

Encefalopatía Epiléptica y del Neurodesarrollo por Mutación en SYNGAP1: Primer Caso Reportado en Ecuador

Developmental and Epileptic Encephalopathy due to SYNGAP1 Mutation: First Case Reported in Ecuador

Isaac Yépez MD,¹ Xavier Landívar MD,² Linker Viñan-Paucar,³ Sofía Egüez-Martínez³

Resumen

La encefalopatía epiléptica y del neurodesarrollo relacionada con mutaciones en el gen SYNGAP1 (EEND-SYNGAP1) se caracteriza por un retraso psicomotor y epilepsia de inicio temprano. Presentamos el primer caso documentado en Ecuador, describiendo las características clínicas, electroencefalográficas, terapéuticas y evolutivas del paciente. El diagnóstico genético reveló una mutación de novo tipo nonsense en SYNGAP1. El tratamiento con ácido valproico mostró un buen control de las crisis epilépticas, aunque persistieron las crisis reflejas durante la alimentación. Este caso resalta la importancia de los estudios genéticos en el diagnóstico de encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo.

Palabras clave: Encefalopatía Epiléptica, SYNGAP1, Epilepsia Refleja, Trastorno del Neurodesarrollo, Caso Clínico

Summary

Developmental and epileptic encephalopathy related to mutations in the SYNGAP1 gene (EED-SYNGAP1) is characterized by psychomotor delay and early-onset epilepsy. We present the first documented case in Ecuador, describing the clinical, electroencephalographic, therapeutic, and evolutionary characteristics of the patient. Genetic diagnosis revealed a de novo nonsense mutation in SYNGAP1. Treatment with valproic acid showed good control of epileptic seizures, although reflex seizures persisted during feeding. This case highlights the importance of genetic studies in the diagnosis of epileptic and developmental encephalopathies.

Keywords: Epileptic Encephalopathy, SYNGAP1, Reflex Epilepsy, Neurodevelopmental Disorder, Case Report

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

Introducción

La epilepsia afecta aproximadamente al 1% de la población mundial,¹ con una prevalencia en América Latina y el Caribe de alrededor de 5 millones de personas.^{2,3} La prevalencia a lo largo de la vida de acuerdo a una recopilación de 32 estudios basados en la comunidad se sitúa en una media de 17,8 por 1000 habitantes, sin diferencias significativas en cuanto al género o grupos etarios.²⁻⁵

El trastorno del desarrollo intelectual (DI) y el trastorno del espectro autista (TEA) son condiciones neurológicas altamente discapacitantes que se asocian frecuentemente con la epilepsia.⁶⁻¹⁰ La epilepsia pediátrica presenta una etiología diversa, con una fuerte influencia de factores genéticos. Los avances tecnológicos, especialmente

en la secuenciación genómica, han mejorado significativamente el diagnóstico de estas condiciones, permitiendo una identificación más precisa y temprana de las alteraciones genéticas subyacentes.⁶

El gen SYNGAP1 (OMIM# 603384), localizado en el cromosoma 6p21.32, codifica una proteína activadora de la RAS-GTPasa, que se expresa predominantemente en las neuronas excitatorias.^{11,12} Esta proteína juega un papel crucial en la regulación de la señalización mediada por los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y las neurotrofinas en las neuronas.^{11,13,14} Las mutaciones en SYNGAP1 se asocian con deficiencias en el aprendizaje, la memoria y diversos aspectos emocionales y de comportamiento.¹⁵⁻¹⁹

¹Neuropediatra. Departamento de Neuropediatría Hospital Omnihospital, Guayaquil, Ecuador.

²Médico Genetista. Director de Genoma-Genetics Hospital Interhospital, Guayaquil, Ecuador.

³Interno Rotativo de Medicina. Carrera de Medicina, Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia:

Linker Elias Viñan Paucar

Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

R39W+98W, Av. Pdte. Carlos Julio Arosemena Tola, Guayaquil 090615.

Guayaquil, Ecuador

Teléfono: +593 969524208

E-mail: linker.vinan@cu.ucsg.edu.ec

Las mutaciones heterocigotas en SYNGAP1 asociadas con DI y TEA fueron identificadas por primera vez en 2009.⁷ Desde entonces, numerosos estudios de secuenciación de exomas han revelado nuevas mutaciones en SYNGAP1.^{9,20,21} La mayoría de los individuos afectados presentan mutaciones de novo que resultan en truncamiento del gen, aunque también se han documentado mutaciones de sentido erróneo, aberraciones cromosómicas y microdeleciones en SYNGAP1.²²⁻²⁵

Recientemente, se ha descrito una encefalopatía epiléptica y del desarrollo distintiva relacionada con mutaciones en el gen SYNGAP1 (EEND-SYNGAP1), caracterizada por un retraso psicomotor que precede al inicio de la epilepsia, con convulsiones que generalmente aparecen alrededor de los dos años de edad.^{7-9,15,20,26,27} El objetivo de este estudio es presentar el primer caso documentado de EEND-SYNGAP1 en Ecuador, describiendo sus principales características clínicas, electroencefalográficas, terapéuticas y evolutivas.

Caso clínico

El paciente es el segundo hijo de una pareja no consanguínea, nacido por cesárea de urgencia debido a signos de sufrimiento fetal agudo. No se requirieron maniobras complejas en el momento del nacimiento, ni permaneció en internación prolongada. Durante los primeros dos años de vida, se observaron retrasos en el desarrollo de las pautas de maduración, logrando la marcha a los 2 años. A la edad de 3 años, un electroencefalograma (EEG) mostró paroxismos generalizados de punta-onda; sin embargo, hasta ese momento no había presentado convulsiones evidentes. Su desarrollo del lenguaje era escaso.

A los 4 años, una resonancia magnética de cerebro reveló sólo un ligero aumento de los espacios subaracnoideos. No había alcanzado el control esfinteriano y, en el examen físico, su perímetro cefálico estaba en el percentil 50 (normal). Su marcha era torpe y los reflejos osteotendinosos estaban ligeramente aumentados. El EEG continuaba mostrando paroxismos generalizados de punta-onda y espigas en regiones posteriores. La madre insistía en que el paciente no presentaba crisis convulsivas, aunque un interrogatorio más detallado reveló episodios sutiles de "caídas cefálicas". El trastorno del lenguaje se había agravado al punto de no poseer lenguaje hablado, aunque entendía consignas simples y medianamente complejas. Se observaban episodios de irritabilidad extrema y autoagresión. Los potenciales evocados auditivos de tronco fueron normales, los exámenes de laboratorio no mostraron anormalidades, y el tamizaje metabólico ampliado por espectrometría de masa fue normal. El estudio genético por cariotipo estándar fue de 46,XY y el panel enzimático para lipofuscinosis cerioidea neuronal tipo 1 y 2 resultó negativo. Se inició tratamiento con ácido valproico.

A los 5 años, la madre observó con mayor claridad episodios de caída cefálica, especialmente durante la alimentación, y crisis mioclónico-atónicas. Videos caseros proporcionados por los familiares mostraban mioclonías palpebrales relacionadas con la alimentación. Los estudios de laboratorio revelaron niveles plasmáticos de ácido valproico inferiores a 10, indicando una administración inadecuada del medicamento, aspecto confirmado posteriormente por los cuidadores. Se realizó un panel genético de secuenciación de nueva generación dirigido a 320 genes asociados a la epilepsia, que reveló una mutación de tipo nonsense en el gen SYNGAP1 (c.403C>T) (p.Arg135*). El video-EEG mostró un trazado interictal bajo sueño con ondas lentas en regiones posteriores y paroxismos de punta-onda en las mismas regiones (ver Figuras 1 y 2), así como paroxismos generalizados de punta-onda. A pesar del severo trastorno de conducta, se intentó obtener un trazado en vigilia con gran dificultad. Se observaron que, después del cierre palpebral, aparecían, tras una latencia de 1 a 2 segundos, descargas de ondas lentas con espigas intercaladas en regiones posteriores (ver Figura 3). Durante la alimentación, especialmente en la primera mordida de un pan, se registraron mioclonías palpebrales sutiles asociadas a una descarga de punta-onda generalizada (ver Figura 4). Tiempo después se registró un episodio de caída cefálica, cuyo trazado mostró una onda lenta hipervoltada predominante en regiones frontales entre dos artefactos de masticación (ver Figura 5).

El trastorno de conducta y agresividad no respondió a la risperidona y sólo parcialmente al aripiprazol. El clonazepam tuvo que ser suspendido debido a efectos secundarios como salivación excesiva y su escasa eficacia. Se intentó con quetiapina, logrando excelentes resultados en la conducta y mejorando el trastorno del sueño que no había respondido anteriormente a la melatonina. La evaluación neuropsicológica confirmó un diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista con discapacidad intelectual moderada.

En la actualidad, a los 10 años de edad, la epilepsia del paciente está bien controlada con ácido valproico, aunque persisten crisis reflejas durante la alimentación. El sueño se ha normalizado y sigue un programa regular de terapias cognitivo-conductuales. Recibe ácido valproico en dosis de 36 mg/kg/día, aripiprazol 5 mg/día y quetiapina 25 mg nocturno, con buena tolerancia.

Discusión

El diagnóstico de encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo (EEND) en América Latina, y en particular en Ecuador, presenta numerosos desafíos debido a las limitaciones económicas que dificultan el acceso a pruebas genéticas avanzadas. Sin embargo, los avances en la secuenciación genética y la globalización han contribuido a reducir los costos, permitiendo diagnósticos más accesibles y precisos para los pacientes. En este contexto, la identificación de mutaciones en el gen SYNGAP1 es particularmente relevante.

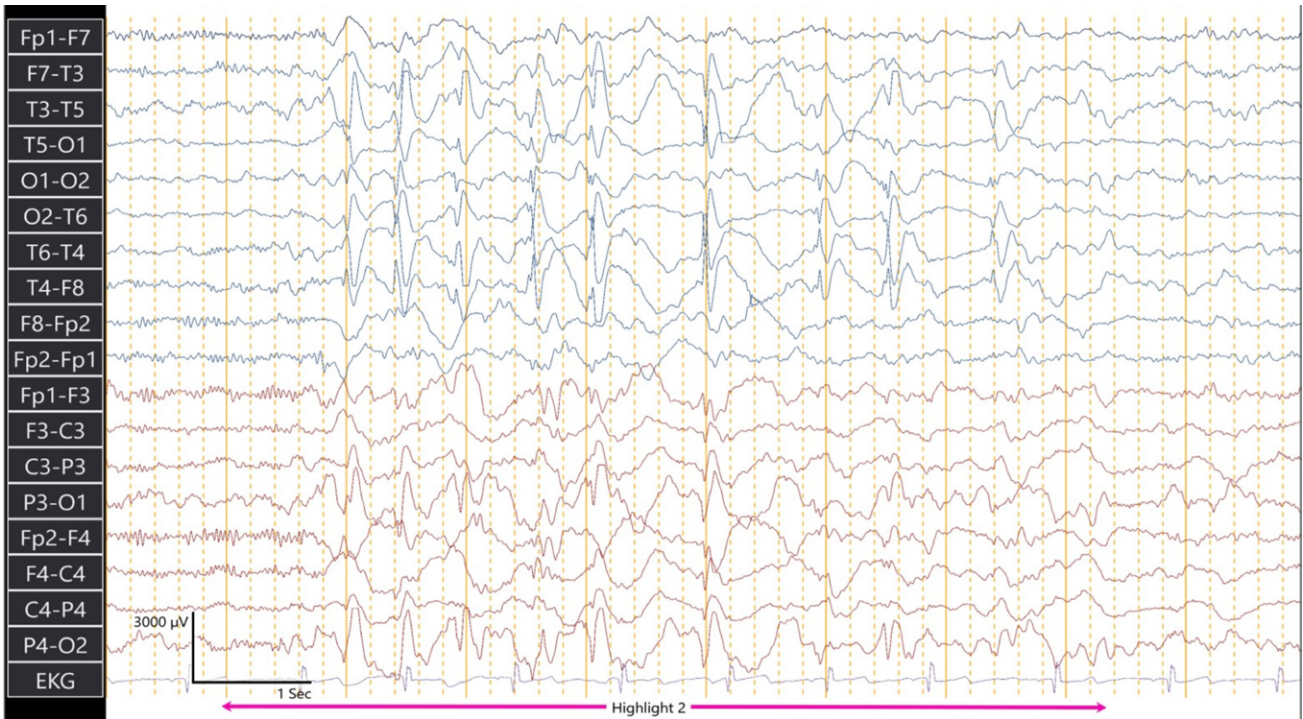


Figura 1. EEG bajo sueño no-REM, se observa paroxismos de punta-onda en cuadrantes posteriores con propagación hacia territorios anteriores.



Figura 2. Paroxismos generalizados de punta-onda.

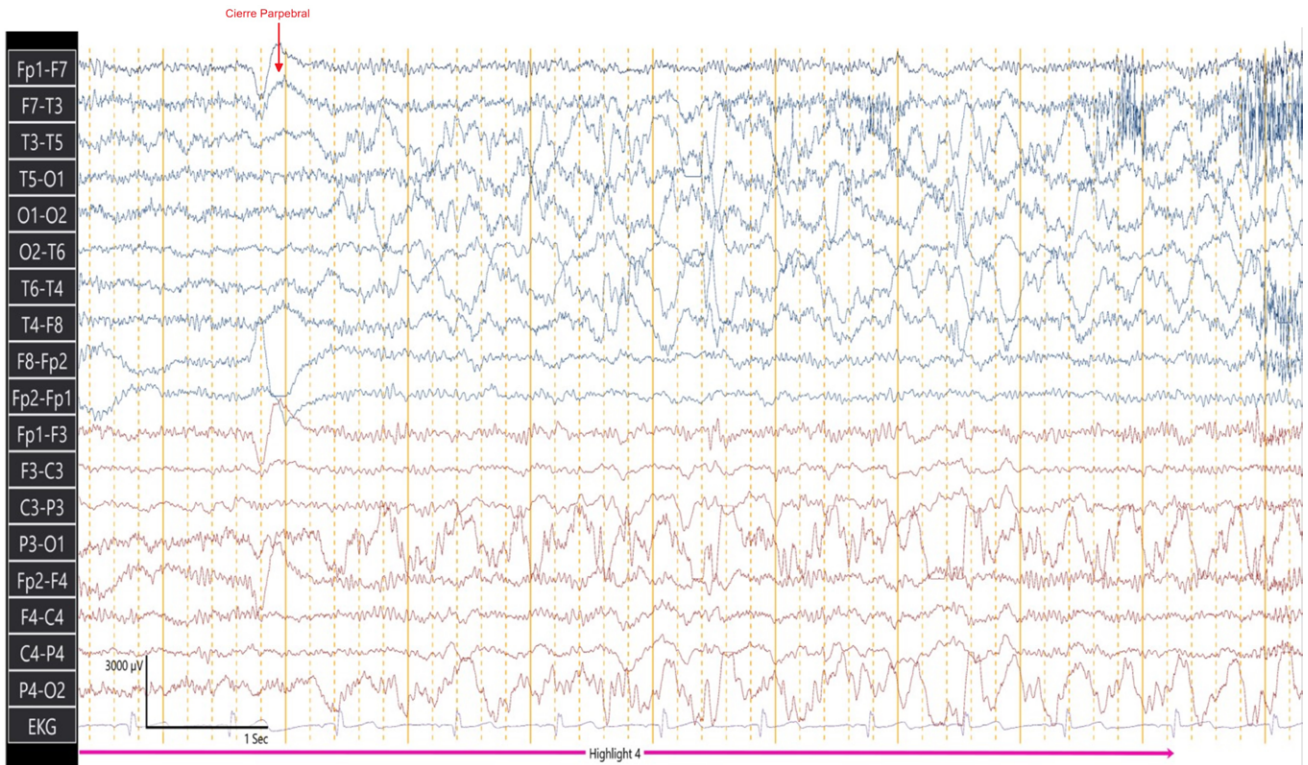


Figura 3. Posterior al artefacto por cierre palpebral, y luego de una latencia de 1-2 segundos, se observa actividad de ondas lentas irregulares con espigas sobreimpuestas.

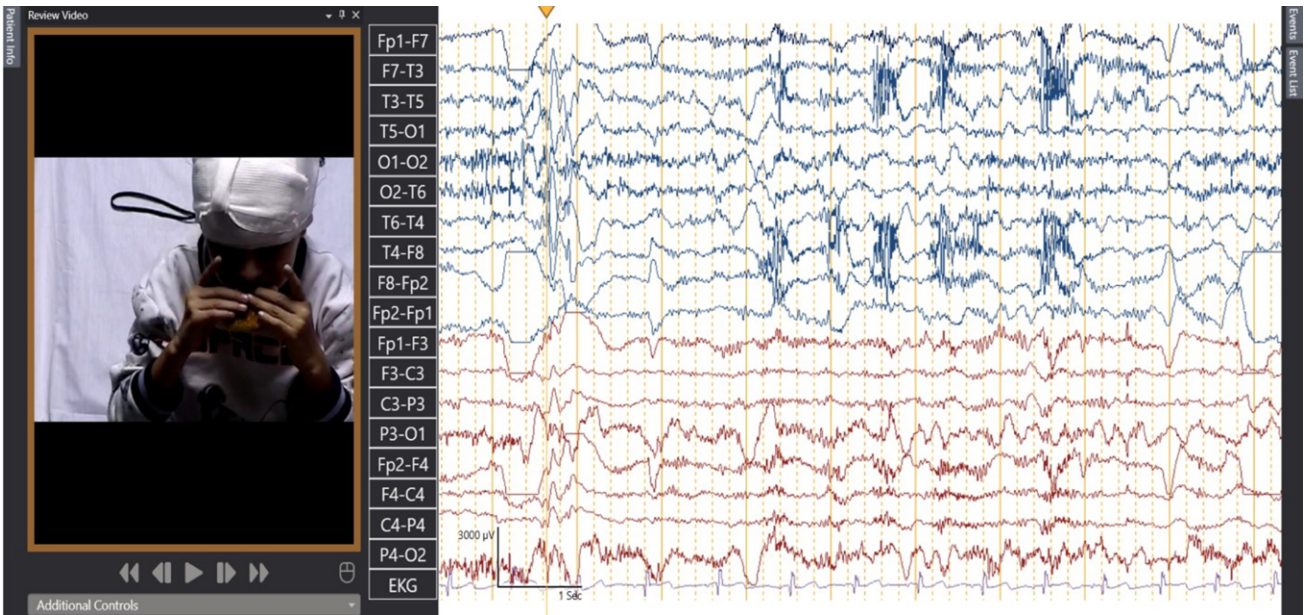


Figura 4. Se observa paroxismo generalizado de punta-onda durante la "mordida" de un trozo de pan (ver cursor), asociado a mioclonías palpebrales. Posteriormente seguido de artefactos por masticación.

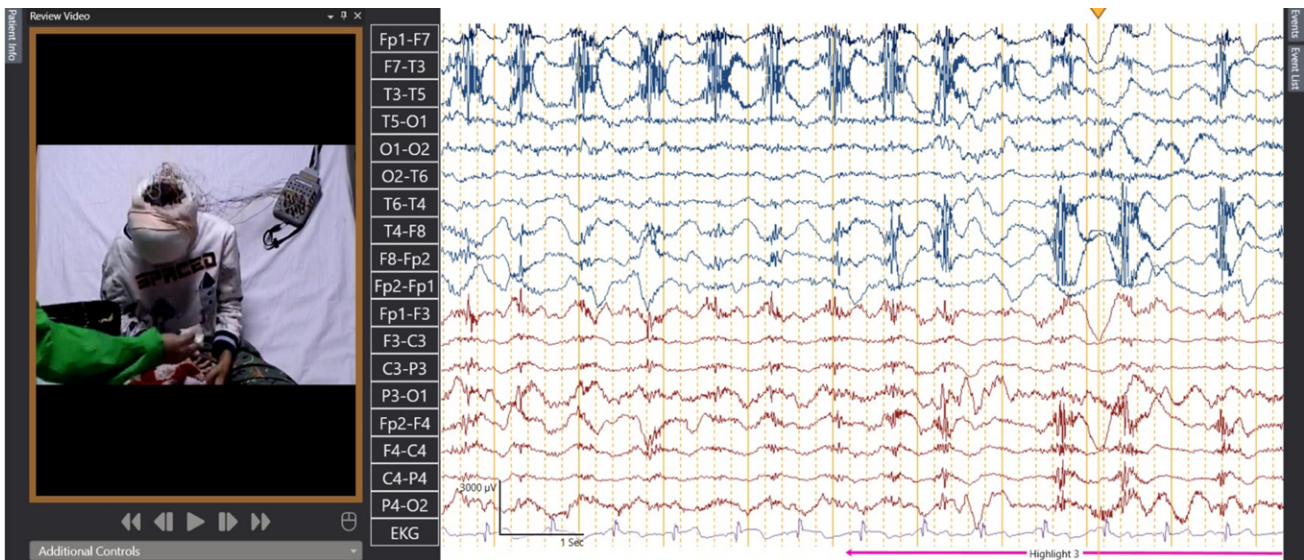


Figura 5. Episodio de caída cefálica registrado entre dos artefactos por masticación (ver cursor), y durante una onda lenta hipervoltada con mayor amplitud en regiones frontales.

En 2009, se identificaron las primeras variantes no sindrómicas de SYNGAP1 asociadas con discapacidad intelectual (DI) y trastorno del espectro autista (TEA).^{7,9} Posteriormente, un estudio en 2013 sobre genes relacionados con encefalopatía epiléptica en 500 pacientes reveló que las mutaciones en SYNGAP1 representan aproximadamente el 1% de los casos de encefalopatía epiléptica.^{10,28} Este hallazgo subraya la importancia de SYNGAP1 en el desarrollo cerebral y su implicación en las encefalopatías epilépticas.

Nuestro paciente presentó un cuadro clínico típico de EEND-SYNGAP1, caracterizado por un retraso psicomotor que precedió al inicio de la epilepsia. A los 4 años de edad, el paciente mostró un EEG con paroxismos generalizados de punta-onda y espigas en regiones posteriores, así como episodios sutiles de "caídas cefálicas." A los 5 años, las crisis mioclónico-atónicas y las mioclonías palpebrales, especialmente durante la alimentación, se hicieron más evidentes. Estos hallazgos son consistentes con los reportados en la literatura, donde se ha observado que los pacientes con mutaciones en SYNGAP1 presentan una variedad de tipos de crisis, incluyendo crisis de ausencias, mioclonías palpebrales y crisis mioclónico-atónicas.^{27,29-35}

El término "epilepsia refleja" se aplica a una condición rara en la que las crisis son desencadenadas por estímulos específicos.³⁴⁻³⁸ En nuestro caso, las crisis reflejas fueron desencadenadas por la mordida y la masticación, especialmente de alimentos sólidos. Este tipo de crisis, aunque inusual, ha sido documentado en la literatura, con una incidencia reportada de 1 en 1000 a 1 en 2000 pacientes con epilepsia.^{39,40} En nuestro paciente, estas crisis reflejas mostraron un fenómeno de habituación, desapareciendo tras los primeros momentos de la alimentación.

El EEG interictal en pacientes con mutaciones en SYNGAP1 a menudo muestra actividad multifocal de espigas de bajo voltaje en regiones posteriores o paroxismos generalizados de punta-onda y polipunta-onda.²⁷ En nuestro paciente, el EEG interictal bajo sueño reveló ondas lentas irregulares y paroxismos de punta-onda en regiones posteriores que se extendían hacia territorios anteriores (ver Figuras 1 y 2). Este patrón es consistente con los hallazgos reportados en otros estudios de pacientes con EEND-SYNGAP1.

El manejo del trastorno de conducta en nuestro paciente incluyó el uso de quetiapina, que resultó en una mejoría significativa de la conducta y el sueño. Este tratamiento fue efectivo en reducir la irritabilidad extrema y los episodios de autoagresión, mejorando también el trastorno del sueño que no había respondido a la melatonina. La quetiapina, un antipsicótico de segunda generación, ha mostrado ser útil en el manejo de trastornos conductuales asociados a EEND-SYNGAP1, aunque su uso debe ser cuidadosamente monitoreado debido a sus potenciales efectos secundarios.

El tratamiento de la EEND-SYNGAP1 incluye el uso de diversas drogas anticrisis (DAC). En nuestro paciente, el ácido valproico fue eficaz en el control de las crisis epilépticas, aunque persistieron crisis reflejas durante la alimentación. Este hecho resalta la necesidad de un enfoque terapéutico individualizado en el manejo de la EEND-SYNGAP1, considerando tanto las características específicas de las crisis como las comorbilidades conductuales. Sin embargo, el manejo de la epilepsia en pacientes con EEND-SYNGAP1 plantea desafíos significativos, ya que aunque las DAC reducen el riesgo de experimentar convulsiones, ninguna ha demostrado reducir el

riesgo de desarrollar epilepsia.⁴¹ Esto subraya la necesidad de considerar medicaciones con efecto antiepileptogénico, que puedan prevenir los cambios patológicos funcionales y estructurales que llevan al desarrollo de convulsiones espontáneas y recurrentes.⁴²

En este contexto, las estatinas han emergido como un grupo de sustancias con potencial antiepileptogénico, respaldado por evidencia en estudios clínicos y preclínicos.⁴³ En estudios clínicos, su uso ha mostrado beneficios en condiciones como glioblastoma, accidente cerebrovascular, radioterapia post-carcinoma nasofaríngeo, hemorragia intracraneal y cavernomas. La atorvastatina, en particular, ha mostrado resultados prometedores. En el contexto de la EEND-SYNGAP1, aunque el uso de estatinas es limitado, se ha observado mejoría en la conducta y cognición de algunos pacientes, posiblemente debido a una mejoría en los trazados electroencefalográficos y un mayor control de las crisis epilépticas.^{44,45} Kluger et al. reportaron que la rosuvastatina a 10 mg/día redujo la duración de las descargas en el EEG y la frecuencia de las crisis en un paciente con mutación en SYNGAP1, sin efectos secundarios significativos.⁴⁶ Estos hallazgos sugieren que las estatinas, administradas tempranamente, podrían influir positivamente en el compromiso cognitivo y la regresión autista no solo en pacientes con mutaciones en SYNGAP1, sino también en otras condiciones con disregulación de la vía RAS, como el síndrome de Noonan o Neurofibromatosis. Estos resultados promueven la necesidad de más estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de las estatinas como tratamiento antiepileptogénico.

Conclusiones

La EEND-SYNGAP1 es una condición compleja que afecta a pacientes con retraso en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual (DI), trastorno del espectro autista (TEA) y epilepsia con crisis focales, generalizadas y reflejas. Las características electroencefalográficas y las comorbilidades conductuales, del sueño y alimentarias severas son distintivas de esta condición. Este reporte documenta el primer caso de EEND-SYNGAP1 en Ecuador, subrayando la importancia del diagnóstico genético en la identificación y manejo de esta enfermedad. Debido a sus características clínicas y electroencefalográficas únicas, sugerimos que la EEND-SYNGAP1 sea considerada como un síndrome epiléptico genético específico en las clasificaciones internacionales.

La respuesta positiva a la quetiapina observada en nuestro paciente, aunque anecdótica, indica su potencial en el manejo de los trastornos de conducta, aunque su uso debe ser monitoreado cuidadosamente debido a posibles efectos secundarios. Por otro lado, las estatinas, debido a su mecanismo de acción y efectos sobre la epileptogénesis, podrían constituir una herramienta terapéutica importante para estos pacientes, actuando como modificadores de la expresividad

clínica y ayudando a prevenir un mayor compromiso cognitivo o regresión autista. Se requieren más estudios para evaluar su eficacia y seguridad en este contexto.

Este caso resalta la necesidad de una evaluación genética temprana y exhaustiva en pacientes con epilepsia y retraso en el desarrollo, para proporcionar un diagnóstico preciso y un manejo adecuado, mejorando así la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Referencias

1. Lemke JR, Riesch E, Scheurenbrand T, Schubach M, Wilhelm C, Steiner I, et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia* [Internet]. 2012 Aug;53(8):1387–98. Available from: <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2012.03516.X>
2. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Estrategia y plan de acción sobre la epilepsia [Internet]. Washington; 2011 Sep [cited 2024 Apr 21]. Available from: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2011/CD51-10-s.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Trastornos Neurológicos: desafíos para la salud pública. 2006.
4. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* [Internet]. 2005 [cited 2024 Apr 21];66(1–3):63–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.EPLEP-SYRES.2005.07.002>
5. Marco E, Medina T, Franz H, Sell C, Fernando GG. Las epilepsias en Centroamérica [Internet]. 1st ed. Marco Tulio Medina, Franz Chaves Sell, Nelson Chinchilla Calix, Fernando Gracia, editors. Vol. 1. Tegucigalpa: Instituto de Neurociencias; 2001 [cited 2024 Apr 21]. Available from: <http://www.bvs.hn/Honduras/pdf/La%20Epilepsia%20en%20Centroamerica.pdf>
6. Scheffer IE. Epilepsy genetics revolutionizes clinical practice. *Neuropediatrics* [Internet]. 2014;45(2):70–4. Available from: <https://doi.org/10.1055/S-0034-1371508>
7. Hamdan FF, Gauthier J, Spiegelman D, Noreau A, Yang Y, Pellerin S, et al. Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Feb 5;360(6):599–605. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0805392>
8. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* [Internet]. 2010 Jul 15;466(7304):368–72. Available from: <https://doi.org/10.1038/NATURE09146>
9. Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, Mei D, Montomoli M, Xie H, et al. SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology* [Internet]. 2019 Jan 8;92(2):E96–107. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006729>

10. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, McMahon JM, O’Roak BJ, Cook J, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet* [Internet]. 2013 Jul;45(7):825. Available from: <https://doi.org/10.1038/NG.2646>
11. Kim JH, Liao D, Lau LF, Huganir RL. SynGAP: a synaptic RasGAP that associates with the PSD-95/SAP90 protein family. *Neuron* [Internet]. 1998;20(4):683–91. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81008-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81008-9)
12. Jeyabalan N, Clement JP. SYNGAP1: Mind the Gap. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2016 Feb 15;10(FEB). Available from: <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2016.00032>
13. Yang Y, Tao-Cheng JH, Reese TS, Dosemeci A. SynGAP moves out of the core of the postsynaptic density upon depolarization. *Neuroscience* [Internet]. 2011 Sep 29;192:132–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2011.06.061>
14. Rumbaugh G, Adams JP, Kim JH, Huganir RL. SynGAP regulates synaptic strength and mitogen-activated protein kinases in cultured neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2006 Mar 21 [cited 2024 May 28];103(12):4344–51. Available from: <https://doi.org/10.1073/PNAS.0600084103>
15. Clement JP, Aceti M, Creson TK, Ozkan ED, Shi Y, Reish NJ, et al. Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell* [Internet]. 2012 Nov 9;151(4):709–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2012.08.045>
16. Clement JP, Ozkan ED, Aceti M, Miller CA, Rumbaugh G. SYNGAP1 Links the Maturation Rate of Excitatory Synapses to the Duration of Critical-Period Synaptic Plasticity. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. 2013 Jun 6;33(25):10447. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0765-13.2013>
17. Paul A, Nawalpuri B, Shah D, Sateesh S, Muddas-hetty RS, Clement JP. Differential regulation of syngap1 translation by FMRP modulates eEF2 mediated response on NMDAR activity. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2019 Feb 12 [cited 2024 Jul 6];12:430588. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00097>
18. Guo X, Hamilton PJ, Reish NJ, Sweatt JD, Miller CA, Rumbaugh G. Reduced expression of the NMDA receptor-interacting protein SynGAP causes behavioral abnormalities that model symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2009 Jun;34(7):1659–72. Available from: <https://doi.org/10.1038/NPP.2008.223>
19. Nakajima R, Takao K, Hattori S, Shoji H, Komiyama NH, Grant SGN, et al. Comprehensive behavioral analysis of heterozygous Syngap1 knockout mice. *Neuropsychopharmacol Rep* [Internet]. 2019 Sep 1;39(3):223–37. Available from: <https://doi.org/10.1002/NPR2.12073>
20. Berryer MH, Hamdan FF, Klitten LL, Møller RS, Carmant L, Schwartzenuber J, et al. Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency. *Hum Mutat* [Internet]. 2013 Feb [cited 2024 Apr 12];34(2):385–94. Available from: <https://doi.org/10.1002/HUMU.22248>
21. Hamdan FF, Gauthier J, Araki Y, Lin DT, Yoshizawa Y, Higashi K, et al. Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2011 Mar 11;88(3):306–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2011.02.001>
22. Klitten LL, Møller RS, Nikanorova M, Silaharoglu 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* [Internet]. 2011 Dec [cited 2024 Apr 27];52(12). Available from: <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2011.03304.X>
23. Krepischi AC V., 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* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Apr 28];152A(9):2376–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.33554>
24. Zollino M, Gurrieri F, Orteschi D, Marangi G, Leuzzi V, Neri G. Integrated analysis of clinical signs and literature data for the diagnosis and therapy of a previously undescribed 6p21.3 deletion syndrome. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2011 Feb [cited 2024 Apr 28];19(2):239–42. Available from: <https://doi.org/10.1038/EJHG.2010.172>
25. Writzl K, Knecht AC. 6p21.3 microdeletion involving the SYNGAP1 gene in a patient with intellectual disability, seizures, and severe speech impairment. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2013 Jul [cited 2024 Apr 28];161A(7):1682–5. Available from: <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.35930>
26. Kim JH, Lee HK, Takamiya K, Huganir RL. The role of synaptic GTPase-activating protein in neuronal development and synaptic plasticity. *J Neurosci* [Internet]. 2003 Feb 15;23(4):1119–24. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-04-01119.2003>
27. Lo Barco T, Kaminska A, Solazzi R, Cancés C, Barcia G, Chemaly N, et al. SYNGAP1-DEE: A visual sensitive epilepsy. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2021 Apr 1;132(4):841–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2021.01.014>
28. Thomas BR, Ludwig NN, Falligant JM, Kurtz PF, Smith-Hicks C. Severe behavior problems in

- SYNGAP1-related disorder: A summary of 11 consecutive patients in a tertiary care specialty clinic. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Apr 21];150. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2023.109584>
29. 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* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Apr 21];53(8):511–22. Available from: <https://doi.org/10.1136/JMED-GENET-2015-103451>
 30. Jimenez-Gomez A, Niu S, Andujar-Perez F, McQuade EA, Balasa A, Huss D, et al. Phenotypic characterization of individuals with SYNGAP1 pathogenic variants reveals a potential correlation between posterior dominant rhythm and developmental progression. *J Neurodev Disord* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2024 Apr 21];11(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/S11689-019-9276-Y>
 31. Hamdan FF, Daoud H, Piton A, Gauthier J, Dobrzniecka S, Krebs MO, et al. De novo syngap1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2024 Apr 21];69(9):898–901. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.11.015>
 32. Parker MJ, Fryer AE, Shears DJ, Lachlan KL, Mckee SA, Magee AC, et al. De novo, heterozygous, loss-of-function mutations in SYNGAP1 cause a syndromic form of intellectual disability. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Apr 21];167(10):2231–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.37189>
 33. Jeavons PM. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1977 [cited 2024 Apr 23];19(1):3–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/J.1469-8749.1977.TB08014.X>
 34. Wolf P, Koepp M. Reflex epilepsies. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2024 Apr 21];107:257–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00016-1>
 35. Italiano D, Striano P, Russo E, Leo A, Spina E, Zara F, et al. Genetics of reflex seizures and epilepsies in humans and animals. *Epilepsy Res* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Apr 21];121:47–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2016.01.010>
 36. Wolf P. Reflex epileptic mechanisms in humans: Lessons about natural ictogenesis. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Apr 21];71:118–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2015.01.009>
 37. Italiano D, Ferlazzo E, Gasparini S, Spina E, Mondello S, Labate A, et al. Generalized versus partial reflex seizures: A review. *Seizure* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2024 Apr 21];23(7):512–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.SEIZURE.2014.03.014>
 38. Aguglia U, Tinuper P. Eating seizures. *Eur Neurol* [Internet]. 1983 [cited 2024 Apr 21];22(3):227–31. Available from: <https://doi.org/10.1159/000115564>
 39. Jagtap S, Menon R, Cherian A, Baheti N, Ashalatha R, Thomas S V. “Eating” epilepsy revisited- an electro-clinico-radiological study. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Apr 21];30:44–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.JOCN.2015.10.049>
 40. Kobayashi Y, Ishikawa N, Tani H, Fujii Y, Kobayashi M. Recurrence of epileptic spasms as reflex seizures induced by eating: A case report and literature review. *Neuropediatrics* [Internet]. 2017 Jan 23 [cited 2024 Apr 21];48(02):119–22. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598111>
 41. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2005 Jun 11 [cited 2024 Apr 27];365(9476):2007–13. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66694-9)
 42. Thomas AX, Brooks-Kayal AR. Excitation–Inhibition Epilepsies. In: *Neural Circuit Development and Function in the Brain*. Elsevier; 2013. p. 709–30.
 43. Hufthy Y, Bharadwaj M, Gupta S, Hussain D, Joseph PJS, Khan A, et al. Statins as antiepileptogenic drugs: Analyzing the evidence and identifying the most promising statin. *Epilepsia* [Internet]. 2022 Aug 10 [cited 2024 May 28];63(8):1889–98. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.17303>
 44. Verma V, Mandora A, Botre A, Clement JP. Identification of an individual with a SYNGAP1 pathogenic mutation in India. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020 Nov 22 [cited 2024 May 28];47(11):9225–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05915-4>
 45. 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* [Internet]. 2019 May [cited 2024 May 28];29(4):321–2. Available from: <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0159>
 46. 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* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2024 May 28];50(04):266–7. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681066>

Conflicto de interés: ninguno.