

SYNGAP1 razvojna i epileptična encefalopatija

Ostali nazivi uključuju: SYNGAP1-DEE, MRD5, autosomna mentalna retardacija tip 5, SYNGAP1-povezane intelektualne poteškoće (SYNGAP1-ID)

Pregled

SYNGAP1 gen se nalazi na kromosomu 6p21.32 i kodira za aktivirajući protein sinaptičke Ras-GTP-aze. Ovaj protein ima ključnu ulogu kod NMDA (N-metil D-aspartat) receptora koji se aktiviraju RAS-signalizacijskom kaskadom, te reguliraju postsinaptičku gustoću. Gubitak funkcije SYNGAP1 gena uzrokuje promjene u neuronalnom razvoju. Oboljeli s mutacijom SYNGAP1 gena mogu imati kognitivno oštećenje, epilepsiju, poremećaje ponašanja, a često im se dijagnosticiraju i poremećaji iz autističnog spektra.

Većina oboljelih ima *de novo* mutaciju. Najučestalije su mutacije koje skraćuju protein, iako su prisutne i pogrešne („*missense*“) mutacije, kromosomske translokacije ili mikrodelecije.

Incidencija i prevalencija

SYNGAP1 razvojna i epileptična encefalopatija je rijetka bolest. Poznato je preko 800 oboljelih s mutacijama na SYNGAP1 genu, ali je točna incidencija oboljelih u svijetu još uvijek nepoznata. Trenutno je procijenjeno da mutacije na SYNGAP1 genu čine 0,5-1,0% svih slučajeva intelektualnih poteškoća.

Dijagnoza SYNGAP1 razvojne i epileptične encefalopatije

SYNGAP1 mutacija bi se trebala razmotriti kod oboljelih kod kojih je prisutno zaostajanje u razvoju, intelektualne poteškoće s ili bez generalizirane epilepsije i/ili poremećajem autističnog spektra. Dijagnoza se potvrđuje sekvenciranjem egzoma sljedeće generacije (NGS, engl. *Next Generation Sequencing*), upotrebom genskih panela na NGS-u ili, u pojedinim slučajevima, komparativnom genomskom hibridizacijom na čipu (*Array-CGH*).

Dob početka bolesti

Zaostajanje u razvoju je vidljivo i prije pojave epileptičnih napadaja kod većine oboljelih. Hod i govor se obično razvijaju s 18-24 mjeseca, a potonji su oštećeni ili čak izostaju u velikom broju slučajeva. Epilepsija se pojavljuje oko 2. godine (medijan), iako je raspon širi i može se pojaviti između 4 mjeseca starosti i 7. godine.

Vrste epileptičnih napadaja na početku pojave bolesti

Većina oboljelih ima generalizirane napadaje. Apsansi (napadaji odsutnosti) prisutni su u 93% oboljelih u obliku: mioklonusa vjeđa s odsutnosti, atipičnog apsansa, tipičnog apsansa i

mioklonog apsansa. Druge vrste epileptičnih napadaja koje se mogu pojaviti uključuju: mioklone, atoničke, toničko-kloničke, mioklono-atoničke i neklasificirane atoničke napadaje. Neki oboljeli mogu imati i febrilne konvulzije prije same pojave epilepsije.

Kako se epileptični napadaji mijenjaju tijekom vremena?

Trenutno nedostaje kliničkih istraživanja koja opisuju tijek razvoja epilepsije. Kod većine oboljelih je prisutno više vrsta epileptičnih napadaja. Mogu se pojaviti i dugotrajni statusi apsansa (odsutnosti).

EEG značajke

Generalizirani šiljak-val i generalizirani multi-šiljak val prisutni su u 75% oboljelih. Žarišna ili multi-žarišna epileptiformna izbijanja su također učestala, često i uz generalizirana izbijanja. Posteriorna (epileptiformna) aktivnost od 2,5 do 3 Hz je poprilično tipična, osobito u mlađih oboljelih. Česta je i osjetljivost na fiksacije i zatvaranje očiju koji su prepoznati i kao provocirajući čimbenici. Spora pozadinska aktivnost može biti prisutna za vrijeme faza epileptične encefalopatije.

Liječenje

Trenutno nema specifične terapije za epileptične napadaje prisutne kod SYNGAP1 razvojne i epileptične encefalopatije. Epilepsija može biti tvrdokorna tj. farmakorezistentna, no nedostaje detaljnijih podataka o odgovoru na farmakološku terapiju. Natrijev valproat, lamotrigin i etosuksimid su se pokazali učinkovitim. Dodavanje kanabidiola u terapiju je značajno smanjilo učestalost epileptičnih napadaja, no dostupni su podaci tek za 3 oboljela. Kod nekih oboljelih koji se liječe statinima, epileptični napadaji se čine manjeg intenziteta i manje učestali u usporedbi s razdobljem prije uvođenja ovog lijeka.

Individualni protokol za hitna stanja

Obuhvaća individualni plan liječenja produljenih napadaja, konvulzivnih i nekonvulzivnih epileptičnih statusa. Konvulzivni epileptični statusi nisu učestali kod oboljelih od SYNGAP1 razvojne i epileptične encefalopatije.

Komorbiditeti – pridružene poteškoće

SYNGAP1 razvojna i epileptična encefalopatija je povezana

s brojnim komorbiditetima tj. pridruženim poteškoćama poput: intelektualnih poteškoća, poremećaja iz autističnog spektra, poremećaja ponašanja, povećanog praga boli, poteškoća s hranjenjem i spavanjem (poteškoće s poticanjem i održavanjem sna), hipotonije, ataksije i drugih abnormalnosti hoda te ortopedskih abnormalnosti.

Procjena utjecaja napadaja, lijekova i komorbiditeta na:

- Ponašanje
- Samostalnost
- Tjelesno zdravlje
- Psihološko zdravlje

Pružiti oboljelom i roditeljima/skrbnicima informacije o:

- Genskom savjetovanju.
- Podrsci oboljelom i roditeljima/skrbnicima (neuropsihološka evaluacija, upućivanje na psihomotornu terapiju itd.)

Literatura

- 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.



Autori: Dr. Luciana De Gaetano (predstavnik oboljelih) i Dr. Tommaso Lo Barco (Child Neuropsychiatry Unit - Verona University, Italy). Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije 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.

SYNGAP1 razvojna i epileptična encefalopatija

Ostali nazivi uključuju: SYNGAP1-DEE, MRD5, autosomna mentalna retardacija tip 5, SYNGAP1-povezane intelektualne poteškoće (SYNGAP1-ID)

Pregled

SYNGAP1 razvojna i epileptična encefalopatija je rijetka bolest uzrokovana mutacijom na SYNGAP1 genu koji kodira za protein koji ima važnu ulogu u komunikaciji između neurona. Kada je prisutan nedostatak ovog proteina ili je protein nefunkcionalan, povezanost stanica u mozgu je oštećena. Ishod toga je prisutnost neurorazvojnog poremećaja sa zaostajanjem u razvoju, intelektualnih poteškoća, epileptičnih napadaja i poremećaja iz autističnog spektra kod oboljelih. Kod oboljelih od SYNGAP1 razvojne i epileptične encefalopatije mutacije na SYNGAP1 genu su obično *de novo* što znači da nisu naslijeđene od roditelja.

Kolika je učestalost SYNGAP1 razvojne i epileptične encefalopatije?

SYNGAP1 razvojna i epileptična encefalopatija je rijetka sa samo nekoliko stotina poznatih oboljelih u svijetu. Točna incidencija je još uvijek nepoznata. Kako je ovaj gen tek nedavno otkriven, vjerojatno su prisutni i oboljeli kod kojih ova bolest još nije dijagnosticirana.

Kada se pojavljuju prvi simptomi?

Djeca koja boluju od SYNGAP1 razvojne i epileptične encefalopatije zaostaju u razvoju. Hod i govor se obično razvijaju s 18-24 mjeseca, a potonji su oštećeni ili čak izostaju u velikom broju slučajeva. Epilepsija se pojavljuje u drugoj godini života (medijan). Stupanj intelektualnih poteškoća je različit, a uglavnom su umjerene ili ozbiljne. Pogoršanje učestalosti epileptičnih napadaja ili povećanje epileptogene aktivnosti u EEG zapisu može uzrokovati kognitivno nazadovanje i pogoršanje poremećaja ponašanja.

Koje se vrste epileptičnih napadaja pojavljuju kod SYNGAP1 razvojne i epileptične encefalopatije?

Apsansi (napadaji odsutnosti) i miokloni napadaji su najučestalije vrste epileptičnih napadaja prisutnih kod oboljelih. Toničko-klonički i žarišni napadaji, te spazmi se također mogu pojaviti. Produljeni konvulzivni epileptični statusi su rijetki. Refleksni napadaji su česti i uzrokovani su različitim provocirajućim čimbenicima (npr. zatvaranje očiju, žvakanje, hranjenje).

Je li SYNGAP1 razvojna i epileptična encefalopatija povezana s drugim epileptičnim sindromima?

Prije potvrde dijagnoze genskom obradom, djeca sa SYNGAP1 razvojnom i epileptičnom encefalopatijom su možda imala dijagnozu infantilnih spazama, sindroma Lennox-Gastaut, mioklono-astatske (atoničke) epilepsije (sindroma Doose) ili sindroma Jeavons.

Koliko su učestali epileptični napadaji kod oboljelih od SYNGAP1 razvojne i epileptične encefalopatije?

Učestalost epileptičnih napadaja je različita kod oboljelih, a mogu se pojavljivati sporadično ili vrlo učestalo (s više od 100 napadaja na dan).

Kako se epileptični napadaji mijenjaju tijekom vremena?

Trenutno nedostaje kliničkih istraživanja koja opisuju tijek razvoja epilepsije. Kod većine oboljelih je prisutno više od jedne vrste epileptičnih napadaja, a neki su imali i febrilne konvulzije prije pojave same epilepsije.

Koji se drugi poremećaji, osim epilepsije, pojavljuju kod oboljelih od SYNGAP1 razvojne i epileptične encefalopatije?

SYNGAP1 razvojna i epileptična encefalopatija uzrokuje i zaostajanje u razvoju, kognitivno oštećenje, poremećaj iz autističnog spektra i ostale poremećaje ponašanja, a mogu biti vrlo ozbiljni. Poteškoće s hodom također mogu biti prisutne. Govor može biti ozbiljno oštećen. Kod nekih oboljelih su značajne i poteškoće s hranjenjem i spavanjem.

Koje su mogućnosti liječenja SYNGAP1 razvojne i epileptične encefalopatije?

Epilepsija je dobro kontrolirana jednim antikonvulzivnim lijekom kod oko pola oboljelih dok je kod ostalih farmakorezistentna.

Djeca mogu imati koristi od intervencija koje se koriste u liječenju poremećaja iz autističnog spektra npr. potpomognuta tj. augmentativna i alternativna komunikacija. Konzultacije s pedijatrom, psihologom, psihijatrom ili edukacijskim rehabilitatorom mogu pomoći u usmjeravanju roditelja/ skrbnika prema strategijama za prikladna postupanja s poremećajima ponašanja i/ili prepisivanju lijekova, kada se pokaže potrebnim.

Što je protokol za hitna stanja?

Vaš liječnik vam može savjetovati specifičnu terapiju za hitne situacije poput produljenih epileptičnih napadaja koji mogu biti opasni za zdravlje oboljelog i trebaju se neposredno liječiti. Međutim, produljeni epileptični napadaji nisu toliko učestali kod oboljelih od SYNGAP1 razvojne i epileptične encefalopatije.

Što mogu pitati liječnika ili medicinsku sestru specijaliziranu za epilepsije?

- Nuspojave lijekova, osobito kada se mijenja terapija
- Gensko savjetovanje
- Povezivanje sa školom ili fakultetom za podršku tijekom edukacije.

Poveznice

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



Za podršku oboljelima i obitelji obratite se na:

Dravet sindrom Hrvatska
www.dravet-sindrom-hrvatska.hr
info@dravet-sindrom-hrvatska.hr



Autori: Dr. Luciana De Gaetano (predstavnik oboljelih) i Dr. Tommaso Lo Barco (Child Neuropsychiatry Unit - Verona University, Italy). Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije 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.



Co-funded by the European Union

