

## 10 FAQ's: Foglietto illustrativo per pazienti e caregivers

### 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.

#### 1. 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.

#### 2. 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.

#### 3. 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*.

#### **4. 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.

#### **5. Quali altre 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.

#### **6. 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.

## **7. 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.

## **8. 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.

## **9. 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.

## **10. 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/>

**Spagna:** <https://stxbp1.es/>

**USA:** <https://www.stxbp1disorders.org/> <https://www.stxbp1globalconnect.org/>

