



什么是史密斯-金斯莫尔综合征?

史密斯-金斯莫尔综合征 (SKS) 是一种罕见的神经发育基因疾病，于 2013 年被发现，由 MTOR 基因的改变（致病变异）引起。SKS 患者的特定基因改变可能存在差异，因此症状也可能会有所不同。SKS 最常见的特征是：

- 智力障碍
- 发育障碍
- 巨脑
- 癫痫
- 睡眠障碍

什么是 MTOR 基因?

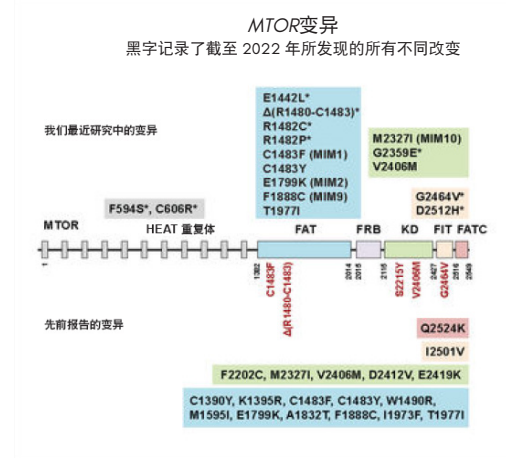
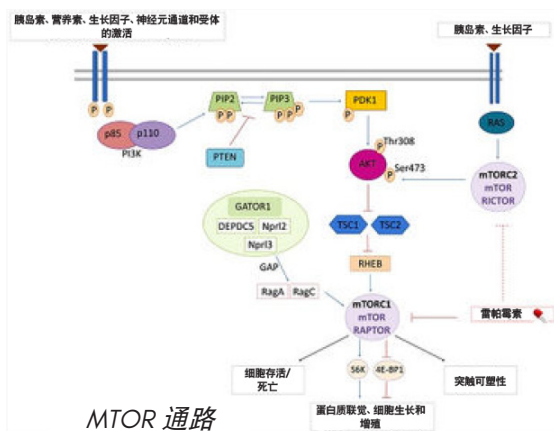
我们身体的指令被组织成称为 DNA 的结构。基因是 DNA 片段，为特定功能或任务发出指令。

MTOR 基因为人体提供 MTOR 通路的指令。通路为我们身体的细胞提供了一种交流的方式（例如何时生长以及生长速度）。MTOR 基因位于 1 号染色体上，具体位置为 1p36。

MTOR 基因的改变（也称为变异或突变）可导致过度激活（功能增益）。由于通路过度激活，受影响的神经细胞（神经元）会生长得异常巨大并出现畸形，可导致脑畸形、认知延迟和癫痫。

2013 年，MTOR 内的基因改变首次被认为是神经发育障碍的病因。人们仍需要进行研究以继续确定与特定 MTOR 基因变异相关的特征。目前，MTOR 的基因改变可分为三种临床类型。

- 第一组包括全脑过度生长（巨脑畸形）、智力障碍、自闭症和肌张力低下（通常认为的 SKS）的患者。
- 第二组包括弥漫性脑过度生长、脑表面异常（多小脑回）和皮肤色素沉着异常的患者。
- 第三组包括脑部局灶性改变（局灶性脑皮质发育不良或半侧巨脑畸形）导致早发性癫痫的患者。





该病症是如何发生的？

所有个体的每个基因均存在两个拷贝，一个拷贝遗传自父亲，一个拷贝遗传自母亲。SKS 通常为常染色体显性疾病，这意味着每个细胞中 *MTOR* 基因的一个拷贝发生改变就足以导致该疾病的发生。

MTOR 基因的改变通常为随机事件（散发突变或新生突变），发生在受孕前的卵子或精子中，而不是从父母任何一方遗传获得。该类型的改变存在于患病个体的所有细胞中，被称为种系变异。

在某些 SKS 患者中，某些细胞而不是所有细胞的 *MTOR* 基因发生了改变，这被称为体细胞嵌合现象。该类型的改变也是新生突变（非遗传性），发生在怀孕期间婴儿的某个发育阶段。对于这些 SKS 患者而言，仅可在受累及的组织样本中检测到 *MTOR* 基因突变，可能无法在血液或唾液样本中检测到该突变。

在极少数情况下，SKS 患者从未患病的父母处继承了变异基因，该父母仅在精子或卵细胞（种系组织）中存在 *MTOR* 基因突变。这被称为种系嵌合体，尽管很少见，但它在 SKS 中的发生率高于其他疾病。

将来怀孕时婴儿发生该病症的风险有多大？

一个家庭中不止一人发生基因改变的风险称为再发风险。

罹患 SKS 的人有高达 50% 的几率会生下患病的孩子。但是，很难计算出确切的风险，原因是发病风险取决于 SKS 患者身体的每个细胞均存在改变，还是仅在某些细胞中发生了改变。

如何对 SKS 患者做出诊断？

如果儿童存在 SKS 的常见特征，则应建议进行基因检测。SKS 诊断通过分子诊断实现（寻找 *MTOR* 基因改变的基因检测）。基因检测通常使用血液或唾液样本进行。

如果怀疑存在嵌合现象（并非所有细胞均存在基因改变），则可以对不同的样本进行基因检测。

建议您与基因专家团队交谈，以确定最适合您的孩子的测试类型。





临床特征或表现

SKS 的常见特征存在差异。在此处浏览完整列表。



行为

- 自闭症/自闭症特征/感觉处理障碍
- ADHD (注意力缺陷/多动障碍)
- 非语言/言语异常 – 讲话延迟或不讲话、发音失真
- 自残行为

神经系统

- 全面性发育迟缓/智力障碍
- 大头畸形/巨脑畸形/脑室扩大/多小脑回/其他 MRI 脑部异常/最初 6 个月头部快速生长
- 肌肉低张力 (肌张力低下)
- 癫痫发作 (包括夜间局灶性癫痫)
- 睡眠问题 (失眠、夜醒、睡眠呼吸暂停)
- 听力障碍
- 皮质视觉障碍



外貌

- 卷发/波浪发
- 面部特征异常
 - 额部隆起、张口外观、人中突出且长、鼻短且鼻梁扁平、大口畸形、眼距过宽
- 出生时胎儿巨大 (大于胎龄)
- 皮肤色素沉着/Blaschko 氏纹/黑色素减退/伊藤黑色素减退症/咖啡色胎记
- 出汗减少/不耐高温
- 头 18 个月至 2 年加速生长
- 骨龄延迟 (2 岁时的扫描为新生儿骨龄) /或骨龄略高
- 运动技能缺陷



消化/胃肠道

- 消化问题 (腹痛、便秘)
- 食欲过高 – 对食物的食欲异常增加

SKS 可以治愈或治疗吗?

目前，史密斯-金斯莫尔综合征尚无治愈方法，也没有经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的治疗方法。应根据孩子的具体症状进行治疗。

研究性疗法

一些 SKS 患者经处方应用西罗莫司 (sirolimus) [rapamycin (雷帕霉素)] 或依维莫司 (everolimus) 来治疗难治性癫痫发作 (其他药物无法完全控制的癫痫发作)。目前尚无有关其有效性 (疗效) 的公开数据，而且这些药物目前尚未获得美国食品药品监督管理局的批准用于 SKS 的治疗。有待研究确定雷帕霉素对 SKS 患者神经认知发育的长期影响，需要进行临床试验来阐明雷帕霉素的潜在有效性。



医疗问题

生长

SKS 患者

出生时通常体型较大（巨婴症）。有些患者在产前被诊断出患有大头畸形（头巨大）、巨脑畸形（脑巨大）和/或脑室扩大。

肌肉张力

SKS 患者通常会出现肌张力低下（肌肉张力减退），这可能会导致发育里程碑延迟，如翻身、坐、爬行、行走延迟。

癫痫发作

约 30-40% 的 SKS 患者出现过癫痫发作。许多患者需要抗癫痫药物 (AED) 来进行持续治疗。

睡眠

许多家庭报告说他们的 SKS 患儿存在睡眠问题。睡眠检查可帮助发现问题，睡眠专科医生或儿科医生可能会建议药物治疗。

听觉与视力

有皮质视觉障碍的病例报道，患者因大脑处理眼睛所见内容的方式而导致视力受损。这可能是由于大脑异常，而不是眼睛异常。还有因内耳受损或从内耳到大脑的神经通路受损而导致听力损失的病例。一些 SKS 患者从人工耳蜗植入中得到临床获益。

胃肠道

许多 SKS 患者存在胃肠道问题，包括便秘、胃肠道动力障碍和胃食管反流。约 30% 的患者存在食欲过度（食欲异常增加）。

发育和行为问题

大肌肉运动技能：

大多数 SKS 患者会出现与肌肉张力低下相关的大肌肉运动技能延迟，患者可从早期物理治疗中获益。虽然大多数 SKS 患者可以独立行走，但也有一些小于 8 岁的孩子在谋求实现独立行走这一里程碑，并且需要助行器。

精细运动技能：

SKS 患者的精细运动技能通常会延迟，包括抓握钳子、自己进食和写字。这些运动延迟与肌肉张力低下有关。

学习：

患者的学习困难可从轻度到重度不等。患儿会受益于儿童早期支持和干预性支持。有些人在主流学校接受教育，而另一些人则受益于满足其需求的专门教学。所需的支持量因儿童的学习水平和/或认知障碍而异。成年后通常需要持续的支持和监督。

行为：

许多 SKS 患者被诊断出患有智力障碍和/或自闭症，或具有类似自闭症的特征。有病例记录患者会出现焦虑、多动症和强迫症。虽然许多患者友好而快乐，但自残行为很常见。

言语：

几乎所有 SKS 患者在交流的表达和接受语言方面均出现延迟。有些患者通常会发生开始说话的时间很晚，词汇量可能有限，而另一些患者则保持不能讲话的状态。有些患者可能会从其他沟通形式中受益，包括手语、辅助技术设备等。



管理

儿科:

- 年度访视以监测生长和发育
- 通常需要对便秘进行药物治疗
- 监测由免疫细胞功能异常导致的疾病

发育儿科:

- 发育和行为评估, 以评估挑战性问题并推荐治疗方法
- 评估适当的疗法, 包括物理疗法、职业疗法、言语/喂食、行为、视觉疗法
- 指导个性化教育计划 (IEP)

遗传和基因咨询:

- 查看基因检测和结果
- 提供有关再发风险的信息
- 提供协调医疗护理

神经病科:

- 如果疑似癫痫发作, 建议进行脑电图 (测量大脑的电活动) 检查
- 应考虑进行 MRI 以识别任何脑部畸形

眼科/神经眼科:

- 皮质视觉障碍 (CVI) 筛查

听力专科:

- 常规听力筛查 (出生时进行, 之后每年一次)

内分泌科:

- 如果出现低血糖症或怀疑过早发育 (早熟), 可以考虑转诊

骨科/物理康复:

- 评估因肌张力减退、运动缺陷和/或骨骼异常而对辅助设备的需求

神经心理科:

- 对于学龄儿童, 该评估可帮助确定最合适的教育支持和学校教育

还建议进行常规的牙科和/或牙齿矫正护理, 以及言语和语言治疗、物理和职业治疗以及行为疗法/心理咨询。

研究

可在 CoRDS SKS 全球患者登记系统 (CoRDS SKS Global Patient Registry) 为患者进行免费注册并为未来的 SKS 研究做出贡献。

我们的网站将对其他研究机会进行更新。

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



联系我们以寻求支持

史密斯-金斯莫尔综合征基金会是一个 501 (c) (3) 非营利组织, 致力于支持国际 SKS 社区。我们的使命是通过支持医学专业人员之间的前沿研究和合作, 改善受 SKS 影响的人员的生活质量。

在社交媒体上联系我们:

