

L'encefalopatia epilettica e dello sviluppo correlata a SYNGAP1: una malattia genetica rara

Dr. Gian Marco Giobbio, medico psichiatra – Direttore medico Centro Sant' Ambrogio e Sacro Cuore di Gesù – Fatebenefratelli -; Associazione Famiglie SYNGAP1 Italia

Stato dell'arte

Il cervello rappresenta il centro del sistema nervoso ed è l'organo più complesso del corpo. Tutte le attività quotidiane quale l'assumere decisioni, la memoria, le emozioni e le funzioni cognitive sono regolate dall'attività cerebrale. Oltre alla capacità di coordinare i sensi della vista, dell'udito, del tatto, del gusto e dell'olfatto, il cervello permette all'individuo di comunicare, di fare calcoli matematici, di utilizzare diversi linguaggi, di apprezzare musica, rappresentazioni teatrali o sportive, di leggere, di prendere decisioni, di organizzare e pianificare le attività quotidiane e di immaginare. Il normale sviluppo cerebrale è indispensabile per eseguire queste come tutte le altre funzioni essenziali. Una caratteristica cardinale delle prime fasi dello sviluppo del cervello umano si concentra sulle esperienze sensoriali, cognitive ed emotive che modellano la formazione e il raffinamento del circuito neuronale. Lo sviluppo delle sinapsi cerebrali su cui poggia la connessione neuronale è alla base del normale sviluppo del cervello. Di conseguenza una alterazione di una qualsiasi di queste caratteristiche può essere responsabile di molti disturbi psichiatrici o neurologici. Oggi sappiamo che una alterazione del funzionamento delle spine dendritiche e della formazione dei circuiti neuronali sono una delle principali cause della disabilità intellettiva e dei disturbi dello spettro autistico, sintomi spesso presenti nei bambini affetti da disturbi del neurosviluppo. Numerosi studi derivanti da modelli animali suggeriscono che le mutazioni in grado di determinare i disturbi del neurosviluppo sono principalmente a carico dei geni che codificano proprio le proteine che regolano le funzioni sinaptiche. Una quota rilevante delle sinapsi delle spine dendritiche utilizza il glutammato come mediatore eccitatorio che viene utilizzato nel sistema nervoso centrale per attivare particolari recettori detti NMDAR. SYNGAP1 è un componente a valle del complesso recettori NMDAR con la funzione di regolare negativamente il sistema.

La sindrome da mutazione del gene SYNGAP1, denominata anche ritardo mentale autosomico dominante 5 (MRD5) o encefalopatia epilettica e dello sviluppo correlata a SYNGAP1 è una patologia identificata solo negli ultimi anni caratterizzata da deficit cognitivo moderato/severo, disturbi dello spettro autistico, epilessia e numerose anomalie comportamentali associate quali disturbo del sonno, dell'alimentazione, del linguaggio e motorio. L'origine del disturbo è legata ad una modificazione genetica che impedisce la normale produzione della proteina SYNGAP primariamente coinvolta nel regolare la plasticità sinaptica.

SYNGAP è un potente regolatore della trasmissione del segnale biochimico nei neuroni e svolge ruoli critici nella loro funzione. La proteina SYNGAP è stata identificata per la prima volta nel 1998 (Chen et al., 1998 ; Kim et al., 1998) e da allora è stato ampiamente dimostrato come essa svolga un importante ruolo nella plasticità neuronale e dunque come proteina fondamentale per la normale funzione cognitiva. Sebbene la struttura e la funzione biochimica di SYNGAP siano state ben caratterizzate, resta da raggiungere una comprensione univoca dei vari ruoli di questa proteina nella sinapsi e dei suoi contributi alla funzione neuronale.

La proteina SYNGAP è espressa principalmente nel cervello, sebbene possa essere rilevata a bassi livelli in altri tessuti, inclusi polmoni, reni e testicoli (Chen et al., 1998). All'interno del cervello, l'espressione è più alta nelle strutture del proencefalo, tra cui la corteccia, l'ippocampo e il bulbo olfattivo

La mutazione del gene SYNGAP1 che causa disabilità intellettiva e disturbi dello spettro autistico, è strettamente legata ad una alterazione nella regolazione delle funzioni sinaptiche. Fino a pochi anni orsono non era chiaro quale fosse il meccanismo neurofisiologico che causava disabilità intellettiva nei soggetti affetti da mutazione Syngap1. Attraverso lo studio di modelli animali è stato dimostrato che la riduzione del 50% dei livelli di Syngap1 è sufficiente a determinare un incremento significativo nelle anomalie delle spine dendritiche durante le fasi precoci dello sviluppo del cervello con la conseguenza di generare un deficit di funzionamento cognitivo e sociale.

La letteratura scientifica pubblicata in merito alla mutazione SYNGAP1 nell'uomo, è assai recente. Il primo lavoro, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica *The new England Journal of Medicine*, data 2009. Gli autori hanno osservato come numerose forme di ritardo mentale fossero associate ad anomalie nella morfologia delle spine dendritiche e come questa evidenza suggerisse che un'alterazione delle vie nervose che coinvolgesse la plasticità neuronale potesse essere una via comune del disturbo. L'attenzione si è dunque focalizzata sulla proteina SYNGAP in quanto a) primariamente coinvolta nelle vie di trasmissione dei segnali collegati ai recettori delle spine dendritiche eccitatorie e b) in relazione all'osservazione delle disfunzioni cognitive in modelli animali con mutazione eterozigote nel gene SYNGAP1. Il primo studio (Hamdan FF et al, 2009) è stato effettuato su 94 soggetti affetti da ritardo mentale. L'amplificazione della regione che codifica per la proteina SYNGAP ha permesso di individuare 3 pazienti con mutazioni dell'area esaminata, mutazioni definite come de novo in quanto non presenti nei familiari di primo grado dei pazienti studiati. Era nata una nuova patologia: la sindrome da mutazione del gene SYNGAP1. I tre pazienti con le mutazioni de novo, la cui età variava da 4 a 11 anni, avevano profili clinici simili che, come vedremo in seguito, rappresentano già le caratteristiche tipiche di questi pazienti. Sono tutti nati da genitori non consanguinei dopo gravidanze e parti descritti come normali. Il loro sviluppo è stato caratterizzato da ritardo globale e ipotonia, con l'inizio della deambulazione all'età media di 2 anni. Le scale psicometriche mostravano profili coerenti con un ritardo mentale da moderato a grave in tutti i pazienti. Le interazioni sociali non verbali erano all'interno del range di normalità. In un paziente veniva rilevata la presenza di strabismo. Questo primo studio evidenziava che approssimativamente il 3% di tutti i pazienti con ritardo mentale non sindromico mostravano una mutazione de novo del gene SYNGAP1.

L'identificazione della mutazione genetica ha aperto la strada allo studio dei soggetti affetti da mutazione SYNGAP1 nel tentativo di identificare le principali caratteristiche cliniche indotte dal difetto. A.C.V. Krepischi et al (2010) pubblica i dati di un ragazzo con mutazione SYNGAP1 descrivendolo alcuni dei tratti caratteristici: ritardo nello sviluppo motorio, ritardo mentale, iperattività con deficit dell'attenzione, gravi difficoltà nel linguaggio, faccia allungata, fronte alta, padiglioni auricolari ipoplastici, pseudo-criptorchidismo, generale iperestensibilità delle articolazioni, piega palmare singola, piede piatto. Sin da questo primo studio appare evidente l'assenza di anomalie cerebrali strutturali evidenziabili all'analisi tomografica.

Nel 2011 F.F Hamdam studia il DNA di soggetti affetti da disabilità intellettiva nella forma non sindromica, ovvero soggetti privi di peculiari caratteristiche morfologiche o metaboliche. Il lavoro rappresenta un'evoluzione del primo storico lavoro effettuato nel 2009. In questa seconda ricerca sono stati analizzati 69 soggetti affetti da ritardo mentale 20 dei quali affetti anche da disturbi dello spettro autistico. L'analisi genetica dimostrava una mutazione de novo in SYNGAP1 in 3 pazienti affetti da disabilità intellettiva non sindromica. Questo dato si aggiungeva agli altri tre soggetti con mutazione SYNGAP1 identificati nel precedente studio. Il dato appare sorprendente se messo in relazione al campione di controllo: 570 individui in cui non è stata identificata alcuna mutazione. Gli autori concludevano indicando come la perdita di un allele SYNGAP1, sufficiente a danneggiare la plasticità delle sinapsi in modelli animali, è verosimilmente in grado di danneggiare

il funzionamento anche del cervello umano. Il fenotipo (ovvero le caratteristiche morfologiche e funzionali derivanti dall'espressione del genotipo) dei soggetti affetti da mutazione SYNGAP1 sono quelle di una disabilità intellettiva moderata/severa, la presenza di epilessia in due soggetti su tre e in un soggetto su tre era presente un disturbo dello spettro autistico. Gli autori concludevano suggerendo la necessità di una analisi genetica approfondita con la ricerca di mutazioni SYNGAP1 in tutti i casi di disabilità intellettiva moderata/severa non sindromica con o senza epilessia associata. Lo studio fornisce inoltre evidenze di una possibile correlazione tra mutazione SYNGAP1 e autismo.

Un ulteriore passaggio nell'identificazione della sintomatologia tipica correlata alla mutazione SYNGAP1 la si trova nella breve comunicazione del 2011 sulla rivista *Epilessia*, in cui gli autori (Klitten et al.) discutono il tema della relazione tra SYNGAP1 ed epilessia attraverso l'analisi dei casi sin lì pubblicati: gli autori evidenziano la presenza in 6 casi sui 9 pubblicati di varie forme di epilessia ipotizzando dunque un possibile ruolo della mutazione SYNGAP1 nella patogenesi dell'epilessia.

Nel 2012 il gruppo di ricerca che fa capo al Prof. Gavin Rumbaugh pubblica un articolo che indaga per la prima volta il meccanismo che collega la mutazione SYNGAP1 alle modificazioni patologiche delle funzioni sinaptiche e come questo possa compromettere il funzionamento cognitivo. Attraverso lo studio di modelli animali caratterizzati da mutazione SYNGAP1 è stato possibile evidenziare una precoce maturazione delle spine sinaptiche dendritiche. La maturazione prematura delle spine sinaptiche amplifica l'eccitabilità in particolare dell'ippocampo e questo è strettamente correlato allo sviluppo delle anomalie comportamentali. Di particolare interesse è l'evidenza che l'induzione della mutazione SYNGAP1 dopo la chiusura della finestra temporale di sviluppo dell'ippocampo determina un minimo impatto sulla funzione delle spine sinaptiche, mentre il ripristino del gene normale negli animali adulti non migliora il comportamento e la cognitivtà. Questi dati suggeriscono per la prima volta che la proteina SYNGAP agisca con un meccanismo preciso in una determinata fase dello sviluppo cerebrale ed è un elemento critico determinante per lo sviluppo di una normale cognitivtà.

Nei successivi anni si sono moltiplicati studi, spesso case report, volti a meglio tipizzare la sindrome SYNGAP1 e a studiare i meccanismi patologici attraverso cui induce la polimorfa sintomatologia manifestata dai pazienti.

Lo studio multicentrico comparso sul *Journal Medical of Genetics* nel 2016 coordinato dal Prof Cyril Mignot approfondisce le correlazioni genotipiche e fenotipiche associate alla malattia di SYNGAP1 attraverso lo studio ed il sequenziamento dell'esoma SYNGAP1 in ben 251 pazienti affetti da disturbo del neurosviluppo identificando 17 soggetti con una mutazione SYNGAP1 che determinava la perdita del funzionamento del gene. In questi soggetti la prima manifestazione era rappresentata dal ritardo nello sviluppo neuromotorio; successivamente si appalesava la disabilità intellettiva che, in 8 soggetti, appariva associata a sintomi dello spettro autistico. Altre frequenti caratteristiche erano l'ipotonia e l'instabilità nella marcia. La quasi totalità dei casi mostrava epilessia caratterizzata da cadute o movimenti di flessione della testa dovute a scosse miocloniche o atoniche. In metà dei soggetti le crisi si dimostravano farmacoresistenti.

In Texas nel 2018 si tiene la prima conferenza internazionale sulla malattia SYNGAP1 (Weldon M et al). L'incontro vuole essere l'occasione per mettere insieme tutti i portatori di interessi: le famiglie, i ricercatori i clinici ed i politici. Numerosi i temi trattati. Dal punto di vista clinico viene sottolineato come la letteratura scientifica sull'argomento sottostimasse la prevalenza di epilessia dei soggetti affetti da mutazione patologica del gene SYNGAP1 che probabilmente è presente nella quasi totalità dei pazienti. La discussione di gruppo ha inoltre evidenziato come altri due fenotipi

piuttosto comuni fossero sottostimati: la presenza di disturbi nell'elaborazione sensoriale e la propensione a mettere in atto comportamenti a rischio come salire e lanciarsi dall'alto. per quanto riguarda la prospettiva biologica è emersa chiaramente la necessità di ulteriori ricerche per meglio comprendere il ruolo neurobiologico del gene SYNGAP1. Dalla prospettiva dei familiari è stata sottolineata la necessità di sviluppare un registro dei pazienti come primo step per poter avviare uno studio sull'evoluzione naturale della patologia.

Nel 2019 (Vlaskamp DRM et al.) viene pubblicato uno studio multicentrico sulla rivista *Neurology* coordinato dalla professoressa Sheffer del Centro per l'epilessia del Dipartimento di Medicina dell'Università di Melbourne che analizza le manifestazioni epilettiche di un gruppo numeroso di soggetti (n=57) affetti mutazione SYNGAP1. Focus dello studio sono le manifestazioni epilettiche. La ricerca oltre a confermare la presenza di crisi epilettiche nella quasi totalità dei soggetti (56 su 57) ha identificato anche un pattern particolare presente in alta percentuale nei soggetti con mutazione SYNGAP tanto da delineare una nuova sindrome che combina epilessia caratterizzata da miocloni palpebrali con assenze e epilessia con crisi mioclonico astasiche caratterizzate da improvvisa perdita del tono muscolare, associata a una proiezione in avanti o indietro del corpo, che può provocare cadute. Altra osservazione di rilievo è che in circa ¼ dei pazienti le crisi erano scatenate dall'attività motoria oro buccale connessa all'alimentazione

Un primo studio aneddotico di farmacoterapia su un soggetto adulto (32 aa) affetto da mutazione SYNGAP1 pubblicato da Edwin H. Cook sul *J. Child Adolesc Psychopharmacol* descrive gli effetti della lovastatina sulle manifestazioni cliniche del disturbo. I genitori hanno segnalato un maggiore interesse per l'ambiente associato a miglioramenti nell'iperattività e nella concentrazione senza perdita di piacere nelle sue attività preferite. Sempre su questo tema una lettera all'editor di *Neuropediatrics* a prima firma del prof. Gerhard Kluger che riporta i risultati di follow-up incentrati sull'effetto a breve termine della rosuvastatina (altra statina al pari della Lovastatina) sull'elettroencefalografia (EEG) e sulle convulsioni in una paziente di 20 anni con epilessia associata a SYNGAP1. Lo studio che ha utilizzato un monitoraggio continuo dell'EEG per 52 ore ha analizzato i risultati della somministrazione di rosuvastatina al dosaggio di 5 mg per tre mesi. Contrariamente all'indagine precedente, la maggior parte delle scariche erano di durata più breve. Questi risultati erano in linea con quanto osservato dalla paziente e dai suoi genitori secondo cui le crisi miocloniche a casa durante la fase di trattamento con statine erano lievi e si verificavano meno frequentemente rispetto alla fase di pretrattamento. Gli autori concludevano suggerendo la necessità di un ulteriore studio dell'uso di statine nel trattamento per le convulsioni nei pazienti con SYNGAP1. Tra le ipotesi del funzionamento delle statine gli autori portano l'evidenza che sarebbero efficaci nell'antagonizzare l'iperattivazione Ras-Raf-MEK-ERK nei pazienti con mutazione SYNGAP1.

Nel 2019 viene condotto uno studio di follow up (A. Jimenez-Gomez,) della durata di 6 anni: sono state riviste le registrazioni di tutti gli individui con diagnosi di mutazione SYNGAP1. La valutazione della progressione dello sviluppo neurologico negli individui con varianti patologiche di SYNGAP1 ha rivelato un ampio spettro che va da una compromissione moderata a grave. Lo studio ha evidenziato una correlazione tra un ritmo dominante posteriore lento all'EEG in questi individui e la progressione dello sviluppo in particolare nel linguaggio, fornendo un possibile biomarcatore prognostico.

Sempre nel 2019 Mudit Agarwal et al pubblicano su *International Journal of Developmental Neuroscience* un lavoro che esamina gli aspetti clinici e fisiopatologici delle mutazioni SYNGAP1 con particolare attenzione al loro effetto sulla sinaptogenesi, sulla funzione del circuito neurale e sulla plasticità cellulare. Le sinapsi subiscono importanti cambiamenti nello sviluppo grazie alla loro plasticità. La maturazione del cervello è un processo sequenziale geneticamente codificato,

dipendente dal tempo, strettamente regolata da meccanismi omeostatici intrinseci e influenzata da esperienze estrinseche. SYNGAP1 regola negativamente il tasso di sviluppo delle sinapsi dendritiche cerebrali. L'aploinsufficienza SYNGAP1 provoca un'accelerazione aberrante delle tappe dello sviluppo neurologico (Aceti et al., 2015), portando alla perdita di plasticità dipendente dall'esperienza. Colpisce molteplici aspetti dello sviluppo neuronale. Le spine dendritiche sono piccole sporgenze sui dendriti in cui si trovano le sinapsi eccitatorie. Nel normale corso dello sviluppo, le spine immature con sinapsi silenziose sono sottili e mobili; le sinapsi funzionali mature sono associate a teste spinali spesse e stabili a forma di fungo (Bourne e Harris, 2008). Questi cambiamenti morfologici sono dovuti alla dinamica del citoscheletro formato da actina (Bhatt et al., 2009). La proteina SYNGAP previene la maturazione precoce cerebrale attraverso un meccanismo complesso che dipende dall'attività rasGAP della proteina stessa (Carlisle et al., 2008). Nel soggetto con aploinsufficienza SYNGAP1 si osserva invece una maturazione precoce che altera significativamente la morfologia sinaptica.

Gli studi condotti fino al 2019 per evidenziare gli effetti dell'aploinsufficienza SYNGAP1 sono stati limitati ai neuroni di topo e ratto. Per rispondere alla domanda su come la perdita di funzione collegata alla mutazione SYNGAP1 agisca sulla morfologia e funzione dei neuroni umani il gruppo di ricerca facente capo al prof Rambaugh ha utilizzato la tecnologia CRISPR/Cas9 per modificare l'espressione proteica SYNGAP1 nei neuroni derivata da una linea di cellule staminali. La riduzione dell'espressione della proteina SynGAP nello sviluppo di neuroni derivati ha migliorato la morfogenesi dendritica, portando a neuroni più grandi rispetto a quelli derivati da controlli isogenici, con sinapsi eccitatorie morfologicamente più forti che esprimevano attività sinaptica sin dalle prime fasi dello sviluppo, con un aumento dell'accumulo di marcatori postsinaptici, espressione precoce dell'attività delle sinapsi, aumento della forza sinaptica eccitatoria e insorgenza precoce dell'attività della rete neurale. Gli autori concludevano che il gene SYNGAP1 regola la maturazione postmitotica dei neuroni umani, influenzando il modo in cui l'attività si sviluppa all'interno delle reti neurali nascente. Le alterazioni osservate nel processo di neurosviluppo possono contribuire all'eziologia dei disturbi SYNGAP1.

Il ruolo della proteina SYNGAP come regolatore delle funzioni neuronali è stato oggetto di una approfondita revisione grazie al lavoro di Timothy R. Gamache et al. che nel 2020 pubblicano una review dei lavori scientifici degli ultimi 20 anni. Gli autori hanno proposto un modello sul ruolo svolto dalla proteina SYNGAP che include sia il suo effetto sulla modulazione della plasticità sinaptica sia la sua funzione nel regolare la composizione della densità post sinaptica. Nelle conclusioni gli autori evidenziano alcuni temi ancora irrisolti quali in che misura la funzione SynGAP dipende dalla localizzazione e dall'identità strutturale della forma proteica e se le proprietà biochimiche e biofisiche di SynGAP scoperte in vitro siano valide anche in vivo.

Lo studio di particolari pattern epilettici riceve un ulteriore tassello nel 2021 quando i ricercatori (Lo Barco et al) evidenziano due distinti pattern EEG, entrambi attivati dalla chiusura degli occhi. Analizzando gli EEG di 15 pazienti affetti da mutazione SYNGAP1 osservavano il pattern 1 (14/15 individui con onde delta ritmiche posteriori/diffuse) che apparivano ad occhi chiusi e persistevano fino all'apertura degli occhi (fortemente indicative di sensibilità alla fissazione) e il pattern 2 (9/15 individui) caratterizzato da scariche diffuse di polipunta e onda innescate dalla chiusura degli occhi (sensibilità alla chiusura degli occhi). La successiva analisi delle convulsioni osservate durante le registrazioni evidenziava che un'alta percentuale di queste (72%) si verificavano durante o dopo la chiusura degli occhi. Gli autori concludevano suggerendo che questo specifico pattern poteva essere di ausilio nel guidare la diagnosi genetica.

Lyons-Warren et al (2022) analizzano le modalità di elaborazione sensoriale nei soggetti con mutazione SYNGAP. Come noto l'alterazione di questa area sono una caratteristica consolidata dei

Disturbi dello Spettro Autistico (ASD) sia sindromici che non sindromici. Tuttavia, non è noto se i disturbi dell'autismo non sindromico, come la sindrome di Phelan-McDermid (PMD) o la disabilità intellettuale correlata a SYNGAP1 (SYNGAP1 -ID), abbiano fenotipi sensoriali unici. Comprendere le caratteristiche sensoriali di questi disturbi è importante per fornire cure adeguate e per comprendere i loro meccanismi sottostanti. I ricercatori utilizzando uno strumento standardizzato, lo Short Sensory Profile-2, hanno evidenziato le caratteristiche sensoriali in 41 pazienti con PMD e 24 pazienti con SYNGAP1 hanno riscontrato che entrambi i gruppi di pazienti mostravano caratteristiche sensoriali atipiche, inclusi punteggi elevati nelle aree dell'evitamento e della ricerca concludendo che anomalie significative dell'elaborazione sensoriale sono comuni in questi ASD sindromici. Le misurazioni dell'elaborazione sensoriale potrebbero fungere da utili endpoint clinici per le sperimentazioni di nuove terapie per queste popolazioni.

Sempre nel 2022 viene pubblicato il primo lavoro italiano (Lo Barco T. et al) con il coinvolgimento diretto dell'Associazione Italiana Famiglie SYNGAP1: attraverso una raccolta di dati provenienti dai caregiver vengono esplorati varie questioni quali l'esito dell'epilessia, le comorbidità, le abilità di vita quotidiana, i ricoveri, i trattamenti riabilitativi, gli oneri economici e l'impatto della pandemia COVID-19. All'indagine hanno partecipato i caregiver di 13 bambini e adolescenti. I dati evidenziano la presenza quasi costante di compromissione motoria fine e grossolana e un'epilessia a volte farmacoresistente con assenze plurigiornaliere che possono portare a periodi di regressione psicomotoria. Nella maggior parte dei casi sono segnalati problemi di alimentazione e di sonno. La maggior parte dei genitori è preoccupata per problemi di linguaggio, problemi comportamentali e mancanza di autonomia nelle attività della vita quotidiana. Viene evidenziata l'importanza nell'identificazione di strategie di comunicazione alternative, che possono influenzare positivamente il comportamento e la qualità della vita. Il trattamento riabilitativo dovrebbe mirare all'acquisizione e al consolidamento dell'autonomia personale

Conclusioni

L'encefalopatia dello sviluppo ed epilettica correlata a SYNGAP1 fa parte delle malattie rare (incidenza inferiore a 1/1.000.000) la cui scoperta risale a pochissimi anni orsono.

Ha dei caratteri specifici quali:

- ritardo dello sviluppo, che si manifesta sin dai primi mesi di vita, associato a ipotonia;
- epilessia generalizzata, presente nella maggior parte dei casi con una sindrome epilettica distintiva, che combina mioclonia palpebrale con assenze e convulsioni mioclonico-atoniche. Possono essere presenti attacchi di caduta dovuti a mioclonia palpebrale che evolve in convulsioni mioclonico-atoniche o atoniche. Possono attivarsi crisi riflesse innescate dal cibo o dalla chiusura degli occhi;
- disabilità intellettiva da moderata a grave che diventa progressivamente evidente nella maggior parte dei casi, associata a sintomi dello spettro autistico in circa la metà dei pazienti;
- disturbi comportamentali, compreso il comportamento oppositivo e provocatorio con aggressività, autolesionismo e capricci d'ira;
- dismorfismi facciali, tra cui sopracciglia leggermente prominenti con svasatura mediale, ipertelorismo, punta nasale piena, leggermente rivolta verso l'alto, labbro superiore ad arco di cupido, bocca ampia con diastemi dei denti superiori e mento piccolo e appuntito. Altre caratteristiche associate comprendono l'elevata soglia del dolore, problemi alimentari e del sonno, atassia o anomalie dell'andatura e anomalie ortopediche.

L'imaging cerebrale è generalmente normale con possibili reperti non specifici.

Questi pazienti necessitano di una gestione pluridisciplinare che tenga in considerazione le manifestazioni specifiche del disturbo. L'epilessia richiede terapia specifica con farmaci antiepilettici e/o dieta chetogenica. A questa si associano interventi riabilitativi motori, sul linguaggio, sull'alimentazione sulle capacità espressive nonché i piani educativi individualizzati. Per quanto riguarda la prognosi non si hanno ancora dati certi data la recente scoperta della patologia. Rimane comunque una prognosi scarsa o severa a causa del deficit intellettuale associato ai disturbi comportamentali ed alle crisi epilettiche che in molti casi risultano persistenti e resistenti alla terapia farmacologica.

Bibliografia

H.J. Chen, M. Rojas-Soto, A. Oguni, M.B. Kennedy: A synaptic Ras-GTPase activating protein (p135 SynGAP) inhibited by CaM kinase. *Neuron*, 20 (1998), pp. 895-904

J.H. Kim, D. Liao, L.F. Lau, R.L. Huganir: SynGAP: A synaptic RasGAP that associates with the PSD-95/SAP90 protein family. *Neuron*, 20 (1998), pp. 683-691

Hamdan FF, Gauthier J, Spiegelman D, Noreau A, Yang Y, Pellerin S, Dobrzeniecka S, Côté M, Perreau-Linck E, Carmant L, D'Anjou G, Fombonne E, Addington AM, Rapoport JL, Delisi LE, Krebs MO, Mouaffak F, Joobar R, Mottron L, Drapeau P, Marineau C, Lafrenière RG, Lacaille JC, Rouleau GA, Michaud JL: Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. Synapse to Disease Group. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):599-605

Krepischi AC, Rosenberg C, Costa SS, Crolla JA, Huang S, Vianna-Morgante AM: A novel de novo microdeletion spanning the SYNGAP1 gene on the short arm of chromosome 6 associated with mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2010 Sep;152A(9):2376-8. doi: 10.1002/ajmg.a.33554.

Hamdan FF, Daoud H, Piton A, Gauthier J, Dobrzeniecka S, Krebs MO, Joobar R, Lacaille JC, Nadeau A, Milunsky JM, Wang Z, Carmant L, Mottron L, Beauchamp MH, Rouleau GA, Michaud JL: De novo SYNGAP1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism. *Biol Psychiatry*. 2011 May 1;69(9):898-901. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.11.015. Epub 2011 Jan 15.

Klitten LL, Møller RS, Nikanorova M, Silahiroglu A, Hjalgrim H, Tommerup N: A balanced translocation disrupts SYNGAP1 in a patient with intellectual disability, speech impairment, and epilepsy with myoclonic absences (EMA). *Epilepsia*. 2011 Dec;52(12):e190-3. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03304.x. Epub 2011 Nov 2.

Clement JP, Aceti M, Creson TK, Ozkan ED, Shi Y, Reish NJ, Almonte AG, Miller BH, Wiltgen BJ, Miller CA, Xu X, Rumbaugh G: Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell*. 2012 Nov 9;151(4):709-723. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.045

Mignot C, von Stülpnagel C, Nava C, Ville D, Sanlaville D, Lesca G, Rastetter A, Gachet B, Marie Y, Korenke GC, Borggraefe I, Hoffmann-Zacharska D, Szczepanik E, Rudzka-Dybała M, Yiş U, Çağlayan H, Isapof A, Marey I, Panagiotakaki E, Korff C, Rossier E, Riess A, Beck-Woedl S, Rauch A, Zweier C, Hoyer J, Reis A, Mironov M, Bobylova M, Mukhin K, Hernandez-Hernandez L, Maher B, Sisodiya S, Kuhn M, Glaeser D, Weckhuysen S, Myers CT, Mefford HC, Hörtnagel K, Biskup S; EuroEPINOMICS-RES MAE working group, Lemke JR, Héron D, Kluger G, Depienne C: Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and

epilepsy. *J Med Genet.* 2016 Aug;53(8):511-22. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103451. Epub 2016 Mar 17

Weldon M, Kilinc M, Lloyd Holder J Jr, Rumbaugh G.: The first international conference on SYNGAP1-related brain disorders: a stakeholder meeting of families, researchers, clinicians, and regulators. *J Neurodev Disord.* 2018 Feb 5;10(1):6. doi: 10.1186/s11689-018-9225-1

Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, Mei D, Montomoli M, Xie H, Myers CT, Bennett MF, XiangWei W, Williams D, Maas SM, Brooks AS, Mancini GMS, van de Laar IMBH, van Hagen JM, Ware TL, Webster RI, Malone S, Berkovic SF, Kalnins RM, Sicca F, Korenke GC, van Ravenswaaij-Arts CMA, Hildebrand MS, Mefford HC, Jiang Y, Guerrini R, Scheffer IE: SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology.* 2019 Jan 8;92(2):e96-e107.

Cook EH, Masaki JT, Guter SJ, Najjar F: Lovastatin Treatment of a Patient with a De Novo SYNGAP1 Protein Truncating Variant. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019 May;29(4):321-322. doi: 10.1089/cap.2018.0159. Epub 2019 Apr 4.

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

Jimenez-Gomez A, Niu S, Andujar-Perez F, McQuade EA, Balasa A, Huss D, Coorg R, Quach M, Vinson S, Risen S, Holder JL Jr: Phenotypic characterization of individuals with SYNGAP1 pathogenic variants reveals a potential correlation between posterior dominant rhythm and developmental progression. *J Neurodev Disord.* 2019 Aug 8;11(1):18

Agarwal M, Johnston MV, Stafstrom CE: SYNGAP1 mutations: Clinical, genetic, and pathophysiological features. *Int J Dev Neurosci.* 2019 Nov;78:65-76

M. Aceti, T.K. Creson, T. Vaissiere, C. Rojas, W.-C. Huang, Y.-X. Wang, R.S. Petralia, D.T. Page, C.A. Miller, G. Rumbaugh.: Syngap1 haploinsufficiency damages a postnatal critical period of pyramidal cell structural maturation linked to cortical circuit assembly. *Biol. Psychiatry.* 77: 2015; 805– 815

J.N. Bourne, K.M. Harris. Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines. *Annu. Rev. Neurosci.* 31: 2008; 47– 67

D.H. Bhatt, S. Zhang, W.-B. Gan. Dendritic spine dynamics. *Annu. Rev. Physiol.* 71: 2009; 261– 282

H.J. Carlisle, P. Manzerra, E. Marcora, M.B. Kennedy. SynGAP regulates steady-state and activity-dependent phosphorylation of cofilin. *J. Neurosci.* 28: 2008; 13673– 13683.

Creson TK, Rojas C, Hwaun E, Vaissiere T, Kilinc M, Jimenez-Gomez A, Holder JL Jr, Tang J, Colgin LL, Miller CA, Rumbaugh G: Re-expression of SynGAP protein in adulthood improves translatable measures of brain function and behavior: *Elife.* 2019 Apr 26;8:e46752.

Gamache TR, Araki Y, Huganir RL: Twenty Years of SynGAP Research: From Synapses to Cognition. *J Neurosci.* 2020 Feb 19;40(8):1596-1605

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. Clin Neurophysiol: SYNGAP1-DEE: A visual sensitive epilepsy.2021 Apr;132(4):841-850. doi: 10.1016/j.clinph.2021.01.014. Epub 2021 Feb 3

Lyons-Warren AM, McCormack MC, Holder JL: Sensory Processing Phenotypes in Phelan-McDermid Syndrome and SYNGAP1-Related Intellectual Disability. Jr. Brain Sci. 2022 Jan 20;12(2):137.

Lo Barco T, De Gaetano L, Santangelo E, Bravi T, Proietti J, Cantalupo G, Brambilla I, Darra: F.SYNGAP1-related developmental and epileptic encephalopathy: The impact on daily life. Epilepsy Behav. 2022 Feb;127:108500. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108500. Epub 2021 Dec 23.