



### VAD ÄR SMITH-KINGSMORE-SYNDROM?

Smith-Kingsmore-syndrom (SKS) är en sällsynt genetisk störning i den neurologiska utvecklingen, identifierad 2013, som orsakas av förändringar (sjukdomsframkallande varianter) i *MTOR*-genen. Den specifika genetiska förändringen kan variera för individer med SKS och symtomen kan därför också variera. De vanligaste tecknen på SKS är:

- Intellectuell funktionsnedsättning
- Utvecklingsstörning
- Stor hjärnstorlek
- Krampanfall
- Sömnstörningar

### VAD ÄR *MTOR*-GENEN?

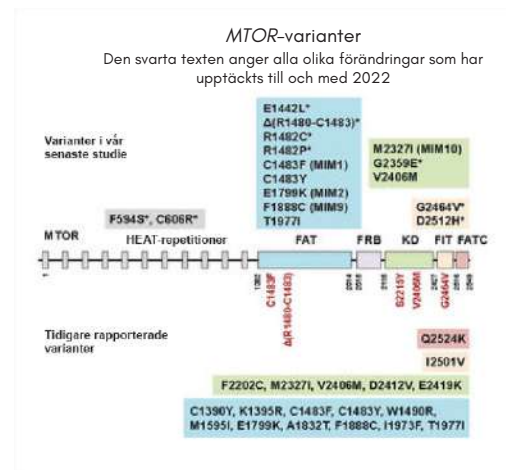
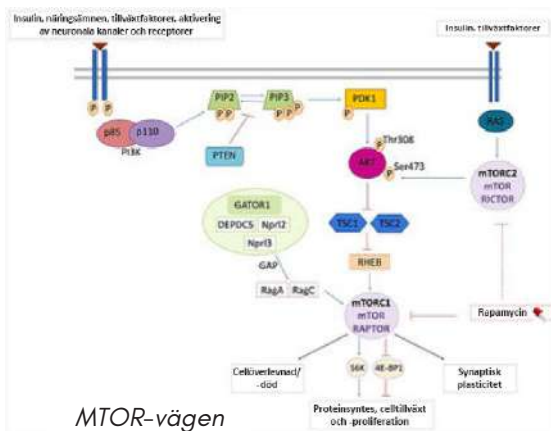
Instruktionerna för våra kroppar är organiserade i strukturer som kallas DNA. Gener är segment av DNA som ger instruktionerna för en specifik funktion eller ett specifikt jobb.

*MTOR*-genen ger kroppen instruktioner för *MTOR*-vägen. En väg ger ett sätt för celler i vår kropp att kommunicera (som när de ska växa och hur snabbt de ska växa). *MTOR*-genen finns på kromosom 1, specifikt på plats 1p36.

Förändringar (även kallade varianter eller mutationer) i *MTOR*-genen kan leda till hyperaktivering (förstärkning av funktion). Som ett resultat av hyperaktivering av en väg växer sig de drabbade nervcellerna (neuronerna) ovanligt stora och missformade, vilket leder till missbildningar i hjärnan, kognitiva förseningar och epilepsi.

Genetiska förändringar i *MTOR* noterades först under 2013 som en orsak till en störning i den neurologiska utvecklingen. Studier behövs fortfarande för att fortsätta att definiera egenskaperna som är associerade med specifika varianter av *MTOR*-genen. För närvarande kan genetiska förändringar i *MTOR* delas in i tre kliniska typer.

- Den första gruppen inkluderar patienter med generaliserad förstoring av hjärnan (megalencefali), intellektuell funktionsnedsättning, autism och hypotoni (vilket vanligtvis anses vara SKS).
- Den andra gruppen inkluderar patienter med diffus förstoring av hjärnan, avvikelser i hjärnans yta (polymikrogyri) och avvikelser i hudpigmenteringen.
- Den tredje gruppen inkluderar patienter med fokala förändringar i hjärnan (fokal kortikal dysplasi eller hemimegalencefali) som orsakar tidig epilepsi.





## Hur kunde detta hända?

Alla individer har två kopior av varje gen, en ärvd från varje förälder. SKS är vanligtvis ett autosomt dominant tillstånd, vilket innebär att en kopia av den förändrade *MTOR*-genen i varje cell är tillräcklig för att orsaka störningen.

Förändringar i *MTOR*-genen är vanligtvis slumpmässiga händelser (sporadiska eller de novo) som inträffar i ägget eller spermien före befruktningen och ärvs inte från någon av föräldrarna. Denna typ av förändring finns i alla celler hos den drabbade individen och kallas en köncellsvariant.

Det finns också SKS-patienter som har en förändrad *MTOR*-gen i vissa, men inte i alla, av sina celler och detta kallas somatisk mosaicism. Denna typ av förändring är också de novo (inte nedärvd) och inträffar vid någon tidpunkt medan ett barn utvecklas under graviditeten. *MTOR*-genmutationer hos dessa SKS-patienter kan endast detekteras i prover av drabbade vävnader och detekteras kanske inte i ett blod- eller salivprov.

I sällsynta fall ärver personer med SKS den förändrade genen från en opåverkad förälder som har en *MTOR*-genmutation endast i sina spermier eller äggceller (köncellsvävnader). Detta kallas köncellsmosaicism och även om det är sällsynt har det setts oftare i SKS än vid andra sjukdomar.

## Vad är risken för att detta händer i framtida graviditeter?

Risken för att en genetisk förändring inträffar hos mer än en person i en familj kallas upprepningsrisk.

Personer med SKS har upp till 50 % risk att få ett drabbat barn. Det är dock svårt att beräkna den exakta risken eftersom den beror på om personen med SKS har förändringen i varje cell i kroppen eller bara i vissa celler.

## Hur diagnostiseras någon med SKS?

Om ett barn har vanliga tecken på SKS bör genetisk testning rekommenderas. En SKS-diagnos bekräftas molekylärt (genetisk testning som letar efter förändringar i *MTOR*-genen). Den genetiska testningen görs vanligtvis på ett blod- eller salivprov.

Om mosaicism (inte alla celler har en genetisk förändring) misstänks kan det genetiska testet utföras på ett annat prov.

Det rekommenderas att du pratar med ett genetiskt team för att fastställa vilken typ av test som skulle vara bäst för ditt barn.





# Kliniska tecken eller manifestationer

Vanliga tecken på SKS varierar. Utforska här för en komplett lista.



## Beteendemässiga

- Autism/autistiska drag/sensoriska processvårigheter
- ADHD (uppmärksamhetsbrist/hyperaktivitetsstörning)
- Icke-verbal/talavvikelse – försenat eller avsaknad av tal, störd artikulation
- Självskadande beteenden

## Neurologiska

- Generell utvecklingsförsening/intellektuell funktionsnedsättning
- Makrocefali/megalencefali/ventrikulomegali/polymikrogyri/andra hjärnavvikelse vid MR/snabb huvudtillväxt de första 6 månaderna
- Låg tonus (hypotoni)
- Krampanfall (inklusive nattlig fokal epilepsi)
- Sömnproblem (sömnlöshet, vaknar under natten, sömnapné)
- Hörselnedsättning
- Kortikal synnedsättning



## Fysiska

- Lockigt/vågigt hår
- Onormala ansiktsdrag
  - utåtbuktande panna, ett utseende med öppen mun, en framträdande och lång näsfåra, kort näsa med en platt näsbrygga, makrostomi, hypertelorism
- Makrosomi vid födseln (stor för gestationsåldern)
- Hudpigmentering/Blaschko-linjer/hypomelanos/Itos hypomelanos/café au lait-fläckar
- Minskad svettning/värmeintolerans
- Accelererad tillväxt de första 18 månaderna till 2 år
- Försenad skelettålder (skanning vid 2 år var som hos en nyfödd)/eller något avancerad benålder
- Motoriska färdighetsbrister



## Matsmältning/gastrointestinala

- Matsmältningsproblem (buksmärtor, förstoppning)
- Hyperfagi – onormalt ökad aptit på mat

## Finns det botemedel eller behandling för SKS?

För närvarande finns det inget botemedel mot Smith-Kingsmore-syndrom och inga behandlingar godkända av det amerikanska Food and Drug Administration (FDA). Behandlingen är baserad på ett barns specifika symtom.

## Prövningsbehandlingar

Vissa patienter med SKS har ordinerats sirolimus (rapamycin) eller everolimus för att behandla svårbehandlade krampanfall (anfall som inte kan kontrolleras fullständigt med andra läkemedel). Det finns för närvarande inga publicerade data om hur bra detta fungerar (effektivitet) och dessa läkemedel är för närvarande inte godkända av FDA för att behandla SKS. Studier pågår för att fastställa de långsiktiga effekterna av rapamycin på neurokognitiv utveckling hos personer med SKS och kliniska prövningar behövs för att klargöra potentiell effektivitet av rapamycin.



## Medicinska problem

### Tillväxt

Individer med SKS är ofta stora (makrosomi) vid födseln. Vissa diagnostiseras prenatalt med makrocefali (stort huvud), megalencefali (stor hjärna) och/eller ventrikulomegali.

### Muskeltonus

Personer med SKS har ofta hypotoni (låg muskeltonus) vilket kan resultera i försenade utvecklingssteg som att rulla över, sitta, krypa, gå.

### Krampanfall

Cirka 30–40 % av personer med SKS har haft ett krampanfall. Många kräver antiepileptika för fortlöpande behandling.

### Sömn

Många familjer rapporterar sömnproblem hos sina SKS-barn. En sömnstudie kan hjälpa till att identifiera problem och en sömnspecialist eller barnläkare kan rekommendera medicinsk behandling.

### Hörsel och syn

Det rapporteras fall av kortikal synnedsättning, där synen är försämrad på grund av hur hjärnan bearbetar vad ögonen ser. Detta kan bero på avvikelser i hjärnan snarare än avvikelser i ögonen. Det finns också rapporterade fall av hörselnedsättning på grund av skador i innerörat eller nervbanorna från innerörat till hjärnan. Det finns några individer med SKS som har dragit nytta av cochleaimplantat.

### Gastrointestinala

Många individer med SKS har gastrointestinala problem inklusive förstoppning, motilitetsproblem och gastroesofageal reflux. Cirka 30 % av individerna har hyperfagi (onormalt ökad aptit).

## Utvecklings- och beteendeproblem

### Grovmotorik:

De flesta individer med SKS har försenad grovmotorik relaterad till låg muskeltonus och drar nytta av tidig fysioterapi. Medan de flesta individer med SKS kan gå självständigt, finns det några som är yngre än 8 år gamla som arbetar med detta steg och behöver rörelsehjälpmedel.

### Finmotorik:

Individer med SKS har ofta försenad finmotorik, inklusive pincettgrepp, att äta själv och skriva. Dessa motoriska förseningar är relaterade till låg muskeltonus.

### Inläring:

Inlärningssvårigheter varierar från lindriga till svåra. Barn drar nytta av stöd i tidig barndom och interventionsstöd. Vissa individer undervisas i vanliga skolor medan andra drar nytta av specialundervisning för att tillgodose sina behov. Mängden stöd som behövs varierar beroende på barnets inlärningsnivå och/eller kognitiva funktionsnedsättning. Fortsatt stöd och övervakning är vanligtvis nödvändigt upp i vuxen ålder.

### Beteende:

Många individer med SKS har diagnostiserats med intellektuell funktionsnedsättning och/eller autism eller har autismliknande egenskaper. Det finns dokumenterade fall av ångest, ADHD och OCD. Medan många individer är vänliga och glada är självskadebeteenden vanliga.

### Tal:

Nästan alla individer med SKS har förseningar i kommunikationen, både i det expressiva och det impressiva språket. Vissa är ofta sena med att börja prata och kan ha ett begränsat ordförråd medan andra förblir icke-verbala. Vissa individer kan dra nytta av alternativa kommunikationsformer inklusive teckenspråk, tekniska hjälpmedel m.m.



# Hantering

## Pediatrik:

- Årliga besök för att övervaka tillväxt och utveckling
- Medicinsk behandling av förstoppning behövs ofta
- Övervakning avseende sjukdom orsakad av onormal immuncellsfunktion

## Utvecklingspediatrik:

- Utvecklings- och beteendevärderingar för att bedöma utmaningar och rekommendera behandlingar
- Utvärdera för lämpliga terapier inklusive fysisk, yrkesmässig, tal/matning, beteende, synvård
- Vägleda individuella utbildningsplaner (IUP)

## Genetik och genetisk rådgivning:

- Gå igenom genetisk testning och resultat
- Ge information om upprepningsrisk
- Tillhandahålla samordning av vården

## Neurologi:

- Om krampanfall misstänks rekommenderas en EEG (mätning av hjärnans elektriska aktivitet)
- En MR bör övervägas för att identifiera eventuella missbildningar i hjärnan

## Oftalmologi/neurooftalmologi:

- Screening för kortikal synnedsättning (CVI)

## Audiologi:

- Rutinmässig hörselscreening (nyfödd och årligen)

## Endokrinologi:

- Överväg en remiss om hypoglykemi utvecklas eller om för tidig (tidig) pubertet misstänks

## Ortopedi/fysisk rehabilitering:

- Utvärdera behovet av hjälpmedel på grund av hypotoni, motorisk funktionsnedsättning och/eller skelettavvikelse

## Neuropsykologi:

- För barn i skolåldern kan denna bedömning hjälpa till att identifiera lämpligaste utbildningsstöd och skolgång

Rutinmässig tandvård och/eller ortodontisk vård rekommenderas också liksom tal- och språkterapi, fysioterapi och arbetsterapi samt beteendeterapi/psykologisk rådgivning.

## Forskning

Patienter kan registrera sig gratis på CoRDS SKS Global Patient Registry och bidra till framtida SKS-forskning. Ytterligare forskningsmöjligheter uppdateras på vår webbplats.

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



## Kontakta oss för support

Smith-Kingsmore Syndrome Foundation är en 501 (c) (3) ideell organisation dedikerad till att stödja det internationella SKS-samfundet. Vårt uppdrag är att förbättra livskvaliteten för dem som påverkas av SKS genom att stödja avancerad forskning och samarbete mellan läkare.

Anslut till oss på sociala medier:

