

5. Monforte M, Primiano G, Silvestri G, Mirabella M, Luigetti M, Cuccagna C, et al. Sporadic late-onset nemaline myopathy: clinical, pathology and imaging findings in a single center cohort. *J Neurol*. 2018;265:542–51.
6. Naddaf E, Milone M, Kansagra A, Buadi F, Kourelis T. Sporadic late-onset nemaline myopathy. Clinical spectrum, survival, and treatment outcomes. *Neurology*. 2019;93:e298–305.
7. Zhao B, Dai T, Zhao D, Ma X, Zhao C, Ling L, et al. Clinicopathologic profiles of sporadic late-onset nemaline myopathy. Practical importance of anti-alfa-actinin immunostaining. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9:e1184, <http://dx.doi.org/10.1212/NXL.0000000000001184>.
8. Kelly E, Farrell MA, McElvaney NG. Adult-onset nemaline myopathy presenting as respiratory failure. *Resp Care*. 2008;53:1490–4.
9. Kirupaharan P, Kramer D, Gandler A, Kenyon L, Summer R. 68-year old man with progressive weakness and ventilator dependent respiratory failure: a case report of sporadic late onset nemaline myopathy. *BMC Pulm Med*. 2022;22:97, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-022-01877-4>.
10. Uruha A, Benveniste O. Sporadic late-onset nemaline myopathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:457–63.
11. Choi B-O, Kang SH, Hyun YS, Kanwal S, Park SW, Koo H, et al. A complex phenotype of peripheral neuropathy, myopathy, hoarseness and hearing loss is linked to an autosomal dominant mutation in MYH14. *Hum Mutat*. 2011;32:669–77.
12. Tanboon J, Uruha A, Arahata Y, Dittmayer C, Schweizer L, Goebel HH, et al. Inflammatory features in sporadic late-onset nemaline myopathy are independent from monoclonal gammopathy. *Brain Pathol*. 2021;31:e12962, <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12962>.

D.A. García Estévez<sup>a,b,\*</sup>, A. Juanatey-García<sup>a,b</sup>,  
B. San Millán Tejado<sup>c</sup> y F. Barros Angueira<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

<sup>b</sup> Grupo de investigación Neurociencias Clínicas, Instituto de Investigaciones Sanitarias Galicia-Sur, SERGAS-UVIGO, Vigo, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica – Neuropatología, Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, Vigo, España

<sup>d</sup> Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, A Coruña, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

[daniel.apolar.garcia.estevez@sergas.es](mailto:daniel.apolar.garcia.estevez@sergas.es)

(D.A. García Estévez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.01.001>

0213-4853/ © 2023 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Encefalopatía epiléptica y del desarrollo asociada a mutación del SYNGAP1: descripción de un caso y respuesta al tratamiento con cannabidiol



### Epileptic and neurodevelopmental encephalopathy associated to SYNGAP1 mutation: Description of a case and treatment response to cannabidiol

Sr. Editor,

La mutación del gen SYNGAP1 fue descrita por primera vez en 2009 en pacientes con retraso psicomotor no sindrómico y trastornos del espectro autista. Posteriormente, en 2013 se describió como causa de encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED)<sup>1</sup>. Este gen está localizado en el cromosoma 6p21.32 y codifica la proteína SYNGAP1 (proteína activadora de la GTPasa sináptica 1), regulando el balance excitador/inhibidor de las neuronas hipocámpales, en relación con receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico). La mayoría de mutaciones son de novo causando una proteína truncada hipofuncionante<sup>1,2</sup>. Hasta un 98% de los pacientes padecen epilepsia<sup>1,3</sup>, con un porcentaje de hasta el 50% de farmacoresistencia en algunas series<sup>4</sup>, siendo las crisis más frecuentemente descritas las ausencias atípicas, las mioclonías palpebrales, las crisis mioclónicas-atónicas

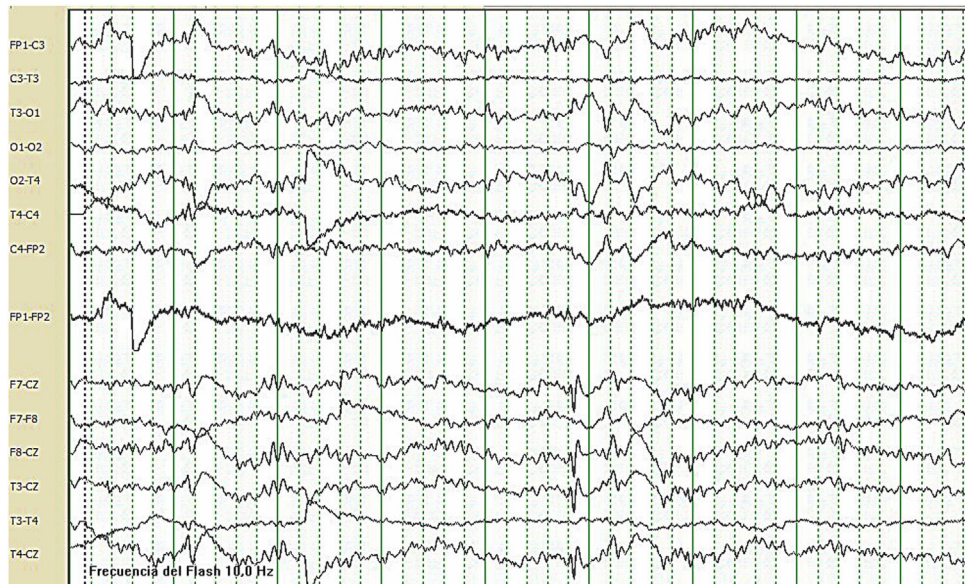
con caída, además de las crisis reflejas, en especial con la comida<sup>1</sup>.

El cannabidiol es un fármaco aprobado para los síndromes de Lennox-Gastaut (SLG) y de Dravet (SD) en adyuvancia con clobazam, en pacientes mayores de 2 años, en Europa, y para el complejo de esclerosis tuberosa (CET), en EE.UU.<sup>5</sup>. Actúa reduciendo la hiperexcitabilidad neuronal, además de poseer un efecto ansiolítico y regulador del sueño<sup>6</sup>. Algunos estudios han demostrado la mejoría a nivel cognitivo y conductual en modelos animales y estudio en humanos<sup>7</sup>, además de eficacia en otras patologías que asocian crisis epilépticas<sup>8</sup>.

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de encefalopatía por mutación de SYNGAP1 en nuestro centro, siendo tratada con cannabidiol por farmacoresistencia con mejoría clínica importante.

### Caso clínico

Paciente mujer de 21 años, sin antecedentes perinatales de interés. Desde los primeros días de vida, comenzó con episodios diarios de desconexión medioambiental, con automatismos orodeglutatorios, episodios compatibles con mioclonías palpebrales, axiales y crisis atónicas acompañándose de retraso psicomotor. Más tarde, aparecieron crisis tónico-clónicas generalizadas (CGTC) y crisis gelásticas. Nunca adquirió lenguaje siendo diagnosticada de trastorno del comportamiento del espectro autista, con episodios de alteración de conducta. Se realizó un cariotipo, una resonancia magnética cerebral, estudios genéticos y metabólicos



**Figura 1** EEG que muestra una encefalopatía difusa con superposición de brotes de ondas lentas (delta) rítmicas hipervoltadas en regiones centrales bilaterales y en vértex.

con resultado normal. Al comenzar visitas en la Unidad de Epilepsia de adultos del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM), la paciente presentaba crisis focales con generalización secundaria y atónicas varias veces al día, además de CGTC dos veces a la semana y mioclónicas frecuentes, habiendo probado numerosas combinaciones de fármacos antiepilépticos (FAE), incluyendo carbamazepina, perampanel, brivaracetam y clonazepam que habían sido retirados por ineficacia, por lo que cumplía criterios de farmacoresistencia. Se encontraba en tratamiento con ácido valproico (900 mg al día) y lacosamida (400 mg al día). Se realizó una monitorización video-EEG, durante la que no tuvo eventos críticos, pero mostró una actividad de base lentificada compatible con una encefalopatía difusa con superposición de brotes de ondas delta rítmicas hipervoltadas en regiones centrales bilaterales y vértex (fig. 1). Se realizó un exoma en 2018 detectándose una mutación nonsense de novo en heterocigosis c.1861C>T del gen SYNGAP1, que conlleva el cambio del aminoácido Arg621, truncando la proteína.

Dada la falta de control de las crisis y de la conducta, se decidió iniciar tratamiento con cannabidiol (300 mg cada 12 h), y clobazam (10 mg por la noche) en adyuvancia. A los 3 meses se objetivó la eficacia del nuevo tratamiento en forma de disminución del número de crisis en más de un 50% así como de la duración de las mismas, desapareciendo las crisis atónicas y presentando una mejoría de la eficacia de la medicación de rescate. Asimismo, el mejor control de las crisis ha conllevado una mejoría funcional, recuperando la capacidad de deambulación autónoma y un mejor control conductual.

## Discusión

La EED por mutación del gen SYNGAP1 es una enfermedad rara recientemente descrita, pero con un síndrome epiléptico

característico que combina ausencias con mioclónicas palpebrales y crisis mioclónico-atónicas. Hemos presentado el caso de una paciente con EED secundaria a mutación patogénica en el gen SYNGAP1 descrita en el año 2020<sup>9</sup> que, como peculiaridad, presenta crisis gelásticas. No hemos encontrado ningún caso con este tipo de crisis. Destaca a su vez la buena respuesta a la terapia con cannabidiol. Las mutaciones en este gen inducen un incremento en la proteína del canal de cationes de potencial receptor transitorio miembro 1 de la subfamilia V, uno de los mecanismos que provocan el desequilibrio excitatorio/inhibitorio, y el cannabidiol parece inducir una rápida activación y desensibilización de este receptor<sup>8</sup>. De hecho, han sido publicadas algunas series de pacientes con buena respuesta clínica<sup>1,10</sup>. En base a estos datos, decidimos asociar cannabidiol a nuestra paciente como uso compasivo, objetivándose una mejoría clínica, tanto a nivel de control de crisis como a nivel cognitivo y de conducta.

Debido a que existen cada vez más casos descritos en la literatura y la mayor disponibilidad de estudios genéticos, probablemente en los próximos años será posible identificar un mayor número de pacientes, lo que permitirá una mejor caracterización de la enfermedad y obtener datos de eficacia de los tratamientos. El cannabidiol como uso compasivo podría ser un fármaco eficaz en la EED, con necesidad de un mayor número de estudios en el futuro.

## Bibliografía

1. Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, Mei D, Montomoli M, Xie H, et al. SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology*. 2019;93:908.
2. Agarwal M, Johnston MV, Stafstrom CE. SYNGAP1 mutations: Clinical, genetic, and pathophysiological features. *Int J Dev Neurosci*. 2019;78:65–76.

3. Mignot C, von Stülpnagel C, Nava C, Ville D, Sanlaville D, Lesca G, et al. Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy. *J Med Genet*. 2016;53:511–22.
  4. Holder JL Jr, Hamdan FF, Michaud JL. SYNGAP1-Related Intellectual Disability. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2019. p. 1993–2022.
  5. European Medicines Agency. Epidyolex; 2020 [consultado 20 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>.
  6. Schaiquevich P, Riva N, Maldonado C, Vázquez M, Cáceres-Guido P. Clinical pharmacology of cannabidiol in refractory epilepsy. *Farm Hosp [Internet]*. 2020;44:222–9.
  7. Gaston TE, Martin RC, Szaflarski JP. Cannabidiol (CBD) and cognition in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;124:108316, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108316>.
  8. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, et al. Highly purified cannabidiol for epilepsy treatment: A systematic review of epileptic conditions beyond Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs*. 2021;35:265–81.
  9. Verma V, Mandora A, Botre A, Clement JP. Identification of an individual with a SYNGAP1 pathogenic mutation in India. *Mol Biol Rep*. 2020;47:9225–34, <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-020-05915-4>. Erratum in: *Mol Biol Rep*. 2021 Sep;48(9):6663. Epub 2020 Oct 22.
  10. 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;5:496–500.
- Y. López-Moreno<sup>a,b,c,\*</sup>, P. Cabezudo-García<sup>a,b,c</sup>, N.L. Ciano-Petersen<sup>a,b,c</sup>, G. García-Martín<sup>a,b,c</sup> y P.J. Serrano-Castro<sup>a,b,c</sup>
- <sup>a</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga - IBIMA, Málaga, España  
<sup>b</sup> Red Andaluza de Investigación Clínica y Traslacional en Neurología (NeuroRECA), Málaga, España  
<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España
- \* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [yolandalopm@gmail.com](mailto:yolandalopm@gmail.com) (Y. López-Moreno).
- <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.01.002>  
 0213-4853/ © 2023 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).