

## ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE SMITH-KINGSMORE?

El Síndrome de Smith-Kingsmore (SKS) es una enfermedad genética raro del neurodesarrollo, identificado en el 2013, es causado por cambios (variantes causantes de enfermedad) en el gen MTOR. El cambio específico del gen puede variar entre individuos con SKS, así como los síntomas también pueden variar. La presentación clínica mas frecuente de SKS es:

- Discapacidad intelectual
- Retraso en el desarrollo
- Gran tamaño del cerebro
- Convulsiones
- Trastornos del sueño

## ¿CUÁL ES EL GEN MTOR?

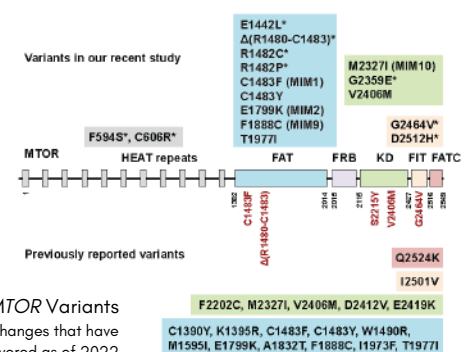
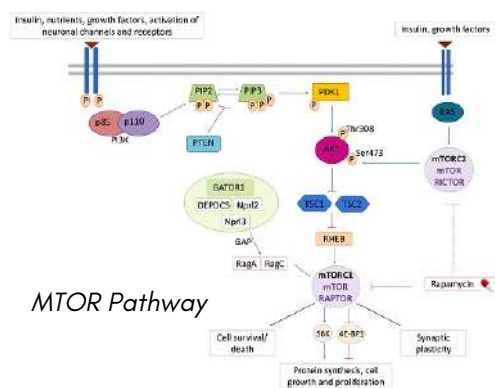
Las instrucciones en nuestro cuerpo están organizadas en estructuras llamadas AND. Los genes son segmentos de ADN, y son quienes dan las instrucciones para se lleve a cabo una función específica o trabajo.

El gen MTOR se encarga de dar instrucciones en la vía MTOR. Esta vía proporciona una manera para que las células de nuestro cuerpo se comuniquen (por ejemplo: como cuando deben crecer y cómo crecer rápidamente). El gen MTOR esta localizado en el cromosoma 1, específicamente en la ubicación 1p36.

Los cambios (también llamados variantes o mutaciones) en el gen MTOR pueden conllevar una hiperactivación (Ganancia de la función). Como resultado de la hiperactivación de esta vía, las células de los nervios afectados (neuronas) crecen inusualmente grandes y deformes, lo que conlleva a malformaciones cerebrales, retrasos cognitivos y epilepsia.

Los cambios genéticos en MTOR fueron descubiertos por primera vez como causa de un enfermedad del neurodesarrollo en 2013. Se requieren aun estudios para continuar definiendo las características específicas asociadas con estas variantes del gen MTOR. Actualmente, los cambios genéticos en MTOR pueden ser clasificados en tres tipos clínicos:

- El primer grupo incluye pacientes con sobrecrecimiento cerebral generalizado (megalencefalia), discapacidad intelectual, autismo e hipotonía (lo que se ha considerado mas comúnmente con SKS).
- El Segundo grupo incluye pacientes con sobrecrecimiento cerebral difuso, anomalías de la superficie del cerebro (polimicrogiria) y pigmentaciones anormales en la piel.
- El tercer grupo incluye pacientes con cambios locales en el cerebro (displasia cortical o hemimegalencefalia) causando la presentación temprana de epilepsia.



The black writing notes all the different changes that have been discovered as of 2022

## ¿Cómo sucede esto?

Todas las personas tienen dos copias de cada gen, uno es heredado de cada padre. SKS usualmente es una enfermedad autosómica dominante, lo que significa que una sola copia alterada del gen MTOR es suficiente para causar la enfermedad.

Los cambios en el gen MTOR son usualmente al azar (esporádicos o de Novo) y pueden ocurrir en los óvulos o espermatozoides antes de la concepción y no son heredados de los padres. Este tipo de cambios están presentes en todas las células de la persona afectada y se denomina variante germinal.

Existen además algunos pacientes con SKS que tienen alterado el gen MTOR en algunas, pero no todas las células y esto se conoce como Mosaicismo. Este tipo de cambio es también de Novo (no heredado) y ocurre en algún momento durante el desarrollo del bebé durante el embarazo. Las mutaciones del gen MTOR solo pueden ser detectadas en muestras de los tejidos afectados y puede no ser detectada en muestras de sangre o saliva.

Es raro, que personas afectadas por SKS hereden el gen alterado de un padre no afectado quien es portador de la mutación del gen MTOR solamente en el espermatozoide o óvulos (tejidos germinales). Esto se denomina mosaicismo germinal y aunque raro, se ha encontrado con mayor frecuencia en SKS que en otras enfermedades.



## ¿Cuál es el riesgo de que esto suceda en futuros embarazos?

El riesgo de que ocurra un cambio genético en más de una persona en una familia se denomina riesgo de recurrencia. Las personas con SKS tienen hasta un 50% de probabilidades de tener un hijo afectado.

En los casos en los que los padres no parecen tener SKS, es difícil calcular el riesgo exacto de recurrencia en futuros embarazos: depende de si SKS en su hijo fue causado por una mutación "de novo" (solo en el niño) o mosaicismo en la línea germinal del padre o madre (el óvulo o el espermatozoide de uno de los padres tiene la mutación MTOR).

Debido a que cada familia y sistema de atención médica es diferente, se recomienda reunirse con asesores genéticos prenatales para comprender los riesgos y analizar las opciones de detección y pruebas.

## ¿Cómo se diagnostica SKS?

Si un niño tiene características comunes a SKS, una prueba genética se debería recomendar. El diagnóstico de SKS es confirmado molecularmente (con la prueba genética que busca los cambios en el gen MTOR). La prueba genética es usualmente realizada en muestras de sangre o saliva.

Si se sospecha mosaicismo (no todas las células tienen este cambio), la prueba genética puede ser tomada en un tejido/muestra diferente.

Se recomienda que dialogue esto con su equipo de genética para determinar el tipo de prueba que sea la más indicada para su hijo.

# Características clínicas o manifestaciones

Las características comunes del SKS varían.  
Encuentra más información aquí.



## Comportamiento

- Autismo/rasgos similares del autismo/trastorno de la integración del sensorio
- ADHD (trastorno de déficit de atención/hiperactividad)
- No verbalización/anomalías en el lenguaje-retraso en el lenguaje o ausencia, pronunciación distorsionada
- Comportamientos autolesivos

## Neurológicos

- Retraso global del desarrollo/compromiso intelectual
- Macrocefalia/megaloencefalia/Ventriculo megalia/polimicrogiria/Otras anomalías en la Resonancia cerebral/rápido crecimiento cerebral en los primeros 6 meses de vida
- Tono bajo (hipotonía)
- Convulsiones (incluyendo epilepsia focal nocturna)
- Trastorno del sueño (insomnio, sonambulismo, apnea del sueño)
- Alteración en la audición
- Alteración en la visión cortical

## Físicas

- Cabello rizado/ ondulado
- Características faciales anormales:
- Protuberancia frontal, aspecto de boca abierta, surco nasolabial alargado y prominente, nariz pequeña con aplanamiento del puente nasal, macrostomia e hipertelorismo.
- Macrosomía al nacimiento (tamaño grande para la edad gestacional)
- Pigmentación de la piel/Líneas de Blaschko/Hipomelanosis de ito/hipermelanosis/Manchas café con leche
- Reducción en la transpiración/intolerancia al calor
- Crecimiento acelerado en los primeros 18 meses a 2 años de vida
- Retraso en la edad ósea (una exploración a los 2 años fue la de un recién nacido) /o ligeramente avanzada
- Déficit en las habilidades motoras

## Digestión/Gastrointestinal

- Problemas digestivos (dolor abdominal, constipación)
- Hiperfagia – incremento anormal en el apetito por comida

## ¿Hay alguna cura para SKS?

Actualmente, no existe cura para el Síndrome de Smith-Kingmore, tampoco tratamiento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés). El tratamiento se basa en los síntomas específicos del niño.

## Terapias en investigación

Algunos pacientes con SKS han recibido Sirolimus (rapamicina) o Everolimus para el manejo de convulsiones refractarias (convulsiones que no pueden ser controladas por completo con medicamentos). Actualmente no se ha publicado información acerca de que tan bien funcionan estos medicamentos (eficacia) y estos medicamentos no están actualmente aprobados por la FDA para el manejo de SKS. Los estudios están en curso para determinar los efectos a largo plazo de rapamicina en el desarrollo neurocognitivo en personas con SKS y se requieren ensayos clínicos para clarificar la efectividad potencial de rapamicina.

## Crecimiento

Personas con SKS con frecuencia son grandes al nacer (macrosomía). Algunos son diagnosticados al nacimiento con macrocefalia (cabeza grande), megaencéfalo (cerebro grande) y/o ventriculomegalia

## Tono muscular

Personas con SKS con frecuencia presentan hipotonía (tono muscular bajo) lo que puede resultar en retraso en los hitos del desarrollo como por ejemplo: rodarse, sentarse, gatear, caminar.

## Convulsiones

Aproximadamente 30-40% de los individuos con SKS han presentado una convulsión. Muchos requieren medicamentos antiepilépticos (AEDs, por sus siglas en inglés) de manejo continuo.

## Sueño

Muchas familias han reportado problemas en el sueño de sus hijos con SKS. Estudios en el sueño pueden ayudar a identificar alteraciones y un especialista del sueño o pediatra puede recomendar algún manejo médico.

## Audición & Visión

Hay casos reportados de alteraciones visuales corticales, donde la visión se ve afectada debido a la forma en que el cerebro procesa lo que los ojos ven. Esto puede ser debido a anomalías en el cerebro en lugar de anomalías en los ojos.

También hay casos reportados de pérdida auditiva debido a un daño en el oído interno o en las vías nerviosas entre el oído interno y el cerebro. Hay algunas personas con SKS que se han beneficiado de implantes cocleares.

## Gastrointestinal

Muchas personas con SKS tienen problemas gastrointestinales como estreñimiento, problemas de constipación y reflujo gastroesofágico. Aproximadamente el 30% de individuos tienen hiperfagia (aumento anormal en el apetito).

## Problemas en el Desarrollo y en comportamiento

### Motor grueso

La mayoría de las personas con SKS presentan retrasado en las habilidades motoras gruesas relacionado con el tono muscular bajo y se benefician de terapia física temprana. Mientras que la mayoría de las personas con SKS pueden caminar de manera independiente, hay algunos niños menores de 8 años que están aun trabajando en este hito y requieren ayuda para su movilidad.

### Motor fino

Las personas con SKS a menudo presentan retraso en las habilidades motoras finas tales como sujeción, alimentación y escritura. Estos retrasos motores están relacionados con el bajo tono muscular.

### Lenguaje

Casi todas las personas con SKS tienen retrasos en la comunicación en ambos: lenguaje expresivo y receptivo. Algunos suelen empezar a hablar de manera tardía y puede tener un vocabulario limitado mientras que otros permanecen sin comunicación verbal. Algunas personas pueden beneficiarse de formas alternativas de comunicación, incluyendo lenguaje de señas, dispositivos tecnológicos de asistencia, etc.

### Aprendizaje

Las dificultades en el aprendizaje varían entre leves a graves. Los niños se benefician de intervenciones de apoyo en la infancia temprana. Algunos individuos se les enseña en escuelas ordinarias, mientras que otros se benefician de escuelas-instituciones especiales que apoyen sus necesidades. La cantidad de apoyo necesitado varía según el nivel de aprendizaje del niño y/o deterioro cognitivo. El apoyo continuo y la supervisión suele ser necesaria en la edad adulta.

### Comportamiento

Muchas personas con SKS han sido diagnosticadas con discapacidad intelectual y/o autismo o tienen rasgos similares al autismo. Hay casos documentados de ansiedad, ADHD y OCD. Mientras que muchos de ellos son amigables y felices, presentan de manera frecuente comportamientos de autolesión.

# Manejo

Las características comunes del SKS varían.  
Encuentra más información aquí.



## Pediatría

- Visitas anuales para supervisar el crecimiento y el desarrollo
- El manejo médico del estreñimiento es a menudo necesario
- Monitoreo de enfermedades debidas a anormalidad en el funcionamiento de las células inmunes

## Pediatría del desarrollo:

- Evaluaciones del desarrollo y del comportamiento para evaluar dificultades y dar recomendaciones de tratamientos
- Evaluación para terapias apropiadas incluyendo física, ocupacional, lenguaje/alimentación, comportamiento, terapia visual
- Guía de planes de educación individualizados (IEPs, por sus siglas en ingles)

## Genetistas y consejería genética

- Revisar pruebas genéticas y resultados
- Proporcionar información sobre el riesgo de recurrencia
- Proporcionar coordinación de la atención

## Neurología

- Si se sospecha de convulsiones, un EEG (mide de actividad eléctrica del cerebro) se recomienda
- Una resonancia magnética debe considerarse para identificar cualquier tipo de malformación cerebral

## Oftalmología/neuro-oftalmología

- Detección de discapacidad visual cortical (CVI por sus siglas en ingles)

## Audiología

- Exámenes de audición de rutina (neonatos y anuales)

## Endocrinología

- Considere una remisión si se presenta hipoglucemia o si se sospecha pubertad prematura (precoz)

## Ortopedia/rehabilitación física

- Evaluar la necesidad de dispositivos de asistencia debido a hipotonía, déficit motor y/o anormalidades óseas

## Neuropsicología

- Para los niños en edad escolar, esta evaluación puede ayudar a identificar el apoyo en la educación más adecuada y en la escolarización

El cuidado dental y/o ortodoncia de rutina, así como terapia del habla y de lenguaje, terapia física y ocupacional y terapia del comportamiento/asesoramiento psicológico.

## Investigación

El Registro Global de Pacientes CoRDS SKS es gratuito para los pacientes para inscribirse y contribuir a futuras investigaciones de SKS. Las oportunidades de investigación adicionales se actualizan en nuestro sitio web



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





# Smith-Kingsmore SYNDROME FOUNDATION

**La misión de la Fundación del Síndrome de Smith-Kingsmore es mejorar las vidas de todas las personas afectadas por el síndrome de Smith-Kingsmore acelerando la investigación y conectando a nuestra comunidad global. Nuestra visión es un mundo curado del síndrome de Smith-Kingsmore. Trabajando juntos podemos cambiar los resultados.**



**Sitio web de la Fundación SKS: el único sitio dedicado a la información y el apoyo al paciente de SKS**



**Guía para Familias y Proveedores Médicos de SKS - Disponible en varios idiomas**

**Contáctese con nosotros para recibir apoyo**



**La fundación del Síndrome de Smith-Kingsmore es una 501(c)(3) organización**