



# HET SYNDROOM VAN SMITH-KINGSMORE

Gids voor gezinnen en medische zorgverleners

## WAT IS HET SYNDROOM VAN SMITH-KINGSMORE?

Het syndroom van Smith-Kingsmore (SKS) is een zeldzame genetische neurologische ontwikkelingsstoornis, ontdekt in 2013, die wordt veroorzaakt door veranderingen (ziekteverwekkende varianten) in het MTOR-gen. De specifieke genetische verandering kan per persoon met SKS verschillen, en daarom kunnen de symptomen uiteenlopen. De meest voorkomende kenmerken van SKS zijn:

- Verstandelijke beperking
- Ontwikkelingsstoornis
- Vergrote hersenen
- Aanvallen
- Slaapstoornissen

## WAT IS HET MTOR-GEN?

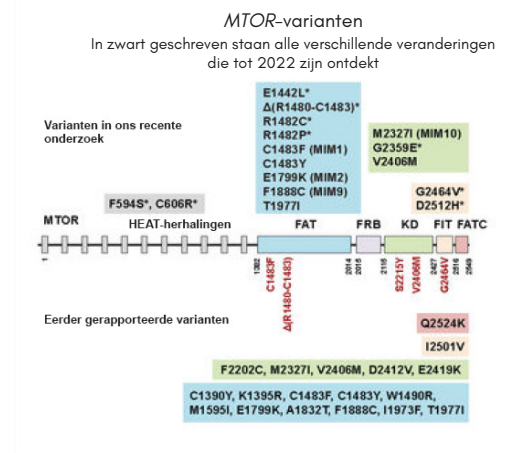
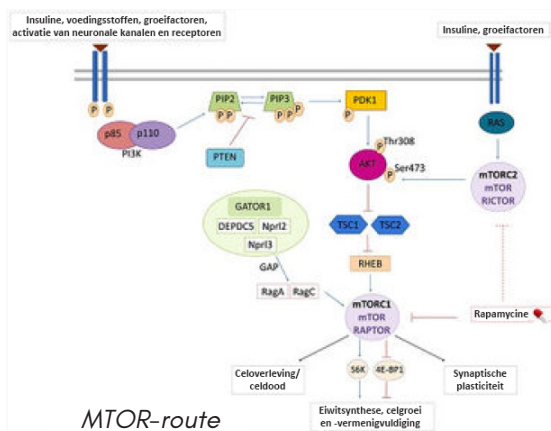
De instructies voor ons lichaam zijn georganiseerd in structuren die DNA worden genoemd. Genen zijn segmenten van het DNA die instructies geven voor een specifieke functie of taak.

Het *MTOR*-gen geeft het lichaam instructies voor de *MTOR*-route. Een route is voor de cellen van ons lichaam een manier om te communiceren (zoals wanneer ze moeten groeien en hoe snel ze moeten groeien). Het *MTOR*-gen bevindt zich op chromosoom 1 en meer specifiek op locatie 1p36.

Veranderingen (ook wel varianten of mutaties genoemd) in het *MTOR*-gen kunnen leiden tot hyperactivatie (functieversterking). Als gevolg van hyperactivatie van de route worden de aangetaste zenuwcellen (neuronen) ongewoon groot en misvormd, wat leidt tot misvormingen van de hersenen, achterstanden in de cognitieve ontwikkeling en epilepsie.

Genetische veranderingen binnen *MTOR* werden in 2013 voor het eerst opgemerkt als oorzaak van een neurologische ontwikkelingsstoornis. Er is nog meer onderzoek nodig om vast te stellen met welke kenmerken specifieke *MTOR*-genvarianten gepaard gaan. Momenteel kunnen genetische veranderingen in *MTOR* worden onderverdeeld in drie klinische typen.

- De eerste groep omvat patiënten met hersenovergroei in de hersenen als geheel (megalencefalie), verstandelijke beperking, autisme en verlaagde spierspanning (hypotonie) (dit wordt algemeen gezien als SKS).
- De tweede groep omvat patiënten met hersenovergroei in een relatief groot gebied van de hersenen, afwijkingen aan het oppervlak van de hersenen (polymicrogyrie) en afwijkingen in huidpigmentatie.
- De derde groep omvat patiënten met veranderingen in de hersenen op specifieke plekken (focale corticale dysplasie of hemimegalencefalie) die een vroege vorm van epilepsie veroorzaken.





## Hoe is dit tot stand gekomen?

Ieder mens heeft twee exemplaren van elk gen, waarbij er van elke ouder één wordt geërfd. SKS is gewoonlijk een autosomaal dominante aandoening, wat betekent dat één kopie van het gewijzigde *MTOR*-gen in elke cel voldoende is om de aandoening te veroorzaken.

Veranderingen in het *MTOR*-gen zijn gewoonlijk willekeurige gebeurtenissen (sporadisch of 'de novo' [nieuw ontstaan]) die vóór de bevruchting in de eicel of het sperma plaatsvinden en die niet van beide ouders worden geërfd. Dit type verandering is aanwezig in alle cellen van de getroffen persoon en wordt een kiembaanvariant genoemd.

Er zijn ook enkele SKS-patiënten met een veranderd *MTOR*-gen in sommige, maar niet in al hun cellen; dit wordt somatisch mozaïcisme genoemd. Dit type verandering is ook 'de novo' (niet overgeërfd) en treedt op een bepaald moment op tijdens de ontwikkeling van een baby tijdens de zwangerschap. *MTOR*-genmutaties bij deze SKS-patiënten kunnen alleen worden gedetecteerd in monsters van de getroffen weefsels en kunnen mogelijk niet worden gedetecteerd in een bloed- of speekselmonster.

In zeldzame gevallen erven mensen met SKS het gewijzigde gen van een ouder die de ziekte niet heeft, maar bij wie een *MTOR*-genmutatie alleen in het sperma of de eicellen (kiembaanweefsels) bestaat. Dit wordt kiemcelmozaïcisme genoemd en hoewel het zeldzaam is, wordt het vaker bij SKS gezien dan bij andere ziekten.

## Wat is het risico dat dit bij toekomstige zwangerschappen gebeurt?

Het risico dat een genetische verandering optreedt bij meer dan één persoon in een familie wordt recidiefrisico genoemd.

Mensen met SKS hebben tot 50% kans om een kind te krijgen dat de ziekte heeft. Het is echter moeilijk om het exacte risico te berekenen, omdat het ervan afhangt of de persoon met SKS de verandering in elke cel van zijn lichaam heeft, of alleen in sommige cellen.

## Hoe wordt de diagnose SKS gesteld?

Als een kind algemene kenmerken van SKS heeft, wordt aangeraden genetische tests te doen. De diagnose SKS wordt met moleculair onderzoek bevestigd (genetisch onderzoek waarbij wordt gekeken naar veranderingen in het *MTOR*-gen). De genetische tests worden meestal gedaan met een bloed- of speekselmonster.

Als er een vermoeden bestaat van mozaïcisme (waarbij niet alle cellen een genetische verandering hebben), kan de genetische test op een ander monster worden gedaan.

Het verdient aanbeveling met een genetica-team te overleggen om te bepalen welk type test het beste is voor uw kind.





# Klinische kenmerken of verschijnselen

De algemene kenmerken van SKS lopen uiteen. U kunt hier een volledig overzicht bekijken.



## Gedrag

- Autisme/autistische eigenschappen/verwerkingsstoornis in de door de zintuigen ontvangen prikkels
- ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit)
- Spreekt niet/spraakafwijkingen — spraak vertraagd of afwezig, vervormde articulatie
- Zelfbeschadigend gedrag

## Neurologisch

- Algehele ontwikkelingsachterstand/verstandelijke beperking
- Macrocefalie/megalencefalie/ventriculomegalie/polymicrogyrie/andere hersenafwijkingen op een MRI-scan/snelle groei van het hoofd in de eerste 6 maanden
- Lage spierspanning (hypotonie)
- Epileptische aanvallen (waaronder nachtelijke focale epilepsie)
- Slaapproblemen (slapeloosheid, 's nachts wakker worden, slaapapneu)
- Slechthorendheid
- Corticale visuele beperking



## Lichamelijk

- Krullend/golvend haar
- Afwijkende gelaatstrekken
  - vooruitstekend voorhoofd, een voorkomen met open mond, een prominent en lang philtrum, korte neus met een platte neusbrug, macrostomie, hypertelorisme
- Macrosomie bij de geboorte (groot voor de zwangerschapsduur)
- Huidpigmentatie/blaschkolijnen/hypomelanose/hypomelanosis van ito/'café au lait'-vlekken
- Verminderde transpiratie/warmte-intolerantie
- Versnelde groei in de eerste 18 maanden tot 2 jaar
- Vertraagde botleeftijd (scan na 2 jaar lijkt op die van een pasgeborene), of licht vergevorderde botleeftijd
- Stoornissen in de motorische vaardigheden



## Spijsvertering/maag-darmkanaal

- Spijsverteringsproblemen (buikpijn, constipatie)
- Hyperfagie — abnormaal verhoogde eetlust

## Is er een geneesmiddel of behandeling voor SKS?

Momenteel is er geen geneesmiddel voor het syndroom van Smith-Kingsmore en er zijn geen behandelingen die zijn goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). De behandeling is gebaseerd op de specifieke symptomen van een kind.

## Experimentele therapieën

Sommige patiënten met SKS hebben sirolimus (rapamycine) of everolimus voorgeschreven gekregen voor de behandeling van hardnekkige aanvallen (aanvallen die niet volledig onder controle kunnen worden gehouden met andere geneesmiddelen). Er zijn momenteel geen publicaties over hoe goed dit werkt (de werkzaamheid) en deze medicijnen zijn momenteel niet goedgekeurd door de FDA voor de behandeling van SKS. Er moet nog onderzoek worden gedaan om de langetermijneffecten van rapamycine op de neurocognitieve ontwikkeling bij mensen met SKS vast te stellen en er is klinisch onderzoek nodig naar de mogelijke werkzaamheid van rapamycine.



## Medische problemen

### Groei

Mensen met SKS zijn bij de geboorte vaak groot (macrosomie). Sommige krijgen vóór de geboorte de diagnose macrocefalie (groot hoofd), megalencefalie (grote hersenen) en/of ventriculomegalie.

### Spierspanning

Mensen met SKS hebben vaak hypotonie (lage spierspanning), wat kan leiden tot vertraagde ontwikkelingsmijlpalen, zoals omrollen, zitten, kruipen en lopen.

### Aanvallen

Ongeveer 30-40% van de mensen met SKS heeft een epileptische aanval gehad. Vele van hen hebben doorlopend geneesmiddelen nodig die epilepsie-aanvallen onderdrukken.

### Slaap

Veel gezinnen melden slaapproblemen bij hun kind met SKS. Een slaaponderzoek kan helpen bij het vaststellen van problemen en een slaapspecialist of kinderarts kan een medische behandeling aanbevelen.

### Horen en zien

Er zijn gevallen gemeld van corticale stoornissen van het gezichtsvermogen, waarbij het zicht verminderd is door de manier waarop de hersenen verwerken wat de ogen zien. Dit kan te wijten zijn aan afwijkingen in de hersenen in plaats van aan afwijkingen in de ogen. Er zijn ook gevallen bekend van gehoorverlies als gevolg van schade aan het binnenoor of aan de zenuwbanen van het binnenoor naar de hersenen. Er zijn enkele mensen met SKS die baat hebben gehad bij cochleaire implantaten.

### Spijvertering

Veel mensen met SKS hebben maag-darmproblemen waaronder constipatie, problemen met de voortbeweging van het voedsel in de darmen en brandend maagzuur. Ongeveer 30% van hen heeft hyperfagie (abnormaal verhoogde eetlust).

## Ontwikkelings- en gedragsproblemen

### Grove motoriek:

De meeste mensen met SKS hebben een vertraagde grove motoriek als gevolg van een lage spierspanning en hebben baat bij fysiotherapie vanaf jonge leeftijd. Hoewel de meeste mensen met SKS zelfstandig kunnen lopen, zijn er ook kinderen jonger dan 8 jaar die nog met deze mijlpaal bezig zijn en hulpmiddelen nodig hebben bij het lopen.

### Fijne motoriek:

Mensen met SKS hebben vaak een achterstand in de fijne motoriek, zoals iets vastpakken tussen duim en wijsvinger, zichzelf voeden en schrijven. Deze vertragingen in de motoriek houden verband met een lage spierspanning.

### Leren:

Leerproblemen lopen uiteen van licht tot ernstig. Kinderen hebben baat bij ondersteuning in de vroege kinderjaren en interventionele ondersteuning. Sommige van hen gaan naar een gewone school, terwijl anderen baat hebben bij speciaal onderwijs op maat. De hoeveelheid ondersteuning die zij nodig hebben, varieert afhankelijk van het leerniveau en/of de cognitieve beperking van het kind. Meestal is tot aan de volwassenheid voortdurende ondersteuning en toezicht nodig.

### Gedrag:

Bij veel mensen met SKS is een verstandelijke beperking en/of autisme vastgesteld of ze hebben autisme-achtige eigenschappen. Er zijn gedocumenteerde gevallen van angst, ADHD en obsessief-compulsieve stoornissen (OCS). Hoewel veel van hen vriendelijk en gelukkig zijn, komt zelfbeschadigend gedrag vaak voor.

### Spraak:

Bijna alle mensen met SKS hebben vertragingen in de communicatie, bij zowel het uiten als het begrijpen van woorden. Sommigen beginnen laat met praten en hebben misschien een beperkte woordenschat, terwijl anderen nooit gaan praten. Sommige personen kunnen baat hebben bij alternatieve vormen van communicatie, waaronder gebarentaal, hulpmiddelen voor ondersteunende technologie, enz.



# Behandeling

## Pediatrie:

- Jaarlijkse bezoeken om groei en ontwikkeling te volgen
- Medische behandeling van constipatie is vaak nodig
- Controle op ziekten als gevolg van een afwijkende functie van de cellen van het afweersysteem

## Ontwikkelingspediatrie:

- Evaluaties van ontwikkeling en gedrag om problemen te beoordelen en behandelingen aan te bevelen
- Evalueren op geschikte therapie, waaronder fysiotherapie, beroepstherapie, spraak/voeding, gedragstherapie en oogtherapie
- Richtlijnen geven voor geïndividualiseerde onderwijsplannen

## Genetica en erfelijkheidsadvies:

- Genetische tests en resultaten bekijken
- Informatie geven over het recidiefrisico
- Coördinatie van de zorg

## Neurologie:

- Als er een vermoeden bestaat van epileptische aanvallen, wordt een EEG (meting van de elektrische activiteit van de hersenen) aanbevolen
- Een MRI moet worden overwogen om eventuele hersenafwijkingen vast te stellen

## Oftalmologie (oogheelkunde)/neuro-oftalmologie:

- Screening op corticale visuele beperking

## Audiologie:

- Routinematige gehoorscreening (pasgeboren en jaarlijks)

## Endocrinologie:

- Overweeg een verwijzing als de bloedsuikerspiegel te laag is, of als het vermoeden bestaat van een voortijdige (vroegtijdige) puberteit

## Orthopedie/lichamelijke revalidatie:

- Evalueren of er behoefte is aan hulpmiddelen als gevolg van hypotonie, motorische stoornissen en/of botafwijkingen

## Neuropsychologie:

- Voor schoolgaande kinderen kan deze beoordeling helpen bij het bepalen van de meest geschikte onderwijsondersteuning en het soort onderwijs

Routinematige tandheelkundige en/of orthodontische zorg wordt ook aanbevolen, evenals logopedie, fysiotherapie en ergotherapie en gedragstherapie/psychologische begeleiding.

## Onderzoek

Patiënten kunnen zich gratis inschrijven bij het wereldwijde SKS-patiëntenregister van CoRDS om bij te dragen aan toekomstig SKS-onderzoek.

Op onze website worden aanvullende onderzoeksmogelijkheden bijgehouden.

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



## Neem contact met ons op voor ondersteuning

De Smith-Kingsmore Syndrome Foundation is een non-profitorganisatie van het type 501 (c) (3) (liefdadigheidsorganisatie die volgens de Amerikaanse wet in aanmerking komt voor fiscaal aftrekbare bijdragen) die zich inzet om de internationale SKS-gemeenschap te ondersteunen. Onze missie is om de kwaliteit van leven te verbeteren van degenen die zijn getroffen door SKS, door het steunen van baanbrekend onderzoek en samenwerking tussen medisch professionals.

Neem contact met ons op via sociale media:

