dizabilitate intelectuală
- Dizabilitate de dezvoltare
- Dimensiune mare a creierului
- Convulsii
- Tulburări de somn

CE ESTE GENA *MTOR*?

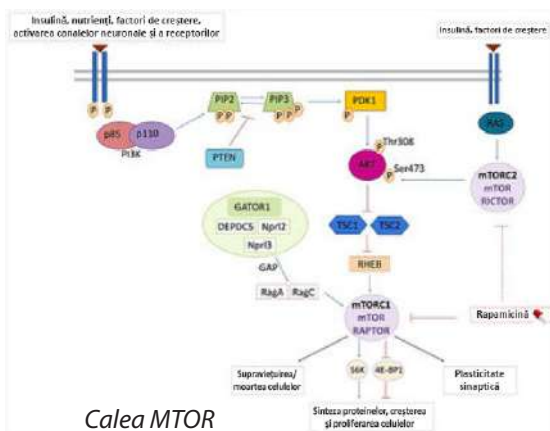
Instrucțiunile pentru corpul nostru sunt organizate în structuri numite ADN. Genele sunt segmente de ADN care oferă instrucțiunile pentru o anumită funcție sau sarcină.

Gena *MTOR* oferă organismului instrucțiuni pentru calea MTOR. O cale oferă o modalitate pentru celulele corpului nostru de a comunica (cum ar fi, când să crească și cât de repede să crească). Gena *MTOR* este localizată pe Cromozomul 1, și anume în locația 1p36.

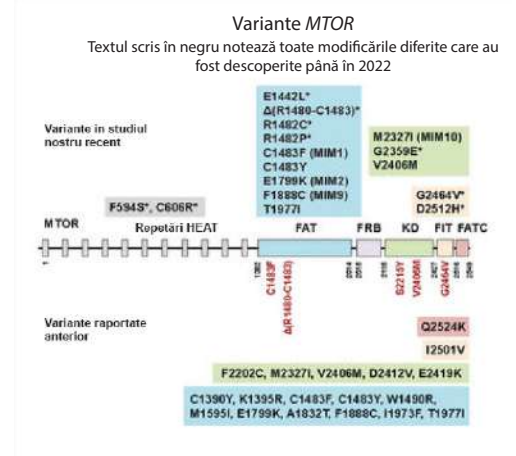
Modificările (numite și variante sau mutații) ale genei *MTOR* pot duce la hiperactivare (amplificare a funcției). Ca urmare a hiperactivării căii, celulele nervoase afectate (neuronii) cresc neobișnuit de mari și deformate, ducând la malformații cerebrale, întâzieri de dezvoltare cognitivă și epilepsie.

Modificările genetice din cadrul *MTOR* au fost observate pentru prima dată ca o cauză a unei tulburări de neurodezvoltare în 2013. Sunt încă necesare studii pentru a continua definirea caracteristicilor asociate cu variante specifice ale genei *MTOR*. În prezent, modificările genetice ale *MTOR* pot fi separate în trei tipuri clinice.

- Primul grup include pacienți cu o creștere excesivă generalizată a creierului (megalencefalie), dizabilități intelectuale, autism și hipotonie (ceea ce este considerat în mod obișnuit SKS).
- Al doilea grup include pacienți cu creștere excesivă difuză a creierului, anomalii ale suprafeței creierului (polimicrogirie) și anomalii ale pigmentării pielii.
- Al treilea grup include pacienți cu modificări focale ale creierului (displazie corticală focală sau hemimegalencefalie) care cauzează epilepsie cu debut precoce.



Calea MTOR





Cum s-a ajuns aici?

Toți indivizii au două copii ale fiecărei gene, câte una moștenită de la fiecare părinte. SKS este de obicei o afecțiune autozomal dominantă, ceea ce înseamnă că o singură copie a genei *MTOR* modificate în fiecare celulă este suficientă pentru a provoca afecțiunea.

Modificările genei *MTOR* sunt de obicei evenimente aleatorii (sporadice sau de novo) care apar în ovul sau spermatozoid înainte de concepție, și nu sunt moștenite de la niciun părinte. Acest tip de modificare este prezentă în toate celulele individului afectat și se numește variantă germinativă.

Există, de asemenea, unii pacienți cu SKS care au o genă *MTOR* modificată în unele, dar nu în toate celulele lor, iar acest lucru se numește mozaicism somatic. Acest tip de modificare este, de asemenea, de novo (nu este moștenită) și apare la un moment dat în timpul dezvoltării copilului pe durata sarcinii. Mutațiile genei *MTOR* la acești pacienți cu SKS pot fi detectate numai în probe de țesuturi afectate și este posibil să nu fie detectate într-o probă de sânge sau salivă.

Rareori, persoanele cu SKS moștenesc gena modificată de la un părinte neafectat care are o mutație a genei *MTOR* numai în spermatozoizii sau ovule (țesuturile germinale). Acest lucru se numește mozaicism germinativ și, deși rar, a fost observat mai frecvent în SKS decât în alte boli.

Care este riscul ca acest lucru să se întâmple în sarcinile viitoare?

Riscul ca o modificare genetică să apară la mai mult de o persoană dintr-o familie se numește risc de recurență.

Persoanele cu SKS au o șansă de până la 50% de a avea un copil afectat. Cu toate acestea, este dificil să se calculeze riscul exact, deoarece depinde dacă persoana cu SKS are modificarea în fiecare celulă a corpului sau numai în unele celule.

Cum este diagnosticată o persoană cu SKS?

Dacă un copil prezintă caracteristici tipice ale SKS, se recomandă testarea genetică. Un diagnostic SKS este confirmat molecular (testare genetică ce caută modificări ale genei *MTOR*). Testarea genetică se face de obicei cu o probă de sânge sau salivă.

Dacă se suspectează mozaicismul (nu toate celulele au o modificare genetică), testul genetic poate fi efectuat pe un eșantion diferit.

Este recomandat să discutați cu o echipă de geneticieni pentru a determina cel mai potrivit tip de test pentru copilul dumneavoastră.





Caracteristici sau manifestări clinice

Caracteristicile frecvente ale SKS variază. Explorați aici pentru o listă completă.



Comportamentale

- Autism/trăsături autistice/tulburare de procesare senzorială
- ADHD (tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate)
- Anomalii non-verbale/de vorbire — vorbire întârziată sau absentă, articulare distorsionată
- Comportamente de auto-vătămare

Neorologice

- Întârzieri globale de dezvoltare/deficiențe intelectuale
- Macrocefalie/megalencefalie/ventriculomegalie/polimicrogirie/alte anomalii cerebrale detectate prin IRM/creștere rapidă a capului în primele 6 luni
- Tonus scăzut (hipotonie)
- Convulsii (inclusiv epilepsie focală nocturnă)
- Probleme de somn (insomnie, trezire noaptea, apnee în somn)
- Deficiență de auz
- Deficiență vizuală corticală



Fizice

- Păr creț/ondulat
- Caracteristici faciale anormale
 - bombare frontală, aspect de gură deschisă, un filtrum proeminent și lung, nas scurt cu o punte nazală plată, macrostomie, hipertelorism
- Macrosomie la naștere (dimensiune mare pentru vârsta gestațională)
- Pigmentarea pielii/linii Blaschko/hipomelanoză/hipomelanoza Ito/pete „cafea cu lapte”
- Transpirație scăzută/intoleranță la căldură
- Creștere accelerată în primele 18 luni până la 2 ani
- Vârsta osoasă întârziată (scanarea la 2 ani sunt caracteristice unui nou-născut)/sau vârstă osoasă ușor avansată
- Deficite de abilități motorii



Digestive/gastrointestinale

- Probleme digestive (dureri abdominale, constipație)
- Hiperfagie — creșterea anormală a apetitului pentru alimente

Există un remediu sau un tratament pentru SKS?

În prezent, nu există nici un remediu pentru sindromul Smith-Kingsmore și nici un tratament aprobat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA). Tratamentul se bazează pe simptomele specifice ale copilului.

Terapii investigaționale

Unor pacienți cu SKS li s-a prescris sirolimus (rapamicină) sau everolimus pentru a trata convulsii intractabile (convulsii care nu pot fi controlate complet de alte medicamente). În prezent nu există date publicate despre cât de bine funcționează acest lucru (eficacitate) și aceste medicamente nu sunt aprobate în prezent de FDA pentru a trata SKS. Studiile sunt în așteptare pentru a determina efectele pe termen lung ale rapamicinei asupra dezvoltării neurocognitive la persoanele cu SKS și sunt necesare studii clinice pentru a clarifica eficacitatea potențială a rapamicinei.



Preocupări medicale

Creștere

Persoanele cu SKS prezintă adesea dimensiuni mari (macrosomie) la naștere. Unele sunt diagnosticate prenatal cu macrocefalie (cap mare), megalencefalie (creier mare) și/sau ventriculomegalie.

Tonus muscular

Persoanele cu SKS au adesea hipotonie (tonus muscular scăzut) care poate duce la întâzieri în atingerea reperelor de dezvoltare, cum ar fi răsturnarea, statul în șezut, mersul de-a bușilea, mersul.

Convulsii

Aproximativ 30-40% dintre persoanele cu SKS au avut o criză convulsivă. Mulți necesită medicamente antiepileptice (AED) pentru management continuu.

Somn

Multe familii raportează probleme de somn ale copilului lor cu SKS. Un studiu de somn poate ajuta la identificarea problemelor, iar un specialist în somn sau pediatru poate recomanda un management medical.

Auz și văz

Există cazuri raportate de deficiență vizuală corticală, în care vederea este afectată datorită modului în care creierul procesează ceea ce văd ochii. Acest lucru se poate datora mai degrabă unor anomalii ale creierului decât unor anomalii la nivelul ochilor. Există, de asemenea, cazuri raportate de pierdere a auzului din cauza deteriorărilor la nivelul urechii interne sau a căilor nervoase de la urechea internă la creier. Există câteva persoane cu SKS care au prezentat beneficii în urma unor implanturi cohleare.

Gastrointestinal

Multe persoane cu SKS au probleme gastro-intestinale, inclusiv constipație, probleme de motilitate și reflux gastroesofagian. Aproximativ 30% dintre persoane au hiperfagie (apetit crescut anormal).

Preocupări de dezvoltare și comportamentale

Abilități motorii grosiere:

Majoritatea persoanelor cu SKS au abilități motorii grosiere întârziate legate de tonusul muscular scăzut și pot beneficia de pe urma terapiei fizice precoce. În timp ce majoritatea persoanelor cu SKS pot merge independent, există unele persoane de sub 8 ani care nu au trecut încă la această etapă și necesită ajutoare de mobilitate.

Abilități motorii fine:

Persoanele cu SKS sunt adesea întârziate în dezvoltarea abilităților motorii fine, inclusiv prinderea cu degetele, hrănirea autonomă și scrierea. Aceste întâzieri motorii sunt legate de tonusul muscular scăzut.

Vorbire:

Aproape toate persoanele cu SKS au întâzieri în comunicare atât în limbaj expresiv, cât și în limbaj receptiv. Unii întârzie adesea să înceapă să vorbească și pot avea un vocabular limitat, în timp ce alții sunt limitați la comunicarea nonverbală. Unele persoane pot beneficia de forme alternative de comunicare, inclusiv limbajul semnelor, dispozitive tehnologice de asistență etc.

Învățare:

Dificultățile de învățare variază de la ușoare la severe. Copiii pot beneficia de sprijin timpuriu din copilărie și intervențional. Unele persoane afectate studiază în școli obișnuite, în timp ce alții beneficiază de instruire specializată pentru a corespunde nevoilor lor. Cantitatea de sprijin necesară variază în funcție de nivelul de învățare și/sau de deficiența cognitivă a copilului. Suportul și supravegherea continuă sunt de obicei necesare până la vârsta adultă.

Comportament:

Multe persoane cu SKS au fost diagnosticate cu deficiențe intelectuale și/sau autism sau au trăsături asemănătoare autismului. Există cazuri documentate de anxietate, ADHD și TOC. În timp ce multe persoane afectate sunt prietenoase și fericite, comportamentele de auto-vătămare sunt comune.



Gestionare

Pediatrie:

- Vizite anuale pentru monitorizarea creșterii și dezvoltării
- Gestionarea medicală a constipației este adesea necesară
- Monitorizarea bolilor datorate funcției anormale a celulelor imune

Pediatrie de dezvoltare:

- Evaluări de dezvoltare și comportamentale pentru a estima provocările și pentru a recomanda tratamente
- Evaluarea terapiilor adecvate, inclusiv terapia fizică, ocupațională, vorbire/hrănire, comportamentală, terapie vizuală
- Ghidarea planurilor de educație individualizate (IEP)

Genetică și consiliere genetică:

- Revizuirea testelor și rezultatelor genetice
- Furnizarea de informații despre riscul de recurență
- Furnizarea de îngrijire coordonată

Neurologie:

- Dacă se suspectează convulsii, se recomandă un EEG (măsurarea activității electrice a creierului)
- Pentru a identifica orice malformații cerebrale, se recomandă o investigație RMN

Oftalmologie/Neuro-oftalmologie:

- Screening pentru deficiență vizuală corticală (CVI)

Audiologie:

- Screening auditiv de rutină (nou-născut și anual)

Endocrinologie:

- Luați în considerare un consult dacă apare hipoglicemie sau dacă se suspectează pubertate prematură (precoce)

Ortopedie/Reabilitare fizică:

- Evaluarea necesității dispozitivelor de asistență pentru hipotonie, deficite motorii și/sau anomalii osoase

Neuropsihologie:

- Pentru copiii de vârstă școlară, această evaluare poate ajuta la identificarea celui mai adecvat sprijin educațional și școlarizarea

De asemenea, se recomandă îngrijirea dentară și/sau ortodontică de rutină, precum și terapia logopedică și lingvistică, terapia fizică și ocupațională și terapia comportamentală/consilierea psihologică.

Cercetare

Registrul global al pacienților CoRDS SKS este gratuit pentru ca pacienții să se înscrie și să contribuie la viitoarele cercetări SKS.

Oportunități suplimentare de cercetare sunt actualizate pe site-ul nostru web.

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



Conectați-vă cu noi pentru asistență

Fundația Sindromului Smith-Kingsmore este o organizație non-profit 501 (c) (3) dedicată sprijinirii comunității internaționale SKS. Misiunea noastră este de a îmbunătăți calitatea vieții pentru cei afectați de SKS prin sprijinirea cercetării de ultimă oră și a colaborării între profesioniștii din domeniul medical.

Conectați-vă cu noi pe rețelele sociale:

