

# Mutacija SCN1A gena - genski uzrok epilepsije

---

**Radić Nišević, Jelena; Prpić, Igor; Sasso, Antun**

*Source / Izvornik:* **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2015, 51, 261 - 265**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:742471>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# Mutacija SCN1A gena – genski uzrok epilepsije

## Mutation of the SCN1A gene – genetic cause of epilepsy

Jelena Radić Nišević<sup>1\*</sup>, Igor Prpić<sup>1</sup>, Antun Sasso<sup>1</sup>

**Sažetak.** Voltažno ovisni natrijski kanali sudjeluju u ekscitabilnosti neurona, nužni su za inicijaciju i propagaciju akcijskog potencijala u neuronima. Mutacija SCN1A gena (engl. *sodium channel, voltage gated, type I alpha subunit*) koji kodira  $\alpha 1$  podjedinicu voltažno ovisnih natrijskih kanala povezana je s nekoliko epileptičkih sindroma, u rasponu od relativno blagih fenotipa nađenih u obiteljima s genskom epilepsijom s febrilnim konvulzijama plus (GEFS+) do teške mioklone epilepsije ranog djetinjstva poznate kao Dravet sindrom. Dravet sindrom jedan je od najtežih epileptičkih sindroma karakteriziran rezistentnim epileptičkim napadajima i teškim kognitivnim zaostajanjem u dotad normalnog djeteta. Oko 80 % pacijenata s Dravet sindromom nosi mutaciju SCN1A gena. Ovaj pregledni članak prikazuje recentne znanstvene informacije o Dravet sindromu kao primjeru genske epilepsije nastale mutacijom SCN1A gena. Prikazujemo i naša dva pacijenta s Dravet sindromom kod kojih je postavljena dijagnoza na temelju kliničkog tijeka bolesti, odnosno genskog testiranja.

**Ključne riječi:** Dravet sindrom; epilepsija; gensko testiranje; SCN1A

**Abstract.** Voltage-gated sodium channels are involved in the excitability of neurons, and are critical for the initiation and propagation of action potentials in neurons. Mutation of the gene encoding  $\alpha 1$  subunit of voltage-gated sodium channel, SCN1A gene (sodium channel, voltage gated, type I alpha subunit) is associated with several epileptic syndromes, ranging from relatively mild phenotype found in families with genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) to severe myoclonic epilepsy of infancy (known as Dravet syndrome). Dravet syndrome is one of the most severe epileptic syndromes characterized by frequent seizures and severe cognitive impairment in previously normal child. Approximately 80 % of patients with Dravet syndrome carry an SCN1A mutation. This review presents recent scientific information on the syndrome as an example of genetic epilepsy caused by mutation of SCN1A gene. We present two patients with Dravet syndrome in whom the diagnoses were based on clinical features and genetic testing.

**Key words:** Dravet syndrome; epilepsy; genetic testing; SCN1A

Referentni centar Ministarstva zdravstva za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojne dobi, Zavod za dječju neurologiju i psihijatriju, Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 16. 2. 2015.

Prihvaćeno: 1. 4. 2015.

**\*Dopisni autor:**

Jelena Radić Nišević, dr. med.  
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka  
Istarska 43, 51 000 Rijeka  
e-mail: jelaradi@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Identifikacija gena koji utječu na rizik obolijevanja od epilepsije u kliničkoj praksi iznimno je važna. Dijagnostičko testiranje razjašnjava dijagnozu u pacijenata s postojećom i suspektnom epilepsijom, dok prediktivno testiranje može predvidjeti početak epilepsije u pacijenata koji imaju rizik razvoja epilepsije s obzirom na obiteljsku sklonost. Posljednjih 20-ak godina istraživanje genskih uzroka epilepsije rezultiralo je identifikacijom

SCN1A mutacije identificirane su kod pacijenata s različitim tipovima epilepsije, uglavnom kod onih čiji su epileptički napadaji potaknuti povišenom tjelesnom temperaturom. Riječ je o epilepsijama koje čine spektar fenotipa, u rasponu od relativno blagih fenotipa nađenih u obiteljima s genskom epilepsijom s febrilnim konvulzijama plus (GEFS+) do teške mioklone epilepsije ranog djetinjstva poznate kao Dravet sindrom.

više potencijalnih gena kao uzroka epilepsije, no u kliničkoj praksi jasno se izdvaja oko 20 gena čija mutacija dovodi do povećanog rizika za idiopatske epilepsije<sup>1</sup>.

Gen SCN1A (engl. *sodium channel, voltage gated, type I alpha subunit*) kodira jedan dio (alfa podjedinicu) voltažno ovisnog natrijskog kanala, naziva Nav1.1. Ovi natrijski kanali su eksprimirani u središnjem živčanom sustavu i mišićima gdje kontroliraju protok natrijskih iona u stanicama i nužni su za inicijaciju i propagaciju akcijskog potencijala u neuronima<sup>2</sup>. Riječ je o jednom od klinički najvažnijih gena za natrijske kanale budući da su njegove mutacije povezane s brojnim poremećajima središnjeg živčanog sustava, poput epilepsije, autizma i migrene<sup>3-6</sup>.

SCN1A mutacije identificirane su kod pacijenata s različitim tipovima epilepsije, uglavnom kod onih čiji su epileptički napadaji potaknuti povišenom tjelesnom temperaturom. Riječ je o epilepsijama koje čine spektar fenotipa od teškog oblika mioklone epilepsije ranog djetinjstva poznat kao Dravet sindrom (DS) do blagog oblika generalizirane epilepsije s febrilnim konvulzijama plus (GEFS+)<sup>7-11</sup>.

Do veljače 2015. godine identificirano je ukupno 1.257 mutacija te je uspostavljena baza podataka

s kompletnim spiskom mutacija i relevantnim informacijama. Baza ima slobodan pristup (<http://www.gzneurosci.com/scn1adatabase/>)<sup>12</sup>.

Prema navedenoj bazi podataka, od ukupno 1.257 mutacija, 1248 je identificirano u oboljelih od epilepsije, 7 kod pacijenata s obiteljskom hemiplegičnom migrenom i 5 mutacija u pacijenata s autizmom. Analizirane funkcionalne studije uključuju 48 *missense* mutacija ("mutacija krivog smisla"), 5 točkastih mutacija, 1 "in-frame" deleciju, 7 "splice-site" mutacija, 2 mutacije na 5'UTR netranslatiranoj regiji i 1 mutaciju na 3'UTR netranslatiranoj regiji<sup>12</sup>.

Od svih mutacija identificiranih kod pacijenata s epilepsijom oko 89 % ih je povezano s epileptičkim napadajima potaknutim povišenom tjelesnom temperaturom, što sugerira različitu patogenost SCN1A mutacije s obzirom na to da se javljaju u spektru fenotipa, od teškog DS-a do jednostavnih febrilnih konvulzija. Korelacijom između genotipa i fenotipa nađeno je da blage generalizirane epilepsije i/ili febrilne konvulzije imaju najveću učestalost tzv. *missense* mutacija koje ne rezultiraju značajnim proteinskim promjenama, dok su kod težih fenotipa poput DS-a većina mutacija točkaste mutacije, a *missense* mutacije su rijetke<sup>12</sup>.

Oko 80 % pacijenata sa DS-om nosi SCN1A mutaciju<sup>13-15</sup>. *De novo* SCN1A mutacije potječu uglavnom od kromosoma očevog podrijetla, a mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme, od stadija premorele faze embrija, do odrasle dobi<sup>15</sup>. Korelacije između genotipa i fenotipa unutar DS-a proučavali su različiti autori<sup>16-19</sup>, no konsenzus nije postignut. Štoviše, identificirani su drugi modificirajući čimbenici koji utječu na fenotip. Nedavno su mutacije SCN9A (engl. *sodium channel, voltage gated, type IX alpha subunit*) varijante predložene kao modifikatori kliničkih simptoma DS-a putem interakcija sa SCN1A mutacijom<sup>20</sup>.

Istraživanja usmjerena na identificiranje mutacija drugih gena u preostalih 20 % pacijenata sa SCN1A negativnom mutacijom nisu uspješna<sup>21-23</sup>, osim u GABRG2 (engl. *gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, gamma 2*) mutaciji i SCN1B (engl. *sodium channel, voltage gated, type I beta subunit*) mutaciji koje su pronađene u dva različita pacijenta, a navedene mutacije su karakteristične za GEFS+ epileptički sindrom<sup>24,25</sup>.

## DRAVET SINDROM

Tešku mioklonu epilepsiju djetinjstva (engl. *severe myoclonic epilepsy in infancy*; SMEI) ili Dravet sindrom prvi put je opisala Charlotte Dravet 1978. godine, a Međunarodna liga protiv epilepsije od 1989. godine klasificira entitet kao epileptički sindrom<sup>26,27</sup>. Bolest je rijetka, s incidencijom od oko 1:40 000, no pojavom novih saznanja, prvenstveno genske podloge bolesti, učestalost bolesti raste<sup>28,29</sup>.

Karakterizira je pojava febrilnih i afebrilnih, generaliziranih i žarišnih, kloničkih ili toničko-kloničkih epileptičkih napadaja, koji se javljaju u prvoj godini života u inače zdravog djeteta, urednog mentalnog i motoričkog razvoja. Klinički tijek obilježen je progresijom drugih oblika epileptičkih napadaja poput mioklonih, atipičnih apsansa i žarišnih napadaja. Sve vrste epileptičkih napadaja su rezistentne na antiepileptične lijekove. Psihomotoričko zaostajanje postaje vidljivo tijekom druge godine života, a nakon toga razdoblja umjerena do teška mentalna retardacija, kao i poremećaji ponašanja, postaju očiti u većine pacijenta. Međunarodna liga protiv epilepsije DS klasificira kao epileptičku encefalopatiju, stanje u kojem epileptička abnormalnost i napadaji pridonose progresivnom poremećaju cerebralne funkcije, kognitivnom zaostajanju ili regresiji<sup>30</sup>. Na početku bolesti postavljanje dijagnoze je zahtjevno i temelji se na kliničkim kriterijima tijekom prve godine života koji uključuju teški epileptički napadaj bez značajne elektroencefalografske (EEG) paroksizmalne aktivnosti, isključenje ostalih mogućih uzroka epileptičkih napadaja i inicijalno normalan psihomotorički razvoj<sup>31</sup>. Neuroslikovne pretrage (kompjutorizirana tomografija-CT i/ili magnetska rezonancija – MR) mozga obično su uredni, osim nekoliko slučajeva dilatacije cisterne magna ili blage difuzne atrofije<sup>29</sup>. Diferencijalna dijagnoza DS-a uključuje febrilne konvulzije, Lennox-Gastaut sindrom, Doose sindrom, progresivne mioklone epilepsije i GEFS+ sindrom. Kliničku dijagnozu DS-a podupire nalaz mutacije SCN1A gena u oko 80 % pacijenata<sup>13-15</sup>. Postavljanje rane dijagnoze kod djeteta sa DS-om neophodno je kako bi se izbjegla upotreba antiepileptičkih lijekova (AEL) koji mogu pogoršati napade, poput karbamazepina i lamotrigina<sup>32</sup>.

Objavljena su istraživanja o postojanju drugih simptoma sličnih teškoj mioklonu epilepsiji djetinjstva ali bez mioklonih napadaja<sup>33-35</sup>. No takva djeca, unatoč različitim EEG značajkama imaju isti tijek bolesti i ishod kao i pacijenti s mioklonim napadajima. Stoga uvijek treba razlikovati tipičnu tešku mioklonu epilepsiju ranog djetinjstva i tzv. graničnu (engl. *borderline*) – tešku mioklonu epilepsiju ranog djetinjstva<sup>29</sup>. Opisano je sukladno i genetskim studijama koje su pokazale mutacije SCN1A gena u pacijenata sa i bez mioklonih napa-

Dravet sindrom jedan je od najtežih epileptičkih sindroma karakteriziran rezistentnim epileptičkim napadajima i teškim kognitivnim zaostajanjem u dotad normalnog djeteta.

daja<sup>23</sup>. Zato je i predložena promjena imena u Dravet sindrom.

Ishod DS-a nije povoljan. Tri studije koje su pratile pacijente više od 40 godina pokazuju slične ishode bolesti<sup>36-38</sup>. Napadaji persistiraju i u adolescenciji i odrasloj dobi, no rjeđi su i kraćeg trajanja. EEG pokazuje multifokalnu paroksizmalnu moždanu aktivnost. Svi pacijenti su kognitivno zaostali (teška mentalna retardacija u 50 % pacijenata), mnogi od njih imaju poremećaj ponašanja, osobnosti, uključujući i psihoze, no pogoršanje nakon dobi od 4 godine nije uobičajeno<sup>39</sup>.

Liječenje pacijenata sa DS-om nije ohrabrujuće te je potrebna bliska interakcija između liječnika i obitelji. Važno je istaknuti nužnost izbjegavanja dugotrajnih generaliziranih ili jednostranih epileptičkih statusa provociranih infektivnim bolestima i hipertermijom. Najučinkovitiji antiepileptički lijekovi su valproat, benzodiazepini (diazepam, klonazepam, klobazam), stiripentol i topiramet. U kontroliranim ispitivanjima jedini AEL koji se pokazao djelotvornim kod većine pacijenata je stiripentol u kombinaciji s valproatom i klobazamom<sup>40</sup>. Odobrila ga je Europska agencija za lijekove i postupno se uvodi u kliničku praksu.

Kod ovog sindroma farmakološko liječenje nikad nije suprimiralo epileptičke napadaje u potpunosti, stoga treba pribjegavati racionalnoj polifarmakoterapiji istovremenim liječenjem s više AEL-a u cilju smanjenja broja i trajanja napadaja uz

maksimalno poticanje kognitivnog razvoja. Savjetuju se periodične neuropsihološke evaluacije kako bi se rano prepoznali čimbenici odgovorni za kognitivno zaostajanje, bilo da se radi o tijeku bolesti ili utjecaju složene polifarmakoterapije.

Važno je imati na umu da dijete sa DS-om spada u neurorizičnu skupinu s velikom vjerojatnosti da će se teškoće u razvoju nastaviti u adolescenciju i odraslu dob<sup>41</sup>. Odgovarajućim pravovremenim edukativnim i rehabilitacijskim postupcima navedeno je zasigurno moguće smanjiti.

Prikazujemo naša dva pacijenta u kojih klinički tijek bolesti sugerira dijagnozu DS-a koju smo i genskim testiranjem potvrdili kod jednog pacijenta.

#### PRIKAZ NAŠIH PACIJENATA

Imamo prigodu pratiti dva dječaka, u dobi od 2,5 godine i 15 mjeseci koji se liječe u Zavodu za dječju neurologiju i psihijatriju Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka. Oba dječaka rođena su od zdravih, nesrodnih roditelja, iz uredne trudnoće, dobre postnatalne adaptacije.

Prvog dječaka pratimo u našoj Klinici posljednjih 20 mjeseci. Obiteljska anamneza na konvulzivne napadaje je pozitivna. Dječak je prvi put hospitaliziran u dobi od 8 mjeseci radi afebrilnog generaliziranog epileptičkog statusa, vjerojatno potaknutog prehladom. Tijekom sljedećih tjedana u više je navrata imao ponavljajuće epileptičke staturse, uglavnom tijekom povišene tjelesne temperature. Učinjena je opsežna metabolička i infektivna obrada koja je bila uredna, kao i neuroslikovna pretraga (MR mozga). U više navrata učinjen interiktalni EEG zapis u spavanju nije pokazivao abnormalnosti. Započeta je specifična antiepileptička terapija levetiracetamom. Klinički tijek bolesti obilježen je razvojem žarišnih epileptičkih napadaja, bez jednostrane dominacije, sa sekundarnom generalizacijom, uglavnom u obliku epileptičkog statusa potaknutog umjereno povišenom tjelesnom temperaturom. Iktalni EEG zapis pokazao je paroksizmalnu moždanu aktivnost u korelaciji s kliničkim hemikonvulzivnim statusom. U dobi od 18 mjeseci oblik napadaja se mijenja, dominiraju atipični apsansa, a miokloni napadaji nisu zabilježeni. Psihomotorni razvoj je evaluiran u dobi od 9 mjeseci, 16 mjeseci i 24 mjeseca. Prve dvije procjene bile su u granicama očekivanog za dob, a procjena u dobi

od 24 mjeseca otkrila je odstupanja u okulomotor-nom, verbalnom, emocionalnom i socijalnom razvoju. Zbog kliničkog tijeka bolesti učinjena je genska analiza mutacije SCN1A gena u dva različita inozemna laboratorija. Mutacija SCN1A gena je bila negativna. Dječak je liječen s više vrsta antiepileptičkih lijekova koji nisu kontrolirali napadaje. Trenutno u terapiji uzima levetiracetam, etosucidimid i valproat. Dnevno ima oko 20 napadaja tipa atipičnog apsansa.

Drugog dječaka pratimo u našoj klinici posljednjih 10 mjeseci. Prvi put je hospitaliziran u dobi od 6 mjeseci radi epileptičkog statusa tijekom povišene tjelesne temperature. I kod njega se opsežna metabolička, infektivna i neuroslikovna analiza pokazala urednom. Neurološki status kao i psihomotor-ni razvoj odgovaraju njegovoj kronološkoj dobi. Interiktalni EEG zapis je uredan. Klinički tijek bolesti obilježen je opetovanim konvulzivnim epileptičkim statusima, uglavnom potaknutim povišenom tjelesnom temperaturom. Nakon drugog epileptičkog statusa učinjena je genska analiza te je potvrđena mutacija c.4942C > T, p.R1648C, u egzonu 26 SCN1A gena u heterozigotnom stanju koja je ranije opisana kao patogena<sup>42</sup>. Dječak trenutno dobiva valproat, klobazam i stiripetnol. Nema drugih oblika epileptičkih napadaja. Urednog je psihomotor-nog razvoja. Njegovi roditelji su sada u procesu ispitivanja ove mutacije u cilju potvrde *de novo* mutacije.

Dijagnoza DS-a je u prvog dječaka postavljena praćenjem kliničkog tijeka bolesti. Dječak spada u oko 20 % pacijenata u kojih mutacija SCN1A gena nije pozitivna. U drugog dječaka SCN1A mutacija vrlo izvjesno potvrđuje dijagnozu DS-a, a klinički tijek bolesti je za sada zadovoljavajući.

#### ZAKLJUČAK

Pozitivni rezultati dobiveni genskim testiranjem u osoba s epilepsijom pružaju informaciju o etiologiji sindroma, čime se izbjegavaju daljnji dijagnostički postupci, postiže rana optimalna antiepileptička terapija, omogućava gensko savjetovanje u planiranju obitelji i prenatalna dijagnoza<sup>43</sup>.

U slučaju SCN1A mutacije gensko testiranje ima veću dijagnostičku od prediktivne vrijednosti jer su točkaste mutacije visokoprediktivne za pojavu DS-a, za razliku od manje prediktivnih *mi-*

ssense mutacija. Naime, penetrantnost SCN1A mutacije u GEFS+ sindromu je samo 60 – 70 %, tako da značajan dio nosioca neće razviti epileptičke napadaje uopće. Kad budu poznati svi geni koji utječu na klinički ishod bolesti, što barem za sada nije moguće, prediktivna vrijednost znatno će se povećati.

U kliničkoj praksi dijagnoza određenog elektrokliničkog sindroma, poput DS-a, dodatno potvrđena testiranjem SCN1A mutacije omogućava ranije postavljanje uzročne dijagnoze, specifično liječenje, poboljšanje dugoročnog ishoda i pružanje pravovaljanog genetskog informiranja roditelja.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

- Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Lopes-Cendes I, Noebels JL et al. Genetic testing in the epilepsies--report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010; 51:655-70.
- Plummer NW, Meisler MH. Evolution and diversity of mammalian sodium channel. *Genomics*.1999;15: 323-31.
- Weiss LA, Escayg A, Kearney JA, Trudeau M, MacDonald BT, Mori M et al. Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol Psychiatry* 2003;8: 186-94.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005;366:371-377.
- Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* 2005;115:2010-17.
- Cestele S, Scalmani P, Rusconi R, Terragni B, Franceschetti S, Mantegazza M. Self-limited hyperexcitability: functional effect of a familial hemiplegic migraine mutation of the Nav1.1 (SCN1A) Na<sup>+</sup> channel. *J Neurosci* 2008;28:7273-83.
- Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327-32.
- Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K. Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:17-23.
- Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479-90.
- Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+. *Nat Genet* 2000;24:343-5.
- Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, Richards M, Dibbens L, Desai RR et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001;68:859-65.
- Meng H, Xu HQ, Yu L, Lin GW, He N, Su T et al. The SCN1A Mutation Database: Updating Information and Analysis of the Relationships Among Genotype, Functional Alteration, and Phenotype. *Hum Mutat.* 2015;10.1002/humu.22782.
- Mulley JC, Nelson P, Guerrero S, Dibbens L, Iona X, McMahon JM et al. A new molecular mechanism for severe myoclonic infancy of epilepsy: exonic deletions of SCN1A. *Neurology* 2006;67:1094-5.
- Heron SE, Scheffer IE, Iona X, Zuberi SM, Birch R, McMahon JM et al. De novo SCN1A mutations in Dravet syndrome and related epileptic encephalopathies are largely of paternal origin. *J Med Genet* 2010;47:137-41.
- Vadlamudi L, Dibbens LM, Lawrence KM, Iona X, McMahon JM, Murrell W. Timing of de novo mutagenesis: a twin study of sodium channel mutations. *N Engl J Med* 2010;363:1335-40.
- Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, Dulac O, Madia F, Bertini E et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003;60:1961-7.
- Ohmori I, Ohtsuka Y, Ouchida M, Ogino T, Maniwa S, Shimizu K et al. Is phenotype difference in severe myoclonic epilepsy in infancy related to SCN1A mutations? *Brain Dev* 2003;27:488-93.
- Ceulemans BP, Claes LR, Lagae LG. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol* 2004;30:236-43.
- Oguni H, Hayashi K, Osawa M. Severe myoclonic epilepsy in infants. Typical and borderline groups in relation to SCN1A mutations. *In: Delgado-Escueta AV, Guerrini R et al. (eds). Advances in Neurology, vol 95: Myoclonic Epilepsies. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;103-17.*
- Singh NA, Pappas C, Dahle EJ, Claes LR, Pruess TH, De Jonghe P et al. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet* 2009;5:e1000649.
- Gennaro E, Veggiotti P, Malacarne M, Madia F, Ceconi M, Cardinali S et al. Familial severe myoclonic epilepsy of infancy: truncation of Nav1.1 and genetic heterogeneity. *Epileptic Disord* 2003;5:21-5.
- Madia F, Gennaro E, Ceconi M, Buti D, Capovilla G, Dalla Bernardina B et al. No evidence of GABRG2 mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsy Res* 2003;53:196-200.
- Fukuma G, Oguni H, Shirasaka Y, Watanabe K, Miyajima T, Yasumoto S et al. Mutations of neuronal voltage-gated Na<sup>+</sup> channel  $\alpha$ 1 subunit gene SCN1A in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). *Epilepsia* 2004;45:140-8.
- Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, Singh R, Phillips F, Wallace RH et al. Truncation of the GABAA-Receptor  $\gamma$ 2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002;70:530-6.
- Patino GA, Claes LR, Lopez-Santiago LF, Slat EA, Dondeti RS, Chen C et al. A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci* 2009;29:10764-78.
- Dravet C. Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978;8:543-8.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:289-99.

28. Doose H, Lunau H, Castiglione E, Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 1998;2:229-38.
29. Dravet C, Bureau M, Oguni H. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4th edn. London: John Libbey Eurotext Ltd, 2005;89-113.
30. Engel J, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
31. Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008;49:626-33.
32. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:508-12.
33. Ogino T, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Ohtahara S. The epileptic syndrome sharing common characteristics during early childhood with severe myoclonic epilepsy of infancy. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1989;43:479-81.
34. Dravet C, Bureau M, Guerrini R. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: J Roger, C Dravet, M Bureau et al. (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 2nd edn. London: John Libbey, 1992;75-88.
35. Doose H, Lunau H, Castiglione E. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 1998;2:229-38.
36. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, Vadlamudi L, McMahon JM, Mulley JC. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006;67:2224-6.
37. Dravet C, Daquin G, Battaglia D. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). In: M Nikanorova, P Genton, A Sabers (eds). *Long-term Evolution of Epileptic Encephalopathies*. Paris: John Libbey Eurotext Ltd, 2009;29-38.
38. Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* 2010;51:1043-52.
39. Wolff M, Casse´-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006;47:45-8.
40. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000;356:1638-42.
41. Granata T. Comprehensive care of children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52:90-4.
42. Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K. Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:17-23.
43. Hirose S, Scheffer IE, Marini C, De Jonghe P, Andermann E, Goldman AM et al. Genetics Commission of the International League Against Epilepsy. SCN1A testing for epilepsy: application in clinical practice. *Epilepsia* 2013;54:946-52.