



Artigo de revisão

Espectro clínico da mutação genética de SYNGAP1: uma revisão integrativa

Déborah Pereira Miranda Cardoso¹ , Renata Andrade de Resende¹ 

¹Centro Universitário do Norte de Minas, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

Resumo

Objetivo: delinear as variações do espectro fenotípico dos distúrbios por mutações no gene SYNGAP1 para caracterizar as manifestações clínicas e comportamentais existentes. **Materiais e Métodos:** trata-se de uma revisão integrativa da literatura desenvolvida com busca avançada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), por meio dos descritores: “SYNGAP1” AND “Neurodevelopmental Disorders” AND “Intellectual Disability” AND “Epilepsy” e seus respectivos correspondentes em português. Foram incluídos artigos que atenderam ao tema, sem restrição de tempo, selecionando-os pela análise dos títulos, resumos e leitura na íntegra. **Resultados:** foram selecionados 17 de 34 artigos, publicados entre 2011 e 2023, com localidade americana, europeia e asiática, mas nenhum em território brasileiro. A maioria dos artigos analisou crianças e apenas um abordou, em sua amostra, paciente adulto. As principais manifestações observadas foram epilepsia, déficit intelectual, Transtorno do Espectro Autista, alterações locomotoras, anormalidades do sono, respostas cerebrais alteradas, comprometimento auditivo e aspectos físicos com semelhanças compartilhadas. **Conclusão:** mutações no gene SYNGAP1 geram um abrangente espectro clínico com estudos ainda limitado. Apesar disso, verifica-se a prevalência da encefalopatia epiléptica, Transtorno do Espectro Autista e deficiência intelectual na maioria dos casos.

Palavras-chave: Transtornos do neurodesenvolvimento. Deficiência intelectual. Epilepsia.

Introdução

Uma infinidade de genes codifica proteínas responsáveis pela estrutura, função e plasticidade neuronal. Dentre eles está o SYNGAP1, responsável pela produção da proteína citosólica SYNGAP1 (*SYNaptic GTPase Activating Protein*) ativadora da ras-GTPase, que regula a função sináptica. Mutações que levam à haploinsuficiência desse gene afetam a fisiologia neuronal, implicando em um amplo espectro fenotípico em pacientes afetados (Agarwal; Johnston; Stafstrom, 2019).

Mutações no gene SYNGAP1 geram distúrbios do neurodesenvolvimento envolvendo, de maneira expressiva, deficiência intelectual (DI) de moderada à grave intensidade. O quadro clínico apresenta, tipicamente, epilepsia, transtorno do espectro autista (TEA), déficit de atenção e transtornos de humor (Wright *et al.*, 2022). Episódios epilépticos e falhas no processamento sensorial

Autor correspondente: Déborah Pereira Miranda Cardoso | deborahpmc9@gmail.com

Recebido em: 15|12|2023. **Aprovado em:** 24|04|2024

Avaliado pelo processo de *double blind review*.

Como citar este artigo: Cardoso DPM, Resende RA. Espectro clínico da mutação genética de SYNGAP1: uma revisão integrativa. Revista Bionorte. 2024;13(Suppl.3):41-52. <https://doi.org/10.47822/bn.v13iSuppl.3.933>



relacionados ao SYNGAP1 aproximam-se de 100% (Weldon *et al.*, 2018). O fenótipo comportamental também é afetado, com padrões de sono irregulares, capacidades linguísticas limitadas, interação social seletiva, variações de humor e comportamento, por vezes, autolesivo ou agressivo (Wright *et al.*, 2022).

Pesquisas envolvendo mutações do gene SYNGAP1 foram relatadas pela primeira vez em 2009 em pacientes com DI e TEA e, em 2013, seu papel foi reconhecido nas encefalopatias epiléticas e de desenvolvimento (DEEs) (Vlaskamp *et al.*, 2019). Como a correlação clínica das alterações em SYNGAP1 começaram a ser apresentadas no campo científico em 2009, a pesquisa sobre essa temática é limitada, havendo falta de compreensão do espectro fenotípico clínico e comportamental desse transtorno (Wright *et al.*, 2022).

Aumentar a compreensão desses quesitos é importante para implementar a prática clínica, contribuir para diagnósticos precoces e promover melhorias nos cuidados aos pacientes e familiares com distúrbios por SYNGAP1. O objetivo deste estudo foi delinear as variações do espectro fenotípico dos distúrbios por mutações no gene SYNGAP1, para caracterizar, de maneira clara, as manifestações clínicas e comportamentais existentes.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura desenvolvida a partir da pergunta norteadora “Quais manifestações clínicas os pacientes com mutações genéticas em SYNGAP1 apresentam?”. Para esta pesquisa, os dados foram colhidos nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), com busca avançada pelos descritores combinados aos operadores booleanos detalhados na tabela 1. O descritor “SYNGAP1” foi incluído por ser especificador e essencial ao tema, além de ser utilizado por outros estudos científicos como palavra-chave. Os demais termos encontram-se indexados nas plataformas DeCS/MeSH. A estratégia de busca está detalhada no fluxograma 1. Foram incluídos artigos científicos originais que abordaram as apresentações clínicas de pacientes com mutação no gene SYNGAP1, sem restrição de tempo. Essa busca inicial resultou em 34 publicações na base de dados PubMed, zero publicações na BVS e zero publicação na SciELO, totalizando, portanto, 34 estudos.

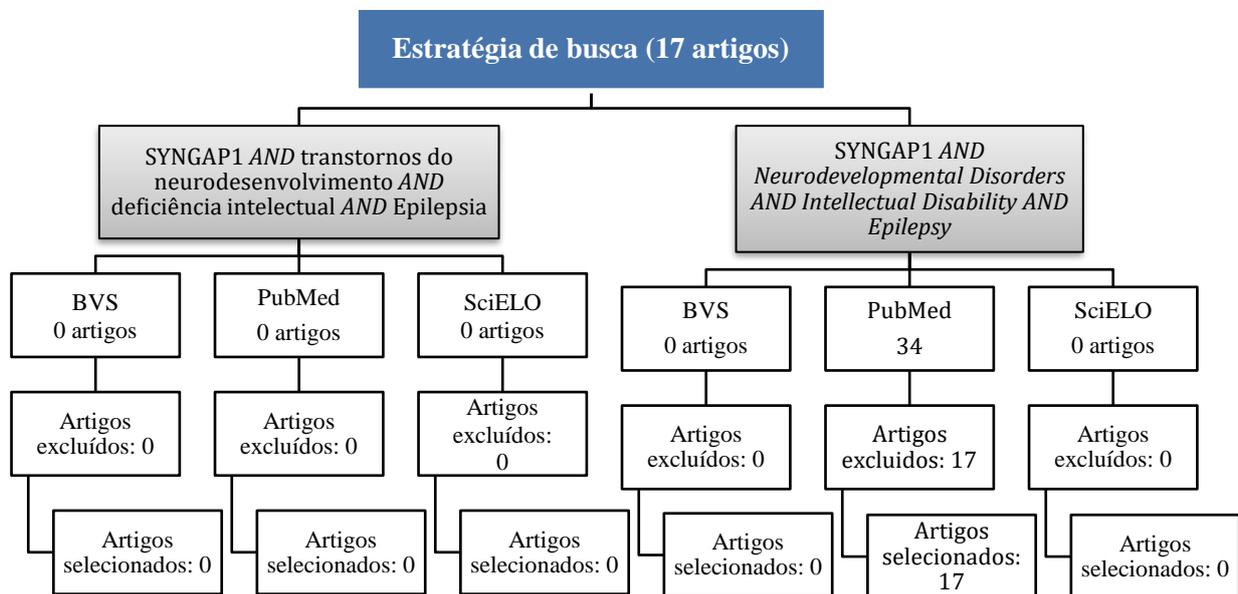
Em análise subsequente, excluiu-se um artigo por se tratar de revisão integrativa da literatura. Em seguida, 33 artigos foram avaliados quanto ao título, descartando-se oito, dos quais três tratavam exclusivamente de sequenciamento genético e cinco restringiam-se a pesquisas experimentais feitas em animais. Além disso, quatro artigos foram desconsiderados por não estarem disponíveis na íntegra. Após essa triagem, 21 pesquisas seguiram para a seleção em relação à leitura do resumo;

após, duas foram excluídas por se tratarem de análise de experimentos feitos em animais e outras duas por não abordarem manifestações clínicas. Dessa forma, 17 artigos atenderam aos critérios propostos e foram selecionados para a leitura na íntegra.

Tabela 1. Descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH) utilizados na estratégia de busca.

Descritores em português	Descritores em inglês
SYNGAP1 AND transtornos do neurodesenvolvimento AND deficiência intelectual AND Epilepsia	SYNGAP1 AND <i>Neurodevelopmental Disorders</i> AND <i>Intellectual Disability</i> AND <i>Epilepsy</i>

Fluxograma 1 - Estratégia de busca aplicada (n=17).



Foi utilizado um formulário de coleta de dados para a análise crítica dos estudos (Brito *et al.*, 2022; Moraes, 2023).

Resultados

A amostra desta revisão constitui-se de 17 artigos. Destes, 100% foram encontrados na plataforma PubMed e publicados entre 2011 e 2023. São estudos dos tipos transversal (n=8), relato de caso (n=5), coorte (n=2) e ensaio clínico (n=2).

Possuem localidades em diversos continentes, como americano, europeu e asiático, sendo que nenhum deles teve execução em território brasileiro. Referente à amostra de participantes analisada, a maioria abordou crianças com a mutação gênica em estudo e um, especificamente, analisou um paciente adulto. Ademais, os principais resultados estão descritos no quadro 1.

Quadro 1. Características dos estudos seleccionados. (n=17).

Autor e ano	Objetivo	Delineamento	Amostra e Cenário	Principais resultados
Klitten <i>et al.</i> , 2011	Descrever um paciente com epilepsia de ausência mioclônica e deficiência intelectual que apresenta uma translocação equilibrada em SYNGAP1, para a identificação genética e fundamentação diagnóstica.	Relato de caso	Paciente do sexo masculino com deficiência intelectual e epilepsia de ausência mioclônica não síndromicos, transportando uma translocação balanceada com um ponto de interrupção no gene SYNGAP1.	Observa-se o papel do gene SYNGAP1 na patogênese da epilepsia generalizada e que a deficiência intelectual (DI) é observada em 45% das crianças antes do início das crises e a deterioração da função cognitiva após o início das crises é comum. Além disso, apenas 40% dos pacientes conseguem ficar livres das crises, apesar do tratamento com medicamentos antiepilépticos.
Hamdan <i>et al.</i> , 2011	Fornecer evidências de que mutações truncadas no SYNGAP1 são comuns na deficiência intelectual não síndromica e estão associadas ao autismo.	Ensaio clínico	Sequenciamento de éxons e limites intrônicos em 60 casos esporádicos adicionais de deficiência intelectual não síndromica, incluindo 30 pacientes com transtornos do espectro do autismo (TEA) e 9 com epilepsia, com 380 indivíduos controle.	Observou-se, clinicamente, que pacientes com mutação de SYNGAP1 apresentaram deficiência intelectual moderada a grave, microcefalia adquirida, epilepsia generalizada, autismo, além de comportamentos desadaptativos, como desatenção, impulsividade, agressão física, problemas de humor, com alta labilidade emocional, mau humor e rigidez.
Zollino <i>et al.</i> , 2011	Relatar que a haploinsuficiência de SYNGAP1 pode causar retardo mental através de mutações genéticas com perda de função, que podem ser detectadas por sequenciamento genético, ou por perda completa de genes.	Relato de caso	Uma menina com retardo mental, convulsões resistentes a medicamentos, dismorfismos faciais, má rotação intestinal e segmentação anormal do pâncreas. Consistente com as manifestações fenotípicas e haploinsuficiência de SYNGAP1.	Observou-se que além de retardo mental, atraso de linguagem e epilepsia, paciente com deficiência de SYNGAP1 também apresentava dismorfismos faciais e anormalidades incomuns, incluindo pâncreas divisum e má rotação intestinal.
Writzl; Knegt, 2013	Comparar as características clínicas do paciente com outros previamente relatados com 6p21.3 e com mutações SYNGAP1.	Relato de caso	Um menino de 9 anos com uma deleção aparentemente de novo de 50 kb e atraso global no desenvolvimento, comprometimento grave da fala e epilepsia generalizada bem controlada por medicação.	Observou-se atraso global no desenvolvimento com comprometimento grave da fala. Foram relatadas anormalidades comportamentais, como autismo, hiperatividade com déficit de atenção e estereotípias. Evidenciaram-se, também, convulsões e alterações no eletroencefalograma (EEG).
Parker <i>et al.</i> , 2015	Analisar as manifestações clínicas e comportamentais das mutações de novo em SYNGAP1.	Ensaio clínico	10 indivíduos não relatados anteriormente com SYNGAP1 de novo; sete por meio do estudo decifrando transtornos do desenvolvimento (com análise clínica para variação do número de cópias) por meio de uma análise de painel multigênico de pesquisa.	Observou-se que todos os indivíduos avaliados possuíam peso normal ao nascer, mas, no pós-natal, alguns obtiveram baixa estatura e peso. Atraso global nos marcos do desenvolvimento esteve presente em todos os pacientes, além de um padrão de sono perturbado. 70% dos pacientes avaliados apresentaram crises convulsivas e comportamento agressivo. As características faciais compartilhadas mais comuns são

				fissuras palpebrais em formato de amêndoa, ligeiramente inclinadas para baixo.
Prchalova <i>et al.</i> , 2017	Definir a faixa fenotípica e a evolução das doenças genéticas relacionadas ao SYNGAP1.	Relato de caso	Uma paciente adulta do sexo feminino com deficiência intelectual grave, atraso na fala, epilepsia, características autistas, agressividade, problemas de sono, marcha desajeitada de base ampla e constipação. O sequenciamento completo do exoma identificou uma mutação de novo no gene SYNGAP1.	Observou-se em uma paciente adulta, com deficiência de SYNGAP1, atraso significativo no crescimento, puberdade tardia, desempenho cognitivo e de linguagem que permaneceu no nível de uma criança de um ano e apresentou um declínio lento. As características faciais miopáticas e o dismorfismo facial tornaram-se mais pronunciados com a idade. Embora as convulsões permanecessem bem controladas, seu comportamento agressivo piorou com a idade e exigiu medicação extensa.
Weldon <i>et al.</i> , 2018	Alcançar uma compreensão profunda da biologia do SYNGAP1 e do seu papel nas doenças humanas.	Estudo transversal	150 pessoas, incluindo indivíduos afetados e seus cuidadores, médicos que tratam deste e de distúrbios cerebrais relacionados, neurocientistas que estudam a biologia do SYNGAP1 ou a função de genes relacionados e representantes de agências governamentais que financiam a ciência e aprovam novos tratamentos médicos.	Concordância da prevalência de epilepsia e deficiências de processamento sensorial em distúrbios cerebrais relacionados à SYNGAP1, sendo este uma das causas mais frequentes de atraso no desenvolvimento infantil, com ataques de queda e crises de ausência associados à epilepsia.
Vlaskamp <i>et al.</i> , 2019	Delimitar a epileptologia, do espectro fenotípico do SYNGAP1.	Estudo transversal	57 pacientes (53% do sexo masculino, idade mediana de 8 anos) com mutações no SYNGAP1 (n = 53) ou microdeleções (n = 4).	Observaram-se epilepsia, crises de ausência, crises reflexas, desencadeada por alimentação, som ou toque, fotossensibilidade, crises EM-mioclônicas-atônicas, atraso no desenvolvimento que precede o início das convulsões, DI, problemas comportamentais, limiar de dor elevado, dificuldade alimentares, podendo ter ingestão deficiente, perturbações do sono, características dismórficas sutis, anormalidades ortopédicas, hipotonia e ataxia. EEG apresenta descargas epileptiformes focais ou multifocais, muitas vezes, em adição à GSW ou onda poli-espiga generalizada. Achados inespecíficos em RM.
Jiménez <i>et al.</i> , 2019	Definir o espectro fenotípico das mutações do gene SYNGAP1 e identificar potenciais biomarcadores de gravidade clínica e progressão do desenvolvimento.	Coorte	Análise retrospectiva de dados clínicos de indivíduos com mutações no SYNGAP1. Os pacientes foram observados longitudinalmente por um período de 6 anos.	Todos os indivíduos apresentavam epilepsia, sendo as crises de ausência atípicas mais comum, além de comprometimento no neurodesenvolvimento, sendo a função motora grossa a menos afetada. Observou-se que o Transtorno do Espectro Autista foi diagnosticado em 73% dos casos. Um ritmo dominante posterior anormal no EEG correlacionou-se com a progressão

				anormal do desenvolvimento, fornecendo um possível biomarcador prognóstico.
Verma <i>et al.</i> , 2020	Discutir a descoberta de uma nova mutação SYNGAP1, implicado no TEA/DI, o tratamento atual prescrito ao paciente e a evolução do desenvolvimento global da criança.	Relato de caso	Relato do primeiro paciente heterozigoto SYNGAP1 da coorte indiana.	Verificou-se que no espectro clínico da deficiência por SYNGAP1 pode haver sono perturbado (principalmente devido a convulsões), hipotonia, dificuldade em engolir, atraso na fala, atraso na capacidade de andar, crises de agressão frequentemente associadas a ataques de raiva, sensibilidade aumentada (medo) a sons e brinquedos, prisão de ventre, audição seletiva (presta atenção apenas).
Tang <i>et al.</i> , 2020	Descrever a extensão dos comprometimentos do desenvolvimento neurológico e identificar as etiologias genéticas em pacientes com epilepsia com crises atônicas mioclônicas (MAE).	Estudo transversal	Pacientes com crises atônicas mioclônicas com características de epilepsia, deficiência intelectual, transtorno do espectro autista e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade usando instrumentos neuropsicológicos padronizados.	Ao estudar a epilepsia com crises atônicas mioclônicas, observou que todos os participantes com variantes de SYNGAP1 tiveram convulsões com início na infância, DI, ataxia e hipotonia consistente com uma encefalopatia. Os sinais motores, como ataxia e tremor nos pacientes com MAE, sugerem correlação genotípica.
Smith-Hicks <i>et al.</i> , 2021	Examinar a natureza das anormalidades do sono que ocorrem em indivíduos com duas sinaptopatias: síndrome de Phelan-McDermid e deficiência intelectual relacionada ao SYNGAP1.	Estudo transversal	Indivíduos com duas sinaptopatias - Síndrome de Phelan-McDermid (N = 47, masculino = 23, feminino = 24, idade 1 -46 anos) e deficiência intelectual relacionada ao SYNGAP1 (N = 64, masculino = 31, feminino = 33, idade de 1 a 64 anos), comparados com irmãos não afetados (N = 61, masculino = 25, feminino = 36, idade 1-17 anos).	Indivíduos com SYNGAP1 apresentam mais anormalidades do sono, com pontuação média aumentada no CSHQ (questionários de hábito de sono infantil), relacionadas à ansiedade do sono, sonolência diurna e duração do sono, demonstrando necessidade ocasional ou diária de, pelo menos, um sonífero.
Wright <i>et al.</i> , 2022	Detalhar as características comportamentais do transtorno por deficiência de SYNGAP1.	Estudo transversal	27 entrevistas semiestruturadas com pais e cuidadores que abrangeram informações básicas (por exemplo, idade, sexo, história familiar, história perinatal, história médica progressa, história de desenvolvimento, epilepsia, história comportamental) e uma descrição geral da história de seus filhos.	Verificou-se que indivíduos com DI relacionada à mutação de SYNGAP1, apresentam TEA, epilepsia, dificuldades motoras finas e grossas, atrasos na linguagem, que afetam suas competências de vida diária, devido às suas características comportamentais, principalmente, as de caráter sensorial.
Côté <i>et al.</i> , 2022	Estudar as respostas eletroencefalográficas à estimulação auditiva em seres humanos que apresentam mutações no SYNGAP1, que causa DI, epilepsia e autismo.	Estudo transversal	Análise de tempo-frequência e coerência entre ensaios foram utilizados para comparar indivíduos com mutações SYNGAP1 com participantes com Síndrome de Down (SD) e transtornos neurotípicos neurotípicos (N = 61 variando de três a 19 anos de idade).	Observou-se que as respostas cerebrais auditivas, em EEG, para indivíduos com mutação de SYNGAP1, tiveram um bloqueio de fase reduzido em teta inferior inicial, alfa, beta, WOI em resposta ao som e aumentado tardio de poder em teta, alfa, gama e WOI.

				Testes mostram uma redução significativa da sincronização nesses indivíduos.
Berryer <i>et al.</i> , 2022	Relatar a identificação das primeiras mutações patogênicas missense e três novas mutações truncadas em SYNGAP1 em pacientes com deficiência intelectual não síndrômica.	Estudo transversal	Pacientes com deficiência intelectual não síndrômica.	Pacientes apresentaram, de forma generalizada, atraso no desenvolvimento durante primeiro e segundo ano de vida, AINE de moderada a grave, microcefalia, ataxia e diagnóstico de autismo, além de epilepsia com tipos variáveis de crises. EEG revelam descargas epilépticas com generalização secundária rápida ou potencial atividade epiléptica.
Paasch <i>et al.</i> , 2023	Identificar preditores de problemas de sono em crianças com SYNGAP1.	Estudo transversal	Pais de 21 crianças com SYNGAP1 que preencheram questionários e 6 crianças usaram o Actiwatch2 por 14 dias contínuos feitos com análises não paramétricas de escalas psicométricas e dados de actigrafia.	Observou-se que os distúrbios do sono no SYNGAP1-ID podem resultar, em parte, de ansiedade relacionada ao sono, parassonias e dificuldade em diminuir a atividade antes de dormir, sugerindo que os distúrbios do sono estão associados ao papel do SynGAP1 na regulação da atividade locomotora controlada pelo ciclo circadiano.
Wang <i>et al.</i> , 2023	Resumir o fenótipo clínico e as características genéticas de crianças com retardo mental autossômico dominante tipo 5 causado por mutações no gene SYNGAP1.	Coorte	Análise retrospectiva dos dados médicos de 8 crianças com retardo mental autossômico dominante tipo 5 causado por mutações no gene SYNGAP1 que foram diagnosticadas e tratadas no Departamento de Pediatria do Hospital Xiangya da Universidade Central Sul.	Constatou-se que a idade média de início dos sinais e sintomas foi de 9 meses para as 8 crianças. Todas as crianças apresentaram atraso no desenvolvimento de moderado a grave intensidade, especialmente relacionado à linguagem. A maioria das crianças apresenta convulsões e a idade média de início foi 31,4 meses.

Discussão

Observou-se a predominância da correlação genotípica das mutações genéticas em SYNGAP1 em pacientes que apresentam alguma variação de epilepsia. Verificou-se, ainda, o estudo da epileptologia, seja esta de forma generalizada ou por algum tipo específico, como as crises atônicas mioclônicas e relatam, de forma acentuada, o papel do gene SYNGAP1 na patogênese dessas crises, seja de forma isolada ou sobreposta a outras síndromes (Klitten *et al.*, 2011; Weldon *et al.*, 2018; Vlaskamp *et al.*, 2019; Jimenez *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2020). Nesses indivíduos com mutação de SYNGAP1, constatou-se o início das convulsões ainda na infância, até os dois anos de idade, precedidas por sinais precoces de atraso global do neurodesenvolvimento, antes mesmo do início das crises, aos quais não se sabe ao certo se essa comorbidade representa uma característica primária da mutação gênica ou secundária à encefalopatia epiléptica, que causaria distúrbio da função cerebral devido à atividade epileptiforme excessiva já relatada (Tang *et al.*, 2020; Berryer *et al.*, 2022).

Outro ponto consoante foi a questão das deficiências intelectuais presentes de forma moderada a grave, causando atraso nos marcos do desenvolvimento das crianças analisadas, como também padrões prejudiciais de declínios cognitivos relacionados ao início e a progressão das crises epiléticas, principalmente, quando não controladas com as medicações prescritas (Klitten *et al.*, 2011; Writz *et al.*, 2013). As áreas cognitivas afetadas englobam desde a linguagem, a atenção, até a função motora e executiva, as quais alguns autores definem como um tipo de retardo mental decorrente da variação gênica já relatada (Zollino *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2023), mas ainda existe o comprometimento de demais áreas, como as comportamentais e sensoriais, que afetam as competências de vida diárias desses indivíduos e acarretam alterações emocionais expressivas e uma sensibilidade aumentada aos estímulos externos, muitas vezes, implicando em estereotípias, as quais estão relacionados, em sua maioria, a alguma variação no TEA (Hamdman *et al.*, 2011; Verma *et al.*, 2020; Wright *et al.*, 2022). Relata-se, ainda, sobre alterações na locomoção desses indivíduos, isto é, na função motora, que apresentam desde anormalidades ortopédicas, até características mais frequentes, como a hipotonia e a ataxia, congruentes e sugestivas à correlação genotípica (Vlaskamp *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2020).

Apesar das questões supracitadas terem sido os achados mais expressivos e significativos, relatou-se, ainda, sobre outras manifestações importantes, como as anormalidades do sono, as respostas cerebrais auditivas e as características físicas encontradas. Sobre as anormalidades do sono, constata-se que estão presentes de forma significativa nos pacientes com mutações em SYNGAP1, podendo estar relacionadas ao papel do gene na locomoção ou ainda sua influência sobre o ciclo

circadiano (Paasch *et al.*, 2023). Um ponto em comum entre os artigos que abordam sobre o assunto, em crianças, é a influência da ansiedade relacionada ao sono que corrobora para a dificuldade de dormir, seja a respeito do início do sono ou em sua duração (Smith-Hicks *et al.*, 2021; Paasch *et al.*, 2023). Por esses motivos, fica clara a alteração nos hábitos de sono dessas crianças, as quais, muitas vezes, precisarão do auxílio de algum sonífero, mesmo que apenas de forma ocasional (Smith-Hicks *et al.*, 2021).

Relatou-se, ainda, de forma exclusiva, sobre as respostas cerebrais alteradas ao eletroencefalograma (EEG), em indivíduos com DI relacionado a mutações em SYNGAP1, após receberem estimulação auditiva. Observou-se que, nesses indivíduos com essa mutação genética, houve mais problemas de capacidade de resposta social, além de comportamentos repetitivos e maior irritabilidade, denotando mais traços autísticos em comparação a indivíduos do grupo controle e indivíduos com Síndrome de Down (SD). Quanto à resposta auditiva propriamente dita, verificou-se, também em comparação a esses mesmos grupos citados anteriormente, uma redução significativa da sincronização, além de um menor bloqueio de fase em resposta ao som e uma maior potência gama e beta nesses indivíduos (Cotê *et al.*, 2022).

Constatou-se também a presença de características físicas semelhantes, como é o caso dos dismorfismos faciais decorrentes da haploinsuficiência por SYNGAP1, que englobam, majoritariamente, as fissuras palpebrais em formato de amêndoa e ligeiramente inclinadas para baixo, e as fáceis miopáticas, que tendem a se tornar mais pronunciadas com a idade. Verifica-se, também, um atraso significativo no crescimento fisiológico dessas crianças, demonstrado por um baixo peso e estatura pós-natal, puberdade tardia, e atraso nos marcos do desenvolvimento, além de achados biológicos como a má rotação intestinal (congestão) (Parker *et al.*, 2015; Prchalova *et al.*, 2017; Zollino *et al.*, 2011). No entanto, apenas um estudo de caso acompanha a evolução de uma paciente adulta, fazendo com que não seja possível estabelecer comparações, pelos artigos analisados, do desenvolvimento dessas crianças até a fase adulta, em que se observaria o desenvolvimento por completo desses indivíduos, não sendo possível, também, estabelecer relações de longevidade desses pacientes. É possível estabelecer que, naquela paciente em específico, a progressão da síndrome ocorreu através de um declínio lento e contínuo de suas capacidades cognitivas e de fala (Prchalova *et al.*, 2017).

Exames de imagem, principalmente ao EEG, demonstraram achados anormais, como uma potencial atividade epiléptica ou ainda a presença de descargas epileptiformes focais ou multifocais, com generalização secundária ou presença de ondas poli-espigas, majoritariamente, nos pacientes

com epilepsia associada a etiologias genéticas (Writzl *et al.*, 2013; Vlaskam *et al.*, 2019; Berryer *et al.*, 2022). Contudo, apenas um autor relaciona os achados em EEG a um possível biomarcador prognóstico, ao qual um ritmo posterior anormal no exame correlaciona-se com uma progressão anormal do desenvolvimento nesses indivíduos (Jimenez *et al.*, 2019).

Os artigos analisados para este estudo demonstram dificuldade na delimitação de uma faixa fenotípica objetiva em pacientes com mutações em SYNGAP1, pelo fato de ser uma síndrome rara, por não possuir características patognomônicas típicas, pela dificuldade em encontrar estudos específicos sobre o tema e que retratem a progressão clínica dessas manifestações a longo prazo. Trata-se, portanto, de um abrangente espectro clínico, ainda não desvendado por completo. No entanto, fica clara a presença de algumas características encontradas, se não em todos, na maioria dos estudos, sendo estas: a epilepsia, o déficit intelectual e o TEA, com as demais características refletindo, também, uma consequência ou parte do espectro de algum desses problemas supracitados.

Conclusão

As manifestações clínicas em pacientes com mutações do gene SYNGAP1 fazem parte de um amplo e variado espectro fenotípico. Evidenciou-se a relação da associação gênica à prevalência da encefalopatia epiléptica, do Transtorno do Espectro Autista e da deficiência intelectual na maioria dos casos, somados, ou não, às suas respectivas repercussões clínicas, como as alterações no sono, na locomoção, nas características físicas específicas e na estimulação sensorial.

No entanto, fica claro que, devido às limitações encontradas, precisa-se ainda de mais pesquisas e estudos sobre o tema, de forma a garantir, também, que essas informações cheguem, de forma clara e objetiva, aos profissionais de saúde, principalmente médicos, para diagnosticarem de forma precoce e tratem seus pacientes a partir de metodologias baseadas em evidências clínicas já documentadas.

Contribuições dos autores

Os autores aprovaram a versão final do manuscrito e se declararam responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

Referências

- AGARWAL, M.; JOHNSTON, M. V.; STAFSTROM, C. E. SYNGAP1 mutations: Clinical, genetic, and pathophysiological features. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 78, p. 65–76, nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.08.003>
- BERRYER, M. H. *et al.* Mutations in SYNGAP1 Cause Intellectual Disability, Autism, and a Specific Form of Epilepsy by Inducing Haploinsufficiency. **Human Mutation**, v. 34, n. 2, p. 385–394, 12 dez. 2012. <https://doi.org/10.1002/humu.22248>
- BRITO, A. M. G. *et al.* Uso indiscriminado de antibióticos: uma revisão integrativa. **Revista Bionorte**, v. 11, n. 1, p. 219-225, 2022. Available from: <https://doi.org/10.47822/bn.v11i1.245>
- CÔTÉ, V. *et al.* Differential auditory brain response abnormalities in two intellectual disability conditions: SYNGAP1 mutations and Down syndrome. **Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 8, p. 1802–1812, ago. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.054>
- HAMDAN, F. F. *et al.* De Novo SYNGAP1 Mutations in Nonsyndromic Intellectual Disability and Autism. **Biological Psychiatry**, v. 69, n. 9, p. 898–901, maio 2011. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.11.015>
- JIMENEZ-GOMEZ, A. *et al.* Phenotypic characterization of individuals with SYNGAP1 pathogenic variants reveals a potential correlation between posterior dominant rhythm and developmental progression. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 11, n. 1, 8 ago. 2019. <https://doi.org/10.1186/s11689-019-9276-y>
- KLITTEN, L. L. *et al.* A balanced translocation disrupts SYNGAP1 in a patient with intellectual disability, speech impairment, and epilepsy with myoclonic absences (EMA). **Epilepsia**, v. 52, n. 12, p. e190–e193, 2 nov. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03304.x>
- MORAIS, A. C. R. Conhecimento de professores sobre primeiros socorros: revisão integrativa da literatura. **Revista Bionorte**, v. 12, n. Suppl.2, p. 14–21, 2023. Available from: <http://doi.org/10.47822/bn.v12iSuppl.2.525>
- PAASCH, V. *et al.* An exploratory study of sleep quality and quantity in children with causal variants in SYNGAP1, an autism risk gene. **Sleep Medicine**, v. 107, p. 101–107, 1 jul. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.04.008>
- PARKER, M. J. *et al.* De novo, heterozygous, loss-of-function mutations in SYNGAP1 cause a syndromic form of intellectual disability. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 167, n. 10, p. 2231–2237, 15 jun. 2015. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37189>
- PRCHALOVA, D. *et al.* Analysis of 31-year-old patient with SYNGAP1 gene defect points to importance of variants in broader splice regions and reveals developmental trajectory of SYNGAP1-associated phenotype: case report. **BMC Medical Genetics**, v. 18, n. 1, 2 jun. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0425-4>

SMITH-HICKS, C. *et al.* Sleep Abnormalities in the Synaptopathies—SYNGAP1-Related Intellectual Disability and Phelan–McDermid Syndrome. **Brain Sciences**, v. 11, n. 9, p. 1229, 17 set. 2021. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091229>

TANG, S. *et al.* Phenotypic and genetic spectrum of epilepsy with myoclonic atonic seizures. **Epilepsia**, v. 61, n. 5, p. 995–1007, maio 2020. <https://doi.org/10.1111/epi.16508>

VERMA, V. *et al.* Identification of an individual with a SYGNAP1 pathogenic mutation in India. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 11, p. 9225–9234, 1 nov. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05915-4>

VLASKAMP, D. R. M. *et al.* SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. **Neurology**, v. 92, n. 2, p. e96–e107, 12 dez. 2019. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006729>

WANG, X. L. *et al.* Autosomal dominant mental retardation type 5 caused by SYNGAP1 gene mutations: a report of 8 cases and literature review. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, v. 25, n. 5, p. 489–496, 15 maio 2023. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2301054>

WELDON, M. *et al.* The first international conference on SYNGAP1-related brain disorders: a stakeholder meeting of families, researchers, clinicians, and regulators. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 10, n. 1, 5 fev. 2018. <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9225-1>

WRIGHT, D. *et al.* Clinical and behavioural features of SYNGAP1-related intellectual disability: a parent and caregiver description. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**, v. 14, n. 1, 2 jun. 2022. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09437-x>

WRITZL, K.; KNEGT, A. C. 6p21.3 microdeletion involving the SYNGAP1 gene in a patient with intellectual disability, seizures, and severe speech impairment. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 161, n. 7, p. 1682–1685, 17 maio 2013. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35930>

ZOLLINO, M. *et al.* Integrated analysis of clinical signs and literature data for the diagnosis and therapy of a previously undescribed 6p21.3 deletion syndrome. **European journal of human genetics: EJHG**, v. 19, n. 2, p. 239–242, 1 fev. 2011. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.172>