

ENCEFALOPATIA EPILEPTICA SI DE DEZVOLTARE ASOCIATA SYNGAP1

Cunoscuta si ca : EED-SYNGAP1, MRD5, Retardare mintala autozomala tip 5; Dizabilitate intelectuala asociata SYNGAP-1(SYNGAP1-DI)

Generalitati

Gena SYNGAP1 este localizata pe cromozomul 6p21.32 si codifica o proteina sinaptica care activeaza Ras-GTPaza. Aceasta proteina joaca un rol crucial in cascada de semnalizare RAS activat de receptorul NMDA care regleaza densitatea postsinaptica. Pierderea functiei SYNGAP1 determina o alterare a dezvoltarii neuronale. Persoanele cu mutatia genei SYNGAP1 prezinta afectare cognitiva, epilepsie, tulburari de comportament si sunt frecvent diagnosticate cu autism.

Majoritatea indivizilor afectati au mutatii de novo, predominant mutatiile truncating, desi sunt descrise si mutatii missense, translocatii cromozomiale sau microdeletii care perturba SYNGAP1.

Incidenta si prevalenta

SYNGAP1-EED este rara. Au fost declarati peste 800 de pacienti cu mutatii SYNGAP1, dar incidenta reala la nivel mondial este inca necunoscuta. S-a estimat ca mutatiile in SYNGAP1 reprezinta 0,5-1,0% din toate cazurile asociate cu dizabilitate intelectuala.

Diagnosticul pozitiv de SYNGAP1-EED

Mutatiile SYNGAP1 trebuie luate in considerare la un pacient cu tulburare de dezvoltare, dizabilitate intelectuala si/sau epilepsie generalizata si/sau tulburare de spectru autist. Diagnosticul se realizeaza prin NGS de secventiere a exomului, testare genetica- panel-uri NGS sau Array-CGH in unele cazuri.

Varsta de debut

In cele mai multe cazuri, tulburarea de dezvoltare este evidenta inainte de debutul crizelor. Mersul si limbajul apar de obicei dupa 18-24 de luni, acesta din urma fiind afectat sau chiar absent in multe cazuri. Epilepsia apare cu o varsta medie de 2 ani (interval 4 luni-7 ani).

Tipul crizelor la debut

Majoritatea pacientilor prezinta crize generalizate. Crizele de absenta apar la 93% dintre pacienti: mioclonii ale pleoapelor cu absente, absente atipice, absente tipice si absente mioclonice. Alte tipuri de crize includ crize mioclonice, atone,

tonico-clonice, mioclono-atone si crize atone neclasificate. Unii pacienti prezinta convulsii febrile inainte de debutul epilepsiei

Cum se schimba crizele de-a lungul timpului?

La acest moment lipsesc studiile clinice care sa arate evolutia epilepsiei in timp. Majoritatea pacientilor pot prezenta mai mult de un tip de crize. Poate sa apara status epileptic de tip absenta de lunga durata.

Caracteristici EEG

La 75% dintre pacienti au fost raportate modificari epileptiforme de tip CVU si PVU generalizate. Descarcările epileptiforme focale sau multifocale sunt, de asemenea, frecvente, adesea pe langa descarcările generalizate. Este prezenta o descarcare epileptiforma posterioara de 2,5-3 Hz si este destul de tipica, mai ales la pacienti mai tineri. Sensibilitatea de fixare si sensibilitatea la inchiderea ochilor sunt frecvente si sunt raportate ca factori declansatori ai crizelor. Activitatea de fond lent poate fi observata in timpul fazelor de encefalopatie epileptica.

Tratament

Un tratament specific pentru crizele din SYNGAP1-EED nu a fost inca gasit.

Epilepsia poate fi rezistenta la tratament, dar lipsesc date extinse privind farmaco-sensibilitatea.

Valproatul de sodiu, lamotrigina si etosuximida au fost raportate eficiente.

Canabidiolul adaugat a aratat o scadere semnificativa a frecventei crizelor la 3 pacienti.

La unii pacienti tratati cu statine, crizele sunt mai usoare si mai putin frecvente in comparatie cu faza de pretratament.

Protocol de urgenta individualizat

Planuri de tratament individualizate pentru crize prelungite, status epileptic convulsiv, status epileptic non-convulsiv. Statusul epileptic convulsiv este rar la SYNGAP1-EED.

Comorbiditati

SYNGAP1 este asociata cu comorbiditati precum: dizabilitate intelectuala, autism, tulburari de comportament, un prag de durere ridicat, tulburari de alimentatie, tulburari de somn (cu dificultati la initierea si mentinerea somnului), hipotonie, ataxie si anomalii de mers, anomalii ortopedice.

Reanalizati impactul crizelor, tratamentul si comorbiditatilor astfel:

- Comportament
- Autonomie
- Sanatate fizica
- Sanatate mintala

Oferiti pacientului si apartinatorului informatii despre:

- Sfat genetic
- Indicatii de sprijinire a pacientului si a ingrijitorului (evaluare neuropsihologica, recomandare pentru terapie psihomotorie etc.).

Referinte

- Fitzgerald, T.W., Gerety, S.S., Jones, W.D., van Kogelenberg, M., King, D.A., McRae, J., et al., 2014.
- [Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders](#). *Nature* 519, 223-8.
- Holder, J.L., Hamadan, F.F., Michaud, J.L., 1993-2019. SYNGAP1-related intellectual disability. In: Adam, M.P., Ardinger, H.H., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J., Stephens, K., Amemiya, A. (Eds), *Gene reviews*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA).
- Kluger G, von Stülpnagel-Steinbeis C, Arnold S, Eschermann K, Hartlieb T. Positive Short-Term Effect of
- Low-Dose Rosuvastatin in a Patient with SYNGAP1-Associated Epilepsy. *Neuropediatrics*. 2019 Aug;50(4):266-267. doi: 10.1055/s-0039-1681066. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30875700.
- Kuchenbuch M, D'Onofrio G, Chemaly N, Barcia G, Teng T, Nabbout R. Add-on cannabidiol significantly decreases seizures in 3 patients with SYNGAP1 developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia Open*. 2020 Jul 1;5(3):496-500. doi: 10.1002/epi4.12411. PMID: 32913957; PMCID: PMC7469777.
- Lo Barco T, Kaminska A, Solazzi R, Cancés C, Barcia G, Chemaly N, Fontana E, Desguerre I, Canafoglia L, Hachon Le Camus C, Losito E, Villard L, Eisermann M, Dalla Bernardina B, Villeneuve N, Nabbout R. SYNGAP1-DEE: A visual sensitive epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2021 Apr;132(4):841-850. doi: 10.1016/j.clinph.2021.01.014. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33639450.
- Okazaki T, Saito Y, Hiraiwa R, Saitoh S, Kai M, Adachi K, Nishimura Y, Nanba E, Maegaki Y. Pharmacoresistant epileptic eyelid twitching in a child with a mutation in SYNGAP1. *Epileptic Disord*. 2017 Sep 1;19(3):339-344. doi: 10.1684/epd.2017.0922. PMID: 28721930.
- XiangWei, W., Williams, D., Maas, S.M., Brooks, A.S., Mancini, G.M.S., van de Laar, I.M.B.H., van Hagen, J.M., Ware, T.L., Webster, R.I., Malone, S., Berkovic, S.F., Kalnins, R.M., Sicca, F., Korenke, G.C., van Ravenswaaij-Arts, C.M.A., Hildebrand, M.S., Mefford, H.C., Jiang, Y., Guerrini, R., Scheffer, I.E., 2019. SYNGAP1 encephalopathy. [A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy](#). *Neurology* 92, e1-e12.
- Wang Y, Lv Y, Li Z, Gao M, Yang X, Li Y, Shi J, Gao Z, Liu Y, Gai Z. Phenotype and genotype analyses of Chinese patients with autosomal dominant mental retardation type 5 caused by SYNGAP1 gene mutations. *Front Genet*. 2022 Dec 13;13:957915. doi: 10.3389/fgene.2022.957915. PMID: 36583017; PMCID: PMC9792850.
- [SYNGAP1 Census 2021](#).



Authors: Dr. Luciana De Gaetano (patient representative) and Dr. Tommaso Lo Barco (Child Neuropsychiatry Unit - Verona University, Italy). The European Commission support for the production of this publication does not constitute endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

ENCEFALOPATIA EPILEPTICA SI DE DEZVOLTARE ASOCIATA SYNGAP1

Cunoscuta si ca : EED-SYNGAP1, MRD5, Retardare mintala autozomala tip 5; Dizabilitate intelectuala asociata SYNGAP-1(SYNGAP1-DI)

Generalitati

Gena SYNGAP1 este localizata pe cromozomul 6p21.32 si codifica o proteina sinaptica care activeaza Ras-GTPaza. Aceasta proteina joaca un rol crucial in cascada de semnalizare RAS activat de receptorul NMDA care regleaza densitatea postsinaptica. Pierderea functiei SYNGAP1 determina o alterare a dezvoltarii neuronale. Persoanele cu mutatiile genei SYNGAP1 prezinta afectare cognitiva, epilepsie, tulburari de comportament si sunt frecvent diagnosticate cu autism. La copiii afectati de SYNGAP1-EED mutatiile sunt de novo, ceea ce inseamna ca nu este transmisa de catre parinti.

Cat de intalnit este SYNGAP1-EED?

SYNGAP1-EED este rar: doar cateva sute de persoane afectate sunt cunoscute in intreaga lume, iar incidenta exacta este inca necunoscuta. Deoarece aceasta gena a fost descoperita destul de recent, este posibil ca multi indivizi afectati si nu fi fost inca diagnosticati.

Cand apar primele simptome?

Copiii care sufera de SYNGAP1-EED de obicei au tulburare de dezvoltare. Mersul si limbajul apar de obicei dupa 18-24 de luni, acesta din urma fiind afectat sau chiar absent in multe cazuri. Epilepsia apare cu o varsta medie de 2 ani. Dizabilitatea intelectuala este de obicei variabila, poate fi moderata pana la severa. O deteriorare in ceea ce priveste frecventa crizelor si cresterea descarcilor epileptiforme pe traseul EEG pot determina regres cognitiv si exacerbeaza tulburarile de comportament.

Care sunt tipurile de crize in SYNGAP1-EED?

Crizele de absenta si crizele mioclonice sunt cele mai frecvente tipuri de convulsii. De asemenea, au fost raportate crize tonico-clonice, convulsii focale si spasme. Crizele prelungite sunt rare. Crizele reflexe sunt frecvente, fiind declansate prin diversi stimuli (de exemplu, inchiderea ochilor, mestecat, mancare).

Este SYNGAP1-EED asociata cu alte sindroame epileptice sau alte patologii?

Avand in vedere testarea genetica, copiii care sufera de SYNGAP1-EED pot sa fi primit anterior un diagnostic de sindrom West, sindrom Lennox-Gastaut, epilepsie mioclono-atona (sau sindrom Doose) sau sindrom Jeavons.

Cat de frecvente sunt crizele in SYNGAP1-EED?

Frecventa crizelor poate varia de la crize sporadice pana la crize frecvente (chiar si 100 crize pe zi)

Cum se schimba crizele de-a lungul timpului?

La acest moment lipsesc studiile clinice care sa arate evolutia epilepsiei in timp. Majoritatea pacientilor pot prezenta mai mult de un tip de crize. Unii pacienti prezinta convulsii febrile inainte de debutul epilepsiei.

Ce alte probleme, pe langa epilepsie afecteaza copiii cu SYNGAP1-EED?

SYNGAP1-EED include tulburare de dezvoltare, afectarea cognitiva, tulburarea spectrului autist si alte tulburari de comportament, care pot fi severe. Pot fi prezente tulburari de mers. Limbajul poate fi grav afectat. Dificultatile de hranire si de somn sunt semnificative la unii.

Care sunt optiunile de tratament?

La aproximativ jumatate dintre pacienti, epilepsia raspunde la un singur medicament anticonvulsivant; in rest este farmacorezistent la medicamente. Copiii pot beneficia de interventii utilizate in tratamentul tulburarilor din spectrul autist, de exemplu comunicare augmentativa si alternativa. Consultarea cu un medic pediatru de dezvoltare poate ghida parintii prin strategii adecvate de management comportamental si/sau poate oferi medicamente pe baza

de prescripție medicală atunci când este necesar.

Links

- Famiglie Syngap1 Italia APS
<https://www.syngap1.it/>



Care este protocolul de urgență individualizat?

Medicul dumneavoastră va poate recomanda un tratament special pentru situații de urgență, deoarece crizele prelungite pot fi periculoase pentru sănătate și trebuie tratate imediat. Oricum crizele prelungite sunt rare în SYNGAP1-EED.

Despre ce aș putea să întreb medicul sau asistentul medical?

- Efectele secundare ale medicamentelor, în special la modificarea tratamentului
- Sfat genetic
- Legătura cu școala sau colegiul pentru sprijin în timpul educației



Contact: Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" - Centrul de expertiză de Boli Rare Neurologice Pediatriche
oseaua Berceni 10, București 041914
<https://spital-obregia.ro/>
<https://bolirare-obregia.ro/>
0770 419 542



Autori: Dr. Luciana De Gaetano (patient representative) and Dr. Tommaso Lo Barco (Child Neuropsychiatry Unit - Verona University, Italy). Sprijinul acordat de Comisia Europeană pentru producerea acestei publicații nu constituie aprobarea conținutului care reflectă doar opiniile autorilor, iar comisia nu poate fi considerată responsabilă pentru orice acțiune ce poate rezulta din informațiile conținute în această broșură.