

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:

- Intellectuelt handicap
- Udviklingshæmning
- Stor hjernestørrelse
- Krampeanfald
- Søvnforstyrrelser

HVAD ER MTOR-GENET ?

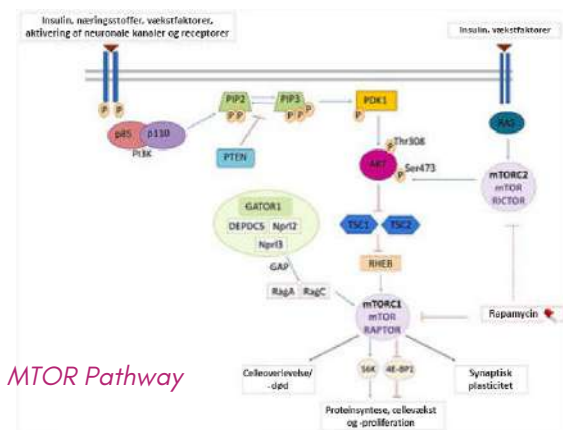
Instruktionerne til vores kroppe er organiseret i strukturer kaldet DNA. Gener er sekvenser af DNA, der giver instruktionerne til en bestemt funktion eller handling.

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- genen kan føre til hyperaktivering (forstærkning af funktion). Som et resultat af hyperaktiveringen af pathway vokser de berørte nerveceller (neuroner) sig usædvanligt store og deformer, hvilket fører til hjernemisdannelser, forsinket kognitiv udvikling og epilepsi.

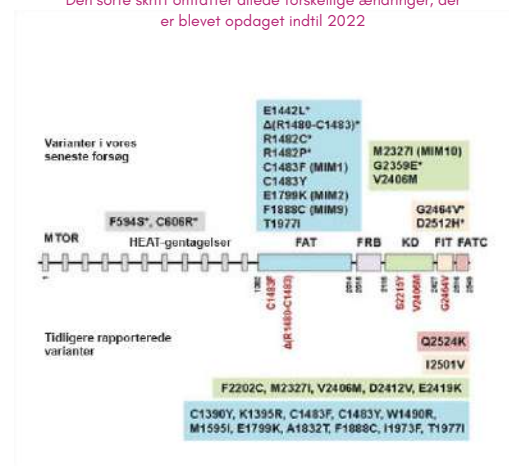
Genetiske ændringer i MTOR blev først bemærket som en årsag til en neuroudviklingsforstyrrelse i 2013. Der er fortsat behov for studier for at fortsætte med at klarlægge de egenskaber, der er forbundet med specifikke ændringer i MTOR-genet. I øjeblikket kan genetiske ændringer i MTOR opdeles i tre kliniske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

- Den første gruppe omfatter patienter med generaliseret overvækst af hjernen (megalencefali), intellektuelt og abnormiteter i hudpigmenteringen.
- 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.



MTOR Pathway

MTOR-varianter
Den sorte skrift omfatter alle de forskellige ændringer, der er blevet opdaget indtil 2022



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 spytp prøve.

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 én person i en familie, kaldes recidivrisiko. Personer med SKS har op til 50 % risiko for at få et barn med samme tilstand.

Når forældrene ikke selv har SKS, kan det være svært at beregne den præcise recidivrisiko ved fremtidige graviditeter – det afhænger af, om barnets SKS skyldes en 'de novo'-mutation (kun hos barnet) eller kønscellemosaik hos en forælder (kun æg eller sædceller har MTOR-mutationen).

Da hver familie og sundhedssystem er unikt, anbefales det at tale med en genetisk rådgiver før graviditet for at forstå risiciene og drøfte mulighederne for screening og test.

Hvordan stilles diagnosen SKS?

Hvis en person har fælles træk ved SKS, bør genetisk testning anbefales. En SKS-diagnose bekræftes molekylært (genetisk test, der ser efter ændringer i MTOR-genet). Genetisk test udføres normalt med en blod- eller spytp prøve.

Hvis mosaikisme (ikke alle celler har en genetisk ændring) mistænkes, kan testen udføres på en anden prøve.

Det anbefales at tale med et genetikteam for at finde ud af, hvilken type test der er bedst.





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 / hypomelanose / hypomelanositis 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.

Vækst

Personer med SKS er ofte store (makrosomi) ved fødslen. Nogle diagnosticeres prénatalt 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-tarmproblemer, herunder forstoppelse, motilitetsproblemer og gastroøsofageal reflux. Ca.

30% af personerne har hyperfagi (unormalt tarmproblemer, herunder forstoppelse, motilitetsproblemer og gastroøsofageal reflux. 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.

Tale

Næsten alle personer med SKS har forsinkede kommunikationsevner både med hensyn til ekspressivt 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.

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 autisme-lignende træk. Der er dokumenterede tilfælde af angst, ADHD og OCD. Mens mange personer er venlige og glade, er selvskadende adfærd almindelig.

Håndtering

Almindelige træk ved SKS varierer.
Find flere oplysninger her.



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://smithkingmore.org/sks-global-patient-registry/>





Smith-Kingsmore

SYNDROME FOUNDATION

Smith-Kingsmore Syndrom Foundation har til mission at forbedre livet for alle mennesker berørt af Smith-Kingsmore syndrom ved at fremskynde forskning og forbinde vores globale fællesskab. Vores vision er en verden fri for Smith-Kingsmore syndrom. Sammen kan vi ændre udfaldet.



SKS Foundations
hjemmeside – det eneste
dedikerede site for SKS-
information og patientstøtte



Vertalingen van de
SKS-gids voor families
en zorgverleners

Kontakt os



Smith-Kingsmore Syndrom Foundation er en 501(c)(3) non-profit organisation