

STXBP1 povezani poremećaji

Ostali nazivi uključuju: STXBP1-RD (engl. STXBP1-Related Disorders), STXBP1 encefalopatija, STXBP1 razvojna i epileptična encefalopatija (STXBP1-DEE), OMIM #612164, ORPHA:59937

Pregled

STXBP1 povezane poremećaje (STXBP1-RD, engl. *STXBP1-Related Disorders*) karakterizira kašnjenje u razvoju i intelektualne poteškoće, koje su većinu vremena povezane s epilepsijom, poremećaji pokreta, poremećaj iz autističnog spektra i druge poteškoće ponašanja.

Etiologija

STXBP1-RD su autosomno dominantni poremećaji uzrokovani *de novo*, heterozigotnim mutacijama na STXBP1 genu.

STXBP1 gen se nalazi na kromosomu 9q34.1 i kodira sinaptički protein STXBP1, također poznat kao Munc18-1. Ovaj protein ima ključnu ulogu u otpuštanju neurotransmitera iz sinaptičkih vezikula i u komunikaciji između živčanih stanica.

Poznate varijante mutacija na STXBP1 genu koje uzrokuju bolest obuhvaćaju cijeli gen i mogu biti bilo koje vrste (mutacije koje skraćuju protein, missense mutacije, mutacije pomaka okvira čitanja). Iako su prijavljene ponavljajuće patogene varijante, nema jasnih mutacijskih žarišta.

Varijante obično rezultiraju neadekvatnim (nefunkcionalnim) STXBP1 proteinom ili haploinsuficijencijom. Međutim, postoji hipoteza da bi neke patogene varijante također mogle stvoriti pogrešno strukturirane proteine i nakupljanje.

Incidencija i prevalencija

Procijenjena incidencija STXBP1-RD je 1:30 000. Više od 500 pojedinaca diljem svijeta zabilježeno je u literaturi do danas, ali je prevalencija najvjerojatnije veća zbog pristranosti odabira oboljelih s težim fenotipovima u istraživačkim radovima.

Dijagnoza

Sumnja se na STXBP1-RD u osoba s intelektualnim poteškoćama i kašnjenjem u razvoju, osobito ako su povezani s ranom pojavom epilepsije. Dijagnoza se potvrđuje genetskim testiranjem uz identifikaciju patogene varijante na STXBP1 genu.

STXBP1-RD povezane patogene varijante tipično su *de novo* heterozigotne varijante. Roditeljski mozaicizam prijavljen je u nekoliko oboljelih, a postoji i jedno izvješće o homozigotnoj mutaciji naslijeđenoj od nepogođenih roditelja (iako s drugačijim mehanizmom bolesti, u ovom slučaju se sumnja da je to dobitak funkcije).

Dob početka bolesti i prvi simptomi

Prvi simptom je uglavnom rana pojava epileptičnih napadaja. Epileptični napadaji su prisutni u prvoj godini života kod većine oboljelih. Rjeđe, epileptični napadaji se mogu pojaviti kasnije, nakon 1. godine. Žarišni

motorički, generalizirani motorički i epileptični spazmi najčešće su prijavljene vrste napadaja na početku pojave epilepsije.

Kod većine oboljelih dolazi do zaostajanja u razvoju prije 12 mjeseci starosti. Kod nekih oboljelih kašnjenje u razvoju može biti prvi simptom koji prethodi epileptičnim napadajima. Mali broj oboljelih nikad ne razvije epilepsiju.

Kako se vrste epileptičnih napadaja mijenjaju tijekom vremena?

Epilepsija povezana sa STXBP1-RD se razlikuje u vrstama epileptičnih napadaja, njihovoj učestalosti i ishodima.

Tijekom neonatalnog razdoblja, epileptični napadaji se uglavnom javljaju kao motorički napadaji sa žarišnim početkom i/ili epileptični spazmi. Obično su vrlo česti i mogu se pojaviti u klasterima. Kod nekih oboljelih postavlja se klinička dijagnoza sindroma Ohtahara.

Epileptični spazmi su česti u dojenačkoj dobi, zajedno s motoričkim napadajima žarišnog ili generaliziranog početka. Prijavljena je i pojava apsansa. Neki oboljeli imaju kliničku sliku sindroma West. Dok trećina oboljelih postigne potpunu kontrolu epileptičnih napadaja u prvoj godini, većina razvije tvrdokornu epilepsiju.

Motorički napadaji najčešći su u djetinjstvu, a neka djeca razviju sindrom Lennox-Gastaut. Učestalost epileptičnih napadaja se smanjuje u nekih oboljelih, a kod nekih dolazi i do potpune kontrole epileptičnih napadaja. Međutim, često dolazi do ponovne pojave epileptičnih napadaja u kasnijoj dobi.

Oboljeli mogu imati paroksizmalne ne-epileptične poremećaje pokreta koje je teško razlikovati od epileptičnih napadaja, stoga je video-EEG obavezan za utvrđivanje razlike.

U većine oboljelih s epilepsijom, epileptični napadaji su prisutni i u odrasloj dobi; trećina oboljelih može imati produljeno razdoblje potpune kontrole epileptičnih napadaja u adolescenciji s ponovnim pojavom napadaja u kasnijoj dobi. Mali broj oboljelih ima potpunu kontrolu epileptičnih napadaja u odrasloj dobi.

EEG značajke

EEG zapis uglavnom karakterizira prisutnost žarišnih/multižarišnih interiktalnih epileptiformnih izbijanja i (žarišne) usporavajuće aktivnosti. U dojenačkoj dobi, kod nekih oboljelih se vide specifični EEG obrasci kao što su postparoksizmalna supresija (engl. *burst suppression*) ili hipsaritmija.

Razvoj i funkcija

Neurorazvoj i kognitivna funkcija su ugroženi kod svih oboljelih sa STXBP1-RD. Ovo je oštećenje uglavnom ozbiljno, no razvojne putanje i ishodi mogu biti promjenjivi.

Brojni oboljeli imaju neurološke abnormalnosti tijekom neonatalnog

razdoblja (npr. hipotonija) i teško postižu kontrolu pokreta glave. Razvoj grube i fine motorike obično je odgođen, a funkcionalni ishod je promjenjiv. Neki oboljeli mogu razviti sposobnost hodanja, s ili bez pomoći, dok drugi jesu ili postaju vezani za invalidska kolica.

Jezični razvoj obično je ozbiljno ugrožen, većina pojedinaca uopće ne razvije govor, a malo ih ima vrlo ograničene komunikacijske sposobnosti (nekoliko riječi ili jednostavnih rečenica).

Sve su osobe djelomično ili potpuno ovisne u većini svakodnevnih životnih aktivnosti. Neki oboljeli mogu doživjeti epizode zastoja u razvoju ili nazadovanja tijekom djetinjstva i adolescencije i izgubiti neke stečene motoričke ili komunikacijske vještine. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se identificirali okidači za ta razdoblja nazadovanja.

Mnogi oboljeli sa STXBP1-RD imaju poteškoće ponašanja i poteškoće u društvenim interakcijama, uključujući značajke autističnog spektra. Ove poteškoće ponašanja mogu potrajati u odrasloj dobi i mogu zahtijevati liječenje.

Neurološke poteškoće

Kod oboljelih je prisutan raspon neuroloških simptoma. Hipotonija je vrlo česta na početku, a kasnije se razvija u spastičnost.

Abnormalnosti hoda prisutne su kod većine pojedinaca koji mogu hodati, uključujući ataksiju ili hod na širokoj osnovi i posturalne abnormalnosti.

Abnormalni pokreti su vrlo česti, a ponekad ih je teško razlikovati od epileptičnih napadaja. Stoga je video-EEG neophodan za određivanje prirode abnormalnih pokreta. Tremor se često javlja i može se razlikovati u ozbiljnosti, te može biti iscrpljujući. Tremor je uglavnom akcijski/namjeren i može imati mioklone značajke ili je više u skladu s tremorom poput subkortikalnog mioklonusa. Često su prisutni distonija ili pokreti koreje. Česti su i stereotipi koji uključuju ruke i/ili glavu, poput pokreta glavom u obliku osmice.

Senzorni sustavi obično su očuvani kod oboljelih sa STXBP1-RD, iako neki mogu pokazati promijenjenu toleranciju na senzorne podražaje.

Komorbidity-pridružene poteškoće i očekivani životni vijek

Poremećaji spavanja često su prisutni kod oboljelih od STXBP1-RD, a uglavnom se sastoje od poteškoća s uspavlivanjem i ponavljajućih buđenja tijekom noći. Gastrointestinalni simptomi, uključujući gastroezofagealni refluks i poteškoće s unosom hrane, javljaju se redovito, a neki oboljeli zahtijevaju perkutane endoskopsku gastrotomiju za hranjenje. Skeletni problemi poput skolioze, deformiteta stopala i hiperlaksiteta mogu biti prisutni i utjecati na motoričku funkciju.

Do danas nema podataka o očekivanom životnom vijeku kod oboljelih od STXBP1-RD. Pojedinci sa STXBP1-RD mogu živjeti do kasne odrasle dobi (najstariji prijavljeni oboljeli ima 60 godina), iako se mogu pojaviti različite komplikacije u bilo kojoj dobi, ovisno o tijeku epilepsije, funkcionalnom statusu i komorbiditytima. Rana smrtnost zabilježena je kod nekoliko osoba, iako nedostaju točni podaci o stopi smrtnosti kod STXBP1-RD.

Liječenje

Liječenje je simptomatsko i zahtijeva multidisciplinarni pristup. Antikonvulzivni lijekovi imaju različitu učinkovitost, bez jasne superiornosti režima lijekova, a politerapija je često potrebna za kontrolu epileptičnih napadaja. Za sada se ne mogu dati posebne preporuke, a terapijske strategije protiv epileptičnih

napadaja potrebno je procijeniti na individualnoj osnovi u svakom slučaju.

Preporučuju se rehabilitacijske terapije kako bi se maksimizirao razvojni potencijal svakog pojedinca. Fizikalna terapija, psihomotorna terapija, govorna terapija, bihevioralna i radna terapija mogu biti korisne u svim životnim dobima i potrebno ih je razmatrati od slučaja do slučaja, ovisno o funkcionalnom statusu oboljelog.

Procjena utjecaja napadaja, lijekova i komorbiditeta na:

Svakodnevne aktivnosti; prehranu i unos tekućine; psihološko i tjelesno zdravlje; kogniciju i razvoj; ponašanje; spavanje; autonomiju/samostalnost; cjelokupno blagostanje i kvalitetu života oboljelog i skrbnika.

Pružiti oboljelom i roditeljima/skrbnicima informacije o:

- Individualnom protokolu za hitna stanja tj. epileptične napadaje
- Upravljanju rizicima od iznenadne neočekivane smrti u oboljelih od epilepsije (SUDEP, engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*)
- Indikacijama za rehabilitaciju i podršku (neuropsihološka evaluacija, fizikalna terapija, govorna terapija, podrška intelektualnom razvoju)
- Genskom savjetovanju
- Zahtjevima za podršku oboljelih, njegovatelja i zaposlenika (neuropsihološka procjena, usmjeravanje i potencijalna psihijatrijska podrška)

Autori

Ganna Balagura- IRCCS G. Gaslini Institute, University of Genova, Genova, Italija

Hannah Stamberger - Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgija

Bruria Ben Zeev- Edmond and Lilly Safra Pediatric Hospital, Tel Aviv, Izrael

Angeles Garcia Cazorla- Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, Španjolska

Elena Gardella- Danish Epilepsy Center, Dianalund, Danska

Francesca Furia- Danish Epilepsy Center, Dianalund, Danska

Mathieu Milh- La Timone Children's Hospital, Marseille, Francuska

Charlene Son Rigby- STXBP1 Foundation, SAD

Pasquale Striano1- IRCCS G. Gaslini Institute, University of Genova, Genova, Italija

Steffen Syrbe- University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Njemačka

Matthijs Verhage- Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Nizozemska

Sarah Weckhuysen- Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgija



Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojne dobi KBC Rijeka, KBC Sestre Milosrdnice i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju KBC Zagreb. Podrška Europske komisije u pripremi ovog dokumenta ne predstavlja odobravanje sadržaja koji odražava samo autorove stavove, a Komisija se ne može smatrati odgovornom za bilo kakvu upotrebu informacija sadržanih u dokumentu.



STXBP1 povezani poremećaji

Ostali nazivi uključuju: STXBP1 encefalopatija, STXBP1 razvojna i epileptična encefalopatija (DEE)

Pregled

STXBP1 povezani poremećaji (STXBP1-RD, engl. *STXBP1-Related Disorders*) rijetka su genetska stanja uzrokovana patogenim varijantama na STXBP1 genu koje uzrokuju bolest. STXBP1-RD su rijetki neurorazvojni poremećaji karakterizirani kašnjenjem u razvoju i intelektualnim poteškoćama, koji su većinom povezani s epilepsijom. Česte su pridružene poteškoće poput poremećaja pokreta, poremećaja iz autističnog spektra i drugih poremećaja ponašanja. Simptomi se mogu razlikovati među različitim pojedincima. Trenutno ne postoji lijek za STXBP1-RD, ali postoje terapije koje djeluju na simptome, kao što su antikonvulzivni lijekovi, rehabilitacijske ili bihevioralne terapije. Tijek bolesti je različit među oboljelim pojedincima, a dugoročni ishod se još istražuje.

Što je STXBP1 i što uzrokuje poremećaj?

STXBP1 gen proizvodi sinaptički protein sintaksin vezujući protein 1 ili STXBP1, također poznat kao Munc18-1. STXBP1 je protein koji je prisutan u različitim vrstama stanica u tijelu, uključujući živčane stanice (neurone). STXBP1 ima ključnu funkciju u osiguravanju pravilne komunikacije između neurona. Pravilna komunikacija između neurona neophodna je za obavljanje osnovnih dnevnih aktivnosti kao što su hodanje, komunikacija, učenje itd.. Stoga, kada je komunikacija između neurona oštećena, te aktivnosti mogu biti ugrožene ili se mogu pojaviti drugi simptomi, poput epileptičnih napadaja.

U normalnim okolnostima svaka osoba nosi dvije kopije gena STXBP1 i obje su kopije potrebne kako bi se osigurala odgovarajuća količina i funkcija proteina u neuronima. Kod pojedinaca sa STXBP1-RD, jedna od dvije kopije nosi patogenu genetsku varijantu (ili mutaciju) (heterozigotna mutacija) koja ne dopušta dovoljnu proizvodnju ili funkciju STXBP1 proteina, što dovodi do simptoma koje vidimo kod STXBP1-RD.

Mutacije na STXBP1 genu koje su povezane s poremećajima obično nastaju *de novo*, što znači da se ne nasljeđuju od roditelja, već nastaju u zametnoj stanici (jajašcu ili spermiju) koja tvori embrij. Mogu se dogoditi iznimke, ali su izuzetno rijetke.

Kolika je učestalost STXBP1 povezanih poremećaja?

STXBP1-RD su rijetki genetski poremećaji. Točna učestalost nije poznata, ali procjenjuje se da se bolest pojavljuje u oko 1 od 30 000 ljudi. Vjerojatno se nedovoljno dijagnosticira u odraslih.

Koji su prvi simptomi STXBP1 povezanih poremećaja i kako se dijagnosticiraju?

Sumnja se na STXBP1-RD u pojedinaca s intelektualnim poteškoćama i kašnjenjem u razvoju, osobito ako su povezani s ranom pojavom epilepsije. Često se epileptični napadaji javljaju u prvim danima ili mjesecima života i često ih je teško liječiti. Ponekad roditelji mogu prvo primijetiti da je

razvoj djeteta zaostao, na primjer: dijete ne može držati glavu, ne puže ili ne hoda samostalno ili ne može govoriti nekoliko riječi u dobi u kojoj se to inače očekuje. Neka djeca nemaju epileptične napadaje ili se napadaji pojavljuju tek u kasnijoj dobi. Nakon što liječnik utvrdi simptome, može zatražiti genetski test. Dijagnoza se potvrđuje genetskim testiranjem uz identifikaciju patogene varijante na STXBP1 genu.

Koje se vrste epileptičnih napadaja pojavljuju kod STXBP1 povezanih poremećaja?

Epileptični napadaji povezani sa STXBP1-RD su različitih vrsta i mogu se mijenjati tijekom vremena. Najčešće vrste epileptičnih napadaja na početku su (žarišni) motorički napadaji. To su često tonički napadaji (ruke, noge ili trup postaju ukočeni) ili epileptični spazmi (ruke i noge postaju ukočene, a glava pada prema naprijed, vrlo kratkog trajanja). Kasnije se mogu pojaviti generalizirani toničko-klonički napadaji (prvo se mišići ukoče, a potom trzaju). S vremenom se mogu pojaviti i druge vrste epileptičnih napadaja: miokloni (kratki trzaji mišića), klonički (ponavljajući pokreti trzaja), apsanski (prazan pogled, gubitak kontakta, ali ne i svijesti), atonički napadaji (gubitak mišićnog tonusa) i žarišni napadaji s autonomnim znakovima (crvenilo, bljedilo, znojenje, promjena disanja...).

Osobito na početku, epileptični napadaji mogu biti učestali i mogu se pojavljivati u klasterima (nekoliko napadaja u relativno kratkom vremenu).

Budući da se vrste napadaja mogu mijenjati, može biti korisno napraviti video zapis "novih" vrsta događaja (ili kada ste u nedoumici) i pokazati ga liječnicima.

Koje se druge poteškoće, osim epilepsije, pojavljuju kod oboljelih od STXBP1 povezanih poremećaja?

STXBP1-RD karakterizira niz različitih simptoma koji se mogu različito prezentirati kod svake osobe.

Sve osobe sa STXBP1-RD imaju neki stupanj kašnjenja u razvoju i/ili intelektualne poteškoće. Intelektualne poteškoće su često ozbiljne, iako mogu biti prisutne i umjerene ili čak blage. Motorička funkcija može biti različito usporena ili oštećena: neka djeca uče hodati samostalno ili uz pomoć, dok druga ne mogu hodati i potrebna su im invalidska kolica.

Razvoj jezika i govora je kod većine djece oštećen. Ponekad se mogu uvježbati i drugi oblici komunikacije, na primjer korištenjem neverbalne ili alternativne komunikacije.

Ostali neurološki simptomi su često prisutni i mogu ovisiti o dobi. Nizak mišićni tonus je čest u ranoj dojenačkoj dobi. Neka djeca kasnije razviju spasticitet. Treskanje (ili tremor) često se primjećuje kod djece i odraslih sa STXBP1-RD, uz druge poremećaje pokreta.

Abnormalni pokreti su česti i teško ih je razlikovati od epileptičnih napadaja, stoga je korisno snimiti video zapise i o tome razgovarati s liječnicima.

Ponašanje je zahvaćeno kod mnogih osoba sa STXBP1-RD i često je vidljiv poremećaj iz autističnog spektra ili značajke autističnog spektra. Česti su stereotipi (ponavljajući pokreti rukama i/ili glavom).

Mogu biti prisutne i druge (ne-neurološke) pridružene poteškoće, poput poremećaja spavanja, gastrointestinalnih i respiratornih simptoma.

Kako se simptomi mijenjaju tijekom vremena?

Još uvijek ne možemo predvidjeti kako će se različiti simptomi kod pojedinca mijenjati tijekom vremena ili kakav će biti funkcionalni ishod.

Prethodno istraživanje pokazalo je da oko 1 od 3 osobe s epilepsijom postiže potpunu kontrolu epileptičnih napadaja. To se obično događa unutar prvih 5 godina života, ali se može pojaviti i kasnije. U nekih oboljelih epileptični napadaji se ponovno pojavljuju u kasnijoj dobi. Oboljeli kod kojih se ne postiže potpuna kontrola epileptičnih napadaja često trebaju više od jednog antikonvulzivnog lijeka za kontrolu epilepsije. Ishod koji se tiče razvoja i razine funkcionalne samostalnosti, vrlo je različit među različitim pojedincima. Općenito, većina oboljelih sa STXBP1-RD djelomično ili potpuno ovisi o njegovateljima u aktivnostima svakodnevnog života kao što su obavljanje nužde i osobne higijene, hranjenje, odijevanje.

Trenutna istraživanja razvoja bolesti STXBP1-RD tijekom vremena (ili prirodne povijesti bolesti) pružat će nam više uvida u dugoročni tijek i prognozu bolesti.

Kako se mogu liječiti STXBP1 povezani poremećaji?

Trenutno ne postoji lijek za STXBP1-RD. Dostupne terapije su uglavnom simptomatske, što znači da se bave različitim simptomima i ne mijenjaju značajno tijek bolesti.

Epileptične napadaje može biti teško liječiti i ni jedan antikonvulzivni lijek nije dokazano visoko učinkovit u ove djece. Intervencije za epileptične napadaje uključuju antikonvulzivne lijekove i druge terapije poput terapijske primjene ketogene dijeta, stimulacije vagusnog živca ili druge tehnike. Antikonvulzivna terapija mora biti individualizirana i prilagođena potrebama svakog pojedinog oboljelog.

Preporučuju se rane intervencije uključujući fizioterapiju, radnu terapiju, govornu i jezičnu terapiju te bihevioralnu terapiju, a svaka od njih treba biti prilagođena specifičnim potrebama djeteta, kako bi se maksimizirao razvojni potencijal i spriječile pridružene poteškoće. Poremećaji spavanja i poremećaji pokreta mogu se ublažiti s nekim lijekovima, o čemu se treba posavjetovati s liječnikom.

Koje su procjene za vrijeme praćenja potrebne tijekom vremena?

Ovisno o situaciji, oboljeli sa STXBP1-RD trebat će različite naknadne procjene za vrijeme praćenja:

- Praćenje učestalosti napadaja, EEG, praćenje antikonvulzivne terapije
- Procjena razvoja i eventualnih rehabilitacijskih intervencija

- Praćenje motoričkih poteškoća, poteškoća ponašanja i drugih pridruženih poteškoća.

Što treba učiniti u hitnim situacijama?

Važno je da svaki pojedinac sa STXBP1-RD i epilepsijom ima individualizirani plan liječenja epileptičnih napadaja. Produljeni napadaji mogu biti opasni za zdravlje i moraju se neposredno liječiti.

Što mogu pitati liječnika?

- Gensko savjetovanje
- Liječenje epilepsije:
 - Individualan plan korištenja lijekova za hitna stanja za produljene epileptične napadaje
 - Nuspojave lijekova osobito kada se mijenja terapija
 - Upravljanje rizika od iznenadne neočekivane smrti u oboljelih od epilepsije (SUDEP, engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*)
- Rehabilitacijsku i radnu terapiju: fizioterapeut, radni terapeut, logoped
- Liječenje i praćenje pridruženih poteškoća:
 - Poremećaji spavanja
 - Poremećaji pokreta
 - Poteškoće ponašanja/psihijatrijske poteškoće
 - Gastrointestinalne poteškoće
 - Ostalo
- Osnovnu obuku za prvu pomoć
- Povezivanje sa školom ili dnevnim centrima za podršku
- Podršku roditeljima uključujući podršku/beneficije, neuropsihološku evaluaciju, usmjeravanje i potencijalnu psihijatrijsku ili psihološku podršku uključujući savjetovanje

Nekoliko obitelji u različitim zemljama udruženo je u obiteljske udruge, s ciljem međusobnog podržavanja i potpore istraživanju STXBP1 povezanih poremećaja. Možete stupiti u kontakt sa svojom nacionalnom udrugom kako biste saznali više o inicijativama i grupama podrške.

Francuska: <https://www.stxbp1france.com/>

Njemačka: <https://stxbp1.de/>

Izrael: <https://www.stxbp1israel.com/>

Italija: <https://www.stxbp1.it/>

Španjolska: <https://stxbp1.es/>

SAD: <https://www.stxbp1disorders.org/>

<https://www.stxbp1globalconnect.org/>

Europa: <https://stxbp1eu.org/>

Za podršku oboljelima i obitelji obratite se na:

Dravet sindrom Hrvatska

www.dravet-sindrom-hrvatska.hr

info@dravet-sindrom-hrvatska.hr

