

GUÍA VIVIR CON EPILEPSIA

Síndrome STXBP1



¿Qué es el síndrome STXBP1?

¿Cómo se manifiesta el síndrome STXBP1?

Diagnóstico del síndrome STXBP1

Tratamiento del síndrome STXBP1

ÍNDICE

- 04 ¿Qué es el síndrome STXBP1?
- 06 Origen del síndrome STXBP1:
Mecanismo patogénico
- 08 ¿Cómo se manifiesta el síndrome STXBP1?
- 10 Epidemiología del síndrome STXBP1
- 14 Diagnóstico del síndrome STXBP1
- 16 Tratamiento del síndrome STXBP1
- 18 Pronóstico del síndrome STXBP1
- 22 El papel de las asociaciones de pacientes
- 28 Referencias



DR. ANTONIO GIL-NAGEL REIN

Director Programa de Epilepsia
y Jefe Servicio Asociado de
Dpto. Neurología, Hospital
Ruber Internacional



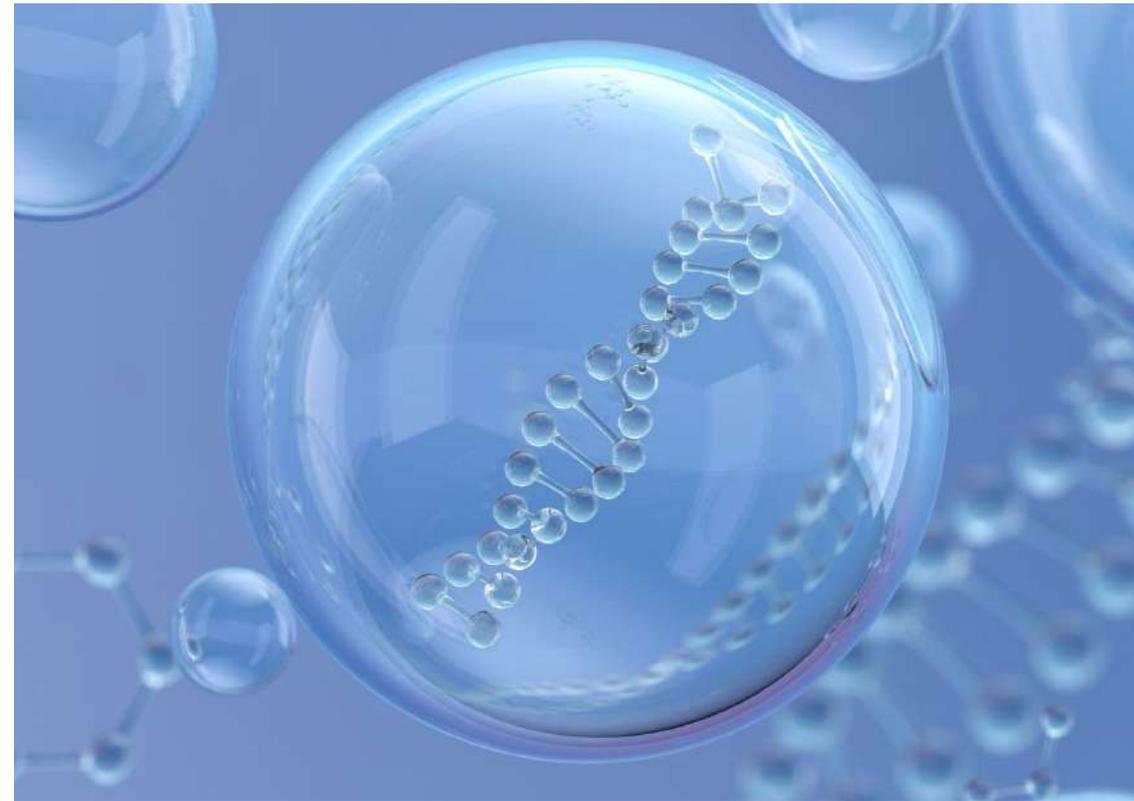
www.fundacionlukiss.com

¿QUÉ ES EL SÍNDROME STXBP1?¹⁻⁶

El síndrome STXBP1, causado por variantes patogénicas en el gen **STXBP1**, agrupa un espectro de trastornos del neurodesarrollo, incluyendo encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo, así como algunos casos de retraso del neurodesarrollo o discapacidad intelectual, con o sin epilepsia.⁵ Este trastorno está causado por mutaciones en el gen STXBP1 (Syntaxin Binding Protein 1), localizado en el cromosoma 9q34. Fue descubierto en 2008 en estudios de pacientes con el síndrome de Ohtahara. Es considerada una enfermedad rara (patología con una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes). Aun así, se cree que todavía hay muchos casos sin diagnosticar. Estudios recientes apuntan que es una de las principales causas de encefalopatía epiléptica de inicio precoz.

Las variantes en el gen STXBP1 pueden dar lugar a diferentes formas de epilepsia de inicio temprano, especialmente durante los primeros meses de vida.⁶

Como se expuso inicialmente, este síndrome cursa con problemas en el neurodesarrollo. Aunque casi toda la información de la que se dispone proviene de pacientes con epilepsia, se han reportado casos de pacientes afectados de retraso cognitivo/trastorno de aprendizaje con mutaciones en STXBP1 que no sufren epilepsia.



STXBP1 es esencial para la liberación de neurotransmisores y la transmisión sináptica, el mecanismo clave mediante el cual las neuronas se comunican entre sí.

ORIGEN DEL SÍNDROME STXBP1: MECANISMO PATOGENÉTICO¹⁻⁴

Las mutaciones en el gen STXBP1 reducen la capacidad de la proteína para realizar esta función, alterando la liberación normal de neurotransmisores y afectando negativamente a la señalización sináptica. Además, esto conlleva una alteración del desarrollo cortical, un efecto negativo en el crecimiento dendrítico y contribuye a la neurodegeneración. Todo ello ocasiona una disfunción generalizada de la red neuronal, que explica las manifestaciones neurológicas observadas en los pacientes.

Se han descrito diferentes tipos de mutaciones en los pacientes con síndrome STXB1, que pueden conllevar diferentes fenotipos consecuentemente.



¿CÓMO SE MANIFIESTA EL SÍNDROME STXBP1?¹⁻⁴

Las crisis epilépticas son una de las manifestaciones más frecuentes. Afectan a entre el 85-95% de los pacientes y pueden presentarse desde los primeros días de vida. Suelen ser farmacorresistentes. Los tipos de crisis más frecuentes son espasmos epilépticos (65,3%), crisis focales (57,9%), y crisis tónicas (41,3%).

Sin embargo, tal y como se expuso previamente, no es únicamente un trastorno epiléptico, y aunque es muy frecuente, no todos los pacientes presentan epilepsia.

Adicionalmente, los **pacientes pueden presentar una amplia variedad de síntomas que incluyen:**

Retraso en el neurodesarrollo y/o discapacidad intelectual: la mayoría de los pacientes presentan retraso severo en el desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual, que va desde moderada a severa. Muchos no logran alcanzar hitos importantes como caminar o hablar.

Problemas del habla y de la comunicación: muchos pacientes presentan dificultades en la comunicación verbal y no verbal. De hecho, en las encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo relacionadas con STXBP1, es característica la "ausencia de lenguaje".

Alteraciones en el tono muscular: tanto hipotonía (disminución del tono muscular) como espasticidad (aumento involuntario y mantenido del tono muscular).



Trastornos de conducta como hiperactividad, conductas impulsivas o agresividad.

Autismo o rasgos autistas, dentro de los cuales las estereotipias se han descrito frecuentemente.

Dificultades de alimentación.

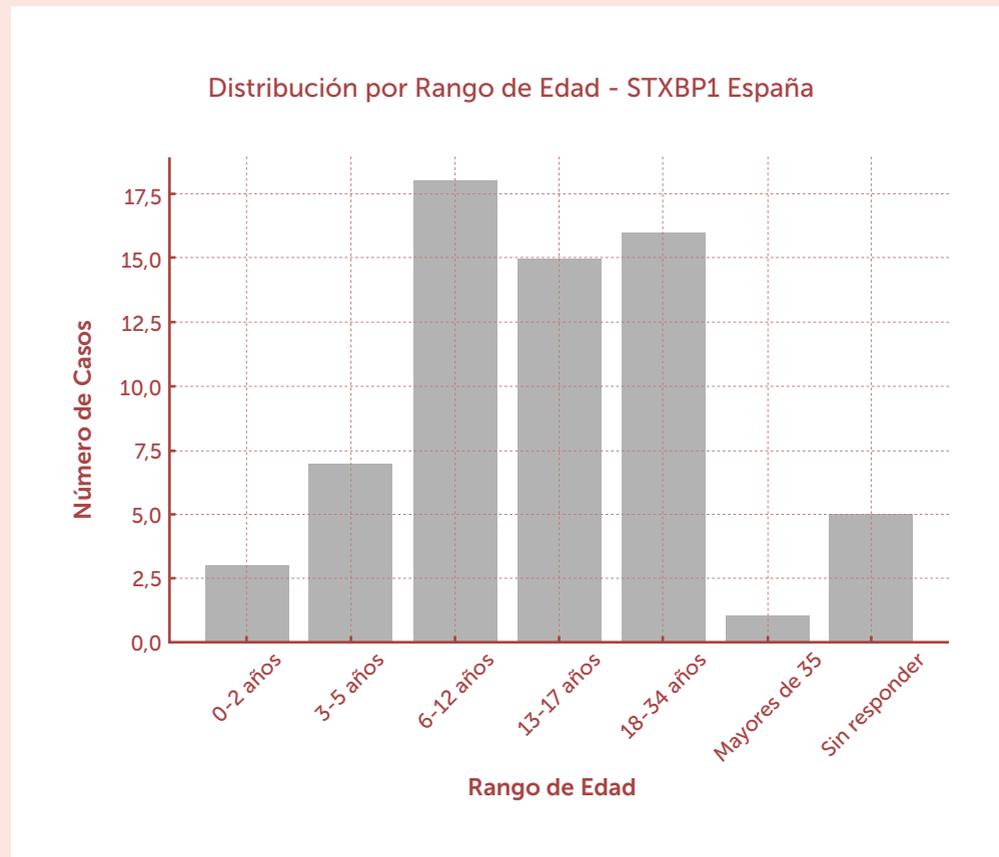
Problemas gastrointestinales: incluido el estreñimiento.



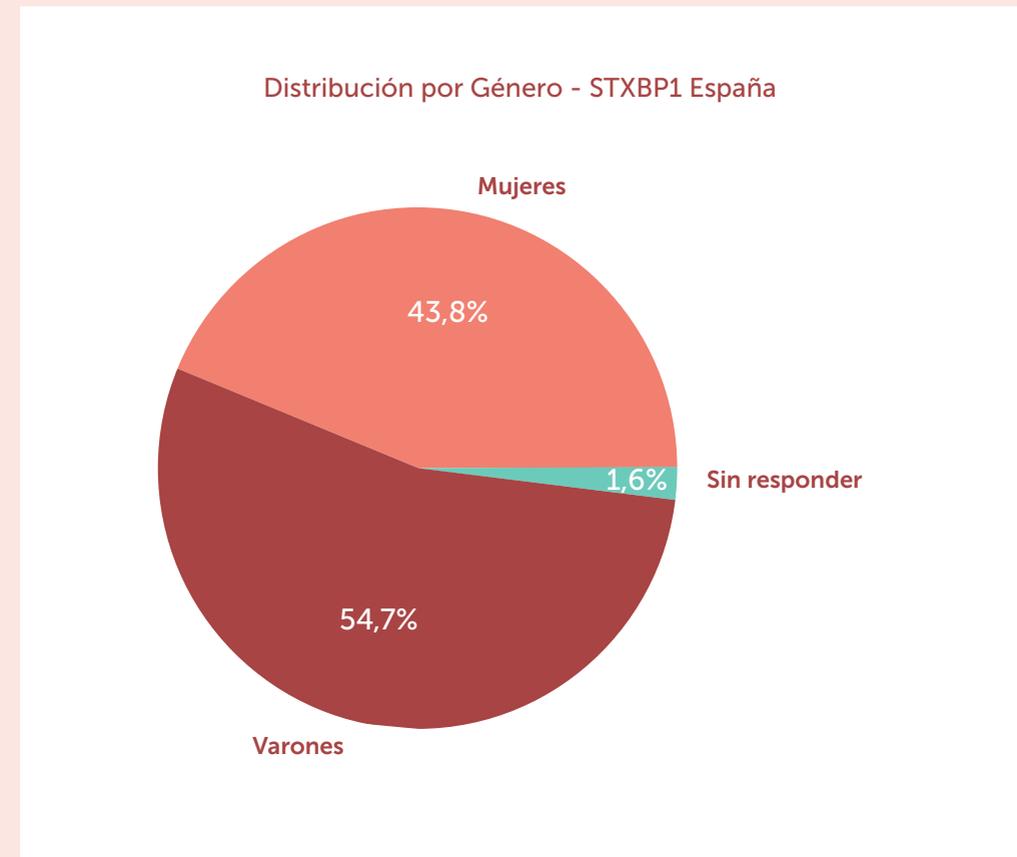
EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME STXBP1^{7,8}

EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME STXBP1^{7,8}

DISTRIBUCIÓN POR EDADES



DISTRIBUCIÓN POR SEXO



DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME STXBP1^{1-4,6}

El diagnóstico se realiza mediante pruebas de secuenciación genética para identificar mutaciones en el gen STXBP1. Debido a que los síntomas pueden superponerse con otros trastornos neurológicos, es fundamental realizar una adecuada evaluación clínica completa junto con pruebas genéticas.

En una cohorte estudiada en España, se observó que el 57,4% de los pacientes se diagnosticaron con panel genético, el 21,4% mediante análisis del exoma y un 14,2% con microarray/CGH array. Además, este diagnóstico fue aportado a la familia por el neurólogo pediátrico en el 57% de los casos, y por un neurólogo en el 14% de los casos.

El diagnóstico temprano del síndrome STXBP1 es fundamental para optimizar el tratamiento, reducir complicaciones y mejorar el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME STXBP1¹⁻⁴

Actualmente, no existe una cura para el síndrome STXBP1.

El plan terapéutico consiste en el control y tratamiento de los síntomas y suele incluir:

Fármacos antiepilépticos

Para controlar las crisis epilépticas y las comorbilidades derivadas de las mismas.

Terapias de apoyo

Fisioterapia, terapia ocupacional y del habla son fundamentales para mejorar la calidad de vida.

Intervención temprana

El diagnóstico y una consecuente intervención precoz mejoran los resultados funcionales a largo plazo.

Fármacos para el control de la conducta e hiperactividad

Fármacos para la mejora del sueño

El tratamiento individualizado y la colaboración de un equipo multidisciplinar (neurólogos, terapeutas del habla, fisioterapeutas, psicólogos, etc.) mejoran el pronóstico, optimizan la calidad de vida y garantizan un enfoque holístico del paciente. Este modelo permite la atención integral, la detección temprana de complicaciones y la personalización de estrategias terapéuticas, asegurando un cuidado más efectivo y humanizado.



PRONÓSTICO DEL SÍNDROME STXBP1¹⁻⁴

El pronóstico es variable y dependerá del tipo de mutación y de la severidad de las manifestaciones clínicas.

La mayoría de los pacientes presenta una discapacidad severa, aunque algunos pueden tener una evolución más leve si las crisis están controladas y reciben intervenciones terapéuticas adecuadas.

España está activamente involucrada en la investigación sobre la epilepsia, con varios proyectos y ensayos clínicos en marcha. El Instituto de Salud Carlos III ha invertido 1,4 millones de euros en los últimos 5 años en 15 proyectos de investigación enfocados en esta enfermedad. Estos proyectos buscan mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia a través de diversas estrategias, como la genética, la neuroimagen y el desarrollo de nuevas terapias.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN ACTUALES⁹⁻¹²

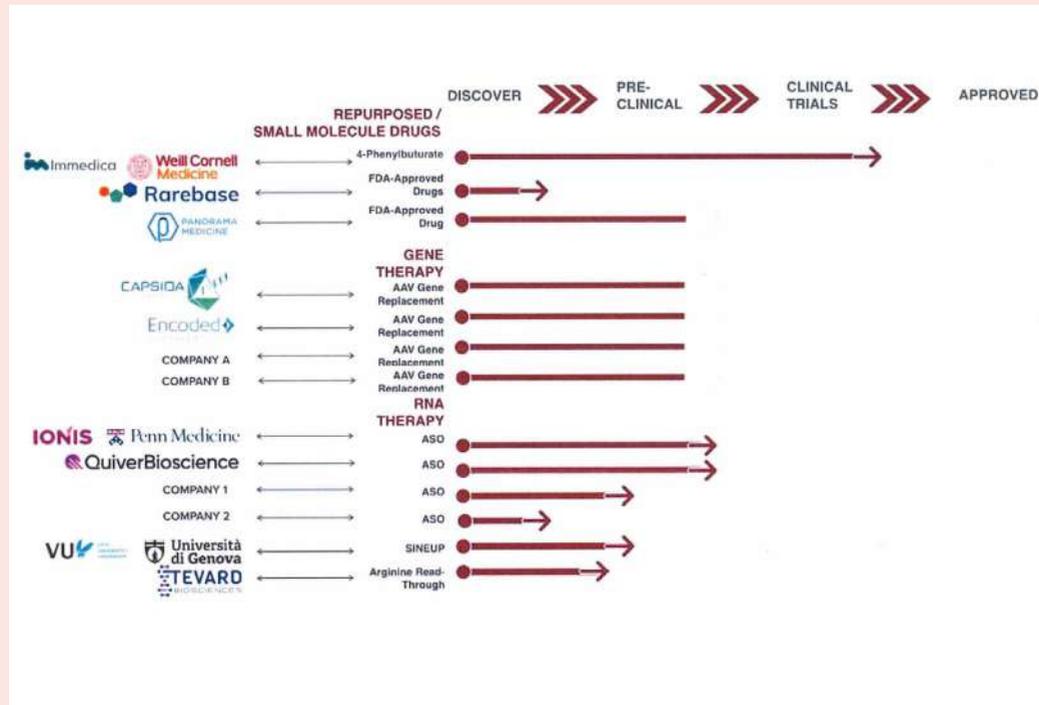
Entre las líneas de investigación actuales destaca el estudio Beltrán-Corbellini A, *et al.* que investiga las encefalopatías relacionadas con el síndrome STXBP1 y destaca el papel de los fármacos GABAérgicos como los más eficaces para mejorar las convulsiones.

Otros proyectos de investigación tienen como objetivo diseñar compuestos que inhiban o estimulen de manera específica los mecanismos proteicos que regulan la liberación de neurotransmisores.

Estos compuestos se podrían utilizar como fármacos para el tratamiento de muchos trastornos neurológicos en los que la transmisión sináptica está alterada, como la epilepsia, el Alzheimer, el Parkinson o, en este caso, las causadas por la deficiencia de la proteína codificada por STXBP1.

También, se ha propuesto la monitorización del descanso nocturno de pacientes STXBP1 con el fin de ajustar la dosis de melatonina para que mejore dicho descanso.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN ACTUALES



INSTITUTION	RECIPIENT	YEAR	PROJECT TITLE/DESCRIPTION	AWARD AMOUNT
Funded Directly by STXBP1 Foundation				\$740,265
<i>Patient Studies</i>				
Danish Epilepsy Centre	Elena Gardella, MD, PhD	2023	Early Mortality in STXBP1 Encephalopathy	\$20,000
European STXBP1 Consortium (ESCO)	ESCO	2023	Research consortium for European Natural History Study and Registry	\$200,000
Weill Cornell Medicine / New York-Presbyterian	Zachary Grinspan, MS, MD	2023	STXBP1 STARR Natural History Study	\$165,001
Children's Hospital Colorado	Andrea Miele, PhD	2023	STXBP1 STARR Natural History Study	\$155,264
Baylor College of Medicine / Texas Children's Hospital	Hsiao-Tuan Chao, MD PhD	2023	STXBP1 STARR Natural History Study	\$200,000
<i>Translational and Pre-Clinical Research</i>				
Weill Cornell Medicine	Noah Guiberson, PhD	2024	Young Investigators Draft class for rare disease research cofunded with Uplifting Athletes	\$20,000
University of Pennsylvania	Alex Felix, PhD	2023	Young Investigators Draft class for rare disease research cofunded with Uplifting Athletes	\$20,000
Funded Through Orphan Disease Center MDRB, with Lulu's Crew				\$325,170
<i>Translational and Pre-Clinical Research</i>				
University of Sydney	Wendy Gold, PhD	2024	Integrative omics: A novel approach to unravelling the complexity of STXBP1 encephalopathies	\$75,460
Columbia University	Xuebing Wu, PhD	2024	Systematic dissection of STXBP1 3' UTR regulation to facilitate therapeutic development	\$75,460
University of Genoa	Pasquale Striano, MD, PhD	2023	Fingerprinting a Multiomic Biomarker Profile in Patients with STXBP1-RD	\$87,125
University of Antwerp	Sarah Weckhuysen, MD, PhD	2023	Assessing and Quantifying Gait Problems with STXBP1-Related Disorders Using Three-Dimensional Gait Analysis	\$87,125

EL PAPEL DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES

Las asociaciones de pacientes pueden transmitir apoyo y ofrecer diferentes tipos de recursos. A continuación, se muestra la asociación de pacientes en España:

www.fundacionlukiss.com



Necesidades de las familias

Es vital ayudar a las familias que estén en una situación similar y que puedan necesitar cualquier tipo de apoyo.

¿Qué necesitan las familias?

- Diagnóstico temprano, veraz y preciso
- Campamentos de verano
- Facilidad en el acceso a pruebas diagnósticas: Vídeos EEG 24 h
- Soluciones de cultura, ocio y deporte
- Atención especializada y terapias permanentes
- Ayudas por adelantado para material adaptado
- Seguimiento multidisciplinar
- Cuantías de prestaciones dignas
- Respiros familiares
- Tramitaciones sencillas y ágiles
- Apoyo a las familias
- Cuidados paliativos pediátricos

El **apoyo psicológico** a cuidadores y familias es esencial para prevenir el agotamiento, mejorar la calidad de vida y fomentar un entorno de cuidado más saludable. Acceder a terapia psicológica, grupos de apoyo y estrategias de autocuidado no solo beneficia al cuidador, sino que también impacta positivamente en el bienestar del paciente.

Retos del síndrome STXBP1 y de las enfermedades raras



Atención Sanitaria

- ▷ **Falta de comunicación entre especialidades** para tratar de manera global y eficiente al paciente.
- ▷ **Falta de formación especializada** de los profesionales que se enfrentan a estas enfermedades.
- ▷ **Dificultad para el acceso a determinadas pruebas diagnósticas y tratamientos farmacológicos, puesto que por ahora no disponemos de tratamientos indicados específicamente para esta patología.**



Diagnóstico

- ▷ La comunidad médica manifiesta escaso interés en conocer el diagnóstico.
- ▷ **No se realizan las suficientes pruebas** ni para diagnosticar, ni para el control evolutivo de la patología.



Investigación

- ▷ España colabora en investigaciones internacionales al seguimiento de estudios. Sería necesario promover la implicación de profesionales sanitarios en el liderazgo de investigaciones.



Burocracia administrativa

- ▷ **Ausencia de facilidades sanitarias, educativas, terapéuticas, familiares, etc...** Las pocas ayudas que recibimos de la Administración están sujetas a tramites muchas veces imposibles de alcanzar para las familias.
- ▷ **Falta de información y ayudas** al respecto.



Plan educativo

- ▷ **No existe un Plan Educativo que contemple las necesidades de estos niños** y tampoco la Administración dota a los colegios de recursos suficientes para hacerlo.
- ▷ **La llegada de la Ley Celaa aún deja un futuro más incierto** para cuando los niños lleguen a la mayoría de edad.



Acceso a terapias y otras necesidades

- ▷ El **acceso a terapias** u otras necesidades está sujeto a una **burocracia imposible** de gestionar para muchas familias.



Nulo interés profesional y social

- ▷ Debería haber un mayor interés por parte de las administraciones, profesionales sanitarios, políticos y la sociedad española en colectivos como este: menores con alto grado de discapacidad y dependencia.



Abandono de las familias

- ▷ **Están solas** ante todo lo que supone el cuidado y atención de sus hijos.
- ▷ Solo **en las agrupaciones de pacientes encuentran apoyo** e informaciones relevantes.
- ▷ Los hijos afectados **son invisibles** y con ellos, sus familias.

A partir de los 18 años, los problemas se multiplican dado que las pocas ayudas proporcionadas dejan de existir.



Residencias, centros de día, centros ocupacionales y de formación profesional

- ▷ Una vez terminada la etapa escolar, **apenas hay oferta educativa.**
- ▷ No hay formación, cultura, deporte y ocio adaptada para estas personas, que pueda ayudar.



Apoyo a la familia más necesario

- ▷ El apoyo a las familias se necesita aún más, dado que tanto los pacientes, como los padres y cuidadores **se hacen mayores, y con ello se vuelve más difícil el cuidado de los pacientes, y el ejercer de cuidador por parte de los padres.**



Medidas excepcionales para colectivos perjudicados por la nueva ley de discapacidad

- ▷ En el cambio de la ley de discapacidad, ya no se puede incapacitar a las personas con discapacidad, por lo que hay un **desamparo para las familias con hijos mayores dependientes.**
- ▷ No es lógico, y supone una gran carga adicional, que haya que acudir a un juez o a un notario a que comuniquen algo que ya existe en un dictamen y en una resolución de independencia.



Mantenimiento en todos los circuitos pediátricos

- ▷ **No por cumplir 18 años dejan de tener necesidad** de pruebas diagnósticas y complementarias (p. ej. vídeos-EGG), atención especializada, terapias especiales, recursos, materiales adaptados, medicamentos, etc.



Empatía

Cotización a la Seguridad Social para cuidadores no profesionales

- ▷ Según la Ley de Dependencia, los cuidadores no profesionales, cotizan a la Seguridad Social a cargo del Estado. Sin embargo, cuando se pierde el derecho a la prestación económica (cosa que ocurre cuando se cambia de Colegio a Centro de día (18 años), **desaparece la cotización a la Seguridad Social.**

REFERENCIAS

1. Stamberger H, *et al.* (2016). STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology* 2016;86(10): 954-962.
2. Saitsu H, *et al.* De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature Genetics* 2008;40(8):782-788.
3. Kang JQ and Shen W. The role of STXBP1 in neurological disorders. *Frontiers in Neurology* 2019;10:1036.
4. Leuzzi V. *et al.* Clinical and neurophysiological features of patients with STXBP1 mutations: Two new Italian cases. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(4):646-650.
5. Cossu A, *et al.* Quantitative EEG biomarkers for STXBP1-related disorders. *Epilepsia*. 2024;65(12):3595-3606.
6. Murillo E. Characteristics of people with the STXBP1 syndrome in Spain: Implications for diagnosis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;92(2):71-78.
7. Census - STXBP1 Foundation. Disponible en: <https://www.stxbp1disorders.org/census>. Último acceso: 03/2025.
8. STXBP1 Census - Q1 2024 STXBP1 Foundation. Disponible en: <https://www.stxbp1disorders.org/news/stxbp1-census-q1-2024>. Último acceso: 03/2025.
9. Beltrán-Corbellini A, *et al.* Expanding genotype-phenotype correlations in STXBP1-related encephalopathies: the role of the accessible surface area in the tertiary structure of the protein. Presented at: ESCO 2024; 10-14 June 2024; Pilsen, Czech Republic.
10. Xian J, *et al.* Assessing the landscape of STXBP1-related disorders in 534 individuals. *Brain*. 2022;145(5):1668-1683.
11. Jumper J, *et al.* Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*. 2021;596(7873):583-589.
12. Rizo J. Molecular Mechanisms Underlying Neurotransmitter Release. *Annu Rev Biophys*. 2022;51:377-408.



GUÍA VIVIR CON
EPILEPSIA

www.vivirconepilepsia.com



UCBCares®

¿Tienes alguna duda? Llámanos
800 099 684 (Teléfono gratuito desde España)
+34 915 700 649
UCBCares.ES@ucb.com
<https://ucbcares.es/>