

WAS IST DAS SMITH-KINGSMORE-SYNDROM?

Das Smith-Kingsmore-Syndrom (SKS) ist eine seltene neurologische Entwicklungsstörung, die im Jahr 2013 identifiziert wurde und durch Veränderungen (krankheitsverursachende Varianten) im *MTOR*-Gen verursacht wird. Personen mit SKS können unterschiedliche genetische Veränderungen haben. Somit können auch die Symptome variieren. Die häufigsten Merkmale von SKS sind:

- Geistige Behinderung
- Entwicklungsstörung
- Große Gehirngröße
- Krampfanfälle
- Schlafstörungen

WAS IST DAS MTOR-GEN?

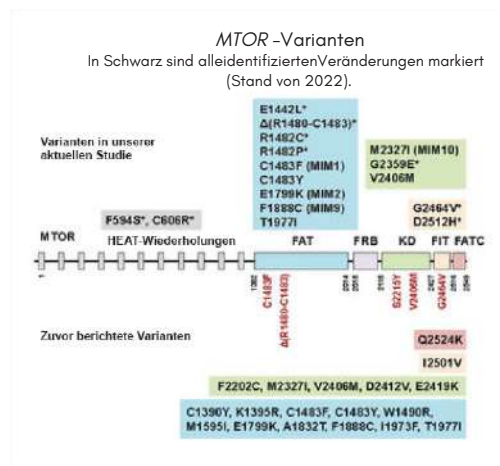
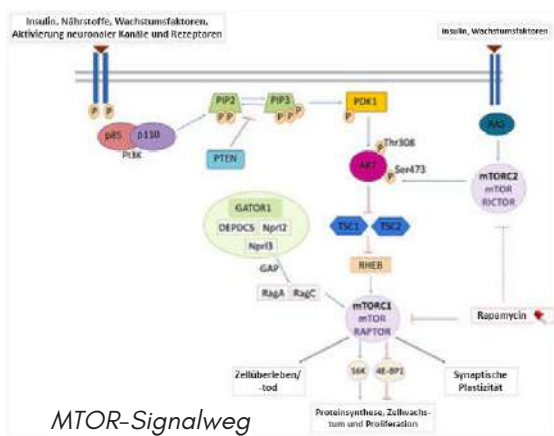
Die Anweisungen für unseren Körper sind in Strukturen organisiert, die als DNA bezeichnet werden. Gene sind DNA-Abschnitte, welche die Anweisungen für eine bestimmte Funktion oder Aufgabe enthalten.

Das *MTOR*-Gen gibt dem Körper Anweisungen für den *MTOR*-Signalweg. Ein Signalweg ermöglicht unseren Körperzellen, miteinander zu kommunizieren (z. B. wann und wie schnell sie wachsen sollen). Das *MTOR*-Gen befindet sich auf Chromosom 1. Die genaue Bezeichnung der Position lautet 1p36.

Veränderungen (auch Varianten oder Mutationen genannt) im *MTOR*-Gen können zu einer Hyperaktivierung (einem Funktionsgewinn) führen. Infolge der Hyperaktivierung des Signalwegs werden betroffene Nervenzellen (Neuronen) ungewöhnlich groß und unförmig, was zu Fehlbildungen im Gehirn, kognitiven Verzögerungen und Epilepsie führt.

Veränderungen im *MTOR*-Gen wurden erstmals im Jahr 2013 als Ursache einer neurologischen Entwicklungsstörung beschrieben. Es müssen noch weitere Studien durchgeführt werden, um die Merkmale, die mit speziellen Varianten des *MTOR*-Gens einhergehen, zu definieren. Gegenwärtig können Veränderungen im *MTOR*-Gen in drei klinische Typen unterteilt werden.

- Die erste Gruppe umfasst Patienten mit einer allgemeinen Zunahme der Hirnsubstanz (Megalenzephalie), geistiger Behinderung, Autismus und Muskelhypotonie (was gemeinhin als SKS bezeichnet wird).
- Die zweite Gruppe umfasst Patienten mit einer diffusen Zunahme der Gehirnssubstanz, Abnormitäten der Hirnrinde (Polymikrogyrie) und Pigmentstörungen der Haut.
- Die dritte Gruppe umfasst Patienten mit fokalen Veränderungen im Gehirn (fokale kortikale Dysplasie oder Hemimegalenzephalie), die zu einer früh einsetzenden Epilepsie führen.



Wie ist das passiert?

Alle Individuen haben zwei Kopien jedes Gens, eine Kopie von der Mutter und eine Kopie vom Vater. SKS ist in der Regel eine sogenannte autosomal dominante Erkrankung. Dies bedeutet, dass 1 Kopie des veränderten MTOR-Gens in jeder Zelle ausreicht, um die Erkrankung hervorzurufen.

Veränderungen im MTOR-Gen sind üblicherweise zufällige Ereignisse (sporadisch oder de novo), die vor der Empfängnis in der Eizelle oder im Sperma neu auftreten und nicht schon durch die Eltern vererbt wurden. Diese Art der Veränderung ist in allen Zellen des betroffenen Individuums vorhanden und wird als Keimbahnvariante bezeichnet.

Es gibt auch einige SKS-Patienten, die in einigen, aber nicht in allen Zellen ein verändertes MTOR-Gen aufweisen. Dies wird als somatischer Mosaizismus bezeichnet. Diese Art der Veränderung ist ebenfalls eine de-novo-Veränderung (sprich wurde nicht vererbt) und passiert irgendwann im Verlauf der Schwangerschaft während der Entwicklung eines Babys. Mutationen im MTOR-Gen bei diesen SKS-Patienten können nur in Proben des betroffenen Gewebes und möglicherweise nicht in einer Blut- oder Speichelprobe nachgewiesen werden.

Selten erben Menschen mit SKS das veränderte Gen von einem nicht-betroffenen Elternteil, der eine Mutation im MTOR-Gen nur in seinen Spermien bzw. Eizellen (Keimbahngewebe) hat. Dies wird als Keimbahnmosaizismus bezeichnet. Dieses Phänomen ist selten, wurde aber bei SKS häufiger beobachtet als bei anderen Krankheiten.



Wie hoch ist das Risiko, dass dies bei zukünftigen Schwangerschaften passiert?

Das Risiko, dass eine genetische Veränderung bei mehr als einer Person in einer Familie auftritt, nennt man Wiederholungsrisiko. Personen mit SKS haben bis zu 50% Wahrscheinlichkeit, ein betroffenes Kind zu bekommen.

Wenn die Eltern selbst kein SKS zu haben scheinen, ist es schwierig, das genaue Wiederholungsrisiko für zukünftige Schwangerschaften zu berechnen – es hängt davon ab, ob das SKS beim Kind durch eine „de novo“-Mutation (nur beim Kind) oder durch Keimbahnmosaizismus eines Elternteils (nur Ei- oder Samenzellen tragen die MTOR-Mutation) verursacht wurde.

Da jede Familie und jedes Gesundheitssystem unterschiedlich ist, wird empfohlen, sich mit genetischen Beratern für die pränatale Diagnostik zu treffen, um die Risiken zu verstehen und Optionen für Screening und Tests zu besprechen.

Wie wird bei einer betroffenen Person SKS diagnostiziert?

Wenn eine Person typische Merkmale des Smith-Kingsmore-Syndroms (SKS) aufweist, sollte ein Gentest empfohlen werden. Eine SKS-Diagnose wird auf molekularer Ebene bestätigt (Gentest, bei dem nach Veränderungen im MTOR-Gen gesucht wird). Der Gentest wird in der Regel mit einer Blut- oder Speichelprobe durchgeführt.

Wenn ein Mosaizismus (nicht alle Zellen tragen die genetische Veränderung) vermutet wird, kann der Gentest mit einer anderen Probe durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, mit einem Genetik-Team zu sprechen, um den am besten geeigneten Test zu bestimmen.

Klinische Merkmale oder Manifestationen

Häufige Merkmale des SKS variieren.
Weitere Informationen finden Sie hier



Verhaltensbezogen

- Autismus/autistische Merkmale/sensorische Verarbeitungsstörung
- ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung)
- Nonverbale Kommunikation/Probleme beim Sprechen – verzögertes oder fehlendes Sprechen, verzerrte Artikulation
- Selbstverletzendes Verhalten

Neurologisch

- Allgemeine Entwicklungsverzögerungen/Geistige Beeinträchtigung
- Makrozephalie/Megalenzephalie/Ventrikulomegalie/
- Polymikrogyrie/andere Auffälligkeiten im Hirn-MRT/schnelles Kopfwachstum in den ersten 6 Monaten
- Niedriger Muskeltonus (Hypotonie)
- Krampfanfälle (einschließlich nächtlicher fokaler Epilepsie)
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit, nächtliches Aufwachen, Schlafapnoe)
- Gehörschädigung
- Auffälligkeiten in der Sehrinde (visueller Cortex)

Körperlich

- Lockiges/gewelltes Haar
- Abnorme Gesichtszüge
- Vorgewölbte Stirn, Erscheinungsbild mit offenem Mund, prominentes und langes Philtrum, kurze Nase mit flachem Nasenrücken, Makrostomie, Hypertelorismus
- Makrosomie bei der Geburt (groß für das Gestationsalter)
- Hautpigmentierung/Blaschko-Linien/Hypomelanose/Hypomelanosis Ito/Milchkaffeeflecken
- Verminderte Transpiration/Hitzeintoleranz
- Beschleunigtes Wachstum in den ersten 18 Monaten bis 2 Jahren
- Verzögertes Knochenalter (die Aufnahmen eines 2-jährigen Kindes ähneln denen eines Neugeborenen)/oder leicht fortgeschrittenes Knochenalter
- Defizite bei den motorischen Fähigkeiten

Verdauung/Magen-Darm-Trakt

- Verdauungsprobleme (Bauchschmerzen, Verstopfung)
- Hyperphagie – pathologisch übermäßige Nahrungsaufnahme

Gibt es eine Heilung oder Behandlung für SKS?

Derzeit gibt es keine Heilung für das Smith-Kingsmore-Syndrom und keine von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Behandlungen. Die Behandlung richtet sich nach den individuellen Symptomen der betroffenen Person.

In der Erprobung befindliche Therapien

Einigen Patienten mit SKS wurde Sirolimus (Rapamycin) oder Everolimus zur Behandlung von therapierefraktären Krampfanfällen (Anfälle, die durch andere Medikamente nicht vollständig kontrolliert werden können) verschrieben. Derzeit gibt es keine veröffentlichten Daten zu deren Wirksamkeit. Diese Medikamente sind derzeit auch nicht von der FDA zur Behandlung von SKS zugelassen. Studien zur Bestimmung der Langzeitwirkungen von Rapamycin auf die neurokognitive Entwicklung bei Menschen mit SKS stehen noch aus. Zudem müssen zur Abklärung einer potenziellen Wirksamkeit von Rapamycin noch klinische Studien durchgeführt werden.

Wachstum

Personen mit SKS sind bei der Geburt häufig viel zu groß (Makrosomie). Bei einigen wird bereits pränatal Makrozephalie (großer Kopf), Megalenzephalie (großes Gehirn) und/oder Ventrikulomegalie diagnostiziert.

Muskeltonus

Personen mit SKS leiden häufig an Muskelhypotonie (niedriger Muskeltonus), was zu verzögerten Entwicklungsmeilensteinen, wie Umdrehen, Sitzen, Krabbeln und Gehen, führen kann.

Krampfanfälle

Ungefähr 30–40 % der Personen mit SKS hatten einen Krampfanfall. Viele benötigen Antiepileptika für das Management von SKS.

Schlaf

Viele Familien berichten von Schlafproblemen bei ihrem Kind mit SKS. Ein Besuch im Schlaflabor kann helfen, die Probleme zu identifizieren. Schlafspezialisten oder Kinderärzte empfehlen möglicherweise Maßnahmen für das medizinische Management dieser Probleme.

Hören und Sehen

Es wurden Fälle von Problemen mit der Sehrinde (dem visuellen Cortex) berichtet, bei denen das Sehvermögen infolge der Art der Verarbeitung von Gesehenem im Gehirn beeinträchtigt ist. Dies ist möglicherweise eher auf Abnormitäten im Gehirn als auf

Abnormitäten in den Augen zurückzuführen. Es wurden auch Fälle von Hörverlust aufgrund einer Schädigung des Innenohrs oder der Nervenbahnen vom Innenohr zum Gehirn berichtet. Es gibt einige Personen mit SKS, die von Cochleaimplantaten profitiert haben.

Magen-Darm-Trakt

Viele Personen mit SKS haben gastrointestinale Probleme wie Verstopfung, Motilitätsprobleme und gastroösophagealen Reflux. Ungefähr 30 % der Personen leiden an Hyperphagie (ungewöhnlich großer Appetit).

Bedenken in Bezug auf Entwicklung und Verhalten

Grobmotorik

Bei den meisten Personen mit SKS ist die Entwicklung grobmotorischer Fähigkeiten verzögert, was auf den niedrigen Muskeltonus zurückzuführen ist. Diese Personen profitieren von einer frühzeitigen Physiotherapie. Während die meisten Personen mit SKS selbstständig gehen können, gibt es einige Betroffene unter 8 Jahren, die an diesem Meilenstein arbeiten und Mobilitätshilfen benötigen.

Feinmotorik

Bei den meisten Personen mit SKS ist die Entwicklung feinmotorischer Fähigkeiten, einschließlich Zangengriff, Selbstverpflegung und Schreiben, verzögert. Diese motorischen Verzögerungen hängen mit dem niedrigen Muskeltonus zusammen.

Sprechen

Bei fast allen Personen mit SKS kommt es zu Verzögerungen der Kommunikationsfähigkeit. Dies betrifft sowohl die Ausdrucksfähigkeit als auch das Sprachverständnis. Manche fangen oft spät an zu sprechen und haben möglicherweise einen begrenzten Wortschatz, während andere nie sprechen lernen. Einige Personen können von alternativen Kommunikationsformen, wie Gebärdensprache, technischen Hilfsmitteln usw., profitieren.

Lernen

Die Lernschwierigkeiten variieren von leicht bis schwer. Kinder profitieren von frühkindlicher und interventioneller Unterstützung. Einige Personen werden in der Regelschule unterrichtet, während andere von einem speziellen Unterricht profitieren, der ihren Bedürfnissen entspricht.

Das Ausmaß der benötigten Unterstützung variiert je nach Lernstand und/oder kognitiver Beeinträchtigung des Kindes. Eine kontinuierliche Unterstützung und Überwachung sind in der Regel bis ins Erwachsenenalter erforderlich.

Verhalten

Bei vielen Personen mit SKS wurde eine geistige Beeinträchtigung und/oder Autismus diagnostiziert, oder sie weisen autismusähnliche Merkmale auf. Es gibt dokumentierte Fälle von Angstzuständen, ADHS und Zwangsstörungen. Auch wenn viele Personen freundlich und glücklich sind, ist selbstverletzendes Verhalten weit verbreitet.



Pädiatrie

- Jährliche Besuche zur Überwachung von Wachstum und Entwicklung
- Oft ist ein medizinisches Management der Verstopfung erforderlich
- Überwachung auf Krankheiten, die auf eine abnorme Funktion der Immunzellen zurückzuführen sind

Entwicklungs Pädiatrie

- Untersuchungen im Bereich Entwicklung und Verhalten, um Probleme zu beurteilen und Behandlungsempfehlungen zu geben
- Untersuchung auf geeignete Therapien, einschließlich Physiotherapie, Ergotherapie, Sprech- und Ernährungstherapie, Verhaltenstherapie und Sehtherapie
- Leitfaden für individuelle Bildungspläne

Genetik und genetische Beratung

- Überprüfung der Gentests und deren Ergebnisse
- Bereitstellung von Informationen zum Wiederholungsrisiko
- Unterstützung bei der Koordination der Versorgung

Neurologie

- Bei Verdacht auf Krampfanfällen wird ein EEG (Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns) empfohlen
- Für die Identifizierung von Fehlbildungen im Gehirn sollte ein Hirn-MRT erwogen werden.

Augenheilkunde/Neuroophthalmologie:

- Screening auf Abnormitäten in der Sehrinde (im visuellen Kortex)

Audiologie

- Routinemäßiges Hörscreening (direkt nach der Geburt und dann jährlich)

Endokrinologie:

- Es sollte erwogen werden, den Patienten an einen Spezialisten zu überweisen, wenn sich eine Hypoglykämie entwickelt oder der Verdacht auf eine vorzeitige Pubertät besteht

Orthopädie/Körperliche Rehabilitation:

- Beurteilung des Bedarfs an Hilfsmitteln aufgrund von Muskelhypotonie, motorischen Defiziten und/oder Knochenanomalien

Neuropsychologie:

- Für Kinder im schulpflichtigen Alter kann diese Bewertung dazu beitragen, die am besten geeignete Bildungsförderung und Schulausbildung zu identifizieren

Eine routinemäßige zahnärztliche und/oder kieferorthopädische Behandlung wird ebenso empfohlen wie Sprech- und Sprachtherapie, Physio- und Ergotherapie sowie Verhaltenstherapie/psychologische Beratung.

Forschung

Patienten können sich kostenlos im weltweiten CoRDS-Register für SKS-Patienten eintragen und bei zukünftigen Forschungsvorhaben zu SKS mitmachen. Unsere Website wird stets mit weiteren Forschungsvorhaben



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





Smith-Kingsmore SYNDROME FOUNDATION

Die Smith-Kingsmore Syndrome Foundation ist eine gemeinnützige Organisation gemäß 501 (c) (3), die sich der Unterstützung der internationalen SKS-Community verschrieben hat.

Die Mission der Smith-Kingsmore Syndrome Foundation ist es, das Leben aller Menschen, die vom Smith-Kingsmore-Syndrom betroffen sind, zu verbessern – durch die Beschleunigung der Forschung und den Aufbau einer globalen Gemeinschaft. Unsere Vision ist eine Welt, in der das Smith-Kingsmore-Syndrom geheilt ist. Gemeinsam können wir die Zukunft verändern.

Kontaktieren Sie uns

