

Spektrum zespołów padaczkowych i padaczek uogólnionych z drgawkami gorączkowymi plus (GEFS+) zależnych od mutacji w genie *SCN1A*

SCN1A – related spectrum of generalized epilepsy syndromes and epilepsy with febrile seizures plus

Elżbieta Szczepanik¹, Iwona Terczyńska¹, Dorota Hoffman-Zacharska²

¹Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży, ²Zakład Genetyki Medycznej Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

STRESZCZENIE

Mutacje w genie kodującym podjednostkę alfa1 kanału sodowego (*SCN1A*) powiązane są z różnymi typami padaczek. Dotychczas zostało zidentyfikowanych ponad 500 nowych mutacji. Kliniczne spektrum zaburzeń zależnych od mutacji w genie *SCN1A* obejmuje względnie łagodne padaczki uogólnione z drgawkami gorączkowymi plus do ciężkich zespołów padaczkowych, takich jak ciężka miokloniczna padaczka niemowląt i lekooporna padaczka dziecięca z napadami toniczno-klonicznymi. Mutacja w *SCN1A* została znaleziona także u pojedynczych chorych z innymi zespołami padaczkowymi (np. zespół Westa, zespół Lennox-Gastaut, zapalenie mózgu Rasmussena, zespół Panayiotopolousa) oraz w rzadkich przypadkach rodzinnej migreny połowiczoporażnej i rodzinnego autyzmu. Identyfikacja defektu molekularnego, zwłaszcza w przypadku lekoopornych padaczek, umożliwia potwierdzenie rozpoznania na gruncie klinicznym, ustalenie rokowania, uniknięcie prowadzenia niepotrzebnej diagnostyki oraz wybór odpowiedniego leczenia.

Słowa kluczowe: padaczka, drgawki gorączkowe, *SCN1A*, GEFS+, ciężka miokloniczna padaczka niemowląt, kanałopatie,

ABSTRACT

Mutations in the gene coding for the $\alpha 1$ subunit of the neuronal sodium channel (*SCN1A*) have been associated with various types of epilepsy. So far more than 500 new mutations have been identified. Clinical spectrum of *SCN1A* mutations ranges from quite benign generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) to severe epilepsy syndromes such as severe myoclonic epilepsy of infancy and intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. *SCN1A* mutations have been also found in single patients with other epilepsy syndromes (e.g. West syndrome, Lennox-Gastaut syndrome, Rasmussen encephalitis and Panayiotopoulos syndrome) and in rare cases of Familial Hemiplegic Migraine and Familial Autism as well. Identification of the molecular defect, especially in the case of refractory epilepsies, confirms clinical diagnosis, provides information on prognosis and allows to avoid unnecessary investigations and to select appropriate management.

Key words: epilepsy, febrile seizures, *SCN1A*, GEFS+, Severe myoclonic epilepsy in infancy, channelopathy

W ostatnim czasie u podłoża coraz większej grupy schorzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) rozpoznaje się zaburzenia funkcji kanałów jonowych. Po stwierdzeniu, że fenotyp danej choroby związany jest z określoną kanałopatią często kolejne badania prowadzą do odkrycia, że ten sam defekt molekularny leży u podłoża jeszcze innych zespołów chorobowych [1]. Przykładem może być dysfunkcja kanału sodowego, będąca podłożem m.in. zespołów padaczkowych i padaczek uogólnionych z drgawkami gorączkowymi plus (ang. *generalized epilepsy with febrile seizures plus*; GEFS+, MIM 604233) [2,3].

Nazwa powyższa została wprowadzona w roku 1997 przez Scheffer i Berkovica dla opisanego heterogennej pod względem klinicznym grupy padaczek występujących u wielu członków bardzo licznej wielopokoleniowej rodziny

[4]. W obrębie opisanej rodziny występowały przypadki prostych i złożonych drgawek gorączkowych (ang. *febrile seizures*; FS), drgawek gorączkowych plus (ang. *febrile seizures plus*; FS+) i/lub padaczki z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi (ang. *generalized epilepsy with tonic-clonic seizures*; GE TCS).

Zgodnie z definicją Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (MLPP), drgawki gorączkowe to zaburzenia występujące u dzieci w przebiegu choroby gorączkowej bez infekcji OUN i rozpoznawane po wykluczeniu innych przyczyn [5]. Mogą one ujawnić się już w drugim miesiącu życia dziecka i z reguły ustępują do końca piątego roku życia. Drgawki gorączkowe plus stanowią podtyp drgawek gorączkowych. Określenie „plus” oznacza, że drgawki gorączkowe utrzymują się jeszcze powyżej 6 rż, a ponadto

że mogą z nimi współistnieć napady padaczkowe nieprovokowane gorączką [4]. Początek występowania FS+ z reguły to pierwszy rok życia. Jak wynika z badań Singha i wsp. (1999), średni wiek ich wystąpienia wynosił 1,4 lata (pomiędzy 6 tygodniem a 4 rokiem życia) [6]. Ustupiające z reguły do wieku młodzieńczego, mogą jednak utrzymywać się jeszcze u chorych dorosłych. W niektórych przypadkach FS plus mogą przebiegać ciężko, z tendencją do występowania stanów padaczkowych.

Badania nad podłożem molekularnym zespołu GEFS+ wyraźnie wskazują na jego heterogenność. Do chwili obecnej opisano pięć podtypów (GEFS+1-5), uwarunkowanych mutacjami w konkretnych genach i dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący o niepełnej penetracji na poziomie 70–80%. Są to geny *SCN1B*, *SCN1A*, *GABRG2*, *SCN2A* i *GABRD*, kodujące podjednostki α i β napięciowozależnych kanałów sodowych (*SCN1A*, *SCN2A* i *SCN1B*) oraz podjednostki $\gamma 2$ i δ receptora GABA_A (*GABRG2* i *GABRD*) [7–10]. Ostatnio powiązано występowanie tego zespołu z kolejnym *locus* chromosomowym 8p23-p21 (GEFS+6) [11]. Przypadki powodowane mutacjami we wszystkich wymienionych genach dotyczą jednak tylko około 20% zdiagnozowanych klinicznie rodzin z GEFS+ [12–14]. Udział poszczególnych genów w patogenezie zespołu nie jest poznany. Zdecydowana większość opisanych dotychczas przypadków GEFS+ spowodowana jest mutacjami w genie *SCN1A* (około 10%), a następnie *SCN1B* (4%) oraz *GABRG2* (poniżej 1%) [1,12,13,15]. Gen *SCN1A* (MIM 182389) koduje podjednostkę $\alpha 1$ zależnego od napięcia kanału sodowego Nav1.1, ulegającego ekspresji głównie w układzie nerwowym, który odpowiedzialny jest za powstawanie i propagację potencjału czynnościowego. Mutacje w genie *SCN1A* po raz pierwszy zidentyfikowano właśnie u rodzin z zespołem GEFS+ [4], a następnie u chorych z ciężką miokloniczną padaczką niemowląt (ang. *severe myoclonic epilepsy of infancy* SMEI; MIM 607208) [16].

Warto podkreślić, że określenie padaczki uogólnionej z drgawkami gorączkowymi plus (GEFS+) to termin, który odnosi się raczej do rodziny probanda niż do konkretnego chorego [17]. Grupa fenotypów, u których podłoża leżą mutacje genu *SCN1A*, obejmuje zaburzenia traktowane obecnie jako rozszerzone spektrum zespołu GEFS+ [18]. Mieszczą się w nim łagodne w przebiegu drgawki gorączkowe proste jak i padaczka uogólniona z drgawkami gorączkowymi plus (GEFS+), ale także zespoły padaczkowe o niepomyślnym rokowaniu, tzw. encefalopatie padaczkowe, takie jak ciężka miokloniczna padaczka niemowląt oraz lekooporna padaczka dziecięca z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi. Mutacje w tym genie stwierdzano ponadto u pojedynczych chorych z padaczką z napadami miokloniczno-astatycznymi (zespół Doose), zespołem Lennox-Gastauta, zespołem Westa, zespołem Rasmussena, z łagodną padaczką potyliczną (zespół Panayiotopolousa), padaczką rodzinną skroniową z drgawkami gorączkowymi, a także u chorych z rozpoznaniem encefalopatii poszczepiennych [17,19–22]. Ponadto mutacja w genie *SCN1A* leży u podłoża rodzinnej migreny połowiczoporażnej typu 3 (ang. *familial hemiplegic migraine*

FHM typ3) [23], oraz autyzmu rodzinnego (ang. *familial autism*) [24].

W rodzinnych przypadkach GEFS+ choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący z niepełną penetracją. W obrębie rodziny najczęściej występują drgawki gorączkowe oraz padaczki o łagodniejszym przebiegu, m.in. z uwagi na fakt, że członkowie rodziny obciążeni ciężkimi zespołami padaczkowymi są z reguły bezpotomni [16]. U większości członków rodzin z GEFS+ występują drgawki gorączkowe lub drgawki gorączkowe plus w okresie wczesnego dzieciństwa, po których w późniejszym okresie mogą ujawnić się napady toniczne, kloniczne, miokloniczne lub napady nieświadomości, z reguły łatwo poddające się leczeniu farmakologicznemu i ulegające remisji w wieku młodzieńczym lub wcześniej. Jak wynika z obserwacji, w rodzinach z GEFS+ drgawki gorączkowe i drgawki gorączkowe plus ujawniają się po szczepieniach ochronnych częściej niż w rodzinach, w których nie występują GEFS+ [17].

Jak widzimy, dla padaczek uogólnionych zaliczanych do spektrum GEFS+ i związanych z *SCN1A* charakterystyczne są zarówno napady kloniczne, toniczne, toniczno-kloniczne, miokloniczne, jak i napady nieświadomości. Można zatem stwierdzić, że padaczki te fenotypowo nie różnią się w szczególny sposób od idiopatycznych padaczek uogólnionych o innej etiologii.

Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (SMEI) nazywana też zespołem Dravet, zaliczana jest do lekoopornych encefalopatii padaczkowych. Po raz pierwszy zespół ten opisany został przez Charlotte Dravet w 1978 roku [25]. Występuje on z częstością 1:40 000 populacji dzieci do 7 rż, a wśród padaczek wieku dziecięcego stanowi około 1%. Charakteryzuje się występowaniem w pierwszym roku życia (średni wiek ujawnienia się choroby to 5,5 mż) napadów padaczkowych klonicznych i/lub toniczno-klonicznych uogólnionych i/lub połowicznych, prowokowanych u ponad 55% dzieci zwykłą ciepłoty ciała [26]. Te wczesne napady mają często charakter przedłużonych drgawek gorączkowych z tendencją do występowania w formie stanów padaczkowych. Mogą być prowokowane niewielką hipertermią spowodowaną np. wysiłkiem fizycznym czy gorącą kąpielą. Rozwój psychoruchowy dzieci przed wystąpieniem napadów padaczkowych jest prawidłowy. Wyniki badań EEG, a także neuroobrazowych i metabolicznych wypadają wówczas prawidłowo. Pomiędzy 1 a 4 rokiem życia ujawniają się kolejne napady – możliwe są wszystkie ich typy, ale najczęściej występują napady miokloniczne, atypowe nieświadomości, atoniczne. Obserwuje się zwolnienie rozwoju psychoruchowego, a następnie jego regres, ataksję, zachowania agresywne oraz samouszkodzenia. U części chorych w tej fazie choroby w zapisie EEG stwierdza się fotowrażliwość i obecność uogólnionych zespołów iglica/wieloiąglice–fala wolna.

Hattori i wsp. (2008) analizując profil kliniczny chorych z zespołem Dravet stwierdzili, że uzasadnione podejrzenie tego zespołu u niemowlęcia występuje w przypadku obecności następujących objawów: początku zachorowania przed 8 mż, dużej liczby napadów (co najmniej pięciu), tendencji do przedłużonych napadów (powyżej 10 min),

występowania napadów polimorficznych, zwłaszcza polowicznych, ogniskowych i mioklonicznych, a także napadów prowokowanych gorącymi kąpielami [27].

W zespole tym zdarzają się też przypadki o mniej charakterystycznym obrazie fenotypowym, na przykład bez obecności takich objawów, jak napady miokloniczne, napady nieświadomości, fotowrażliwość (SMEI borderline; SMEB) [28].

Lekooporna padaczka z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (ang. *intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures*; ICE-GTC) cechuje się występowaniem napadów nieświadomości i uogólnionych toniczno-klonicznych z początkiem w wieku niemowlęcym lub wczesnodziecięcym [29,30]. U kilkunastu procent chorych występują również napady o zlokalizowanym początku [31]. ICE-GTC, podobnie jak SMEB, jest traktowana jako podtyp SMEI [29]. W porównaniu ze SMEI w zespole tym zaburzenia funkcji poznawczych są mniej wyrażone, a częstość występowania uogólnionych napadów toniczno-klonicznych jest mniejsza [32].

Padaczka niemowlęca z napadami ogniskowymi i zmiennymi ogniskami w EEG (ang. *infantile partial seizures with variable foci*) charakteryzuje się występowaniem od wieku niemowlęcego napadów o zlokalizowanym początku [17]. Powstają one z licznych, niezależnych ognisk padaczkorodnych. U części chorych pierwszymi objawami mogą być drgawki gorączkowe. Padaczka ta z reguły jest lekooporna i wiąże się z nieprawidłowym rozwojem psychoruchowym. Podanie leków przeciwpadaczkowych (LPP) blokujących kanały sodowe, takich jak karbamazepina, lamotrygina, phenytoina, może wyzwać mioklonie.

Padaczka z napadami miokloniczno-astatycznymi (ang. *myoclonic-astatic epilepsy*; MAE). Napady polimorficzne: miokloniczne, atoniczne, napady nieświadomości ujawniają się u dzieci z prawidłowym rozwojem psychoruchowym i umysłowym pomiędzy 7 mż a 8 rż [17]. W grupie chorych opisanych przez Singha i wsp. (1999) średni wiek zachorowania wynosił 1,5 roku (od 6 tygodni do 4,5 lat) [6]. Przebieg MAE jest różny, począwszy od przypadków spontanicznej remisji aż do padaczki lekoopornej z towarzyszącym upośledzeniem rozwoju umysłowego. Ebach i wsp. (2005) badając grupę 20 chorych z MAE stwierdzili występowanie mutacji w genie *SCN1A* u trójga spośród nich [33].

Rodzinna padaczka skroniowa z drgawkami gorączkowymi. Colosimo i wsp. (2007) przedstawili czteropokoleniową rodzinę, w której 14 członków miało do 6 roku życia drgawki gorączkowe [20]. Badania molekularne wykonane u 13 żyjących krewnych wykazały obecność mutacji w genie *SCN1A*. U trójga z nich ujawniła się padaczka z napadami z płata skroniowego.

Tzw. encefalopatie padaczkowe poszczepienne. Autorzy australijscy badaniem objęli 14 chorych w wieku 2 do 45 lat, u których w pierwszym roku życia wystąpiły napady padaczkowe w ciągu 48 godzin po szczepieniu ochronnym [19]. Rozpoznano wówczas encefalopatię padaczkową poszczepienną. Chorych tych poddano ponownej analizie klinicznej pod kątem rodzaju zespołu padaczkowego. U 12

z nich zespół sklasyfikowano jako SMEI, u dwojga jako zespół Lennox-Gastauta. W badaniu molekularnym u 11 spośród 14 chorych stwierdzono obecność mutacji w genie *SCN1A* (byli to chorzy z fenotypem SMEI).

Przedstawiony przegląd padaczek i zespołów padaczkowych zależnych od mutacji w genie *SCN1A*, określanych obecnie jako zaburzenia drgawkowe związane ze *SCN1A*, ang. *SCN1A-related seizure disorders* [17], wykazuje że ich diagnostyka prowadzona wyłącznie na gruncie symptomatologii jest trudna, a często wręcz niemożliwa. Wynika to z wielu przyczyn, m.in różnorodności i zmienności obrazu fenotypowego choroby w obrębie tej samej rodziny (począwszy od występowania przypadków łagodnych, np. drgawek gorączkowych prostych, aż do przypadków o ciężkim przebiegu, np. SMEI) oraz niedostatecznie jeszcze opracowanych kryteriów diagnostycznych (obraz kliniczny, przebieg, zmiany w obrazie EEG). Kolejną przyczyną może być zjawisko tzw. heterogenności genetycznej padaczek, oznaczające, że u podłoża tych samych fenotypów zespołów padaczkowych może leżeć różny defekt molekularny. Nasuwa to potrzebę poszerzenia diagnostyki wybranych postaci padaczek o badania molekularne. Warto więc podsumować dane z wywiadu rodzinnego, osobniczego oraz dotyczące symptomatologii, mogące sugerować obecność zaburzeń zależnych od mutacji w genie *SCN1A* i zasadność wykonania badania molekularnego [4,19,27,31,34]:

- Występowanie padaczki u kilku członków rodziny, zwłaszcza gdy cechuje je duża różnorodność międzyosobnicza. Istotną rzeczą jest tu uwzględnienie w analizie całego rodowodu, ponieważ bardziej typowe dla mutacji *SCN1A* cechy mogą występować tylko u niektórych członków rodziny. Warto tu dodać, że w niektórych przypadkach wywiad rodzinny może być trudny do oceny ze względu na często nieujawnianie się padaczki u nosicieli mutacji lub na zgon członka rodziny przed ujawnieniem się objawów choroby.

- Ujawnienie się drgawek gorączkowych przed końcem pierwszego roku życia i po 6 roku życia.

- Drgawki gorączkowe utrzymujące się nadal po 6 roku życia.

- Drgawki gorączkowe mające postać stanów padaczkowych.

- Przypadki encefalopatii padaczkowych, takich jak ciężka miokloniczna padaczka niemowląt, lekooporna dziecięca padaczka z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (ICE-GTC), padaczka niemowlęca z napadami ogniskowymi i zmiennymi ogniskami w EEG oraz encefalopatie poszczepienne.

- Przypadki padaczki z napadami miokloniczno-astatycznymi, zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Westa, padaczki skroniowej, zespołu Rasmusena, zespołu Panayiotopoulou u dzieci z wywiadem osobniczym oraz rodzinnym obciążonym występowaniem FS, FS plus, rodzinnej hemiplegicznej migreny, rodzinnego autyzmu.

KORELACJE KLINICZNO-MOLEKULARNE

Dotychczas zidentyfikowano ponad 500 różnych mutacji genu *SCN1A*, leżących u podłoża różnych zespołów napa-

dowych [35]. Są to zarówno mutacje punktowe (zmiany sensu, przesunięcia ramki odczytu, powstawania kodonu stop), rearanżacje w obrębie samego genu (delecje/duplikacje eksonów), jak i mikrodelecje obejmujące fragment genu/gen i przyległych regionów chromosomowych. Dominującym typem mutacji są zmiany punktowe dotyczące obszarów eksonowych genu (około 80%), z czego zdecydowana większość (> 45%) to mutacje zaburzające prawidłową syntezę białka poprzez wprowadzenie sygnału przedwczesnej terminacji translacji. Zaburzenia genomowe stanowią około 5% przypadków. Jak wspomniano, zespołami dla których najczęściej jako podłoże molekularne opisuje się mutacje w genie *SCN1A*, to GEFS+ (około 6%) oraz zespół Dravet/SMEI i inne zespoły z tej grupy, w tym SMEB i ICE-GTC (86%). W przypadku zespołu GEFS+ u pacjentów stwierdza się występowanie tylko mutacji typu zmiany sensu, natomiast w przypadku SMEI są to zarówno mutacje zmiany sensu, jak i pełne spektrum zmian prowadzących do utraty funkcji jednego allele genu, a w konsekwencji zjawiska funkcjonalnego niedoboru dawki genu – haploinsuficjencji. Badania przeprowadzone przez Depienne i wsp. (2008) dla dużej grupy pacjentów z zespołem Dravet (333 probandów) i wcześniejsze doniesienia [36–39] wskazują, że u wszystkich chorych odpowiadających kryteriom klinicznym zespołu Dravet, u których nie wykazano obecności mutacji punktowych, powinno poszukiwać się delecji w genie *SCN1A* i mikrorearanżacji w obrębie locus 2q24. Częstość aberracji w tym regionie szacuje się u osób ze SMEI nawet na około 10% [40]. Fenotyp pacjentów SMEI z mikrorearanżacjami i mutacjami punktowymi prowadzącymi do utraty funkcji białka jest nie do odróżnienia, natomiast w przypadkach związanych z mutacjami missense cechuje się wcześniejszym wiekiem wystąpienia drgawek gorączkowych [38]. U chorych z ICE-GTC i SMEI o nietypowym obrazie (SMEB) zamiennie częściej stwierdzano występowanie mutacji zmiany sensu niż mutacje prowadzące do przedwczesnej terminacji syntezy białka (nonsense i przesunięcie ramki odczytu) [28,32]. Dane te wskazują na to, że z tym typem mutacji mogą łączyć się padaczki o łagodniejszym przebiegu, zaś mutacje typu truncation częściej wiążą się z padaczkami lekoopornymi [41]. Natomiast fakt, że identyczne mutacje typu zmiany sensu były stwierdzane u krewnych chorych ze SMEI lub ICE-GTC, z padaczkami idiopatycznymi lub tylko z drgawkami gorączkowymi, a nawet bez objawów klinicznych, sugeruje udział w rozwoju określonego fenotypu padaczki dodatkowych czynników [42]. Podobnie postulowany mechanizm utraty funkcji białka *SCN1A* nie tłumaczy w pełni różnic klinicznych pomiędzy zespołami SMEI i GEFS+ [42]. W obu przypadkach należy brać pod uwagę wpływ czynników modyfikatorowych zarówno genetycznych, jak i środowiskowych [10,42].

W chwili obecnej gen *SCN1A* jest jedynym genem z kilkunastu zidentyfikowanych jako geny sprawcze w padaczce, którego analiza została włączona do rutynowych badań diagnostycznych. Chorobowość (*prevalence*) zaburzeń drgawkowych zależnych od mutacji w tym genie jest ciągle nieznana. Częstość występowania mutacji w genie *SCN1A* szacuje się dla poszczególnych jednostek chorobowych następująco: dla GEFS+ na 5–10%, SMEI 33–90% i

ICE-GTC 70% [17]. Uwagę zwraca rozbieżność w częstości wykrywania mutacji dla zespołu SMEI (pomiędzy 33 a 90%). Jak podkreśla się w literaturze, jest to wynik różnic pomiędzy ośrodkami w doświadczeniach w rozpoznawaniu zespołów padaczkowych. Trzeba jeszcze raz podkreślić, że obraz fenotypowy schorzeń zależnych od mutacji w genie *SCN1A* nie jest na tyle swoisty, żeby możliwe było pewne rozpoznanie określonego zespołu padaczkowego, dlatego istotna jest możliwość wykonania weryfikującego badania molekularnego. Potwierdzenie w ten sposób rozpoznania klinicznego, zwłaszcza w przypadku lekoopornych encefalopatii, umożliwia zaprzestanie niepotrzebnych, często kosztownych (m.in. badania neuroobrazowe, diagnostyka metaboliczna), obciążających dziecko, a powtarzanych wielokrotnie i stale poszerzanych badań diagnostycznych. Badania genetyczne obejmujące analizę genu *SCN1A* zalecane są obecnie u wszystkich dzieci z rozpoznaniem lub podejrzeniem zespołu Dravet. Stwierdzenie obecności mutacji umożliwia ponadto podjęcie odpowiednio wcześniej postępowania terapeutycznego, dającego nadzieję na złagodzenie przebiegu choroby, szczególnie jeżeli chodzi o potencjalne przeciwdziałanie wystąpienia upośledzenia umysłowego [44]. Wykrycie defektu molekularnego ma znaczenie prognostyczne oraz jest istotne z punktu widzenia poradnictwa genetycznego i możliwości określenia nosicielstwa mutacji u innych członków rodziny. Analiza nosicielstwa mutacji u rodziców w przypadku tak ciężkiego schorzenia, jak SMEI, może mieć ogromne znaczenie z punktu widzenia planowania życia rodziny i planów prokreacyjnych. Z obecnych danych wynika, że o ile odsetek chorych z mutacją genu *SCN1A* w grupie chorych z GEFS+ jest stosunkowo niski (około 10%), to dla ponad 90% probantów u jednego z rodziców stwierdza się obecność takiego samego defektu molekularnego przy różnej jego ekspresji fenotypowej. W przypadku SMEI sytuacja jest odwrotna – większość mutacji (około 95%) ma charakter *de novo*. Jeżeli choroba występuje u rodzeństwa, zazwyczaj jest to wynik mozaikowości u jednego z rodziców [45,46], która również tłumaczy występowanie u rodziców probandów łagodniejszej postaci choroby FS lub GEFS+ bądź też dotyczy sytuacji, gdy rodzice-nosiciele mutacji nie mają żadnych objawów chorobowych [26,46,47]. Jeżeli u obojga rodziców probanda nie zostanie potwierdzona mutacja w DNA wyizolowanym z leukocytów, to ryzyko, że któreś z nich ma taką mutację, jest małe, ale większe niż w populacji ogólnej ze względu na możliwość istnienia mozaikowości germinalnej [46].

Mutacje w genie *SCN1A* prowadzą do dysfunkcji interneuronów hamujących GABA-ergicznymi [48]. U chorych zaleca się stosowanie leków działających na receptor GABA, takich jak clobazam, diazepam, topiram, walproinian, stiripentol. Przeciwwskazane natomiast są LPP blokujące kanały sodowe, takie jak karbamazepina, lamotrygina, oxcarbazepina ze względu na możliwość indukowania przez nie napadów padaczkowych, a w konsekwencji pogorszenia stanu chorego.

Pomimo że SMEI i jej podtypy SMEB i ICE-GTC należą do lekoopornych encefalopatii padaczkowych, to jak wynika z badań i obserwacji, leczenie w tych zespołach

jest skuteczniejsze, jeśli jest rozpoczęte wcześniej [26,44], a większą skuteczność wykazują LPP nowej generacji [49].

Reasumując, należy stwierdzić, że potwierdzenie obecności mutacji w genie *SCN1A* uzasadnia włączenie bardzo intensywnego leczenia już po ujawnieniu się pierwszych drgawek gorączkowych o wczesnym początku i szcze-

gólnym obrazie klinicznym, takim jak ich tendencja do przedłużania się oraz połowiczy charakter [26]. Ponieważ deprywacja snu i hipertermia mogą prowokować napady, ważne jest prowadzenie profilaktyki napadów przy pomocy odpowiedniego trybu życia, zwłaszcza unikanie sytuacji prowadzących do podwyższenia ciepłoty ciała (infekcji, nadmiernego wysiłku fizycznego, gorących kąpielii).

PIŚMIENNICTWO

- [1] Graves T.D., Hanna M.G.: Channeling into epilepsies. *Epilepsy Currents* 2008;8(2):37–38
- [2] Engel J Jr: ILAE Commission Report. 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(6):796–80
- [3] OMIM (TM Online Mendelian Inheritance in Man). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/ (05.2009)
- [4] Scheffer I.E., Berkovic S.F.: Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120 3:479–90.
- [5] Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis. International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592–596
- [6] Singh R., Scheffer I.E., Crossland K. et al.: Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999;45:75–81.
- [7] Wallace R.H., Wang D.W., Singh R. et al.: Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene *SCN1B*. *Nat Genet* 1998;19:366–370.
- [8] Audenaert D., Claes L., Ceulemans B. et al.: A deletion in *SCN1B* is associated with febrile seizures and early-onset absence epilepsy. *Neurology* 2003;61:854–856.
- [9] Audenaert D., van Broeckhoven C., de Jonghe P.: Genes and loci involved in febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Hum Mutat* 2006;27(5):391–401.
- [10] Pineda-Trujillo N., Carrizosa J., Cornejo W.: A novel *SCN1A* mutation associated with severe GEFS+ in a large South American pedigree. *Seizure* 2005;14:123–128.
- [11] Baulac S., Gourfinkel An. I., Couarch P. et al.: A novel locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus in French families. *Arch Neurol* 2008;65:943–951.
- [12] Escaya A., MacDonald B.T., Meisler M.H. et al.: Mutations of *SCN1A*, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000;24:343–345.
- [13] Escaya A., Heils A., MacDonald B.T. et al.: A novel *SCN1A* mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus and prevalence of variants in patients with epilepsies. *Am J Hum Genet* 2001;68:866–873.
- [14] Yamakawa K.: Na channel gene mutations in epilepsy-The functional consequences. *Epilepsy Research* 2006;70:S 218–222.
- [15] Wallace R.H., Scheffer I.E., Barnett S. et al.: Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001;68:859–65.
- [16] Claes L., Del-Favero J., Ceulemans B. et al.: De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* causa severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327–1332.
- [17] Miller I.O., de Menezes M.A.S.: *SCN1A*-Related Seizure Disorders. *GeneReviews* 2007; GeneTests www.genetest.org (GeneTests: Medical Genetics Information Resource. Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2009; 05.2009).
- [18] Mulley J.C., Scheffer I.E., Petrou S. et al.: *SCN1A* mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005;25:535–542.
- [19] Berkovic S.F., Harkin L., McMahon J.M. et al.: De-novo mutations of the sodium channel gene *SCN1A* in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006;5:488–492.
- [20] Colosimo E., Gambardella A., Mantegazza M. et al.: Electroclinical Features of a family with Simple febrile seizures and temporal lobe epilepsy associated with *SCN1A* loss-of-function mutation. *Epilepsia* 2007;48(9):1691–1696.
- [21] Grosso S., Orrico A., Galli L. et al.: *SCN1A* mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. *Neurology* 2007;69:609–611.
- [22] Ohmori L., Ouchida M., Kobayashi K. et al.: Rasmussen encephalitis associated with *SCN1A* mutation. *Epilepsia* 2008;49(3):521–526.
- [23] Dichgans M., Freilinger T., Eckstein G. et al.: Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel *SCN1A* in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005;366:371–377.
- [24] Weiss L.A., Escayg A., Kearney J.A. et al.: Sodium channels *SCN1A*, *SCN2A* and *SCN3A* in familial autism. *Mol Psychiatry* 2003;8:186–194.
- [25] Dravet C., Bureau M., Oguni H. et al.: Severe myoclonic epilepsy in infancy. [w:] Roger J., Bureau M., Dravet C. et al.: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 3 ed. John Libbey, Eastleigh 2002;81–103.
- [26] Nabbout R., Gennaro E., Dalla Bernardina B. et al.: Spectrum of *SCN1A* mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003;60:1961–1967.
- [27] Hattori J., Ouchida M., Ono J., Miyake S. et al.: A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008;49 (4):626–633.
- [28] Fukuma G., Oguni H., Shirasaka Y. et al.: Mutations of neuronal voltage-gated Na⁺ channel alpha 1 subunit gene *SCN1A* in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). *Epilepsia* 2004;45:140–148.
- [29] Fujiwara T.: Clinical spectrum of mutations in *SCN1A* gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* 2006;1:S223–230.
- [30] Doose H., Lunau H., Castiglione et al.: Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 1998;29:229–238.
- [31] Bonanni P., Malcarne M., Moro F. et al.: Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to *SCN1A*, *SCN1B*, and *GABRG2* gene mutations. *Epilepsia* 2004;45:149–158.
- [32] Fujiwara T., Sugawara T., Mazaki-Miyazaki E. et al.: Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (*SCN1A*) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003;126:531–546.

- [33] Ebach K., Joos H., Doose H. et al.: *SCN1A* mutation analysis in myoclonic astatic epilepsy and severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 2005;36:210–213.
- [34] Baulac S., Gourfinkel-An I., Picard F. et al.: A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 1999;65:1078–1085.
- [35] Elektroniczne bazy danych mutacji genu *SCN1A*: SCN1AVDB (*The Variation Database of SCN1A*) www.molgen.ua.ac.be/SCN1AMutations VIB – Department of Molecular Genetics; University of Antwerp (2008) *SCN1A* infobase <http://web.scn1a.info> UC Davis Medical Center, Department of Neurology; Lossin C. (2008) A catalog of *SCN1A* variants. *Brain and Development* 31;114-130, (05.2009)
- [36] Mulley J.C., Nelson P., Guerrero S. et al.: A new molecular mechanism for severe myoclonic epilepsy of infancy: exonic deletions in *SCN1A*. *Neurology* 2006;66(6):1094–1095.
- [37] Madia F., Striano P., Gennaro E. et al.: Cryptic chromosome deletions involving *SCN1A* in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2006;66(7):1230–1235.
- [38] Marini C., Mei D., Temudo T. et al.: Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and *SCN1A* abnormalities. *Epilepsia* 2007;48(9):1678–1685.
- [39] Wang J.W., Kurahashi H., Ishii A. et al.: Microchromosomal deletions involving *SCN1A* and adjacent genes in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2008;49(9):1528–1534.
- [40] Marini C., Scheffer I., Nabbout R. et al.: *SCN1A* duplications and deletions detected in Dravet syndrome: Implications for molecular diagnosis. *Epilepsia* 2009; Epub ahead of print.
- [41] Rhodes T.H., Vanoye C.G., Ohmori I. et al.: Sodium Channel dysfunction in intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. *J Physiol* 2005;569.2:433–445.
- [42] Ragsdale D.S.: How do mutant Nav1.1 sodium channel cause epilepsy? *Brain Res Rev* 2008; doi:10.1016/j.brainresrev.2008.01.003.
- [43] Gambardella A., Marini C.: Clinical spectrum of *SCN1A* mutations. *Epilepsia* 2009;50(S.5): 20–23.
- [44] Delgado-Escueta A.V., Bourgeois B.F.D.: Debate: Does genetic information in human help us treat patients? Progenetic information in human help us treat patients, con-genetic information does not help at all. *Epilepsia* 2008;49(S9):13–24.
- [45] Morimoto M., Mazaki E., Nishimura A. et al.: *SCN1A* mutation mosaicism in a family with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2006;47(10):1732–1736.
- [46] Gennaro E., Santorelli F.M., Bertini E. et al.: Somatic and germline mosaicisms in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;341(2):489–930.
- [47] Marini C., Mei D., Helen Cross J. et al.: Mosaic *SCN1A* mutation in familial severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 2006;47(10):1737–1740.
- [48] Yu F.H., Mantegazza M., Westenbroek R.E. et al.: Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a Mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 2006;9:1142–1149.
- [49] Chiron C., Marchand M.C., Tran A. et al.: Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000;356:1638–1642.

Adres do korespondencji:

Elżbieta Szczepanik, Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa,
e-mail elzbieta.szczepanik@wp.pl