

Disturbi legati a mutazioni in STXBP1

Detto anche: STXBP1-related disorders (STXBP1-RD), encefalopatia da STXBP1, encefalopatia epilettica e dello sviluppo da STXBP1 (STXBP1-DEE), OMIM #612164, ORPHA:599373

Introduzione

STXBP1-RD sono disturbi del neurosviluppo caratterizzati da ritardo dello sviluppo e disabilità cognitive, nella maggior parte dei casi associate a epilessia, disturbi del movimento, autismo e altri disturbi del comportamento.

Eziologia

STXBP1-RD sono disturbi autosomici dominanti causati da mutazioni de novo, in eterozigosi del gene STXBP1.

Il gene STXBP1 è localizzato sul cromosoma 9q34.1 e codifica per la proteina sinaptica STXBP1, conosciuta anche come Munc18-1. Questa proteina gioca un ruolo fondamentale nel rilascio di neurotrasmettitori dalle vescicole sinaptiche e nella comunicazione tra neuroni.

Le varianti note in STXBP1 si localizzano sull'intero gene e possono essere di tutti i tipi (troncanti, missense, frameshift). Nonostante si riportino varianti ricorrenti, non ci sono chiari hotspot.

Le varianti di solito risultano in una proteina (funzionale) inadeguata oppure in aploinsufficienza. Tuttavia, si ipotizza che alcune varianti possano anche determinare proteine mal ripiegate e accumulo.

Incidenza e prevalenza

L'incidenza stimata per STXBP1-RD è 1:30 000. In letteratura sono riportati più di 500 individui, ma la prevalenza è molto maggiore a causa del bias di selezione verso pazienti con fenotipi più severi.

Diagnosi

STXBP1-RD si sospettano in individui con disabilità cognitive e ritardo dello sviluppo, soprattutto se associati a epilessia a esordio precoce. La diagnosi è confermata da un test genetico con identificazione di varianti patogeniche nel gene STXBP1.

STXBP1-RD sono tipicamente associate a varianti de novo in eterozigosi. In pochissimi pazienti è stato riportato anche mosaicismo parentale, mentre c'è solo un report di mutazioni in omozigosi ereditate da un genitore non affetto (tuttavia con un diverso meccanismo patogenetico, che si sospetta essere gain of function).

Età di esordio e sintomi

I primi sintomi sono crisi epilettiche a esordio precoce nella maggior parte dei casi. Le crisi si manifestano nel primo anno di vita nella maggioranza dei pazienti. Più raramente, le crisi possono avere un esordio dopo il primo anno di vita. I tipi di crisi più frequenti all'esordio sono crisi focali

motorie, crisi generalizzate motorie e spasmi epilettici.

La maggior parte dei pazienti presentano un ritardo dello sviluppo prima dei 12 mesi di età. In alcuni pazienti, il ritardo dello sviluppo può essere il primo sintomo e precedere l'esordio delle crisi epilettiche. Una minoranza di pazienti non sviluppano mai epilessia.

Come cambiano le crisi epilettiche nel tempo?

L'epilessia associata a STXBP1 è variabile come tipo di crisi, frequenza e outcome.

Durante il periodo neonatale, le crisi si presentano soprattutto come focali motorie e/o spasmi. Sono di solito molto frequenti e possono manifestarsi a grappolo. In alcuni pazienti si diagnostica la sindrome di Ohtahara.

Gli spasmi epilettici sono comuni nell'infanzia, insieme alle crisi motorie a esordio focale o generalizzato. Le crisi di assenza vengono riportate in alcuni. Alcuni pazienti possono avere una presentazione clinica compatibile con la sindrome di West. Mentre un terzo dei pazienti raggiunge la libertà da crisi durante il primo anno, la maggior parte di loro sviluppa un'epilessia resistente al trattamento.

Le crisi motorie sono le più frequenti nell'infanzia e alcuni pazienti sviluppano la sindrome di Lennox-Gastaut. La frequenza delle crisi si riduce in alcuni pazienti e alcuni diventano liberi da crisi. Tuttavia, le ricadute sono frequenti.

I pazienti possono avere disturbi parossistici del movimento non-epilettici, che possono essere difficilmente distinguibili dalle crisi epilettiche, di conseguenza il video-EEG è obbligatorio per una corretta distinzione.

In molti pazienti con epilessia, le crisi persistono in età adulta; un terzo di pazienti può presentare periodi molto lunghi di libertà da crisi durante l'adolescenza, con riaduta più avanti con l'età. Pochi pazienti sono liberi da crisi da adulti.

Caratteristiche EEG

Il pattern EEG pattern è caratterizzato soprattutto dalla presenza di scariche epilettiformi focali/multifocali e rallentamento (focale) dell'attività. Nell'infanzia, in alcuni pazienti si osservano pattern specifici come burst suppression o ipsaritmia.

Sviluppo e funzionamento

Lo sviluppo e le funzioni cognitive sono compromessi in tutti gli individui con STXBP1-RD. Questa compromissione è per lo più severa, ma le traiettorie di sviluppo e gli esiti possono essere variabili.

Un numero di pazienti si presenta con anomalie neurologiche durante il periodo neonatale (es. ipotonia) e difficilmente raggiunge il controllo del capo. Lo sviluppo grosso-motorio e della motricità fine sono di solito ritardati e l'esito funzionale è variabile: alcuni pazienti camminano, con o senza assistenza, mentre altri sono o diventano costretti sulla sedia a rotelle.

Lo sviluppo del linguaggio è di solito severamente compromesso e la maggior parte degli individui non sviluppa alcun linguaggio, mentre pochi hanno una capacità comunicativa limitata (poche parole o semplici frasi).

Tutti gli individui sono parzialmente o totalmente dipendenti per la maggior parte delle attività quotidiane.

Alcuni pazienti possono avere episodi di stagnazione dello sviluppo o regressione durante l'infanzia e l'adolescenza e perdere alcune abilità motorie o comunicative. Ulteriori studi sono necessari per identificare i fattori scatenanti di questi periodi di regressione.

Molti pazienti con STXBP1-RD manifestano problemi comportamentali e problemi con l'interazione sociale, inclusi tratti autistici. Questi problemi di comportamento possono persistere nell'età adulta e richiedere trattamento medico.

Esame neurologico

I pazienti presentano uno spettro di segni neurologici. L'ipotonia è molto comune all'esordio ed può evolvere in spasticità con il tempo.

Anomalie del cammino sono presenti nella maggior parte degli individui che camminano, inclusi andatura atassica e a base allargata e anomalie posturali.

Movimenti anomali sono molto frequenti e a volte sono difficilmente distinguibili dalle crisi epilettiche, per cui un video-EEG è necessario per capire la natura dei movimenti anomali. Il tremore è frequentemente riportato, può variare in severità e può essere debilitante. Il tremore è soprattutto da azione/intenzionale e può avere caratteristiche miocloniche, oppure rappresentare un mioclono sotto-corticale simile a tremore. Le stereotipie sono frequenti, coinvolgono le mani e/o il capo, come i movimenti a "figura di 8".

I sistemi sensoriali sono normalmente intatti negli individui con STXBP1-RD, nonostante alcuni possono presentare una alterata tolleranza agli stimoli sensoriali.

Comorbidità e aspettativa di vita

I disturbi del sonno sono frequenti nelle persone con STXBP1-RD, soprattutto difficoltà all'addormentamento e risvegli ricorrenti durante la notte. I sintomi gastrointestinali si notano regolarmente, incluso il reflusso gastro-esofageo e problemi di assunzione del cibo, ed alcuni pazienti richiedono la gastrostomia percutanea per alimentarsi. I problemi scheletrici come scoliosi, deformità del piede e iperlassità possono essere presenti e influenzare la funzione motoria.

Non ci sono dati sull'aspettativa di vita in STXBP1-RD, per il momento. Individui con STXBP1-RD possono vivere fino ad età avanzata (il paziente più anziano noto ha 60 anni), tuttavia possono manifestarsi varie

complicanze a tutte le età, a seconda del corso dell'epilessia, lo stato funzionale e le comorbidità. Una mortalità precoce è stata riportata in alcuni individui, sebbene non ci sono dati certi sulla mortalità in STXBP1-RD.

Trattamento

Il trattamento è sintomatico e richiede un approccio multi-disciplinare.

I farmaci anti-epilettici hanno efficacia diversa, senza una precisa superiorità di un regime farmacologico su un altro, per cui la politerapia è spesso necessaria per il controllo delle crisi. Non si possono fare raccomandazioni specifiche al momento e le strategie terapeutiche devono essere valutate su base individuale.

Terapie (ri)abilitative sono raccomandate per massimizzare il potenziale di sviluppo dell'individuo. Fisioterapia, psicomotricità, logopedia, terapia comportamentale e occupazionale possono portare benefici a tutte le età e devono essere considerate caso per caso, in base allo stato funzionale del paziente.

Valutazioni di follow-up: Impatto delle crisi, dei farmaci e delle co-morbidità su:

Attività quotidiane; nutrizione e introito idrico; salute fisica e mentale; cognitivo e sviluppo; comportamento; sonno; autonomia/indipendenza; benessere generale e qualità di vita del paziente e dei caregivers.

Protocolli di emergenza individualizzati:

Si applicano i protocolli di emergenza raccomandati, in quanto non esistono protocolli specifici per la malattia. È necessario comunque tenere in considerazione le caratteristiche individuali del paziente.

Fornire al paziente/caregiver:

- Protocollo di emergenza individualizzato per le crisi epilettiche
- Gestione del rischio SUDEP
- Indicazioni per (ri)abilitazione e supporto (valutazione neuropsichiatrica, fisioterapia, logopedia, supporto dello sviluppo cognitivo)
- Consulenza genetica
- Requisiti per richiedere il supporto per il paziente, il caregiver & lavoratore (valutazione neuropsichiatrica, guida, potenziale supporto psicologico/psichiatrico)



Disturbi correlati a STXBP1 (STXBP1-RD)

Detto anche: encefalopatia da STXBP1, encefalopatia epilettica e dello sviluppo da STXBP1 (STXBP1-DEE)

Panoramica

Disturbi correlati a STXBP1 (STXBP1-RD) sono rare condizioni causate da mutazioni genetiche nel gene STXBP1. STXBP1-RD sono patologie del neurosviluppo caratterizzate da ritardo dello sviluppo e disabilità intellettiva (DI), associati a epilessia nella maggior parte dei casi. Altri sintomi associati di frequente sono disturbi del movimento, autismo o altri disturbi del comportamento. I sintomi possono variare da individuo a individuo. Non c'è una cura per STXBP1-RD per ora, ma ci sono trattamenti che mirano al controllo dei sintomi, come i farmaci contro le crisi epilettiche, terapie (ri)abilitative e comportamentali. Il corso della malattia è variabile tra gli individui e gli esiti a lungo termine sono ancora oggetto di studio.

Cos'è STXBP1 e cosa causa il disturbo?

Il gene STXBP1 produce una proteina sinaptica detta Syntaxin Binding Protein 1 (proteina che lega la syntaxina) o STXBP1, anche conosciuta come Munc18-1. STXBP1 è una proteina presente in vari tipi di cellule, soprattutto nelle cellule del cervello (neuroni). STXBP1 svolge una funzione critica per assicurare la corretta comunicazione tra i neuroni. La corretta comunicazione tra i neuroni è necessaria per compiere le attività della vita quotidiana, come camminare, comunicare, imparare, ecc. Di conseguenza, quando la comunicazione tra le cellule cerebrali è compromessa, queste attività possono essere compromesse, oppure possono sorgere altri sintomi come le crisi epilettiche.

In circostanze normali, ogni persona possiede due copie del gene STXBP1 ed entrambe le copie sono necessarie per assicurare una quantità di proteina necessaria per compiere la sua funzione nei neuroni. In persone con STXBP1-RD, una delle due copie presenta una variante (mutazione) genetica (mutazione eterozigote), che non permette di produrre una quantità sufficiente di proteina funzionale, per cui si manifestano i sintomi che vediamo in STXBP1-RD.

Le mutazioni in STXBP1 che sono associate a malattia avvengono "de novo", che significa che non sono ereditate dai genitori, ma appaiono nelle cellule germinali (uovo o spermatozoo) che formano l'embrione. Ci sono eccezioni, ma sono estremamente rare.

Quanto sono comuni i disturbi correlati a STXBP1?

STXBP1-RD sono condizioni genetiche rare. L'esatta frequenza non è nota, ma si stima che la patologia colpisca 1 su 30 000 nati vivi. Queste patologie sono probabilmente sotto-diagnosticate negli adulti.

STXBP1-RD and how they are diagnosed? Quali sono i sintomi all'esordio in STXBP1-RD e come si

diagnostica?

STXBP1-RD sono sospettati in persone con disabilità intellettiva e ritardo dello sviluppo, specialmente se associati a epilessia a esordio precoce. Spesso, le crisi epilettiche compaiono nei primi giorni o mesi di vita e sono spesso difficili da trattare. A volte, i genitori notano per primo un ritardo nello sviluppo del bambino, per esempio che il bambino non regge la testa, non gattona o cammina da solo, o che non riesce a pronunciare qualche parola all'età in cui normalmente ci si aspetta. Alcuni bambini non sviluppano epilessia oppure la sviluppano più avanti con l'età. Una volta che il medico si accerta dei sintomi, si può richiedere un test genetico. La diagnosi è confermata dal test genetico che identifica una variante patogenetica nel gene STXBP1.

Quali tipi di crisi sono associate a STXBP1-RD?

Le crisi epilettiche associate a STXBP1-RD sono di tipo diverso e possono cambiare nel tempo. Le crisi più comuni all'esordio sono crisi motorie spesso focali. Queste possono essere crisi toniche (irrigidimento di braccia, gambe o tronco) o spasmi epilettici (braccia e gambe si irrigidiscono, la testa si piega in avanti, molto brevemente). Più tardi possono comparire le crisi generalizzate toniche-cloniche (prima, i muscoli si irrigidiscono, poi ci sono scosse muscolari). Nel tempo, possono comparire altri tipi di crisi epilettiche: crisi miocloniche (breve contrazione muscolare), crisi cloniche (ripetute scosse muscolari), assenze (sguardo nel vuoto, perdita di contatto ma non di coscienza), crisi atoniche (perdita di tono muscolare), e crisi focali con segni autonomici (arrossamento, pallore, sudorazione, respiro alterato...).

Specialmente all'esordio, le crisi possono essere frequenti e possono presentarsi in "cluster" (a grappolo: molte crisi in relativamente poco tempo).

Dal momento che i tipi di crisi cambiano nel tempo, è utile farei dei video dei possibili "nuovi" eventi (o quando in dubbio) e farli vedere al proprio medico.

Quali altri problematiche, oltre l'epilessia, colpiscono le persone con STXBP1-RD?

STXBP1-RD sono caratterizzate da una serie di sintomi che si possono presentare in modo diverso in ciascuna persona.

Tutti gli individui con STXBP1-RD hanno un grado di ritardo dello sviluppo e disabilità intellettiva. La disabilità intellettiva è spesso severa, ma casi moderati o persino lievi sono stati riportati. La funzione motoria è ritardata o compromessa, con gravità variabile: alcuni bambini possono imparare a camminare da soli o con assistenza, mentre altri sono non-ambulanti e necessitano di una carrozzina. Lo sviluppo del linguaggio è compromesso nella maggior parte dei bambini. Altre forme di comunicazione possono

a volte essere insegnate, per esempio la comunicazione non-verbale o alternativa.

Altri sintomi neurologici sono spesso presenti e possono essere dipendenti dall'età. Nella prima infanzia è molto frequente un basso tono muscolare (ipotonia). Alcuni bambini sviluppano una certa rigidità più avanti (spasticità). Il tremore è spesso riportato nei bambini e adulti con STXBP1-RD, insieme ad altri disturbi del movimento. Movimenti anomali sono frequenti e possono essere difficilmente distinguibili dalle crisi epilettiche, per questo è utile fare dei video e parlarne con il medico.

Il comportamento è anche affetto in molte persone con STXBP1-RD, in particolare con tratti autistici. Le stereotipie (movimenti ripetitivi delle mani e/o della testa) sono comuni.

Altri sintomi (non-neurologici) possono essere presenti, come disturbo del sonno, sintomi gastro-intestinali e respiratori.

Come cambiano i sintomi nel tempo?

Ad oggi, non possiamo predire come i vari sintomi in un individuo cambieranno nel tempo o quale sarà l'esito funzionale.

Studi precedenti hanno mostrato che 1 paziente su 3 diventa libero da crisi. Questo di solito succede entro i primi 5 anni di vita, ma può succedere anche più tardi. In alcuni pazienti, le crisi possono manifestarsi di nuovo più avanti con l'età. I pazienti che non raggiungono la libertà da crisi devono spesso assumere più di un farmaco per controllare le crisi. L'esito dello sviluppo e del livello di indipendenza funzionale è molto variabile tra i vari individui. Generalmente, la maggioranza delle persone con STXBP1-RD è parzialmente o totalmente dipendente dal caregiver per le attività della vita quotidiana come mangiare, vestirsi, usare il bagno.

Gli studi sull'evoluzione nel tempo degli STXBP1-RD (detta anche: storia naturale) ci forniranno maggiori indizi sul decorso a lungo termine e la prognosi.

Come si trattano i disturbi correlati a STXBP1?

Al momento non c'è una cura per STXBP1-RD. I trattamenti disponibili sono sintomatici, il che significa che sono mirati a specifici sintomi e non cambiano significativamente il decorso della malattia.

Le crisi epilettiche possono essere difficili da trattare. I trattamenti per le crisi includono farmaci e altri tipi di terapia come la dieta chetogena, la stimolazione vagale e altro. Al momento, non c'è un farmaco antiepilettico che sembri superiore ad un altro nel trattamento dell'epilessia da STXBP1. Il trattamento antiepilettico deve essere individualizzato e tarato su ciascun singolo paziente.

Interventi precoci come fisioterapia, terapia occupazionale, logopedia, terapia comportamentale ecc devono essere personalizzati in base ai bisogni del singolo bambino o ragazzo e sono fortemente raccomandati per massimizzare il potenziale di sviluppo e prevenire le comorbidità. I disturbi del sonno e del movimento possono essere alleviate da farmaci e devono essere discussi con il medico curante.

Quali controlli che devono essere fatti nel tempo?

A seconda della situazione del singolo, i pazienti con STXBP1-RD necessiteranno di controlli diversi che includono:

- monitoraggio della frequenza delle crisi epilettiche, EEG, monitoraggio della terapia antiepilettica
- valutazione dello sviluppo e possibili interventi abilitativi
- controllo dei problemi motori, comportamentali e altre comorbidità.

Cosa fare in caso di emergenza?

È importante che ciascuna persona con STXBP1-RD ed epilessia abbia un piano individualizzato per il controllo delle crisi. Crisi prolungate possono essere pericolose per la salute e devono essere immediatamente trattate.

Cosa posso chiedere al mio medico?

- Consulenza genetica
- Gestione dell'epilessia:

Un piano personalizzato per l'uso di farmaci di emergenza nel caso di crisi prolungate o a grappolo.

Gli effetti indesiderati dei farmaci, in particolare quando si cambia trattamento.

La gestione del rischio di morte improvvisa e inaspettata in epilessia (SUDEP).

- Terapia abilitativa e occupazionale: fisioterapista, terapeuta occupazionale, logopedista.

- Gestione delle comorbidità:

Disturbi del sonno

Disturbi del movimento

Problemi comportamentali / psichiatrici

Disturbi gastrointestinali

Altri

- Educazione alle tecniche di primo soccorso.
- Collegamento con la scuola o la comunità / centro diurno per supporto.
- Supporto al caregiver / genitore, incluso supporto/benefits, valutazione neuropsicologica, indirizzamento, potenziale supporto psicologico o psichiatrico incluso il counselling.

Moltissime famiglie in vari Paesi si sono unite in associazioni con lo scopo di supportarsi a vicenda e supportare la ricerca sui disturbi legati a STXBP1. Puoi metterti in contatto con la tua organizzazione regionale per scoprire di più sulle iniziative e i gruppi di supporto.

STXBP1 Italia: <https://www.stxbp1.it/>

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

Altri Paesi -> Francia: <https://www.stxbp1france.com/>

Germania: <https://stxbp1.de/>

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



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.

The leaflet was translated into Italian by Ganna Balagura, MD PhD (IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy, member of ERN EpicARE).