

Genetické testování u idiopatických epileptických syndromů a epileptických encefalopatií – díl II.

MUDr. Hana Krijtová, doc. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Motol, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Molekulárně genetické diagnostické technologie se rychle vyvíjejí a tím se souběžně zvětšuje jejich výtěžnost a snižuje ekonomická náročnost. Roste i povědomí lékařů a obecné populace o možných genetických příčinách epilepsie a stoupají požadavky na genetické vyšetření pacientů s epilepsií. Význam provádění genetických testů v klinické praxi je však i přes pokroky v identifikaci genů ovlivňujících riziko vzniku různých epilepsií stále ve většině případů sporný. Tento II. díl poskytuje aktuální informace o genetice monogenně podmíněných idiopatických epileptických syndromů a epileptických encefalopatií s identifikovanou genetickou příčinou a recentní pohled na výtěžnost genetických testů u těchto syndromů.

Klíčová slova: idiopatické epileptické syndromy, epileptické encefalopatie, genetické testování.

Genetic testing in idiopathic epileptic syndromes and epileptic encephalopathies – part II

Molecular genetic diagnostic methods have recently very quickly advanced, their yield has simultaneously increased and the cost decreased. Both physicians and common population have become more aware of possible genetic reasons for epilepsy and demands for genetic testing of patients with epilepsy have increased too. But despite the progress in identification of genes contributing to different epileptic syndromes the utility of genetic tests in clinical epileptology is often controversial. This second part of our article provides recent genetic information on idiopathic epileptic syndromes and epileptic encephalopathies with identified genetic aetiology, possibilities of genetic testing and current opinion on the clinical utility of genetic testing in respective syndromes.

Key words: idiopathic epileptic syndromes, epileptic encephalopathies, genetic testing.

Neurol. praxi 2012; 13(5): 275–278

Seznam zkratk

AD – autozomálně dominantní
ADNFLE – autozomálně dominantní epilepsie frontálního laloku s nočními záchvaty
ADPEAF – autozomálně dominantní fokální epilepsie se sluchovými příznaky
BFNIS – benigní familiární neonatální a infantilní záchvaty
BFNS – benigní familiární neonatální záchvaty
CAE – dětská epilepsie s absencemi
DS – syndrom Dravetové
EFMR – epilepsie a mentální retardace vázaná na ženy
EIEE – early infantile epileptic encephalopathy (Ohtaharův syndrom)
FZ – febrilní záchvaty
GEFS+ – genetická epilepsie s febrilními záchvaty plus
Geny: KCNQ2, KCNQ3, CHRNA4, CHRNA2, CHRN2, SCN1B, SCN1A, SCN2A, GABRG2, GABRA1, LGI1, PCDH19, STXBP1, ARX, STK9/CDKL5 viz tabulka 1 a 2 – u dílu I. a II.
IGE – idiopatické generalizované epilepsie
JME – juvenilní myoklonická epilepsie

1. Syndromy začínající v prvním roce života

Benigní familiární neonatální záchvaty (BFNS, BFNC) je AD dědičné onemocnění s vysokou penetrancí (90 %). Příčinou jsou mutace na

genech kódujících podjednotky K⁺ kanálů, které se podílejí na stabilizaci klidového potenciálu na membráně. Fenotypové spektrum je variabilní (Bellini et al., 2011) (viz tabulka 2).

Genetické testování: Vzhledem k typu dědičnosti je diagnóza většinou zřejmá již z rodinné anamnézy. Sekvenční analýza prokáže mutaci u 60–70 % rodin. Pokud je testování sekvenční analýzou negativní, je vhodné provést testování zaměřené na průkaz variace počtu kopií (CNV, copy number variations). Vzácně se mohou vyskytnout i sporadické případy při de novo mutaci na KCNQ2 genu a v takovém případě má její průkaz význam pro léčbu i predikci prognózy. Vzhledem k benignosti poruchy není její prenatální průkaz klinicky významný.

Nové antiepileptikum retigabin selektivně otevírá KCNQ2/KCNQ3 kanály a stabilizuje jejich uspořádání, nicméně k léčbě BFNS většinou postačuje fenobarbital.

Benigní familiární neonatální a infantilní záchvaty (BFNIS) představují geneticky odlišnou jednotku, charakterizovanou klinicky jako přechod mezi BFNS a benigními familiárními infantilními záchvaty (pro ty však zatím nebyl určen kauzální gen). Genetickou příčinou jsou mutace SCN2A (Berkovic et al., 2004) a krátkodobý výskyt záchvatů v raném věku je vysvětlován změnou exprese podjednotek kódovaných tímto genem.

Z hlediska **genetického testování** je situace obdobná jako u BFNS. Diagnóza je vzhledem k AD dědičnosti u pacientů většinou zřejmá, nicméně průkaz mutace potvrzuje excelentní prognózu. Lze se tak vyhnout agresivní léčbě a provádění dalších testů k vyloučení jiné etiologie záchvatů.

Ohtaharův syndrom (EIEE) je relativně vzácnou jednotkou novorozeneckého období s nepříznivou prognózou. Většinou je podmíněn vrozenými strukturálními poruchami CNS. U pacientů bez malformací patrných na zobrazovacích vyšetřeních lze asi v 35 % případů prokázat mutaci STXBP1 genu (Deprez et al., 2010). Mutace tohoto genu byly prokázány i u dalších forem **časné epileptické encefalopatie s neobjasněnou příčinou**. Naopak u některých pacientů s kryptogenním Ohtaharovým syndromem byly popsány mutace ARX genu kódujícího protein, který se jako transkripční faktor podílí na diferenciaci nervových buněk a patří mezi geny s nejčastěji prokazovanými mutacemi u **X-vázaných syndromů s mentální retardací**. Bylo popsáno již 10 těchto jednotek, vedle Ohtaharova syndromu např. X-vázané infantilní spazmy, X-vázaná myoklonická epilepsie nebo u závažných mutací X-vázaná lisencefalie (Shoubbridge et al., 2010).

Genetické testování je užitečné pro stanovení diagnózy, což zabraňuje dalšímu vyšetřování. Průkaz mutací STXBP1, které se vyskytují většinou

Tabulka 2. Monogenně dědičné epileptické syndromy, u nichž byly identifikovány kauzální geny. Genetické testování u těchto syndromů je hodnoceno jako: užitečné ++, někdy užitečné +, nepřínosné – (volně podle Ottman et al., 2010)

Syndrom	Gen	Klinické rysy	Užitečnost testování
BFNS	KCNQ2 KCNQ3	Začátek kolem 3. dne věku, vymizí do konce 1. měsíce, záchvaty generalizované i fokální. U části pacientů zpomalení vývoje, u 10–15 % později epilepsie, ojediněle BECTS či myokymie.	+ +
BFNIS	SCN2A	Začátek mezi 2. dnem a 7 měsíci (nejčastěji kolem 11. týdne), vymizí do jednoho roku věku.	+
Ohtaharuův syndrom	STXBP1 ARX	Novorozenecký věk. Krátké tonické flekní spazmy, střehavé motorické záchvaty nebo hemikonvulze. Burst-suppression vzorec v bdělém EEG.	+ +
Infantilní spazmy s časným začátkem	STK9/CDKL5	Infantilní spazmy s časným začátkem, hypsarytmie a zpomalení vývoje.	+
X-vázané infantilní spazmy	ARX	Infantilní spazmy, hypsarytmie a zpomalení vývoje u chlapců.	+
Syndrom Dravetové	SCN1A	Začátek záchvatů v 1. roce života, záchvaty generalizované nebo hemiklonické, protražované, spouštěné horečkou nebo vakcinací, později rozvoj polymorfních afebrilních záchvatů často refrakterních k léčbě. Vývoj zpočátku normálního dítěte se progresivně od dvou let věku opoždí, často ataxie.	++
GEFS+	SCN1A SCN1B GABRG2	Fenotypové spektrum: izolovaný FZ, febrilní záchvaty plus – FZ s výskytem i mimo typické věkové období od 6 měsíců do 6 let, různé generalizované epileptické syndromy – s GTCS, CAE, JME. Vzácně fokální epilepsie, farmakorezistence, či závažné syndromy (syndrom Dravetové nebo myoklonicko-astatická epilepsie).	– – –
EFMR	PCDH19	Mentální retardace různého stupně, epileptické záchvaty febrilní i afebrilní, fokální či generalizované, typicky v nakupeních, poruchy chování, většinou autistického typu.	++
Absence s časným začátkem – GLUT1 deficiencí	SLC2A1	Začátek časný i pozdní. Záchvaty různého typu – absence, myoklonicko-astatické, fokální. Často nalačno. Paroxysmální dyskineze vázané na námahu postihující většinou dolní končetiny, či ataxie. Různý stupeň mentální retardace i normální intelekt.	++
ADNFLE	CHRNA4 CHRNA2 CHRNB2	Začátek v dětství i dospělosti, fenotypová variabilita v rámci rodiny. Nakupení krátkých hypermotorických záchvatů ve spánku, či záchvatů s dystonickými či tonickými rysy a zachovaným vědomím. Vzácně kognitivní deficit. Většinou dobrá reakce na karbamazepin.	+ + +
ADPEAF	LGI1	Většinou benigní syndrom, začátek v pozdním dospívání, dobrá reakce na antiepileptika. Záchvaty – sluchové (zrakové, čichové) halucinace, nebo senzorická afázie, někdy reflexní (zvukové podněty).	+
Zkratky jsou uvedeny na začátku textu. Nejsou zmíněny vzácné familiární AD formy JME a CAE s FZ, jejichž klinický obraz se neliší od běžných forem			

de novo, i ARX genu, které se většinou vyskytují v rámci rodin (s postiženými chlapci a asymptomatickými či lehce postiženými ženami přenašečkami), umožňuje též genetické poradenství.

Infantilní spazmy tvoří spolu s hypsarytmií a zpožděním vývoje typickou trias **Westova syndromu**. Kromě symptomatických forem v důsledku insultů pre-, peri- či postnatálních je u většiny případů příčina nejasná. Mezi odhalené genetické příčiny patří kromě několika chromozomálních anomálií i mutace genu STK9/CDKL5, které se vyskytují u 10–17 % pacientů s **časným začátkem** onemocnění – většinou jde o *de novo* výskyt u děvčat (Kalscheuer et al., 2003).

Syndrom **X-vázaných infantilních spasmů** je pak asociován s mutací ARX genu. Infantilní spazmy se v rodinách s tímto syndromem vyskytují u chlapců, ženy přenašečky jsou buď zcela asymptomatické nebo jen s lehkými symptomy (Shoubbridge et al., 2010).

Genetické testování: Je užitečné pro určení příčiny i pro genetické poradenství.

2. Syndromy s nápadnými febrilními záchvaty

Genetická epilepsie s febrilními záchvaty plus (GEFS+), původně generalizovaná epilepsie

s febrilními záchvaty plus je AD onemocnění se záchvaty různého typu – generalizovanými i fokálními – febrilními i afebrilními. Důležité je, že tento syndrom se vztahuje k celé rodině, jejíž postižení členové mají variabilní fenotyp. Průběh je většinou benigní s dobrou reakcí na léčbu. Syndrom GEFS+ je z genetického hlediska velmi heterogenní, mutace SCN1A genu se prokazují asi u 10 % pacientů, mutace SCN1B genu u méně než 5 % a GABRG2 genu u méně než 1 % pacientů (Scheffer et al., 2009). Ve většině rodin zůstává genetický podklad onemocnění nevyjasněn.

Genetické testování: U GEFS+ je prediktivní testování na SCN1A mutace většinou neužitečné, neboť i při průkazu mutace nelze vzhledem k výrazné fenotypové variabilitě předpovědět pro daného jedince klinický obraz. Ani diagnostické testování není z tohoto důvodu přínosné.

Syndrom Dravetové (DS) je závažná epileptická encefalopatie, původně ještě rozlišovaná na formy **SMEI** (severe myoclonic epilepsy of infancy) a **SMEB** (severe myoclonic epilepsy borderline) – ty jsou ale v současnosti považovány za dva póly klinického spektra DS (Scheffer et al., 2009). U pacientů s klinickým obrazem DS je až v 85 % prokazována mutace SCN1A genu; v 90–95 % se jedná o mutace *de novo*, ostatní se vyskytují v rámci rodin GEFS+.

Vztah mezi typem mutace a fenotypem (proč v rodině GEFS+ vede táž mutace ke vzniku DS u jednoho člena a u ostatních se projevuje pouze relativně benigními formami epilepsie) není dosud jednoznačně vyřešen a po příčinách této variabilní expresivity mutace se intenzivně pátrá. Asi u 10 % pacientů s DS lze fenotyp odlišný od rodičovského vysvětlit rodičovským mozaicismem, kdy u jednoho rodiče, který je buď asymptomatický nebo jen lehce postižený, se vyskytují současně buňky obsahující mutaci a buňky zdravé. V ostatních případech, kdy se DS vyskytne v rámci rodiny GEFS+, se předpokládá vliv genetického pozadí (tedy dalších – modifikujících – genů) a vliv prostředí.

Syndrom Dravetové je však rovněž **geneticky heterogenní** – asi u 5 % nemocných ženského pohlaví s tzv. Dravet-like syndromem (viz níže) lze prokázat kauzální mutaci v genu PCDH19 a zcela vzácně v SCN2A nebo SCN1B genech (Patino et al., 2009). U zbylých asi 10 % zatím kauzální mutace nalezeny nebyly.

Genetické testování je velmi užitečné zvláště během prvního roku života po opakovaných FZ nebo febrilním statu, a to ještě před mentální deteriorací ve druhém roce. Průkaz závažné **truncating** mutace je pro stanovení diagnózy vysoce spolehlivý (i v rámci prenatálního testování), oproti tomu **missense** mutace mají význam nejistý a jejich in-

terpretace závisí na klinickém kontextu. Průkaz mutace umožní vyvarovat se dalších diagnostických procedur, zahájit komplexní péči o dítě a rodinu a časnou terapii vhodnými antiepileptiky (stiripentol, valproát, klobazam, levetiracetam, topiramát) s vyvarováním se léků nevhodných (blokátory Na⁺ kanálů – lamotrigine, karbamazepin, fenytoin), která mohou průběh onemocnění zhoršit (Pal et al., 2010). I u pacientů s de novo DS by měli být testováni rodiče na SCN1A mutace, neboť se u nich vzácně prokáže mozaicismus, což zvyšuje riziko pro jejich další potomky. U děvčat s podezřením na DS, kde je SCN1A mutace vyloučena, by měla být doplněna analýza PCDH19.

Epilepsie a mentální retardace vázaná na ženy (EFMR), někdy označována také **Dravet-like syndrom**, představuje X-vázanou poruchu s klinickými projevy u heterozygotních žen a šetřící hemizygotní muže (Depienne et al., 2011). Mutace jsou většinou přenášeny zdravými otci, nebo vzácně i asymptomatickými ženami nebo ženami s epilepsií bez významnější kognitivní poruchy. Existují i větší rodiny připomínající rodiny GEFS+, neboť zejména v dětství jsou záchvaty často spouštěny febrilním onemocněním, nicméně s odlišným typem dědičnosti (GEFS+ je AD dědičná). Příčinou pozoruhodné formy dědičnosti EFMR je tzv. buněčná interference, kdy se předpokládá, že pouze koexistence PCDH19 pozitivních a negativních buněk (zdravých a postižených) v důsledku náhodné inaktivace X chromozomu u žen je patogenní, zatímco přítomnost pouze jednoho typu buněk (tedy i s defektním protokadherinem, bílkovinou důležitou pro fyziologický vývoj CNS) u hemizygotních mužů k onemocnění nevede.

Genetické testování: Průkaz mutace je velmi spolehlivý – i v rámci prenatalního testování. Přínosný a diagnózu určující může být zejména u izolovaných případů dívky s DS či v rámci malých rodin, kdy je typ dědičnosti nejasný, čímž umožňuje také spolehlivé genetické poradenství.

3. Idiopatické generalizované epilepsie

Epilepsie s absencemi s časným začátkem na podkladě AD dědičné familiární GLUT1 deficiencie je léčitelná epileptická encefalopatie vyvolaná narušeným transportem glukózy do mozku. Původní popis tohoto syndromu zahrnoval refrakterní epilepsii s časným začátkem, vývojové opoždění, získanou mikrocefalií a hypoglykorií při normální glykemii. Podle recentních studií je ale klinický obraz variabilní

(viz tabulka). Absence s časným začátkem jsou klíčovým rysem onemocnění, ale mohou být klinicky neodlišitelné od běžných forem idiopatických generalizovaných epilepsií s absencemi. Paroxysmální dyskineze mohou být nenápadné nebo chybí. Genetickým podkladem jsou mutace SLC2A1 genu, přičemž různé mutace způsobují rozdílný stupeň poruchy transportu glukózy – rozsáhlejší mají většinou za následek výraznější pohybové poruchy a mentální retardaci. Táž mutace se však může projevovat i variabilním fenotypem s rozdílnými neurologickými příznaky u různých pacientů, což je podmíněno nejspíše větším počtem genů ovlivňujících transport glukózy do CNS.

Genetické testování: Mutace SLC2A1 genu byly popsány až u 12 % pacientů s absencemi v časném dětství (Suls et al., 2009). Stanovení mutace je vysoce spolehlivé pro stanovení diagnózy GLUT1 deficitu, zabrání dalšímu vyšetřování a může příznivě ovlivnit léčebný postup (ketogenní dieta). Alternativní metodou průkazu narušeného transportu glukózy do CNS je stanovení glykorachie (4–6 hodin po jídle) – hodnoty < 2,2 mmol/l a nízký laktát (< 1,3 mmol/l) jsou patognomické. Vzácně je glykorachie v mezích normy, ale poměr hladiny glukózy v krvi a likvoru je < 0,45, ojediněle však i ten může být v normě. Zvláště v lehkých případech pak může být genetické vyšetření jedinou spolehlivou metodou ke stanovení diagnózy (Mullen et al., 2010).

Autozomálně dominantní formy juvenilní myoklonické epilepsie (JME) s prokázanými mutacemi v genech GABRA1 a EFHC1 a **dětská epilepsie s absencemi a FZ (CAE s FZ)** při mutaci GABRG2 genu jsou i mezi familiárními formami IGE velmi vzácné. Význam genů a event. podíl dalších vlivů při vzniku těchto syndromů není dostatečně objasněn a jejich klinický obraz většinou nelze odlišit od běžných (komplexně dědičných) forem těchto IGE.

Genetické testování: Není v současné době považováno za přínosné.

4. Fokální epilepsie

Mezi fokální epilepsie s monogenním AD typem dědičnosti s objasněným genetickým podkladem patří ADNFLE a ADPEAF. Jedná se o syndromy familiární, lze jimi označit pouze případy vyskytující se v rámci rodiny, přičemž příznaky onemocnění u jednotlivých postižených členů rodiny nejsou specifické, a pokud by se vyskytly sporadicky, jsou označovány jako kryptogenní (či nelezionální).

Autozomálně dominantní epilepsie frontálního laloku s nočními záchvaty (ADNFLE) – epileptický původ těchto záchvatů nebyl zpočátku rozpoznán a syndrom byl nazýván „paroxysmální noční dystonie“. Pod současným názvem byl poprvé popsán v roce 1994 (Scheffer et al., 1994) a nevyskytuje se nijak vzácně. Často je zaměňován za různé parasomnie, noční děsy nebo psychogenní záchvaty. Byly též popsány sporadické případy. ADNFLE byla prvním epileptickým syndromem, pro nějž byl určen zodpovědný gen. Doposud byly identifikovány mutace na třech genech kódujících podjednotky acetylcholinového receptoru nikotinového typu (nAChR) – viz tabulka. Tyto receptory mají neuromodulační roli – podporují uvolňování neurotransmiteru na neuronech, na nichž jsou lokalizovány a podílejí se na kognitivních dějích a regulaci cyklu spánků/bdění. Nicméně mutace genů kódujících podjednotky nAChR jsou příčinou jen menšiny případů slučitelných s diagnózou ADNFLE a syndrom je tedy opět geneticky heterogenní.

Genetické testování: Mutace CHRNA4 genu se prokáže pouze u 10 % a CHRNB4 u 5 % postižených rodin a je velmi spolehlivý ve správném klinickém kontextu. Může zabránit opakovaným zobrazovacím vyšetřením ve snaze prokázat strukturální lézi CNS. Z hlediska ovlivnění léčebného postupu však příliš zásadní není, neboť karbamazepin, který je u tohoto syndromu účinný, lze zkusit i bez ověření genetické příčiny.

Autozomálně dominantní fokální epilepsie se sluchovými rysy (ADPEAF) je dědičnou laterální temporální epilepsií (LTLE), u níž byla poprvé zjištěna mutace v genu, jenž nekóduje žádnou stavební jednotku iontového kanálu. Přibližně u poloviny zkoumaných rodin s ADPEAF byla identifikována mutace na LGI1 genu (Kalachikov et al., 2002; Kalscheuer et al., 2003). Předpokládaná penetrance je 60–70 %. U sporadických případů LTLE byly mutace tohoto genu popsány jen asi ve 2 %.

Genetické testování: Ve správném klinickém kontextu je diagnosticky průkaz LGI1 mutace velmi spolehlivý – lze ji prokázat asi u 50 % postižených rodin – a může tak zabránit zbytečnému pátrání po lézi. Léčebný postup však většinou neovlivní.

Závěr

Dramatický pokrok v odhalování genetických příčin epilepsie během posledního de-

setiletí se týká zatím především monogenně (mendelovsky) dědičných syndromů. Odhalení kauzálních genů pro epilepsie má nepochybný význam při vyjasňování patogenetických mechanismů podílejících se na vzniku záchvatů. Většinu z nich lze stanovit i v běžné klinické praxi, což v ojedinělých situacích významně ovlivní léčebný postup (syndrom Dravetové, syndrom insuficience GLUT1), jindy jen zabrání dalšímu zbytečným vyšetřením (BFNC, ADNFLE, ADPEAF, kryptogenní Ohtaharův syndrom nebo syndrom s X-vázanými infantilními spazmy a infantilní spazmy s časným začátkem). V případě GEFS+ není zatím genetické testování přínosné.

*Poděkování: MUDr. Davidu Krýslovi
za pomoc při přípravě článku.*

Literatura

1. Bellini G, Miceli F, Soldovieri M, Miraglia del Giudice E, Pascotto A, Taglialetela M, Benign Familial Neonatal Seizures, Pagon RA, BT, Dolan CR, Stephens K, Editor. 2011 University of Washington, Seattle: Seattle (WA).
2. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, Marini C, Guerrini R, Kaplan RE, Gambardella A, Steinlein OK, Grin-ton BE, Dean JT, Bordo L, Hodgson BL, Yamamoto T, Mulley JC, Zara F, Scheffer IE. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol* 2004; 55(4): 550–557.
3. Depienne C, Trouillard O, Bouteiller D, Gourfinkel-An I, Poirier K, Rivier F, Berquin P, Nabbout R, Chaigne D, Steschenko D, Gautier A, Hoffman-Zacharska D, Lannuzel A, Lackmy-Port-Lis M, Maurey H, Dusser A, Bru M, Gilbert-Dussardier B, Roubertie A, Kaminska A, Whalen S, Mignot C, Baulac S, Lesca G, Arzimanoglou A, LeGuern E. Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Hum Mutat* 2011; 32(1): 1959–1975.
4. Deprez L, Weckhuysen S, Holmgren P, Suls A, Van Dyck T, Goossens D, Del-Favero J, Jansen A, Verhaert K, Lagae L, Jordanova A, Van Coster R, Yendle S, Berkovic SF, Scheffer I, Ceulemans B, De Jonghe P. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology* 2010; 75(13): 1159–1165.
5. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, Choi C, Morozov P, Das K, Teplitskaya E, Yu A, Cayanis E, Penchaszadeh G, Kottmann AH, Pedley TA, Hauser WA, Ottman R, Gilliam TC. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002; 30(3): 335–341.
6. Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, Hollway G, Schwinger E, Kubart S, Menzel C, Hoeltzenbein M, Tommerup N, Eyre H, Harbord M, Haan E, Sutherland GR, Ropers HH, Gecz J. Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2003; 72(6): 1401–1411.
7. Mullen S, Suls A, Jonghe PD, Berkovic S, Scheffer I. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010; 75(5): 432–440.
8. Pal DK, Pong AW, Chung WK. Genetic evaluation and counseling for epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(8): 445–453.
9. Patino GA, Claes LR, Lopez-Santiago LF, Slat EA, Dondeti RS, Chen C, O'Malley HA, Gray CB, Miyazaki H, Nukina N, Oyama F, De Jonghe P, Isom LL. A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci* 2009; 29(34): 10764–10778.
10. Shoubbridge C, Fullston T, Gecz J. ARX spectrum disorders: making inroads into the molecular pathology. *Hum Mutat* 2010; 31(8): 889–900.
11. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, Andermann E, Desbiens R, Cendes F, Manson JL, et al., Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994; 343(8896): 515–517.
12. Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, Dibbens L. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev* 2009; 31(5): 394–400.
13. Suls A, Mullen SA, Weber YG, Verhaert K, Ceulemans B, Guerrini R, Wuttke TV, Salvo-Vargas A, Deprez L, Claes LR, Jordanova A, Berkovic SF, Lerche H, De Jonghe P, Scheffer IE. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* 2009; 66(3): 415–419.

Článek doručen redakci: 21. 9. 2011

Článek přijat k publikaci: 5. 1. 2012

MUDr. Hana Krijtová

Centrum pro epilepsie Motol,
Neurologická klinika 2. LF UK
a FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 6
hana.krijtova@fnmotol.cz

