

Reporte de caso

Encefalopatía epiléptica infantil en un paciente colombiano con una variante patogénica de novo en el gen *STXBP1*

Infantile epileptic encephalopathy in a colombian child with a pathogenic de novo *STXBP1* gene variant

Angela Camila Paredes MD^a
Diana Vanesa González MD^b
Eugenia Espinosa MD^c

^aGenética Médica. Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana; Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá DC, Colombia.

^bPediatra, Neuropediatría, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Servicio de Neuropediatría, Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá DC, Colombia.

^cNeuropediatra. Universidad Militar Nueva Granada. Servicio de Neuropediatría, Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

El desarrollo de los estudios moleculares ha permitido identificar la etiología genética de diversas enfermedades como las encefalopatías epilépticas infantiles, las cuales se han asociado con variantes patogénicas en diferentes genes, entre ellos el *STXBP1*. La encefalopatía con epilepsia *STXBP1* es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante, donde están alterados los mecanismos reguladores de la liberación de neurotransmisores por parte de las vesículas sinápticas, con alteración del neurodesarrollo. La edad de presentación del trastorno es temprano, con convulsiones en los primeros dos meses de vida. Los pacientes presentan dificultades en la alimentación, trastornos del movimiento y alteración del espectro autista. En este artículo presentamos el caso clínico de un paciente colombiano con encefalopatía epiléptica *STXBP1* revisando los aspectos clínicos de la enfermedad, dirigido a profesionales de la salud para sensibilizarlos y así lograr el diagnóstico temprano. Esta es la primera publicación en el país de un paciente con esta etiología.

Palabras clave: encefalopatía epiléptica *STXBP1*, epilepsia infantil, síndrome de Ohtahara, trastorno del movimiento, trastorno del comportamiento, trastorno del espectro autista.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: septiembre 4 de 2019
Fecha aceptado: noviembre 12 de 2019

Autor para correspondencia.

Dra. Angela Camila Paredes
acparedes@gmail.com

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217273.966

ABSTRACT

The development of molecular studies has allowed identifying the genetic cause of various diseases such as infantile epileptic encephalopathy. Several pathogenic variants of different genes have been implicated including the STXBP1 gene. STXBP1 encephalopathy with epilepsy is inherited in an autosomal dominant pattern with disrupted liberation of regulatory mechanisms of neurotransmitters in the synaptic vesicles associated with neurodevelopmental impairments. This condition is characterized by early onset with seizures in the first two months of life. Affected patients may have eating problems, movement disorders and autism spectrum disorders. Herein we present a case of a Colombian infant with STXBP1 encephalopathy with epilepsy. We describe the clinical aspects of the disease to sensitize health care professionals for them to identify this condition and achieve an early diagnosis. This is the first publication in Colombia on a patient featuring this type of etiology.

Key words: STXBP1 encephalopathy with epilepsy; epilepsy in childhood; Ohtahara Syndrome, movement disorders; behavior disorders; autism spectrum disorder.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía epiléptica infantil temprana conocida como síndrome de Ohtahara es una forma de presentación grave de las encefalopatías epilépticas, con diferentes etiologías como malformaciones cerebrales estructurales, errores innatos del metabolismo y causas genéticas¹ como resultado de variantes patogénicas en diferentes genes, tales como *ARX* (Xp22.13), *CDKL5* (Xp22), *SL25A22* (11p15.5) y *STXBP1* (9q34.1).² La edad de presentación del trastorno es temprano con convulsiones en los primeros dos meses de vida, con un rango de edad que oscila entre el primer día de vida hasta los 13 años.³ Clínicamente los pacientes cursan con crisis convulsivas tónicas, retraso psicomotor, discapacidad intelectual y un patrón del electroencefalograma (EEG) de estallido supresión en vigilia y sueño.⁴

El gen *STXBP1* codifica una proteína de unión a la sintaxina 1, *Munc18-1*, la cual participa en la liberación de neurotransmisores contenidos en las vesículas sinápticas por medio de la unión de estas con la sintaxina, una proteína de la familia SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*)⁵, que permite la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática presináptica, liberando su contenido en la hendidura sináptica.⁶ En 2008, Saito y col. hallaron y reportaron mutaciones de novo *STXBP1* en cinco pacientes con diagnóstico de síndrome de Ohtahara.⁷ Hoy día las variantes patogénicas en *STXBP1* se asocian con trastornos del desarrollo neurológico.⁸

En este artículo se describe el primer caso colombiano con diagnóstico de encefalopatía epiléptica infantil temprana, secundaria a una variante patogénica en el gen *STXBP1* y se realiza una revisión acerca de la clínica y etiología con el objetivo de sensibilizar a los profesionales de la salud para sospecharla y lograr el diagnóstico temprano.

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 15 años de edad con seguimiento en neuropediatría para el manejo de epilepsia multifocal asociada con déficit cognitivo severo y trastorno del espectro autista. El paciente es producto de segunda gestación de pareja no consanguínea, embarazo controlado sin complicaciones, TORCH negativo; nace a término por parto eutócico vaginal, adaptación inmediata espontánea, peso 3200 g, no hay dato de la talla y no presenta patología neonatal.

En los primeros 8 meses ingresó en múltiples ocasiones a urgencias por infecciones respiratorias a repetición, sin llegar a requerir manejo con oxígeno ni unidad de cuidado intensivo. Los padres notan que, comparado con otros niños de la misma edad, el niño no rolaba ni tomaba el biberón con sus manos, por lo cual deciden consultar a pediatría donde lo remiten a neurología pediátrica, quienes solicitan RMC reportada normal e iniciaron terapias integrales, física, ocupacional y de lenguaje. Sostén cefálico a los 2 años, rolados a los 4-5 años, logra mantener sedestación desde 3-4 años.

Al año de vida presentó crisis febriles, descritas como postura tónica de miembro superior derecho con o sin clonias asociadas y al parecer sin desconexión con el medio, de duración por evento alrededor de 3 minutos, con predominio diurno, sin auto ni heteroagresión. Realizan videotelemedicina anormal por actividad epiléptica en cuadrante posterior derecho, inician manejo con carbamazepina y por aumento de crisis se suspende la medicación y reinician ácido valproico logrando control de estas. Las crisis fueron más activas durante el primer año de inicio, luego estuvo quiescente hasta los 14 años cuando se reactivaron las convulsiones, se realiza nueva videotelemedicina que se reportó anormal por la presencia de actividad epiléptica multifocal con predominio

del hemisferio derecho, encefalopatía moderada de base remota. La RMC reporta aumento de amplitud de surcos corticales por pérdida de volumen supratentorial.

A los 6 años reinician terapias integrales logrando algunas destrezas motoras como marcha con apoyo a los 11 años, succión con pitillo, no realizó gateo, no logró control de esfínteres ni subir o bajar escaleras. No tiene lenguaje expresivo y perdió la bipedestación a los 13 años. Como antecedentes familiares hay una prima materna con microftalmia de ojo izquierdo y hermano de 22 años sano (figura 1). En la actualidad se encuentra en silla de ruedas en manejo con ácido valproico.

Al examen físico se encuentra alerta, responde al llamado sin emisión de lenguaje verbal. Pobre seguimiento visual, pupilas isocóricas normorreactivas a la luz, no

se detectan oftalmoparesias, simetría facial, adecuado control cefálico y troncular, temblor distal en reposo, movimientos distónicos con rueda dentada en miembros superiores, moviliza en forma simétrica las 4 extremidades, hipotonía, reflejos músculos tendinosos ++/++++ en las 4 extremidades. Postura cifótica sin deformidades, rangos de movilidad conservados en los 4 miembros excepto en las rodillas que presentan deformidad bilatéral en flexión de cerca de 10 grados, pie plano bilateral, retro pie talo y pronado. Valorado por genética solicitan betagalactosidasa, hexosaminidasa A y B en leucocitos y cromatografía de oligosacáridos normales, cobre sérico 130 normal. El exoma trio reporta variante c.594T>A, p. Asn198Lys en el gen *STXBPI*, clasificada como probablemente patogénica, en estado heterocigoto.

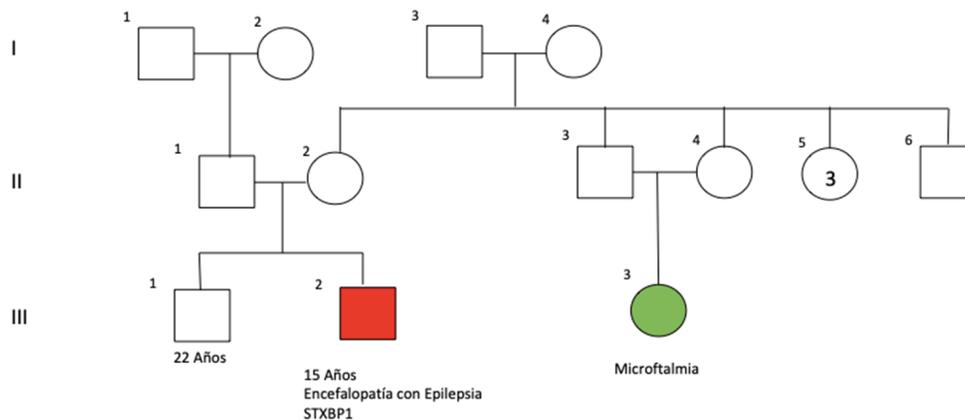


Figura 1. Árbol genealógico del paciente. Se observan los padres sanos y prima hija de tía materna con microftalmia, sin ningún otro signo asociado.

DISCUSIÓN

El gen *STXBPI* se ubica en 9q34.1, el brazo largo del cromosoma 9; contiene 20 exones y se han descrito 2 isoformas, la corta no tiene el exón 19 y se expresa en múltiples tejidos; la isoforma larga lo hace en el cerebro y la retina.⁹ Este gen codifica para la proteína presináptica Munc18-1 también conocida como nSec1 o *STXBPI*.¹⁰ Las variantes patogénicas de este gen son la causa de una sinaptopatía en sinapsis GABAérgicas y glutamatérgicas, con un mayor impacto en las primeras, lo cual produce hiperexcitabilidad y en caso de haploinsuficiencia hay actividad epiléptica,^{11,12} como en las encefalopatías epilépticas infantiles *STXBPI*.

Las investigaciones con ratones knockout para *STXBPI* reportaron neurodegeneración en un cerebro previamente normal, lo cual indica que la proteína es primordial para el mantenimiento de las sinapsis neuronales,¹³ por lo tanto puede asociarse con trastornos del neurodesarrollo⁸ y regresión del desarrollo.

Las encefalopatías por *STXBPI* son causadas por diferentes tipos de mutaciones, se han descrito algunos puntuales, microdeleciones y/o mutaciones que afectan los sitios de splicing.^{14,15} Las encefalopatías epilépticas causadas por *STXBPI* tienen un patrón de herencia autosómico dominante y es necesario un solo alelo anormal para que se exprese la enfermedad. Las variantes patogénicas heterocigotas resultan en una reducción tanto del producto proteico de *STXBPI*, el cual como se describió es primordial para la maquinaria presináptica.^{16,17} Se consideró inicialmente que el fenotipo se asociaba solo con epilepsia neonatal grave, con el tiempo el concepto se ha ampliado, ya que además de relacionarse con retraso en el neurodesarrollo y epilepsia los individuos afectados presentan discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y movimientos involuntarios.¹⁸ Ahondando más, los síndromes de epilepsia que se incluyen son el de Ohtahara, de West, de Lennox-Gaustaut y el de Dravet (no relacionado con *SCN1A*), el

síndrome de Rett clásico (no relacionado con MECP2) y el de Rett atípico (no relacionado con CDKL5).³

La variante reportada en el paciente no fue hallada en ninguno de los padres, siendo muy probable que sea de novo. No se encuentra en ExAC ni en 1000 genomas, ni en la base de datos de ClinVar; tampoco se encontró reportada en algún estudio o caso clínico previo; sin embargo, la variante resulta en una mutación puntual tipo missense, donde ocurre la sustitución de un aminoácido altamente conservado. Fue reportada como patogénica en los predictores in-silico (DANN, GERP, LRT, MutationAssessor, MutationTaster, PROVEAN, FATHMM-MKL y SIFT). La clínica del paciente corresponde con el fenotipo de pacientes con variantes patogénicas en el gen *STXBP1* previamente publicados.

El paciente reportado presentó como primera manifestación clínica retraso en el desarrollo psicomotor diagnosticado a los 8 meses de edad. Murillo publicó un estudio donde participaron 17 pacientes con encefalopatía epiléptica *STXBP1*, el 60% de los individuos afectados podían desplazarse en forma autónoma en contextos limitados o distancias cortas mientras el 40% no lo lograban,¹⁹ como en el caso del paciente, quien a pesar de haber adquirido a los 11 años bipedestación con apoyo, la pierde a los 13 años y se desplaza en silla de ruedas. La neuroregresión se encuentra descrita en la literatura. En el estudio de Stamberger y col. con 45 pacientes, 4 cursaron con regresión de los hitos motores después de iniciar con epilepsia, solo un afectado tuvo regresión antes de las crisis convulsivas.²⁰

En la misma investigación todos los pacientes tenían discapacidad intelectual (DI), de 121 individuos analizados 107 poseían una DI clasificada como severa a profunda, 1 paciente con déficit cognitivo se limitó a dificultades de aprendizaje y 18 de 45 tenían retraso en el desarrollo antes del inicio de la epilepsia.²⁰ El paciente reportado en este artículo tiene discapacidad intelectual, fue difícil realizar las pruebas neuropsicológicas debido a la ausencia de lenguaje expresivo, característica descrita en publicaciones previas en personas con igual diagnóstico.^{19,21}

En un estudio previo realizado por Milh y col. en 38 pacientes con síndrome de Ohtahara, hallaron una variante patogénica en *STXBP1* en cinco pacientes, quienes presentaron una clínica heterogénea teniendo en cuenta la semiología de las crisis convulsivas y de EEG, en dos pacientes las convulsiones tempranas fueron clónicas con EEG que revelaba ráfagas de actividad de amplitud relativamente baja antes de progresar hacia un patrón típico de estallido supresión. Los otros tres pacientes mostraron espasmos epilépticos asociados con patrones típicos de brote supresión desde las primeras grabaciones.²² El paciente reportado presentó crisis convulsivas focales descritas como tónicas de miembro superior derecho con o sin clonias asociadas y sin desconexión con el medio, de predominio diurno, con un EEG anormal por actividad epiléptica en el cuadrante posterior derecho. En la

literatura se han descrito diferentes tipos de convulsiones que la encefalopatía con epilepsia *STXBP1* puede incluir, entre estas los espasmos infantiles, las convulsiones generalizadas tónico-clónicas, clónicas o tónicas, y las mioclónicas, focales, atónicas y de ausencia. El EEG se caracteriza por una actividad epiléptica focal, como en el caso de nuestro paciente, patrón de brote-supresión, hirsarritmia u ondas de aumento y lentitud generalizadas.³ La heterogeneidad clínica de esta enfermedad dificulta el diagnóstico oportuno, sin embargo la aparición temprana de la epilepsia permite iniciar los estudios de los individuos afectados dentro del grupo de enfermedades delimitadas en grupos etarios específicos, en este caso en lactantes.

Se han descrito pacientes con esta patología que pueden presentar remisión de la epilepsia, como en el caso del paciente que ocurrió luego del primer año de inicio de las crisis. Se reporta en la literatura que la actividad paroxística puede desaparecer al año de edad, dando lugar a una actividad continua con aparición de ritmos rápidos en las regiones posteriores.^{20,23} Las personas afectadas pueden cursar con trastornos del movimiento no epilépticos, como ataxia, temblores generalizados y distonía; en una publicación de Keogh y col. dos pacientes fueron descritos con parkinsonismo,^{24,25} la clínica podría indicar que *STXBP1* desempeña un papel en las estructuras cerebrales subcorticales, en los núcleos basales, generando un fenotipo complejo que comprende síntomas epilépticos y no epilépticos, como los que presenta el paciente del presente artículo.

Otra manifestación clínica no epiléptica que se ha descrito es el trastorno del espectro autista (TEA), el cual también es heterogéneo, se han realizado estudios en familias con múltiples miembros afectados, utilizando secuenciación de próxima generación, encontrando en probandos variantes patogénicas en el gen *STXBP1*, en pacientes sin epilepsia con TEA.²⁶⁻³² Entender la función de la proteína permitirá identificar nuevas vías celulares donde participa y así determinar otras manifestaciones clínicas no epilépticas y que no permiten la sospecha diagnóstica de esta entidad. Los pacientes fallecen en la infancia y los sobrevivientes presentan discapacidades psicomotoras graves con epilepsia en ocasiones refractarias.

CONCLUSIÓN

La encefalopatía epiléptica *STXBP1* presenta una clínica heterogénea probablemente secundaria al papel que desempeña el gen en la formación y maquinaria de la sinapsis. Se debe sospecharla en pacientes que presentan epilepsia caracterizada por la aparición temprana de espasmos tónicos de difícil manejo durante el periodo neonatal y de lactancia, asociado con actividad epiléptica multifocal en el EEG,⁷ como se informó en nuestro paciente. Los individuos afectados

pueden cursar con una remisión después de los 6 meses a 1 año de iniciadas las crisis epilépticas, no necesariamente por la medicación antiepiléptica. Con los estudios moleculares se puede ampliar el fenotipo clínico asociado con variantes patogénicas de este gen, con presencia de otros signos y síntomas, epilépticos y no epilépticos. La confirmación diagnóstica se debe realizar mediante estudios moleculares de secuenciación y estudio de deleciones y duplicaciones.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

APROBACIÓN ÉTICA

La madre del menor quien es la representante legal firmó el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Instituto Roosevelt.

REFERENCIAS

- Shbarou R, Mikati MA. The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23(2):134-142. doi:10.1016/j.spen.2016.06.002
- Milh M, Riccardi F, Denis J. Genetics of neonatal onset epilepsies: An overview. *Rev Neurol (Paris).* May 2019. doi:10.1016/j.neurol.2019.01.396
- Khaikin Y, Mercimek-Mahmutoglu S. STXBP1 Encephalopathy with Epilepsy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK396561/>. Accessed June 20, 2019.
- Pearl PL. Epilepsy Syndromes in Childhood. *Contin Minneap Minn.* 2018;24(1, Child Neurology):186-209. doi:10.1212/CON.0000000000000568
- Hussain S, Davanger S. The discovery of the soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor complex and the molecular regulation of synaptic vesicle transmitter release: the 2010 Kavli Prize in neuroscience. *Neuroscience.* 2011;190:12-20. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.05.057
- Ramakrishnan NA, Drescher MJ, Drescher DG. The SNARE complex in neuronal and sensory cells. *Mol Cell Neurosci.* 2012;50(1):58-69. doi:10.1016/j.mcn.2012.03.009
- Saito H, Kato M, Mizuguchi T, et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet.* 2008;40(6):782-788. doi:10.1038/ng.150
- Uddin M, Woodbury-Smith M, Chan AJS, et al. Genomic Context Analysis of de Novo STXBP1 Mutations Identifies Evidence of Splice Site DNA-Motif Associated Hotspots. *G3amp58 GenesGenomesGenetics.* 2018;8(4):1115-1118. doi:10.1534/g3.118.200080
- Swanson DA, Steel JM, Valle D. Identification and Characterization of the Human Ortholog of Rat STXBP1, a Protein Implicated in Vesicle Trafficking and Neurotransmitter Release. *Genomics.* 1998;48(3):373-376. doi:10.1006/geno.1997.5202
- Shen C, Rathore SS, Yu H, et al. The trans-SNARE-regulating function of Munc18-1 is essential to synaptic exocytosis. *Nat Commun.* 2015;6(1). doi:10.1038/ncomms9852
- Toonen RFG, Wierda K, Sons MS, et al. Munc18-1 expression levels control synapse recovery by regulating readily releasable pool size. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103(48):18332-18337. doi:10.1073/pnas.0608507103
- Suri M, Evers JMG, Laskowski RA, et al. Protein structure and phenotypic analysis of pathogenic and population missense variants in STXBP1. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5(5):495-507. doi:10.1002/mgg3.304
- Verhage M. Synaptic Assembly of the Brain in the Absence of Neurotransmitter Secretion. *Science.* 2000;287(5454):864-869. doi:10.1126/science.287.5454.864
- Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, et al. Loss-of-function mutations of STXBP1 in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev.* 2016;38(3):280-284. doi:10.1016/j.braindev.2015.09.004
- Zhou P, He N, Zhang J-W, et al. Novel mutations and phenotypes of epilepsy-associated genes in epileptic encephalopathies. *Genes Brain Behav.* 2018;17(8):e12456. doi:10.1111/gbb.12456
- Patzke C, Han Y, Covy J, et al. Analysis of conditional heterozygous STXBP1 mutations in human neurons. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3560-3571. doi:10.1172/JCI78612
- Yamashita S, Chiyonobu T, Yoshida M, et al. Mislocalization of syntaxin-1 and impaired neurite growth observed in a human iPSC model for STXBP1-related epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2016;57(4):e81-e86. doi:10.1111/epi.13338
- The DDD Study, Homozygosity Mapping Collaborative for Autism, UK10K Consortium, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* 2014;515(7526):209-215. doi:10.1038/nature13772
- Murillo E. Características de las personas con el síndrome STXBP1 en España: implicaciones para el diagnóstico. *An Pediatría.* May 2019. doi:10.1016/j.anpedi.2019.04.008
- Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, et al. STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology.* 2016;86(10):954-962. doi:10.1212/WNL.0000000000002457
- Ortega-Moreno L, Giráldez BG, Verdú A, et al. Nueva mutación en el gen STXBP1 en un paciente con síndrome de Ohtahara no lesional. *Neurología.* 2016;31(8):523-527. doi:10.1016/j.nrl.2014.10.017
- Milh M, Villeneuve N, Chouchane M, et al. Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations: STXBP1 and Early Onset Epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(10):1828-1834. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03181.x
- Saito H, Kato M, Okada I, et al. STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern: Haploinsufficiency of STXBP1 in EIEE. *Epilepsia.* 2010;51(12):2397-2405. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02728.x

24. Keogh MJ, Daud D, Pyle A, et al. A novel de novo STXBP1 mutation is associated with mitochondrial complex I deficiency and late-onset juvenile-onset parkinsonism. *neurogenetics*. 2015;16(1):65-67. doi:10.1007/s10048-014-0431-z
25. Lanoue V, Chai YJ, Brouillet JZ, et al. STXBP1 encephalopathy: Connecting neurodevelopmental disorders with α -synucleinopathies? *Neurology*. June 2019;10.1212/WNL.0000000000007786. doi:10.1212/WNL.0000000000007786
26. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, et al. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev*. June 2019. doi:10.1016/j.braindev.2019.05.007
27. Campbell IM, Yatsenko SA, Hixson P, et al. Novel 9q34.11 gene deletions encompassing combinations of four Mendelian disease genes: STXBP1, SPTAN1, ENG, and TOR1A. *Genet Med*. 2012;14(10):868-876. doi:10.1038/gim.2012.65
28. Yuen RKC, Thiruvahindrapuram B, Merico D, et al. Whole-genome sequencing of quartet families with autism spectrum disorder. *Nat Med*. 2015;21(2):185-191. doi:10.1038/nm.3792
29. Rezazadeh A, Uddin M, Snead OC, et al. STXBP1 encephalopathy is associated with awake bruxism. *Epilepsy Behav*. 2019;92:121-124. doi:10.1016/j.yebeh.2018.12.018
30. Liu J, Tong L, Song S, et al. Novel and de novo mutations in pediatric refractory epilepsy. *Mol Brain*. 2018;11(1). doi:10.1186/s13041-018-0392-5
31. Kovačević J, Maroteaux G, Schut D, et al. Protein instability, haploinsufficiency, and cortical hyper-excitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain*. 2018;141(5):1350-1374. doi:10.1093/brain/awy046
32. Uddin M, Woodbury-Smith M, Chan A, et al. Germline and somatic mutations in STXBP1 with diverse neurodevelopmental phenotypes. *Neurol Genet*. 2017;3(6):e199. doi:10.1212/NXG.0000000000000199

