

Syndrom Dravetové (těžká infantilní myoklonická epilepsie): charakteristiky onemocnění v dospělém věku

MUDr. Pavlína Danhofer, MUDr. Katarína Brunová, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epilepsie Brno

Dravetové syndrom se řadí mezi závažné epileptické syndromy s rozvojem v kojeneckém věku u dosud zdravých dětí. Diagnózu lze stanovit na základě klinického obrazu, v současné době lze využít i genetického stanovení mutace v SCN1A genu, která je zodpovědná za 70–80 % případů a diagnózu tak potvrzuje. Vzácněji byly identifikovány u pacientů s DS i mutace v dalších genech (SCN2A, SCN3A, SCN7A, SCN8A a SCN9A, GABARG2, SCN1B a PCDH19). DS se v dospělém věku vyznačuje především kognitivními a behaviorálními změnami u pacientů s různou mírou mentální retardace, závažné jsou řečové poruchy a mozečková symptomatika. Epilepsie je již mírnější, plné kompenzace však dosáhne malé procento pacientů. Dominují noční záchvaty parciální komplexní se sekundární generalizací často s frontálním počátkem. Současné možnosti genetické diagnostiky DS jsou velmi důležité z hlediska zahájení časné a správné léčby, která umožní zlepšit prognózu, a tím i kvalitu života pacientů s tímto onemocněním.

Klíčová slova: dravetové syndrom, myoklonická epilepsie, dospělost, terapie.

Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy of infancy – SMEI): characteristics of adulthood

Dravet syndrome (DS) is ranked among severe epileptic syndromes with occurrence in the first year of life in normal children. It can be diagnosed according to the clinical course, genetics can be very helpful by assessing the mutation in SCN1A gene, which is responsible for 70–80 % of cases with DS. Other mutations were identified more rarely (SCN2A, SCN3A, SCN7A, SCN8A a SCN9A, GABARG2, SCN1B and PCDH19). Dravet syndrome in adulthood is characterised by cognitive and behavioral changes in patients with various rate of mental retardation, language deficit and cerebellar symptomatic. The course of epilepsy is milder, the rate of seizure freedom is still low. Patients often suffer from nocturnal partial complex seizures with secondary generalisation, often with frontal origin. Present possibilities of genetic confirmation of DS are very important from the therapeutic point of view. This allows to improve the prognosis of the disease and the quality of life of patients with DS.

Key words: dravet syndrome, myoclonic epilepsy, adulthood, therapy.

Úvod

Dravetové syndrom (DS) byl poprvé popsán v roce 1978 profesorkou Charlottou Dravetovou ve Francii (Dravet, 1978). Dle ILAE klasifikace epileptických syndromů z roku 1989 se řadí mezi epilepsie a epileptické syndromy nezařaditelné jako ložiskové či generalizované (ILAE, 1989). Dle revize této klasifikace z roku 2010 mezi elektroklinické syndromy časného dětství (Berg et

al., 2010). V souladu s ILAE revizí epileptických syndromů 2010 se z etiologického hlediska zařazuje mezi epilepsie na genetickém podkladě.

Patofyziologické aspekty a genetika u pacientů s DS

Převážná část pacientů jsou nositelé mutace v genu pro $\alpha 1$ podjednotku sodíkového kanálu (gen SCN1A), tato mutace se vyskytuje u 70–80 %

pacientů (Marini et al., 2011). Dochází zde ke snížení excitability GABAergních interneuronů v neokortexu a hipokampu (Yu et al., 2006), čímž dojde ke zvýšení excitability v neuronální síti a rozvoji SCN1A epileptické encefalopatie. Snížení exprese napětově řízených sodíkových kanálů typu 1.1 v Purkyňových buňkách vedoucí k abnormálnímu influxu sodíku má za následek ataxii na zkoumaných zvířecích modelech (Yu et al., 2006).

Tab. 1. Charakteristika pacientů s DS v dětském věku a dospělosti

	DS v dětském věku	DS v dospělém věku
Typy záchvatů	iniciálně: febrilní/afebrilní SE hemiklonický nebo generalizovaný dále (1–4 roky): myoklonické záchvaty, atypické absence a fokální záchvaty	generalizované tonicko-klonické záchvaty resp. parciální komplexní záchvaty s nebo bez sekundární generalizace, často s frontálním počátkem vazba na noční spánek
Provokace záchvatů	vysoká teplota, horká vana, infekce, očkování, emoce	provokace vysokou teplotou již méně, ale trvá
EEG	zpočátku normální nálezy, u 20 % pacientů fotoparoxysmální odpověď; v dalším roce zpomalení a desorganizace základní aktivity, výboje vícečetných hrotů/hrotů – pomalých vln a různé multifokální a fokální abnormality	zpomalení a desorganizace základní aktivity, multifokální heterogenní abnormality, výrazná redukce až vymizení fotoparoxysmální odpovědi
MRI	normální nebo lehká mozková nebo mozečková atrofie	normální nebo lehká mozková nebo mozečková atrofie
Objektivní neurologický nálezy	iniciálně normální	mozečková symptomatika – ataxie, dysartrie, intencí tremor; pyramidová symptomatika nebo extrapyramidové jevy, ortopedické obtíže – skolióza, kyfoskolióza, plochonoží nebo kladivkovité prsty
Neuropsychologické vyšetření	iniciálně normální PMV, od 2. roku zpomalení či zástava vývoje	lehká až těžká mentální retardace, behaviorální a kognitivní poruchy, řečové dysfunkce, autistické rysy

Mutace v SCN1A genu jsou odpovědné za rozvoj velmi variabilního fenotypového vyjádření, tzv. GEFS+ (Generalized epilepsy and febrile seizures plus – generalizovaná epilepsie s febrilními záchvaty plus) spektra. Na „benigním“ konci spektra se vyskytují pacienti se syndromem GEFS+, na druhém konci spektra se nachází pacienti s DS. Mutace u pacientů s DS jsou ve 40 % tzv. truncating mutace, které způsobují předčasný vznik terminačního kodonu, čímž vedou k předčasnému ukončení translace a nebo v dalších 40 % případů se jedná o tzv. missense mutace (mutace měnící smysl – způsobují změnu jedné báze za druhou). Většina mutací vzniká de novo, v 5–10 % případů se setkáváme s familiárním výskytem onemocnění v rámci rodin s GEFS+ s autosomálně dominantním typem dědičnosti. V těchto případech je pozorováno, že pokud je v důsledku missense mutace postižen transmembránový segment proteinu, vzniká fenotyp DS. Pokud je postižení mimo tento důležitý segment, vzniká spíše epilepsie z druhého konce GEFS+ spektra (Dravet et Guerrini, 2011). Přítomnost fenotypové variability v rámci jedné rodiny lze zčásti vysvětlit mozaicismem v SCN1A genu (Guerrini, 2012). Příčina je však pravděpodobně komplexní, uplatňuje se jak genetické pozadí, tzv. modifikující geny, tak vliv prostředí.

SCN1A negativní pacienti mohou mít mutaci přesahující uložení SCN1A genu. Z tohoto hlediska jsou významné sousedící geny pro jiné části alfa podjednotky napětově řízeného sodíkového kanálu jako SCN2A, SCN3A, SCN7A, SCN8A a SCN9A. Tím dochází ke zvýšení variability fenotypového vyjádření onemocnění v rámci GEFS+ spektra (Marini et al., 2011). Vzácně byly identifikovány u pacientů s DS i mutace v genu GABRG2 (Harkin et al., 2002) a SCN1B (Patino et al., 2009).

Zhruba 5 % pacientů s fenotypovým vyjádřením DS, i když s určitými odlišnostmi, nese mutaci v genu PCDH19 s X-vázanou dědičností (Depienne et al., 2009). Postižené jsou heterozygotní ženy, hemizygotní muži jsou zdraví. Jedná se o gen kódující protocaderhin 19, jehož funkce nebyla dosud plně objasněna, ale předpokládá se jeho zapojení v neuronálních sítích. Mutace způsobuje Epilepsii limitovanou na ženy s mentální retardací (Epilepsy limited to females with mental retardation – EFMR). Charakteristickým rysem je zde pozdější začátek onemocnění, menší výskyt epileptických států a jen zřídka se objevují myoklonické záchvaty. U 45 % pacientů je mentální retardace jen mírného stupně, časté jsou autistické rysy.

V současné době je v České republice genetické vyšetření možné provést v Brně a v Praze. Jedná se o vyšetření celého panelu mutací u pacientů s fenotypovým vyjádřením GEFS+ spektra a DS. V Brně vyšetření provádí Centrum molekulární biologie a genové terapie Interní hematologické kliniky LF MU a FN Brno (kontakt: RNDr. Lenka Fajkusová, CSc., lfajkusova@fnbrno.cz). V Praze se lze obrátit na Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol (kontakt: RNDr. Petra Hedvičková, petra.hedvicakova@lfmotol.cuni.cz). V případě podezření na toto onemocnění je vhodné provést genetickou konzultaci na výše uvedených pracovištích.

Pro zájemce o podrobnější informace o genetice DS autoři odkazují na připravovaný článek „Genetické aspekty Dravetové syndromu“, který bude v brzké době publikován v České neurologii a neurochirurgii kolektivem autorů z Kliniky dětské neurologie LF MU a FN Brno.

Klinický obraz a terapie DS v dětském věku

V klinickém obraze dochází k rozvoji epileptických záchvatů v kojeneckém věku s vrcholem kolem 5. měsíce u dosud normálně se vyvíjejících dětí. Incidence je dle nejnovějších údajů udávána 1:22 000 (výskyt DS v dánské populaci – Bayat et al., 2015), častěji jsou postiženi chlapci v poměru 2:1 (Panayiotopoulos, 2002). Objevují se tyto typy záchvatů: generalizované tonicko-klonické záchvaty (resp. často lateralizované stranově střídající), myoklonické záchvaty, atypické absence a fokální záchvaty s poruchou vědomí. Velmi častý je výskyt status epilepticus (SE), především v počátečním období, a to převážně u febrilních záchvatů. V klinickém obraze existuje určitá variabilita, mluvíme o DS-spektru, kam se řadí Borderline severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEB), kde se nesetkáváme s myoklonickými záchvaty, Intractable child epilepsy with generalised tonic-clonic seizures (ICEGTC), kde se vyskytují převážně jen GTCS a Severe infantile multifocal epilepsy (SIMFE), kde dominují multifokální záchvaty.

V terapii DS jsou lékem volby valproát a benzodiazepiny (Chiron, 2011), především klobazam. Při jejich nedostatečném efektu je indikován stiripentol. Stiripentol (Diacomit) je řazen mezi orphan-drug v terapii DS a je schválen jako přídatná terapie k valproátu+klobazamu. V terapii DS je v Evropě schválen od roku 2007. Dosud byly realizovány dvě randomizované placebem kontrolované studie, které sledují efekt stiripentolu jako přídatné terapie ke kombinaci VPA+CLB. Výsledky ukázaly 71 % (Kassai et al., 2008) resp. 67 % (Chiron et al., 2000) respondérů ve srovnání s placebem. Zásadním poznatkem je, že stiripentol má nejvyšší efekt především na generalizova-

né tonicko-klonické záchvaty, které jsou v časném dětství zodpovědné za dramatický obraz této epileptické encefalopatie a nepřímo tak vedou k rozvoji mentální retardace u pacientů s DS, nasadit stiripentol je vhodné tedy co nejdříve.

Další terapeutickou možností jsou topiramát a levetiracetam (účinný především na myoklonické záchvaty), které lze využít jako přídatné léky. Z patofyziologie DS vyplývá, že inhibitory napětově řízených kanálů (fenytoin, lamotrigine, karbamazepin a vysoké dávky fenobarbitalu) mohou záchvaty zhoršovat a je žádoucí se jich v léčbě vyvarovat. V neposlední řadě je nutno zmínit i ketogenní dietu, která má v terapii DS relativně vysokou účinnost ve srovnání s jinými epileptickými encefalopatiemi (Caraballo, 2011). Příznivé výsledky ukazuje v terapii DS i implantace vagového stimulátoru (Zamponi et al., 2011).

DS v dospělém věku

Existuje jen limitovaný počet studií, které se zabývají klinickým obrazem a dalšími charakteristikami DS u dospělých pacientů. Je to dáno především tím, že tento syndrom je řazen mezi vzácná onemocnění a pacientů tedy obecně není mnoho. Dalším důvodem může být to, že je znám teprve z konce 70. let minulého století, možnosti genetické diagnostiky DS jsou ještě mnohem mladší a u řady dospělých pacientů je tedy stále poddiagnostikován a jsou vedeni často jako pacienti s farmakorezistentní epilepsií a mentální retardací, blíže nezařazení.

Níže jsou shrnuty výsledky studií, které se zabývají popisem klinického obrazu u pacientů s DS v dospělém věku (tab. 1). V souhrnu se autoři těchto studií shodují v tom, že záchvaty a především SE v raném dětském věku a dále frekventní epileptiformní výboje v EEG jsou považovány za hlavní příčinu kognitivních a behaviorálních změn u pacientů s DS v dětském a dospělém věku (Dravet et al., 2005). Dnes víme mnohem více o patofyziologii tohoto onemocnění a pacienti jsme schopni časně diagnostikovat. Jak záchvaty, tak EEG abnormality jsou potencionálně léčitelné a jejich kontrola může zlepšit outcome u pacientů s DS (Scheffer et al., 2009).

Epilepsie u dospělých pacientů s DS

Epileptické záchvaty jsou u dospělých pacientů s DS méně časté a mírnější. Plné kompenzace však dosahuje malé procento pacientů – 16,1 %

(Akiyama et al., 2010), 8,3 % (Genton et al., 2011), 0 % (Jansen et al., 2006). Míra kompenzace záchvatů souvisí nepřímo úměrou s četností a závažností epileptických států v dětství a s četností výskytu epileptiformních grafoelementů v EEG během dalšího vývoje (Akiyama et al., 2010). Citlivost na zvýšenou teplotu přetrvává i v dospělém věku, ale její dopad na frekvenci a závažnost epileptických záchvatů je menší (Genton et al., 2011).

V klinickém obraze dominují generalizované konvulzivní záchvaty a často jsou jediným typem záchvatů u těchto pacientů (Dravet et al., 2009; Jansen et al., 2006). 35 pacientů ze 40 (87,5 %) anamnesticky popisovali generalizované konvulzivní záchvaty, jejich typické záchvaty však byly zachyceny na iktálním EEG jako parciální záchvaty často s frontálním počátkem a s nebo bez sekundární generalizace (Akiyama et al., 2010). Typický je výskyt záchvatů s vazbou na noční spánek (Genton et al., 2011; Dravet et al., 2009). Další typy záchvatů, jako jsou myoklonické záchvaty, atypické absence nebo komplexní parciální záchvaty, jsou v dospělém věku málo časté (Genton et al., 2011). Pokud se vyskytují, tak spíše v nakupení před rozvojem GTCS (Dravet et al., 2009). Se SE se u dospělých pacientů setkáváme méně často. Akiyama et al. ukazují dramatický pokles výskytu SE, kdy po 10. roce již žádný zaznamenán nebyl (Akiyama et al., 2010). V dospělém věku se však vyskytovat mohou, jak je patrné ze studie 24 pacientů s DS, kde byl SE zaznamenán u 3 z nich, a to ve věku 24, 26 a 28 let (Genton et al., 2011). Pacienti, kteří trpí myoklonickými záchvaty nebo atypickými absencemi, mohou mít nonkonvulzivní SE v rámci nakupení těchto záchvatů.

Změny v EEG se s věkem také mění, stále dominují ale výboje multifokální a jsou velmi heterogenní, jak v interiktálním, tak iktálním obraze. Fotosenzitivita již v dospělém věku není tak výrazná, má tendenci vymizet před dosažením 20. roku (Genton et al., 2011).

Objektivní neurologický nález u dospělých pacientů s DS

Motorické abnormality v neurologickém nálezu jsou časté. Nejčastěji se vyskytuje mozečková symptomatika jako ataxie, dysartrie a intenzní tremor, tento obraz je patrný u 30 % pacientů (Genton et al., 2011) resp. 28,5 % pacientů (Jansen et al., 2006). Méně často lze nalézt pyramidovou symptomatiku nebo extrapyramidové jevy (16 % resp. 12,5 % – Genton et al., 2011). U části pacien-

tů s DS se v druhé dekádě života začíná rozvíjet progresivní porucha chůze – tzv. „crouch gait“ (crouch = krčit se). Typicky zde nacházíme ortopedické abnormality, jako je zvýšená antevertze krčku stehenních kostí, vnější torze holenních kostí a pedes valgi. Tyto změny mají výrazný negativní dopad na schopnost samostatné chůze u pacientů s DS (Rodda et al., 2012). Velmi časté jsou další ortopedické obtíže jako skolióza, kyfoskolióza, plochonoží nebo kladívkovité prsty. Začínají se rozvíjet v dětském věku a zhoršují se v adolescenci i přes intenzivní fyzioterapii (Genton et al., 2011).

Neuropsychologický profil u dospělých pacientů s DS

Obecně lze konstatovat, že velká míra pacientů prokazuje deficit v jedné nebo několika sférách neuropsychologického vyšetření. Mentální retardace se vyskytuje od lehké po těžkou formu (Genton et al., 2011). V australské studii byla prokázána lehká mentální retardace u 5 z 11 pacientů (45,5 %) a těžká u 6 z 11 pacientů (54,5 %) (Jansen et al., 2006). Berkvens et al. prokazují těžkou nebo hlubokou mentální retardaci u 9 pacientů ze 13 (69,2 %) (Berkvens et al., 2015).

Závažný je deficit v oblasti řečových funkcí. Ve studii 21 dospělých pacientů s DS byl závažný řečový deficit prokázán u 14 z nich (66,6 %), z toho 3 (14,3 %) nemluvili vůbec a slabé komunikační schopnosti mělo 7 (33,3 %) z nich (Genton et al., 2011). V další studii s 31 dospělými pacienty byl závažný řečový deficit prokázán u 30 (96,7 %) pacientů. Sedm (22,6 %) jich nemluvilo vůbec, 23 (74,2 %) z nich mělo slabé komunikační schopnosti a jen jeden (3,3 %) pacient měl jen lehký řečový deficit, u tohoto však dominovaly psychotické projevy (Akiyama et al., 2010).

Zatímco v dětském věku jsou u pacientů s DS významně zastoupeny behaviorální poruchy, jako je hyperaktivita, porucha pozornosti, impulzivita, opoziční chování nebo emoční labilita, v dospělém věku již tyto projevy tak výrazné nejsou (Berkvens et al., 2015). Behaviorální poruchy lze vystopovat ještě v adolescentním věku, jak prokazuje studie u 20 adolescentů s DS, kde u všech tyto problémy diagnostikovány byly (Olivieri et al., 2016). Poruchy autistického spektra byly popsány u osmi dospělých pacientů z 13 (61,5 %), automutulační tendence u čtyř pacientů ze 13 (30,8 %) a behaviorální poruchy u žádného z nich (Berkvens et al., 2015). Lze říci, že v dospělém věku dominují

poruchy autistického spektra, které však jsou také patrné již v dětském věku. Zajímavým rysem je, že pacienti s DS často prokazují nedostatek sociální odtažitosti a bývají nadměrně familiární k cizím osobám, jejich socializační schopnosti jsou výrazně lépe vyvinuty, než jak jsou popsány u poruch autistického spektra. Často tak ani jako autisté klasifikováni nejsou (Berkvens et al., 2015).

Závislost na okolí je konstantním rysem u dospělých pacientů, a to v 85,7–96,7% případů (Genton et al., 2011; Jansen et al., 2006; Akiyama et al., 2010).

Terapie dospělých pacientů s DS

V současné době je jen málo studií, které se zabývají terapií DS v dospělém věku. Uplatňují se obecné terapeutické principy léčby jednotlivých typů záchvatů podle toho, které v klinickém obraze dominují a využívají se obdobná terapeutická schémata identická pro léčbu DS v dětském věku. Lékem volby jsou tedy valproát a benzodiazepiny, pokud je jejich efekt nedosta-

tečný, lze přidat stiripentol, případně topiramát, levetiracetam nebo zonisamid. Je třeba se vyvarovat blokátorů napěťové řízených kanálů, jak bylo uvedeno v části o terapii DS v dětském věku.

Ohledně efektu stiripentolu v dospělém věku byla publikována studie 13 dospělých pacientů s DS. V průběhu 36měsíčního sledovacího období byla zaznamenána redukce záchvatů o více než 50 % u tří pacientů (23,1 %), zhoršení záchvatů u tří pacientů (23,1 %) a beze změny zůstali tři pacienti (23,1 %). Nežádoucí reakce referovalo sedm pacientů (53,8 %), nejčastěji se jednalo o nechutenství, ztrátu hmotnosti a únavu. Tři z těchto pacientů STP pro nežádoucí reakce vysadili. Studie ukazuje nižší účinnost STP a obdobnou snášenlivost ve srovnání s dětskými pacienty (Balestrini et al., 2016).

Mortalita u dospělých pacientů s DS

DS je asociován se zvýšenou mírou úmrtnosti a úmrtí se může vyskytnout v jakémkoliv

věku, častěji však během dětství (Genton et al., 2011). Průměrný věk úmrtí pacientů je 11 let (15,9 % pacientů ze souboru) (Dravet et al., 2009) resp. 65 měsíců (14,3 % pacientů ze souboru) (Oguni et al., 2001). Nejčastější příčinou úmrtí je SE u malých dětí, u starších dětí a dospělých pacientů pak SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy – Náhlé neočekávané úmrtí u pacientů s epilepsií).

Závěr

Pro diagnostiku DS v dospělém věku je zásadní především důkladná anamnéza z období manifestace záchvatů, klinický obraz těchto pacientů v dospělém věku je sice popsán, ale nevykazuje typické rysy, na základě kterých bychom pacienti mohli diagnostikovat. Definitivní diagnóza je však pro pacienty důležitá, ukončí často náročné vyšetřování a umožní se zaměřit na specifika léčby a zlepšit tak kvalitu života pacientů s tímto závažným onemocněním.

LITERATURA

1. Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1043–1052.
2. Balestrini S, Sisodiya SM. Audit of use of stiripentol in adults with Dravet syndrome. *Acta Neurol Scand* 2016; epub ahead of print.
3. Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS. The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1: 22000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia* 2015; 56(4): 36–39.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross HJ, Van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organisation of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; 51(4): 676–685.
5. Berkvens JJL, Veugen I, Veendrick-Meekes MJB, Snoeijs-Schouwenaars FM, Schelhaas HJ, Willemsen MH, Tan LY, Aldenkamp AP. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy Behav* 2015; 47: 11–16.
6. Caraballo RH. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome; Focus on Ketogenic diet. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl. 2): 79–82.
7. Commission on Classification and the Terminology of the International League Against Epilepsy. 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
8. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, Benyahia B, Quelin C, Carpentier W, Julia S, Afenjar A, Gautier A, Rivier F, Meyer S, Berquin P, Hélias M, Py I, Rivera S, Bahi-Buisson N, Gourfinkel-An I, Cazeneuve C, Ruberg M, Brice A, Nabbout R, Leguern E. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutation in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 5: e1000381. Epub 2009 Feb 13.
9. Dravet C. Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543–548.
10. Dravet Ch, Daquin G, Battaglia D. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome) in adulthood. In Marina Nikanorova, Perre Gneton, Anne Sabers (Eds) Long-term prognosis of epileptic encephalopathies. *Topics in Epilepsy series No 1*, John Libbey, Paris 2009: 29–38.
11. Dravet Ch, Guerrini R. Dravet syndrome. *Topics in Epilepsy series, vol. 3*. John Libbey Eurotext; 2011: 51–61.
12. Genton P, Velizarova R, Dravet Ch. Dravet syndrome: The long-term outcome. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl. 2): 44–49.
13. Guerrini R. Dravet syndrome: The main issues. *European Journal of Paediatric Neurology* 2012; 16: S1–S4.
14. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, Singh R, Phillips F, Wallace RH, Richards MC, Williams DA, Mulley JC, Berkovich SF, Scheffer IE, Petrou S. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 530–536.
15. Chiron C, Marchand MC, Tran A. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo – controlled syndrome-dedicated trial. *STICLO study group. Lancet* 2000; 356: 1638–1642.
16. Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53(Suppl. 2): 16–18.
17. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, Vadlamudi L, McMahon JM, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovich SF. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006; 67: 2224–2226.
18. Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Guéyffier F, Guerrini R, Vincent J, Dulac O, Pons G. Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49(2): 343–348.
19. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, de Jonghe P, Zara F, Guerrini R. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl. 2): 24–29.
20. Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, Fukuyama Y, Osawa M. Severe myoclonic epilepsy in infants – a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev* 2001; 23: 736–748.
21. Olivier G, Battaglia D, Chieffo D, Rubbino R, Ranalli D, Contaldo I, Dravet Ch, Mercuri E, Guzzetta F. Cognitive-behavioral profiles in teenagers with Dravet syndrome. *Brain Dev* 2016; 38(6): 554–562.
22. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment. 2nd ed. Springer Healthcare Ltd.; 2002: 283–287.
23. Patino GA, Claes LR, Lopez-Santiago LF, Slat EA, Donneti 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: 10764–10778.
24. Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, Berkovic SF, Graham HK. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol* 2012; 69(7): 873–878.
25. Scheffer IE, Zhang YH, Janssen FE, Dibbens L. Dravet syndrome or genetic (generalised) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev* 2009; 31: 394–400.
26. Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, Robbins CA, Klauwme F, Burton KA, Spain WJ, McKnight GS, Scheuer T, Catterall WA. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 2006; 9: 1142–1149.
27. Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S, Petrelli C. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15(1): 8–14.