

Nonsyndromic intellectual disability with novel heterozygous SCN2A mutation and epilepsy. Human Genome Variation, 2018, 5, 20, 1-3.

43. Yan N, Xin-Hua W, Lin-Mei Z, et al. Prospective study of the efficacy of a ketogenic diet in 20 patients with Dravet syndrome. Seizure, 2018, 60, 144-8.
44. Zhang, Y., Burgess, R., Malone, J. et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. Neurology, 2017, 89, 12, 1210-1219.

Адрес за кореспонденция:

д-р Илияна Александрова, дм,
Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“,
ул. „Любен Русев“ 1, София,
e-mail: iliyana_@abv.bg

Address for correspondence:

Iliana Aleksandrova, MD, PhD,
Clinic of Child Neurology,
UMHATNP „St. Naum“,
1 Ljuben Roussev Str, Sofia,
e-mail: iliyana_@abv.bg

НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ И ЕПИЛЕПСИЯ (II ЧАСТ)

И. Александрова^{1,2}, В. Божинова¹

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

² Катедра по неврология, МУ-София

SODIUM CHANNELOPATHIES AND EPILEPSY (PART 2)

I. Aleksandrova^{1,2}, V. Bojinova¹

¹ Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“

² Department of Neurology, Medical University-Sofia

ABSTRACT

Sodium channels play a major role in the generation and propagation of action potential. Pathological variants in the genes encoding the alpha subunits of sodium channels cause a wide spectrum of epileptic syndromes. Pathogenic variants in SCN8A were initially described in patients with developmental and epileptic encephalopathies, but the spectrum of clinical manifestations is currently increasing to include benign forms of epilepsy in patients with normal development and good seizure control. Cases of patients with intellectual disabilities, autism spectrum disorders and motor disorders without epilepsy have also been reported. To date, there is no conclusive evidence for the etiological role of SCN5A and SCN4A mutations in epileptic seizures. Mutations in SCN3A have been reported in cases of developmental and epileptic encephalopathies with and without cortical malformations, but also in patients with isolated cortical malformations without epilepsy and in children with focal epilepsies in combination with cortical malformations.

KEY WORDS: sodium channels, SCN8A, polymicrogyria, epileptic encephalopathies

РЕЗЮМЕ

Натриевите канали играят основна роля в генерирането и пропагацията на акционния потенциал, като патологични варианти в кодиращите ги гени водят до изява на широк спектър от епилептични синдроми. Мутации в ген *SCN8A* първоначално са описани при пациенти с епилептични енцефалопатии, но към настоящия момент спектърът на клинична изява се увеличава, като включва и по-доброкачествени форми на епилепсия при пациенти с нормално развитие и добър контрол на пристъпите. Описани са и случаи на пациенти с интелектуален дефицит, заболявания от спектъра на аутизма и двигателни нарушения без епилепсия. Досега липсват сигурни доказателства за етиологичната роля на *SCN5A* и *SCN4A* мутациите за възникване на епилептични пристъпи. Патологични варианти в ген *SCN3A* са описани при случаи на ранни епилептични енцефалопатии с и по-рядко без малформации на коровото развитие, както и при деца с изолирани корови малформации без епилепсия и при пациенти с фокални епилепсии в съчетание с корови малформации.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: натриеви канали, SCN8A, полимикрoгрия, епилептични енцефалопатии

ВЪВЕДЕНИЕ

Натриевите канали играят основна роля в генерирането и пропагацията на акционния потенциал. Na_v1.3 и Na_v1.6 преобладават в централната нервна система, докато Na_v1.7, Na_v1.8 и Na_v1.9 – в периферната нервна система, Na_v1.4 се експресира предимно в скелетната мускулатура, а Na_v1.5 – в сърдечната и ембрионалната скелетна мускулатура (5, 6, 24,

27). В статията са обобщени основните клинични прояви при мутации в гени *SCN3A*, *SCN4A*, *SCN5A*, *SCN8A*, *SCN9A* и *SCN10A*.

1) *SCN3A*

Ген *SCN3A* кодира алфа субединицата на волтаж-зависимия натриев канал $Na_v1.3$ (14). Експериментални изследвания показват, че $Na_v1.3$ се експресира в мозъка в най-голяма степен по време на ембрионалното развитие и в ранния постнатален период, след което експресията му значително намалява с възрастта (13). За разлика от $Na_v1.3$, експресията на $Na_v1.1$ е минимална след раждането и значително се увеличава в кърмаческа и ранна детска възраст (13). Мутациите в гени *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A* са свързани с изява на различни епилептични синдроми, вариращи от доброкачествени до тежки епилептични енцефалопатии, докато ролята на *SCN3A* за възникване на епилептични синдроми не е напълно изяснена (13). Описани са единични случаи на фокална епилепсия с начало след кърмаческа възраст (13, 14, 18, 28). За пръв път през 2018 година Zaman и съавт. представят четирима пациенти с мутация в *SCN3A* с епилептична енцефалопатия и начало на епилептичните пристъпи в кърмаческа възраст. Авторите изследват функционалните промени, настъпващи в натриевите канали при описаните мутации, и посочват свръхвъзбудимостта на $Nav1.3$ (gain-of-function промени) като основен патогенетичен механизъм, който стои в основата на възникване на епилептичните пристъпи (33). Характерно за описаните случаи е ранното начало на терапевтично резистентни епилептични пристъпи, съпроводени с тежко изоставане в интелектуалното и двигателното развитие. В МРТ при двама от пациентите е описана полимикрогирия, което поставя въпроса за връзката между мутациите в *SCN3A* и наличието на структурни мозъчни увреждания, като се обсъжда и възможността за увреждащ ефект на абнормната електрогенеза върху процеса на миграция и корово развитие. Впоследствие при наблюдение на 22 пациенти Zaman и съавт. потвърждават ролята на *SCN3A* за възникването на полимиорогирия, която определят като един от основните клинични белези, заедно с изявата на епилепсия и интелектуален дефицит (34). При 16 от 22 пациенти авторите описват ранна епилептична енцефалопатия с начало на терапевтично резистентни пристъпи в кърмаческа възраст, съпроводени с тежко изоставане в невро-психичното развитие и хипотония. Най-чести са тоничните пристъпи, следвани от фокалните пристъпи и пристъпите, съпроводени от автономни симптоми, при четирима пациенти са наблюдавани епилептични спазми. При 75% от децата е отчетена тежка към дълбока степен на умствена изостаналост, аксиална хипотония е наблюдавана при 50% от случаите, а псевдобулбарна парализа – при 20%, описани са спастицитет и екстрапирамидна симптоматика. Перисилбиева или дифузна полимикрогирия се наблюдават при 14 от 19 пациенти, при някои от случаите в съчетание с агнезия/хипоплазия на corpus callosum или двустранна фронтална пахиририя. Микроцефалия е описана при 40% от децата. Авторите определят фенотипния спектър на мутациите в ген *SCN3A* като атипичен за натриевите каналопатии,

тъй като в него се включват както случаи на ранни епилептични енцефалопатии с и по-рядко без малформации на коровото развитие, така и случаи на изолирани корови малформации без епилепсия и случаи на фокални епилепсии в съчетание с корови малформации (14, 22). Малформации в коровото развитие са описани и при други каналопатии (*SCN1A*, *SCN2A*, *GRIN1*, *GRIN2B*), но в тези случаи те се определят по-скоро като атипичен белег.

2) *SCN4A*

Ген *SCN4A* кодира алфа субединицата на волтаж-зависимия натриев канал $Na_v1.4$, който има основна роля във възбудимостта и контрактилитета на мускулната мембрана (5, 27). $Na_v1.4$ е типичен мускулно-специфичен йонен канал, като мутации в ген *SCN4A* са описани при няколко невро-мускулни заболявания – автозомно доминантна миотония, хипо- и хиперкалиемични периодични парализи, автозомно рецесивна вродена миастения и вродена миопатия (20). До този момент не е установена сигурна връзка между *SCN4A* мутациите и патогенезата на епилепсията. В публикация на Bergareche и съавт. е представено семейство с есенциален тремор, като при двама от членовете освен тремор са описани и генерализирани гърчове (3). Авторите обсъждат връзката между есенциалния тремор и *SCN4A* патологичния вариант, както и възможната роля на ген *SCN4A* за увеличаване на предразположеността към гърчове. Сао и съавт. представят два нови генетични варианта в *SCN4A* при пациент с нормокалиемична периодична парализа, неволеви движения и генерализирана епилепсия (5). Описани са няколко случая на *SCN4A* миотония с епизоди на ларингоспазм и апнея, които погрешно се диагностицират като гърчове. Turkdogan и съавт. представят случай на кърмаче с мутация в *SCN4A* и епизоди на ларингоспазм и апнея по време на регистрирани в ЕЕГ гърчове (27). Авторите обсъждат ролята на $Na_v1.4$ дисфункцията за апнеята чрез миотония на ларингеалната и респираторна мускулатура, определяйки пристъпите като такива с неясна етиология, без връзка с *SCN4A* варианта.

3) *SCN5A*

Ген *SCN5A* кодира алфа субединицата на $Na_v1.5$ йонни канали, които са разположени в сърдечната мускулатура (24). Мутациите в *SCN5A* са свързани с изява на синдром на Brugada и на синдром на удължен QT интервал тип 3 (2). Досега няма сигурни доказателства за етиологичната роля на *SCN5A* мутациите за възникване на епилептични пристъпи. Увеличава се обаче интересът към коморбидността между епилептичните каналопатии и сърдечните аритмии, като се обръща специално внимание на връзката между SUDEP и наличието на генетични сърдечни аритмии (2,24). Така например мутации в *SCN5A* и *KCNH2* са описани при 10% от случаите на SUDEP (12). Aulien и съавт. представят пациент с фокална епилепсия и SUDEP с доказана мутация в *SCN5A*, като изказват хипотезата, че каналопатиите, асоциирани с *SCN5A* мутация, могат да предразположат едновременно към изявата на епилепсия и летална сърдечна аритмия (2).

4) SCN8A

Ген *SCN8A* кодира алфа субединицата на $Na_v1.6$ йонни канали, които са разположени в началния сегмент на аксона на нервната клетка, като вземат основно участие в инициирането и пропагацията на акционния потенциал (11, 23). Патогенни варианти в ген *SCN8A* първоначално са описани при пациенти с епилептични енцефалопатии, но към настоящия момент спектърът на клинична изява се увеличава, като включва и подоброкачествени форми на епилепсия при пациенти с нормално развитие и добър контрол на пристъпите (1). Описани са и случаи на пациенти с интелектуален дефицит, заболявания от спектъра на аутизма и двигателни нарушения без епилепсия (11). Функционални изследвания показват два типа патогенетични нарушения – gain-of-function механизъм, водещ до хиперактивност на натриевите йонни канали, който стои в основата на епилептичните пристъпи, и loss-of-function механизъм, свързан с изявата на интелектуален дефицит, аутизъм, миоклонус, атаксия, често без епилепсия, въпреки че има случаи и на loss-of-function мутации при пациенти с умствена изостаналост и епилепсия (4, 11, 23).

Епилептична енцефалопатия при SCN8A мутации

За пръв път през 2012 год. Veeramah и съавт. описват пациент с епилептична енцефалопатия с мутация в ген *SCN8A* (29). Епилептичната енцефалопатия е най-честата фенотипна изява при *SCN8A* патологични варианти. Първите пристъпи обикновено се изявяват в периода от едномесечна до четири-месечна възраст, въпреки че има описани случаи на абнормни фетални движения, както и дебют на епилептични пристъпи на 3-годишна възраст (11, 32). Наблюдават се два типа клинично начало – остро начало с бърза прогресия на симптоматиката, както и по-постепенно влошаване, включително с периоди и на клинична ремисия (7). И в двата случая в хода на заболяването се развива тежък когнитивен регрес, с изява на пирамидна и екстрапирамидна симптоматика, дискинезии, миоклонус, аксиална хипотония, церебрална и церебеларна атрофия (7, 10, 32). Чести са гастро-интестиналните нарушения (11). При повечето случаи се отчита по-значимо влошаване в ранна детска възраст, с последваща относителна стабилизация в ученическа възраст (11). Най-чести са фокалните пристъп, някои от които с характеристиката на епилептичен статус, с хипермоторни и вегетативни симптоми (апнея, бради/тахикардия, цианоза), включително с едностранна или двустранна клонична или тонична компонента (7, 10, 11). Често се описват пристъпи с характеристиката на епилептични спазми, епилептичен миоклонус, неконвулсивен епилептичен статус (10). ЕЕГ може да е нормална в началото на заболяването, но впоследствие се отчита влошаване със забавяне на основната активност и поява на епилептиформени промени (10, 11). Епилептичните пристъпи се отличават с терапевтична резистентност (10, 11). Положителни ефекти се отчитат при прилагане на карбамазепин, окскарбазепин, бензодиазепини (7). Леветирацетам обикновено няма съществен ефект върху пристъпната честота, като са наблюдавани случаи на влошаване (10). Резултатите при използване на ламотрижин и топирамат са противоречиви (11). Описани са единични слу-

чай на влошаване при прием на ламотрижин и карбамазепин, както и на подобрение при лечение със зонизамид, стирипентол, лакозамид, руфинамид (11). В случаите на епилептични спазми ефект се отчита при използване на вигабатрин и АСТН, кетогенната диета е показала положителни резултати при около половината от случаите, като успешно е прилагана с цел прекратяване на неконвулсивни епилептични статуси (10, 11).

Larsen и съавт. обобщават клиничната картина при 30 пациенти с епилептична енцефалопатия (19). Типичните първи пристъпи са фокални, а впоследствие се наблюдават и генерализирани тонично-клонични пристъпи (ГТКП). Епилептичните спазми са по-редки – при 1/3 от случаите в началото на заболяването или при прогресия, описват се и миоклонични пристъпи и абсанси – при 30% от пациентите. Петдесет и седем процента от децата са с нормално развитие преди изявата на гърчове, като впоследствие при всички е наблюдаван регрес до тежка степен на умствена изостаналост при половината от децата (19). Kim и съавт. описват 9 случая на деца с *SCN8A* мутация и епилептична енцефалопатия (17). Пет деца са с епилептични спазми, при две деца е наблюдаван конвулсивен, а при едно – неконвулсивен епилептичен статус. ЕЕГ показва забавена за възрастта основна активност с фокални промени при повечето случаи. Лечението с блокери на натриевите канали е показало положителен резултат при 7 деца, а кетогенната диета – при 1 от 5 пациенти (17).

Доброкачествени и интермедиерни варианти при SCN8A мутации

Gardella и съавт. описват три семейства с патологични варианти в *SCN8A* с деца с доброкачествени инфантилни конвулсии и роднини, при които се наблюдават пароксизмални кинезигенни дискинезии (11). Общото при описаните случаи са добрият контрол на епилептичните пристъпи в първата година от живота и настъпващата впоследствие ремисия. Интерикталната ЕЕГ е нормална, рядко се регистрират епилептиформени прояви при нормална за възрастта основна активност. При всички описани случаи, с изключение на едно от децата, се наблюдава нормално невро-психично развитие (11). При една трета от пациентите е налице единичен пристъп в по-голяма възраст и при една трета – пароксизмални кинезигенни дискинезии в пубертета с много добро повлияване при приложение на карбамазепин.

Между крайните точки на спектъра на клинична изява на мутациите в *SCN8A* (доброкачествени инфантилни конвулсии и тежка епилептична енцефалопатия) са описани спорадични и фамилни случаи на епилепсия с лека тежест, с лек до умерен когнитивен дефицит, с липса на или лек неврологичен дефицит (11, 32). Johannesen и съавт. представят пациенти с интермедиерен фенотип ($n=36$) с начало на епилептичните пристъпи между 1,5-месечна и 7-годишна възраст (15). Описват се фокални и генерализирани пристъпи (ГТКП, атипични абсанси, тонични, миоклонични и атонични пристъпи), както и неконвулсивен епилептичен статус и епилептични спазми при малка част от децата. При половината от случаите ЕЕГ е нормална или е отчетено нормализиране при проследяване.

При останалите пациенти са наблюдавани фокални, мултифокални или дифузни епилептиформни промени, включително бета активност в задните отвеждания, каквато се описва при тежките епилептични енцефалопатии. Пациентите са с нормално невро-психично развитие или с лека степен на умствена изостаналост, единични са случаите с умерена умствена изостаналост, описани са и деца с дефицит на вниманието и хиперактивност, както и с аутистично поведение (11, 15). Наблюдават се леки до умерено изразени неврологични симптоми – нарушение в походката, атаксия, тремор, миоклонус, хипотония, нарушение в съня (11, 15).

За да се посочат възможни рискови фактори за усложнено клинично протичане, са сравнени клиничната картина и ЕЕГ находката при деца с доброкачествени инфантилни конвулсии, интермедиерни фенотипове и с епилептична енцефалопатия. Характерно за случаите с интермедиерен фенотип, описани от Johannesen и съавт., е нормалното невро-психично развитие преди изява на епилептичните пристъпи, което се запазва и след дебюта на епилепсията при 33% от децата (15). За разлика от тях при децата с епилептична енцефалопатия по-често се отчита изоставане в невро-психичното развитие преди изявата на пристъпите, в някои от случаите – от самото раждане (11, 15, 19). Средната възраст на дебют на епилепсията е 4 месеца – за епилептичните енцефалопатии, и 13,6 месеца – за случаите с интермедиерен фенотип (11, 15). Контрол на пристъпите е описан при 58% от интермедиерните случаи, като при 2/3 от тях ефектът е постигнат с монотерапия (11, 15). При децата с епилептичната енцефалопатия контрол на пристъпите с монотерапия е наблюдаван само при 5% от случаите, а при децата с доброкачествени инфантилни конвулсии – при почти 100% от тях.

Неепилептичен фенотип при SCN8A мутации

Описани са 8 случая на деца с лека до умерена степен на умствена изостаналост, в съчетание при някои от тях с дефицит на вниманието, хиперактивност и аутистично поведение, при наличие и на дискретни неврологични симптоми – атаксия, хипотония, говорни нарушения (11). При два от случаите са наблюдавани орални дискинезии, хореоформни движения и тремор. При друго семейство е описан неепилептичен миоклонус при липса на когнитивен дефицит и епилептични пристъпи (30).

5) SCN9A

Ген *SCN9A* кодира алфа субединицата на $Na_v1.7$ йонни канали, разположени основно в периферната нервна система и с основна роля в периферните пътища на болката (6, 8). Поради това мутации в ген *SCN9A* се доказват основно при пациенти с невропатна болка в рамките на наследствена еритромиелалгия и *SCN9A* периферна невропатия на малките влакна. Въпреки че е типичен йонен канал в периферната нервна система, се описва експресията на $Na_v1.7$ и в централната нервна система (в хипокампа). Обсъжда се свърхвъзбудимост на йонните канали като възможен патофизиологичен механизъм, стоящ в основата на епилептичните пристъпи (6, 8, 35, 36), въпреки че до настоящия момент липсва сигурна

връзка между наличието на *SCN9A* мутация и епилепсията (9). През 2009 год. Singh и съавт. описват семейство с фебрилни/афебрилни гърчове с missense вариант в *SCN9A* (p.N641Y), като 11 деца са с фебрилни гърчове, 10 – с фебрилни и афебрилни гърчове и 2 деца – с фенотип на синдром на Dravet (26). През последните 10 години са описани няколко семейства с GEFS+ и патологични варианти в *SCN9A* и отделни случаи на пациенти с фебрилни гърчове (6, 8, 22). Zhang и съавт. представят случай на дете с фебрилни гърчове и абсанси (36), а извън спектъра на фебрилните гърчове/GEFS+ са описани случаи на близнаци с роландова епилепсия (20) и случай на дете с абсанси и миоклонии на клепачите (31).

6) SCN10A

Ген *SCN10A* кодира алфа субединицата на $Na_v1.8$, които се експресират в ноцицепторите, участващи в пренасяне на болковата сетивност, в сърдечната мускулатура, скелетните мускули и в нервната тъкан (16). Хетерозиготни gain-of-function мутации в *SCN10A* са описани при 5% от пациентите с невропатия на малките влакна. $Na_v1.8$ участват в поддържане на нормалния сърдечен ритъм, а хетерозиготен *SCN10A* полиморфизъм е описан при синдром на Brugada. Kambouris и съавт. представят 2 случая на деца с умствена изостаналост, двигателен дефицит и епилепсия с биалелна мутация в *SCN10A* и обсъждат възможната роля на гена за възникване на епилептични синдроми като синдром на Lennox-Gastaut и синдром на West, както и на разстройства от аутистичния спектър (16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенни варианти в ген *SCN8A* първоначално са описани при пациенти с епилептични енцефалопатии, но към настоящия момент спектърът на клинична изява се разширява, като включва и по-доброкачествени форми на епилепсия при пациенти с нормално развитие и добър контрол на пристъпите. Описани са и случаи на пациенти с интелектуален дефицит, заболявания от спектъра на аутизма и с двигателни нарушения без епилепсия. Липсват сигурни доказателства за етиологичната роля на *SCN5A* и *SCN4A* мутациите за възникване на епилептични пристъпи. Мутации в ген *SCN3A* са описани при случаи на ранни епилептични енцефалопатии с и по-рядко без малформации на коровото развитие, както и при пациенти с изолирани корови малформации без епилепсия и деца с фокални епилепсии в съчетание с корови малформации.

КНИГОПИС

1. Anand, G., Collett-White, F., Orsini, A. et al. Autosomal dominant SCN8A mutation with an unusually mild phenotype. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20, 5, 761-765.
2. Aurlen, D., Leren, T., Taubøll, E., Gjerstad, L. New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy. *Seizure*, 2009, 18, 2, 158-160.
3. Bergareche, A., Bednarz, M., Sánchez, E. et al. SCN4A pore mutation pathogenetically contributes to autosomal dominant essential tremor and may increase susceptibility to epilepsy. *Hum Mol Genet*, 2015, 24, 24, 7111-7120.
4. Blanchard, M., Willemsen, M., Walker, J. et al. De novo gain-of-

- function and loss-of-function mutations of SCN8A in patients with intellectual disabilities and epilepsy. *J Med Genet*, 2015, 52, 5, 330-337.
5. Cao, L., Li, X., Hong, D. Normokalemic periodic paralysis with involuntary movements and generalized epilepsy associated with two novel mutations in SCN4A gene. *Seizure*, 2014, 24, 134-136.
 6. Cen, Z., Lou, Y., Guo, Y., Wang, J., Feng, J. Q10R mutation in SCN9A gene is associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Seizure*, 2017, 50, 186-188.
 7. Denis, J., Villeneuve, N., Cacciagli, P. et al. Clinical study of 19 patients with SCN8A-related epilepsy: Two modes of onset regarding EEG and seizures. *Epilepsia*, 2019, 60, 5, 845-856.
 8. Ding, J., Zhang, J., Guo, Y., Zhang, Y., Chen, Z., Zhai, Q. Novel mutations in SCN9A occurring with fever-associated seizures or epilepsy. *Seizure*, 2019, 71, 214-218.
 9. Fasham, J., Leslie, J., Harrison, J. et al. No association between SCN9A and monogenic human epilepsy disorders. *PLoS Genet*, 2020, 16, 11, e1009161.
 10. Gardella, E., Marini, C., Trivisano, M. et al. The phenotype of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology*, 2018, 18, 91, 12, 1112-1124.
 11. Gardella, E., Möller, R.S. Phenotypic and genetic spectrum of SCN8A-related disorders, treatment options, and outcomes. *Epilepsia*, 2019, 60, 3, 77-85.
 12. Ge, Y., Ding, D., Zhu, G. et al. Genetic variants in incident SUDEP cases from a community-based prospective cohort with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91, 2, 126-131.
 13. Holland, K., Kearney, J., Glauser, T. et al. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy. *Neurosci Lett*, 2008, 433, 65-70.
 14. Inuzuka, L., Macedo-Souza, L., Della-Ripa, B. et al. Neurodevelopmental disorder associated with de novo SCN3A pathogenic variants: two new cases and review of the literature. *Brain Dev*, 2020, 42, 2, 211-216.
 15. Johannesen, K., Gardella, E., Encinas, A. et al. The spectrum of intermediate SCN8A-related epilepsy. *Epilepsia*, 2019, 60, 5, 830-844.
 16. Kambouris, M., Thevenon, J., Soldatos, A. et al. Biallelic SCN10A mutations in neuromuscular disease and epileptic encephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 20, 4, 1, 26-35.
 17. Kim, H., Yang, D., Kim, S. et al. Genetic and clinical features of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res*, 2019, 158, 106222.
 18. Lamar, T., Vanoye, C., Calhoun, J. et al. SCN3A deficiency associated with increased seizure susceptibility. *Neurobiol Dis*, 2017, 102, 38-48.
 19. Larsen, J., Carvill, G., Gardella, E. et al. The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology*, 2015, 3, 84, 5, 480-489.
 20. Liu, Z., Ye, X., Qiao, P. et al. G327E mutation in SCN9A gene causes idiopathic focal epilepsy with Rolandic spikes: a case report of twin sisters. *Neurol Sci*, 2019, 40, 7, 1457-1460.
 21. Liu, X., Huang, X., Luan, X. et al. Mutations of SCN4A gene cause different diseases: 2 case reports and literature review. *Channels (Austin)*, 2015, 9, 2, 82-87.
 22. Miyatake, S., Kato, M., Sawaishi, Y. et al. Recurrent SCN3A p.Ile875Thr variant in patients with polymicrogyria. *Ann Neurol*, 2018, 84, 1, 159-161.
 23. Mulley, J., Hodgson, B., McMahon, J. et al. Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2013, 54, 9, 122-6.
 24. Ohba, C., Kato, M., Takahashi, S. et al. Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN8A mutations. *Epilepsia*, 2014, 55, 7, 994-1000.
 25. Parisi, P., Oliva, A., Coll Vidal, M. et al. Coexistence of epilepsy and Brugada syndrome in a family with SCN5A mutation. *Epilepsy Res*, 2013, 105, 3, 415-418.
 26. Singh, N., Pappas, C., Dahle, E. 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, 9, 1000649.
 27. Türkdoğan, D., Matthews, E., Usluer, S. et al. Possible role of SCN4A skeletal muscle mutation in apnea during seizure. *Epilepsia Open*, 2019, 4, 3, 498-503.
 28. Vanoye, C., Gurnett, C., Holland, K. et al. Neurobiology of Disease Novel SCN3A variants associated with focal epilepsy in children. *Neurobiol Dis*, 2014, 62, 313-322.
 29. Veeramah, K., O'Brien, J., Meisler, M. et al. De novo pathogenic SCN8A mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP. *Am J Hum Genet*, 2012, 9, 90, 3, 502-510.
 30. Wagnon, J., Barker, B., Ottolini, M. et al. Loss-of-function variants of SCN8A in intellectual disability without seizures. *Neurol Genet*, 2017, 7, 3, 4, 170.
 31. Wang, Y., Du, X., Bin, R. et al. Genetic Variants Identified from Epilepsy of Unknown Etiology in Chinese Children by Targeted Exome Sequencing. *Sci Rep*, 2017, 11, 7, 40319.
 32. Wang, J., Gao, H., Bao, X. et al. SCN8A mutations in Chinese patients with early onset epileptic encephalopathy and benign infantile seizures. *BMC Med Genet*, 2017, 18, 18, 1, 104.
 33. Zaman, T., Helbig, I., Božović, I. et al. Mutations in SCN3A cause early infantile epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*, 2018, 83, 4, 703-717.
 34. Zaman, T., Helbig, K., Clatot, J. et al. SCN3A-Related Neurodevelopmental Disorder: A Spectrum of Epilepsy and Brain Malformation. *Ann Neurol*, 2020, 88, 2, 348-362.
 35. Zhang, S., Zhang, Z., Shen, Y. et al. SCN9A Epileptic Encephalopathy Mutations Display a Gain-of-function Phenotype and Distinct Sensitivity to Oxcarbazepine. *Neurosci Bull*, 2020, 36, 1, 11-24.
 36. Zhang, T., Chen, M., Zhu, A., Zhang, X., Fang, T. Novel mutation of SCN9A gene causing generalized epilepsy with febrile seizures plus in a Chinese family. *Neurol Sci*, 2020, 41, 7, 1913-1917.

Адрес за кореспонденция:

д-р Илияна Александрова, дм,
Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“,
ул. „Любен Русев“ 1, София,
e-mail: iliyana_@abv.bg

Address for correspondence:

Iliyana Aleksandrova, MD, PhD,
Clinic of Child Neurology,
UMHATNP „St. Naum“,
1 Ljuben Roussev Str, Sofia,
e-mail: iliyana_@abv.bg