

# La genetica della sindrome di Dravet

## *Genetics of the Dravet-syndrome*

R. GAGGERO, B. DALLA BERNARDINA\*, M.M. MANCARDI, P. STRIANO\*\*,  
F. ZARA\*\*

*Unità Semplice Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Riabilitazione, Istituto "G. Gaslini", Genova; \* Cattedra Neuropsichiatria Inf. Università di Verona; \*\* Laboratorio Neurogenetica, Dipartimento Scienze Neurologiche e della Riabilitazione Istituto "G. Gaslini", Genova*

PAROLE CHIAVE. — *Sindrome di Dravet - Epilessia mioclonica severa dell'infanzia - Gene SCN1A*

KEY WORDS. — *Dravet syndrome - Severe myoclonic epilepsy in infancy - SCN1A gene*

*Per invito  
Invited article*

### **Summary**

*Severe myoclonic epilepsy in infancy begins with febrile and afebrile unilateral and generalised szrs. during the first year of life in children with normal psychomotor development. During the evolution, other type of szrs. (myoclonic, atypical absences, partial szrs, photosensitivity) appear and a progressive mental and motor (ataxia) impairment appears. Atypical borderline forms (without minor szrs.) exist and now the whole clinical spectrum is defined as Dravet syndrome (DS). A high frequency of epilepsy and febrile szrs. in the families was reported; moreover DS was correlated with GEFS for the common sensitivity to fever.*

*Some years ago, mutations of a gene related with Na channel (SCN1A) localised in 2q24 were found in 40-60% of cases; different mutation type were observed: the mutations truncating the protein (60%) determine a complete loss of function, missense cause different effects from reduced function to function gain. Mutations are de novo in > 95% of cases. In rare case other mutations were recently observed: deletions and mosaicisms.*

*A correlation between genotype and phenotype shows that complete and severe forms are mainly associated with truncating mutations, whereas in atypical cases missense mutations are more frequently observed. But probably other factors are necessary to explain the wide clinical variability: the influence of a genetic background predisposing to epilepsy; the existence of cases of mosaicism.*

## Definizione e classificazione

La epilessia mioclonica severa (SMEI) è una epilessia infantile descritta per la prima volta nel 1978 da C. Dravet. In accordo con la classificazione ILAE 1989 i criteri diagnostici sono i seguenti: crisi febbrili e non febbrili generalizzate o lateralizzate, cloniche o toniche nel primo anno di vita in bambini con precedente sviluppo psicomotorio normale; in seguito crisi miocloniche, assenze atipiche e crisi parziali con rapida evoluzione verso la farmacoresistenza. Frequenti gli stati di male e le crisi in serie. Elevata incidenza di fotosensibilità EEG e di crisi fotosensibili. Il deficit cognitivo e i disturbi psichici diventano evidenti dopo il primo anno di vita<sup>7</sup>.

LA SMEI è inserita nelle sindromi indeterminate se focali o generalizzate<sup>6</sup>, dal momento che sono presenti crisi sia focali sia generalizzate.

Si tratta di un disturbo raro con incidenza di 1/20.000-40.000<sup>15</sup>; vi è una prevalenza dei maschi con rapporto 2 a 1.

Vi sono poi casi che non presentano tutte le caratteristiche tipiche della sindrome, ad es. non sono presenti le crisi miocloniche o la fotosensibilità, altri presentano solo crisi generalizzate farmacoresistenti. Sono stati quindi descritti quadri atipici e lo spettro di diverse condizioni è stato recentemente ridefinito come sindrome di Dravet (SD)<sup>7</sup>. Con tale termine in seguito sarà indicata tale sindrome.

Tali forme atipiche sono state variamente descritte.

SMEI-Borderline (SMEB): mancano alcuni dei criteri, in particolare le crisi miocloniche e le assenze atipiche<sup>16 25 40</sup>; in tali forme la frequenza di risposte fotoparossistiche è minore<sup>25</sup>; nelle SMEB non vi sono alterazioni EEG tipo P.O. generalizzate<sup>40</sup>.

Sono state proposte diverse altre definizioni<sup>26</sup>: crisi di gran male con P.O. lente ipervoltate, GM refrattario infantile, GM sensibile alla febbre, grave epilessia idiopatica infantile (tutti sinonimi).

Altri Autori giapponesi propongono la definizione di epilessia intrattabile con crisi generalizzate T-C (EICTC): epilessia refrattaria con frequenti crisi TC a esordio primo anno, scatenata dalla febbre, stati di male, deterioramento e atassia<sup>10</sup>.

Per altri infine SMEB e EICTC sono la stessa cosa<sup>11 16</sup>.

## Evoluzione clinica

Si distinguono diverse fasi<sup>7</sup>:

a) esordio nel 1° anno vita crisi generalizzate o unilaterali attivate dalla febbre anche bassa; nei giapponesi bagno di acqua calda. In un quarto dei casi le crisi sono prolungate (> 20') o in clusters. Le crisi in apiressia rappresentano meno del 50%. In rari casi si evidenziano già a tale età mioclonie focali o crisi

parziali complesse. L'EEG è di solito normale o con sporadiche P.O. in SLI o con ritmi teta in sede CP e al vertice. Il ritardo psicomotorio compare dopo i 12 mesi;

b) fase di stato (tra 1 e 4 anni): crisi convulsive di tipo diverso (vere generalizzate T-C, brevi crisi con prevalenza clonica o vibratoria, crisi unilaterali emicloniche o emitoniche ad alterna prevalenza di lato, crisi falsamente generalizzate costituite da contrazioni toniche bilaterali asimmetriche con posture varie, inizio con apertura OO, perdita contatto e clonie al volto; crisi instabili (crisi tonico o cloniche migranti prolungate spesso > 30' fino a costituire uno stato di male); miocloniche (tra 1 e 5 anni, massive con caduta, componente atonica, pluriquotidiane, scompaiono in sonno, talora sono fotosensibili); inoltre mioclonie segmentali (85%) senza corrispettivo EEG; assenze atipiche (tra 1 e 3 anni o più tardive tra 5 e 12 anni, talora con componente mioclonica); stato di ottundimento (disturbo della coscienza e mioclonie multifocali prolungate per più ore o giorni); crisi focali (semplici e complesse con fenomeni vegetativi, automatismi orali; origine sia frontale sia temporale sia occipitale); rare crisi toniche in sonno; fotosensibilità nel 20-30% dei casi, a diversi tipi di stimolo (chiusura OO, pattern, TV) con crisi di tipo mioclonico o a tipo di assenza atipica. Sviluppo psicomotorio: deambulazione in epoca normale poi comparsa di atassia (60%) e di segni piramidali (20%); linguaggio deficitario (spesso non acquisite frasi). Si evidenzia inoltre un deficit cognitivo con iperattività, aspetti psicotici e autistici;

c) evoluzione (dopo l'età di 5-6 anni): crisi ridotte, di tipo generalizzato più spesso in sonno. Importante ritardo mentale, con riduzione della iperattività e degli aspetti psicotici.

## Aspetti genetici

### *Famigliarità*

La SD è di solito sporadica, anche se casi famigliari sono stati raramente riportati<sup>7 34</sup>. La SD è stata spesso associata ad una storia familiare di epilessia e di crisi febbrili (CF)<sup>7 34</sup>. In diversi studi la percentuale in media è del 25%<sup>7</sup> ma può arrivare a 53%-71%<sup>15 24 25 27</sup>.

Distinguendo le epilessie e le CF, le percentuali variano dal 14 al 26% per le CF<sup>7 24</sup> e dal 13 al 32% per l'epilessia. Comunque solo uno studio è stato specificatamente dedicato a tale problema ed è stata trovata una aumentata incidenza di epilessia e di CF nei parenti di soggetti affetti da SD<sup>2</sup>. In tale studio i soggetti con SD hanno una più elevata percentuale di epilessia e di CF rispetto al gruppo di controllo, costituito da pazienti con forme di epilessia generalizzata idiopatica. Pertanto viene generalmente ritenuto che la DS costituisca il tipo più grave di epilessia nell'ambito di una predisposizione alla epilessia che comprende le CF e le epilessie generalizzate idiopatiche<sup>33</sup>.

In un recente studio personale<sup>12</sup> è stata considerata un serie di 69 casi di SD tutti mutati (63 de novo, 6 ereditate) confrontati con un gruppo di controllo sovrapponibile per sesso ed età. Le famiglie con storia positiva per CF ed epilessia erano 21 su 69 (30%). L'incidenza delle CF e di epilessia nei parenti di primo e di secondo grado dei pazienti non è risultata significativamente aumentata rispetto ai controlli. Per quanto riguarda il tipo di epilessie, nei parenti dei pazienti SD prevalgono le forme idiopatiche generalizzate e parziali, nei controlli lieve prevalenza di forme sintomatiche. Non osservati fenomeno di *clustering* familiare, cioè non vi sono concentrazione di casi in poche famiglie, ma casi isolate in molte famiglie.

Quindi tale studio non conferma l'importanza riconosciuta un letteratura alla familiarità positiva, non essendo stato trovato un evidente background epilettico.

Sono stati anche segnalati rari casi in gemelli monozigoti<sup>9 27</sup> e dizigoti<sup>29</sup>; sporadici casi anche in fratelli<sup>7 25</sup>.

Un interessante aspetto è costituito dal rapporto tra la SD e l'epilessia generalizzata con crisi febbrili plus (GEFS), descritta da Autori australiani<sup>32</sup> come una forma caratterizzata da crisi febbrili persistenti dopo l'età di 6 anni, associate a crisi non febbrili (generalizzate o assenze) e presenza di altri casi di epilessia nella famiglia; in tali casi non si osservano deficit cognitivi e motori<sup>8 38</sup>. In famiglie di SD sono stati rilevati casi tipo GEFS, portando alla conclusione che esista uno *spectrum* rappresentato da forme più lievi, GEFS e quadri gravi costituiti da SD<sup>34 42</sup>.

### Le mutazioni geniche

Nel 2001 partendo dalla sensibilità delle crisi alla febbre presente sia nella SD sia nelle GEFS, nelle quali erano state trovate mutazioni del gene SCN1A<sup>14</sup>, sono stati segnalati i primi casi di SD con tale mutazione<sup>5</sup>. Il gene codifica la subunità alfa del canale del sodio voltaggio dipendente (SCN1A)<sup>5 23 28 38</sup>. La percentuale di tale mutazione nelle diverse serie varia dal 33% al 82%<sup>23 38 39 43</sup>. La presenza della stessa mutazione nelle due sindromi<sup>8 43</sup> suggerisce l'ipotesi di un substrato comune alla due sindromi<sup>33</sup>. La frequenza delle mutazioni nelle GERFS è inferiore (in media del 5-10%)<sup>8 38 43</sup>. Al contrario tale mutazione non è stata ritrovata in una popolazione di 226 casi con diverse forme di epilessie generalizzate idiopatiche<sup>8</sup>.

Nella SD, le mutazioni del gene SCN1A sono di solito de novo (> 95%) e solo raramente sono ereditate<sup>11 23</sup>; tale dato è apparentemente in contrasto con il dato della ricorrenza familiare di epilessia (dato comunque non del tutto confermato).

Le mutazioni sono prevalentemente di tipo troncante: nella segnalazione iniziale<sup>5</sup> 4 erano *frame-ship*, 1 non-sense (quindi troncante), una *splice-donor*

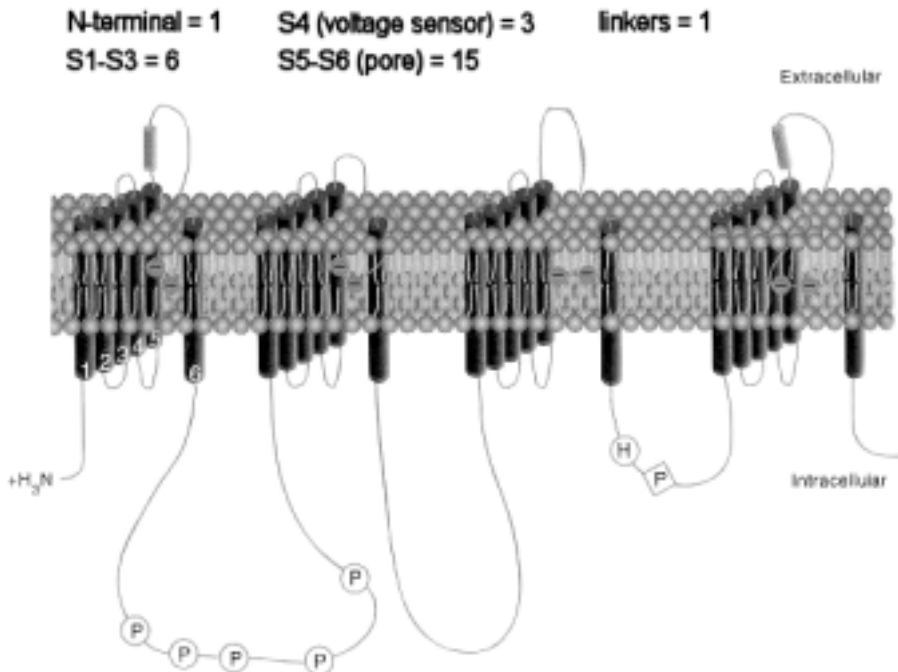
e una solo missense; negli studi successivi la prevalenza di mutazioni missense era superiore: dal 37% al 50%<sup>4 11 28</sup>. In una nostra recente casistica (dati non pubblicati) prevalgono le mutazioni troncanti la proteina (50%) ma si ritrovano anche missense (30%) e più raramente *splice-donor* (12%).

In rari casi rilevata una mutazione del gene GABRG2<sup>11</sup>, ma in una serie di 53 casi nessuno è risultato portatore di tale mutazione<sup>20</sup>.

Allo scopo di comprendere i meccanismi che intercorrono tra dati genetici e quelli clinici, è opportuno premettere alcuni informazioni sulla struttura e la funzione di tale gene.

### Tipo e funzioni del gene

Il gene voltage-gated Na canale Nav 1<sup>16</sup> appartiene al gruppo di geni SCN1A-SCN1B-SCN3A localizzati sul cromosoma 2q24; i 26 esoni del SCN1A occupano 100 kb del DNA genomico. Tale gene codifica per un  $\alpha$  poro, che fa parte delle subunità dei canali del sodio<sup>22</sup>; esso è costituito da 4 omologhi domini, ciascuno costituito da sei segmenti transmembranalmente (S1-S6) (Fig. 1).



**Fig. 1.** Struttura del gene SCN1A: 4 omologhi domini, ciascuno costituito da sei segmenti transmembranalmente (S1-S6).

Questi 4 domini omologhi sono organizzati in modo pseudo-asimmetrico intorno al poro centrale, le cui componenti strutturali determinano la selettività e le proprietà di conduttanza del canale. In particolare S5, S6 e la parte che lega questi due segmenti orientano le vie di permeabilità (tali segmenti possono isolatamente avere la funzione di poro). Il S4 rappresenta il *voltage-sensor*; esiste poi la porta di attivazione costituita da DIII e da DIV. Tali segmenti hanno un ruolo nella selettività ionica e nella cinetica del *gate*, che sono cruciali per generare le forze elettromotrici.

Le mutazioni troncanti determinano una perdita completa di funzione, mentre le mutazioni missense hanno effetti variabili. Gli studi funzionali iniziali<sup>18</sup> dimostravano una modesta perdita di funzione con persistente ingresso di Na<sup>+</sup> intracellulare e ipereccitabilità neuronale. Ma studi successivi di diverse mutazioni missense<sup>19</sup> dimostrano effetti diversi: alcune mutazioni sono associate a un aumento di funzione, per una persistente corrente non inattivante o per un accelerato recupero dopo inattivazione, mentre altre sono associate a una ridotta funzione (ridotta densità di corrente e diminuita efficienza di espressione). Mentre un aumento di funzione può spiegare facilmente l'iper-eccitabilità e quindi l'epilessia, si può ipotizzare che un difetto di funzione a livello di cellule inibitorie abbia un effetto analogo.

In un altro studio del 2003<sup>39</sup> in casi di SD, si distinguono gli effetti delle mutazioni non-sense e di quelle missense localizzate nel poro, che determinano una netta riduzione della corrente del Na<sup>+</sup>, e quelli delle mutazioni in sede terminale, che causano solo una modesta riduzione della corrente. Anche in un recente studio di mutazioni missense<sup>1</sup> si segnala un effetto di minore eccitabilità, sottesa da una minore sensibilità alle variazioni di voltaggio, a un più lento recupero dopo inattivazione e a una diminuzione della corrente.

In altre mutazioni missense, trovate soprattutto nelle GEFS, ma anche in SD, sono stati ritrovati effetti molto diversi: in una mutazione associata SD<sup>30</sup> si è evidenziato un guadagno di funzione del canale Na<sup>+</sup> con persistente non-inattivazione. Anche in altri studi<sup>36 37</sup>, l'effetto di un guadagno di funzione del canale in mutazioni missense viene spiegato per mezzo di un meccanismo di lenta inattivazione. Tali effetti non causano un aumento di eccitabilità del singolo neurone, ma determinano una tendenza alla scarica ripetitiva, anche se le mutazioni non sono presenti in tutti i canali (come avviene nella realtà visto che la mutazione interessa solo un allele, a conferma del carattere dominante della mutazione).

Anche le mutazioni osservate in casi GEFS possono presentare effetti opposti: in una maggior tempo di apertura del canale, mentre nell'altra una riduzione della corrente<sup>41</sup>.

Sono state studiate infine gli effetti delle mutazioni associate ad altre condizioni cliniche diverse dalla SD.

In una famiglia con CF semplici, una mutazione missense determina una perdita di funzione<sup>21</sup>.

Uno studio funzionale su 8 mutazioni di epilessia generalizzata intrattabile con crisi T-C ha dimostrato effetti variabili: una riduzione parziale o completa della corrente Na<sup>+</sup>, variazioni della sensibilità al voltaggio e una ridotta dipendenza dall'uso (quindi minore inattivazione); secondo gli Autori tali meccanismi sono distinti rispetto a quelli ritrovati in mutazioni di casi SD e di GEFS<sup>31</sup>.

Uno studio recente cerca di dimostrare che più mutazioni sono necessarie perché si sviluppi una epilessia grave<sup>17</sup>: in gatti transgenici la mutazione isolata del gene SCN2A determina una epilessia lieve, mentre l'associazione di una seconda mutazione (del canale potassio Kcnq2) causa una epilessia molto grave; quindi l'associazione di diverse mutazioni comporta un netto aggravamento della epilessia. Vi è una possibile interessante analogia con le diverse epilessie associate a mutazioni SCN1A: una singola mutazione può essere la causa di una epilessia lieve (ad es. GEFS), mentre se diverse mutazioni monogeniche si associano si sviluppa una epilessia molto più grave (come la SD).

Recentemente in due famiglie con pazienti affetti da SD e genitori normali o con CF semplici sono stati rilevati diversi tipi di mosaicismo del gene SCN1A: nella prima famiglia un mosaicismo di tipo somatico, nella seconda di tipo germinale<sup>14</sup>.

### **Correlazione genotipo-fenotipo**

Vista l'ampia variabilità clinica, la presenza di diverse mutazioni e di casi non mutati, è stata molto studiata la correlazione tra fenotipo e genotipo.

Tra casi mutati e non mutati non sono stati trovati elementi differenziali significativi: non rilevate differenze tra SD tipiche e atipiche per quanto riguarda la frequenza e il tipo di mutazione SCN1A<sup>28</sup>. Anche in un altro studio italo-francese<sup>23</sup> non sono state rilevate differenze tra mutati e non mutati.

In un recente studio giapponese<sup>26</sup> il confronto tra casi mutati e non mutati non mette in evidenza differenze cliniche significative, mentre la percentuale di casi mutati è più elevata nelle SD tipiche rispetto alle atipiche.

In una casistica italiana non ancora pubblicata di 104 casi SD, di cui 63 mutati, non si rilevano significative differenze tra mutati e non mutati, considerando oltre 30 diverse variabili cliniche ed EEG.

Si è cercato anche di correlare il tipo di mutazione (missense e troncante) con il quadro clinico.

In uno studio giapponese<sup>11</sup> sono valutati in pazienti con SD tipica e atipica in rapporto al tipo di mutazione (troncanti e missense): la percentuale di mutazioni è superiore nelle forme tipiche, solo in queste si trovano mutazioni troncanti, mentre quelle missense sono associate sia a forme tipiche sia atipiche.

Nello studio italo-francese<sup>23</sup> la sola differenza tra troncanti e missense era rappresentata dalla prevalenza di crisi unilaterali nei casi con mutazione troncante.

Anche la diversa localizzazione della mutazione nei missense è rilevante; in uno studio giapponese<sup>16</sup> sono state valutate tutte le 68 mutazioni missense fino ad allora trovate e correlate con la clinica (42 tipici, 18 atipici e 14 GEFS). Le mutazioni sono state distinte secondo la localizzazione a livelli del poro (S5-S6), di S4 *sensor* e delle regioni terminali. Le mutazioni nel poro sono nettamente prevalenti nelle SD tipiche e atipiche rispetto alle GEFS; inoltre queste mutazioni più gravi si associano a un esordio più precoce e ad atassia. Secondo tali Autori la variabilità clinica può dipendere anche da altre variabili, come il tipo di aminoacido (AA) sostituito e degli AA residui<sup>16</sup>.

In uno studio del 2004<sup>4</sup> sono stati analizzati tutti i 60 casi di mutazione pubblicati: oltre metà sono troncanti, associati a SD classica, mentre un quarto sono missense nel poro (nel 75% associate a SD tipiche); al contrario le mutazioni in altre regioni corrispondono a quadri variabili, ma in prevalenza a GEFS.

In una recente revisione<sup>22</sup> oltre 100 tipi diversi di mutazione sono stati analizzati e correlati con la clinica; si conferma che le mutazioni sono rare e di tipo missense nelle GEFS, nelle ICEGTC sono solo missense, nelle SD tipiche e atipiche sono troncanti nel 50%, missense 40%, rare le delezioni e le mutazioni *splice-donor*. Le mutazioni missense prevalgono a livello del C-terminus, N terminus e a livello di S5-S6 poro.

Una recente segnalazione<sup>3</sup> introduce una ulteriore variabile: in un caso con mutazione troncante l'evoluzione clinica e mentale è favorevole, contraddicendo i dati precedenti.

Pertanto sembra che non vi siano differenze tra casi non mutati e quelli mutati, mentre in questi ultimi sembra esista una correlazione significativa ma non assoluta tra tipi di mutazione e clinica. Le mutazioni troncanti si associano ai quadri più tipici, mentre quelle missense a seconda del tipo e della localizzazione possono determinare quadri più o meno gravi (dalle GEFS ai quadri tipici).

## Conclusioni

I dati attuali dimostrano che la SD è associata in oltre il 50% dei casi a mutazioni diverse del gene SCN1A; in una percentuale rilevante di pazienti, comunque, ancora oggi non sono note le cause genetiche.

Rimane aperto il problema se la mutazione SCN1A sia la sola causa genetica responsabile della SD o sia uno solo dei fattori che determinano tale sindrome.

La variabilità del fenotipo e il fatto che vi siano rari casi di genitori con mutazione grave e una forma lieve di epilessia sono argomenti a favore della ipotesi che altri fattori genetici siano necessari per determinare il fenotipo. Tuttavia una familiarità certa per epilessia e crisi febbrili non è stata dimostrata e quindi tale ipotesi non è confermata. Si può ipotizzare che fattori genetici di per sé non epilettogeni influenzino in associazione con la mutazione SCN1A il fenoti-



po; tali fattori non sarebbero clinicamente evidenti se non associati al SCN1A mutato. Il recente dato sperimentale secondo il quale più geni concorrono a determinare una epilessia più grave sostiene questa ipotesi.

L'altra ipotesi più accreditata è quella relativa alla correlazione tra tipo di mutazione e gravità clinica. Il gene responsabile sarebbe uno solo con variabilità fenotipica secondaria al tipo di mutazioni: a quelle troncanti corrispondono forme più gravi, alle mutazioni missense quadri più lievi ed incompleti. I dati sperimentali che si vanno raccogliendo confermano in parte tale ipotesi, ma non sono conclusivi.

La recente scoperta di casi di mosaicismò allarga il numero dei fattori di variabilità: casi con mutazioni gravi e fenotipo lieve potrebbero essere spiegati da condizioni di mosaicismò con una bassa percentuale di cellule mutate.

In conclusione il ruolo della mutazione del gene SCN1A è sicuramente importante in oltre la metà dei casi, ma altri fattori devono essere ricercati. Il semplice concetto di background genetico favorente non è oggi sufficiente a spiegare la variabilità fenotipica.

Le possibilità di counselling genetico sino ad oggi sono molto ridotte: molti casi non sono mutati, le mutazioni sono quasi sempre de novo, nelle poche famiglie nelle quali il gene è trasmesso il fenotipo clinico è molto variabile.

### Riassunto

L'epilessia mioclonica severa inizia con crisi febbrili e afebrili unilaterali e generalizzate durante il primo anno di vita in bambini con sviluppo psicomotorio normale. Durante l'evoluzione compaiono altri tipi di crisi (miocloniche, assenze atipiche, crisi parziali, fotosensibilità) ed un progressivo disturbo mentale e motorio (atassia). Esistono anche forme atipiche borderlines ed ora l'intero spettro è definito come sindrome di Dravet (SD). È stata riportata un'alta frequenza di epilessia e di crisi afebrili nelle famiglie; inoltre la SD è correlata con le GEFS per la comune sensibilità alla febbre.

Alcuni anni fa sono state scoperte nel 40-60% dei casi mutazioni di un gene correlato coi canali del sodio e localizzato in 2q24; sono stati definiti diversi tipi di mutazioni: mutazioni troncanti la proteina (60%) determinano una completa perdita di funzione, missense causano differenti effetti che vanno da una perdita ad un guadagno di funzione. Le mutazioni sono de novo nel 95% dei casi. In rari casi sono state recentemente osservate delezioni e mosaicismi.

Una correlazione tra genotipo e fenotipo dimostra che le forme complete e gravi sono per lo più associate a mutazioni troncanti, mentre nei casi atipici sono state osservate più frequentemente mutazioni missense. Probabilmente, però, altri fattori sono necessari per spiegare la grande variabilità clinica: l'influenza di un background genetico predisponente all'epilessia, l'esistenza di casi di mosaicismò.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Barela AJ, Waddy SP, Lickfett JG, Hunter J, Anido A, Helmers SL, et al. *An epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A that decrease channel excitability*. J Neurosci 2006;26:2714-23.
- <sup>2</sup> Benlounis A, Nabbout R, Feingold J, Parmeggiani A, Guerrini R, Kaminska A, et al. *Genetic predisposition to Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy*. Epilepsia 2001;42:204-9.
- <sup>3</sup> Buoni S, Orrico A, Galli K. *SCN1A (2528delG) novel truncating mutation with benign outcome of severe myoclonic epilepsy of infancy*. Neurology 2006;66:606.
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> Claes LR, Del-Favero J, Ceulemans BP. *De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy*. Am J Hum Genet 2001;68:1327-32.
- <sup>6</sup> Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. Epilepsia 1989;30:389-99.
- <sup>7</sup> Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. *Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome*. In: Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: Adv Neurol 2005;95:71-102.
- <sup>8</sup> Escayg A, Heils A, MacDonald BT, Haug K, Sander T, Meisler MH. *A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus and prevalence of variants in patients with epilepsy*. Am J Hum Genet 2001;68:866-73.
- <sup>9</sup> Fujiwara T, Nakamura H, Watanabe M. *Clinico-electrographic concordance between monozygotic twins with severe myoclonic epilepsy in infancy*. Epilepsia 1990, 31:281-6.
- <sup>10</sup> Fujiwara T, Watanabe M, Takahashi Y, Higashi T, Yagi K, Seino M. *Long term course of childhood epilepsy with intractable Gran Mal seizures*. Jpn J Psychiatr Neurol 1992;46:297-302.
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> Gaggero R, Mancardi M, Striano P. *Genetic predisposition to severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome)*. Epilepsia 2005;46(Suppl 6):50-1.
- <sup>13</sup> Gennaro E, Veggiotti P, Malacarne M. *Familial severe myoclonic epilepsy of infancy: truncation of Nav1.1 and genetic heterogeneity*. Epileptic Disord 2003;5:21-5.
- <sup>14</sup> Gennaro E, Santorelli FM, Bertini E, Buti D, Gaggero R, Gobbi G, et al. *Somatic and germline mosaicisms in Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy*. Bioc Biop Res Commun 2006;341:489-93.
- <sup>15</sup> Hurst DL. *Epidemiology of severe myoclonic epilepsy in infancy*. Epilepsia 1990;31:397-400.
- <sup>16</sup> Kanai K, Hirose S, Oguni H. *Effect of localization of missense mutations in SCN1A on epilepsy phenotype severity*. Neurology 2004;63:329-34.
- <sup>17</sup> Kearney JA, Yang Y, Beyer B, Bergren SK, Claes L, Dejonghe P, et al. *Severe epilepsy resulting from genetic interaction between Scn2a and Kcnq2* Hum Mol Genet 2006;15:1043-8.
- <sup>18</sup> Lossin C, Wang DW, Rhodes TH. *Molecular basis of an inherited epilepsy*. Neuron 2002;34:87753-884.
- <sup>19</sup> Lossin C, Rhodes TH, Desai RR, Vanoye CG, Wang D, Carniciu S, et al. *Epilepsy-associated dysfunction in the voltage-gated neuronal sodium channel SCN1A*. J Neurosci 2003;23:11289-95.
- <sup>20</sup> Madia F, Gennaro E, Cecconi M. *No evidence of GABRG2 mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy*. Epil Res 2003;53:196-200.
- <sup>21</sup> Mantegazza M, Gambardella A, Rusconi R, Schiavon E, Annesi F, Cassulini RR, et al. *Identification of an Nav1.1 sodium channel loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures*. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:18177-82.
- <sup>22</sup> Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S. *SCN1A mutations and epilepsy*. Human Mut 2005;25:535-42.
- <sup>23</sup> Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B. *Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy*. Neurology 2003;60:1961-7.
- <sup>24</sup> Nieto-Barrera M, Lillo MM, Rodriguez-Collado C, Candau R, Correa A. *Epilepsia mioclonica severa de l'infancia. Estudio epidemiologico analitico*. Rev Neurol (Spanish) 2000;30:620-4.

- <sup>25</sup> Ogino T, Ohtsuka Y, Amano R. *An investigation on the borderland of severe myoclonic epilepsy in infancy.* Jpn J Psychiatr Neurol 1988;42:554-5.
- <sup>26</sup> Oguni H, Hayashi K, Osawa M, Awaya Y, Fukuyama Y, Fukuma G, et al. *Severe myoclonic epilepsy in infancy: clinical analysis and relation to mutations in a Japanese cohort.* Adv Neurol. 2005;95:103-17.
- <sup>27</sup> Ohki T, Watanabe K, Negoro K. *Severe myoclonic epiklepsy in infancy; evolution of seizures.* Seizure 1997;6:219-24.
- <sup>28</sup> Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K. *Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy.* Bioc Biop Res Commun 2002;295:17-23.
- <sup>29</sup> Ohtsuka Y, Maniwa s, Ogino T. *Severe myoclonic epilepsy in infancy: a long-term follow-up study.* Jpn J Psychiatr Neurol 1991;4:416-8.
- <sup>30</sup> Rhodes TH, Lossin C, Vanoye CG, Wang DW, George AL Jr. *Noninactivating voltage-gated sodium channels in severe myoclonic epilepsy in infancy.* Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:11147-52.
- <sup>31</sup> Rhodes TH, Vanoye CH, Ohmori I. *Sodium channel dysfunction in intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures.* J Physiol 2005;569:433-5.
- <sup>32</sup> Scheffer IE, Berkovic M. *Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes.* Brain 1997;120:479-90.
- <sup>33</sup> Scheffer IE. *Severe infantile epilepsies: molecular genetics challenge clinical classification.* Brain 2003;126:513-4.
- <sup>34</sup> Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. *Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): a common, childhood onset, genetic epilepsy syndrome.* Ann Neurol 1999;45:75-81.
- <sup>35</sup> Singh R, Andermann E, Whitehouse PA. *Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy: extended spectrum of GEFS+? Epilepsia* 2001;42:837-44.
- <sup>36</sup> Spampinato J, Escayg A, Meisler MH, Goldin AL. *Generalized epilepsy with febrile seiizures plus type 2 mutation W1204R in voltage-dependent gating of Na(v)1.1 sodium channel.* Neuroscience 2003;116:37-48.
- <sup>37</sup> Spampinato J, Aradi I, Soltesz I. *Increased neuronal firing in computer simulations of sodium channel mutations that cause generalized epilepsy with febrile seizure plus.* J Neurophysiol 2004;91:2040-50.
- <sup>38</sup> Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, Ito M, Fukuma G, Mazaki-Miyazaki E, et al. *A missense mutation of the NA channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction.* Proc Natl Sci USA 2001;98:5384-9.
- <sup>39</sup> Sugawara T, Tsurubuchi Y, Fujiwarav T. *Na1.1 channels with mutations of severe myoclonic epilepsy in infancy display attenuated currents.* Epil Res 2003;54:201-7.
- <sup>40</sup> Suguma M, Oguni Y, Fukuyama Y. *Clinical and electroencephalographic study of severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet S.).* Jpn J Psychiatr Neurol 1987;41:463-45.
- <sup>41</sup> Vanoye CG, Lossin C, Rhodes TH. *Single-channel properties of human Nav1.1 and mechanisms of channel dysfunction in SCN1A-associated epilepsy.* J Gen Physiol 2006;127:1-14.
- <sup>42</sup> Veggiotti P, Cardinali S, Montalenti E. *Generalized epilepsy with febrile seizures plus and severe myoclonic epilepsy in infancy: a case report of two italian families.* Epil Dis 2001;3:29-32.
- <sup>43</sup> Wallace RM, Scheffer IE, Barnett S. *Neuronal sodium-channel alpha-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus.* Am J Hum Genet 2001;68:859-67.