

Syndrom Dravetové: těžká myoklonická epilepsie v časném dětství

MUDr. Pavlína Danhofer¹, MUDr. Ondřej Horák¹, RNDr. Lenka Fajkusová, CSc.², Mgr. Jana Pavloušková², doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.¹

¹Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epilepsie, Brno

²Centrum molekulární biologie a genové terapie Interní hematologické kliniky LF MU a FN, Brno

Syndrom Dravetové se řadí mezi vzácné progresivní epileptické encefalopatie. Klinická manifestace začíná v prvním roce života u dosud normálně se vyvíjejících dětí. Objevují se generalizované nebo lateralizované klonické záchvaty, často protražované a vázané na febrilní infekty. Později se objevují i jiné formy záchvatů doprovázené deteriorací psychomotorického vývoje. V současné době je možné genetické potvrzení mutace v SCN1A genu u 70–80 % pacientů. V 5 % případů se jedná o mutaci v genu PCDH19, vzácně pak jsou prokázány i mutace v GABRG2 a SCN1B genu. V terapii se uplatňuje především valproát a klobazam, jako přídatná terapie stiripentol. Dále pak topiramat, levetiracetam, ketogenní dieta. Časná diagnostika a zařazení tohoto epileptického syndromu jsou z terapeutického hlediska velmi důležité.

Klíčová slova: Dravetové syndrom, myoklonická epilepsie, epilepsie, terapie.

Dravet syndrome: severe myoclonic epilepsy in infancy.

Dravet syndrome is classified as a rare progressive epileptic encephalopathy. Seizure onset starts in the first year of life in so far normal developed children. Generalised or lateralized clonic-tonic seizures, often prolonged and during the febrile infect can be observed. Later on, we can see other types of seizures accompanied by deterioration of psychomotor development. In present, the genetic basis of this syndrom with mutations in SCN1A gene can be detected in 70–80 % of patients. 5 % of patients have mutation in PCDH19 gene, rarely the mutations in GABRG2 and SCN1B genes can be detected. Beneficial effect in the therapy of DS is observed in valproic acid, clobazame and as add-on therapy stiripentol. Topiramat, levetiracetam and ketogenic diet can also bring a positive effect in the seizure reduction. Early diagnostics of DS is very important from the therapeutical point of view.

Key words: Dravet syndrome, myoclonic epilepsy, epilepsy, therapy.

Neurol. praxi 2015; 16(1): 38–42

Úvod

Syndrom Dravetové, těžká myoklonická epilepsie v časném dětství, se řadí mezi vzácné progresivní epileptické encefalopatie (Panayiotopoulos, 2010). Klinická manifestace začíná v prvním roce života u dosud normálně se vyvíjejících dětí. Recidivující protražované febrilní konvulzivní a hemikonvulzivní záchvaty s pozdějším vývojem jiných typů záchvatů vedou k postupné deterioraci psychomotorického vývoje a rozvoji mentální retardace různého stupně (Panayiotopoulos, 2010). Epilepsie je farmakorezistentní, některé léky mohou záchvaty zhoršovat, jiné naopak mohou jejich výskyt redukovat. Především stiripentol je schopen redukovat výskyt a délku trvání protražovaných febrilních konvulzivních záchvatů, které jsou spojeny s mírou psychomotorické retardace (Chiron et Dulac, 2011). Časná diagnostika a vhodná léčebná strategie je tedy žádoucí. Vzhledem k dostupnosti genetické diagnostiky je v současné době syndromologické zařazení pacientů možno geneticky potvrdit a na tuto jednotku by mělo být pomýšeno.

Klasifikace

Syndrom Dravetové – těžká myoklonická epilepsie v časném dětství (Severe Myoclonic Epilepsy

in Infancy – SMEI) byl popsán poprvé v roce 1978 profesorkou Charlotte Dravet 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 se řadí mezi elektro-klinické syndromy časného dětství (Berg et al., 2010).

Etiologie a patofyziologie

V souladu s ILAE revizí epileptických syndromů 2010 se syndrom Dravetové z etiologického hlediska řadí mezi epilepsie s genetickým podkladem. 70–80 % pacientů je nositelem mutace v genu pro α -1 podjednotku sodíkového kanálu – SCN1A genu (Marini et al., 2011). Jedná se buď o truncating mutace, které způsobují předčasný vznik terminačního kodonu, čímž vedou k předčasnému ukončení translace (40 %) nebo o missense mutace (40 %). Zhruba 5 % ženských pacientů nese mutaci PCDH19 (Dapienne et al., 2009) a byly identifikovány i vzácné mutace v genu GABRG2 (Harkin et al., 2002) a SCN1B (Patino et al., 2009). U 20 % pacientů je etiologie syndromu neznámá. Předpokládá se její genetický podklad, mutaci se však nepodaří prokázat. U pacientů s mutacemi v SCN1A genu existuje

jistá fenotypová variabilita, lze mluvit o DS-spektru (Harkin et al., 2007; Marini et al., 2011). Kromě klasického klinického obrazu syndromu Dravetové (SMEI) sem lze zařadit i tyto jednotky:

- hraniční těžká myoklonická epilepsie v časném dětství (Borderline severe myoclonic epilepsy of infancy – SMEB) – zde v klinickém obraze chybí myoklonické záchvaty nebo generalizovaná epileptiformní aktivity charakteru hrot-vlna v EEG (Harkin et al., 2007),
- rezistentní dětská epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (Intractable childhood epilepsy with generalised tonic-clonic seizures – ICEGTC) – psychomotorický vývoj se zpomaluje především v druhém roce života a míra psychomotorické retardace je významná; ve srovnání DS zde chybí jiné typy záchvatů, jako jsou myoklonické záchvaty, absence a fokální záchvaty (Fujiwara et al., 2003),
- těžká multifokální epilepsie v časném dětství (Severe infantile multifocal epilepsy – SIMFE) – zde se objevuje časný výskyt multifokálních záchvatů, zpomalení psychomotorického vývoje a multifokální epileptiformní aktivity v EEG; epilepsie má spíše obraz fokálních záchvatů, myoklonické záchvaty nebo ab-

Tabulka 1. Screeningový test rizikových faktorů DS (převzato z Hattori et al., 2008)

rizikový faktor	počet bodů
klinická manifestace epilepsie v ≤ 7 měsících věku	2
celkový počet záchvatů ≥ 5	3
lateralizované záchvaty – hemikonvulzivní	3
fokální záchvaty	1
myoklonické záchvaty	1
protrahované záchvaty	3
záchvaty indukované horkou vodou	2

sence chybí nebo jsou jen vzácné, nevyskytují se zde ani generalizované epileptiformní výboje v EEG (Harkin et al., 2007).

Patofyziologická podstata mutace v genu pro sodíkový kanál přepokládá snížení excitability GABAergních interneuronů v neokortexu a hipokampu (Yu et al., 2006), což má za následek snížení výbojů v těchto inhibičních interneuronech. Dojde tak ke zvýšení excitability v neuronální síti a rozvoji epileptické encefalopatie.

Klinický obraz

Klinická manifestace začíná již v prvním roce života s vrcholem kolem 5. měsíce u dosud normálně se vyvíjejících kojenců. Incidence je udávána 1 : 30 000 dětí (Panayiotopoulos, 2010), častěji jsou postiženi chlapci v poměru 2 : 1. Typickým klinickým projevem jsou tyto typy záchvatů: časné infantilní febrilní klonické křeče, myoklonické záchvaty, atypické absence a fokální záchvaty s poruchou vědomí. Míra vyjádření jednotlivých typů záchvatů je různá, některý z uvedených typů záchvatů být přítomen nemusí. Častý je výskyt epileptických statů, tonické záchvaty jsou jen výjimečné. Klinický průběh lze rozdělit do tří stadií (Panayiotopoulos, 2010):

1) Pre-seizmické stadium

Trvá 2 týdny až 6 měsíců a je charakteristické pro výskyt febrilních klonických záchvatů, často unilaterálních, stranově se střídajících. Záchvaty jsou delšího trvání, často protrahované až ve formě epileptických statů. U tří čtvrtin pacientů jsou záchvaty provokované zvýšenou teplotou (infekce, očkování, horká vana).

2) Seizmické stadium

Objevují se další typy záchvatů uvedené výše a neurokognitivní deteriorace. Deteriorace psychomotorického vývoje se objevuje mezi 2.–6. rokem života, je vyjádřena v různé míře, ale často je těžšího stupně. Dále pak již zůstává

vá stabilní. V neurologickém nálezu se objevují nejčastěji ataxie, centrální hypotonie a pozitivní pyramidové iritační jevy.

3) Post-seizmické stadium

Toto stadium je již stabilizované, záchvaty mohou odeznívat, zůstává však v závažném stupni vyjádřena mentální deteriorace.

Za zmínku stojí i klinický obraz pacientů s mutací v PCDH19 genu. Jedná se o mutaci kódující protodherin 19 (Dapienne et al., 2009), jehož funkce není úplně jasná, ale předpokládá se jeho zapojení v neuronálních sítích. Klinicky tato mutace způsobuje epilepsii limitovanou na ženy s mentální retardací (Epilepsy limited to females with mental retardation – EFMR) (Dapienne et al., 2009). Velmi připomíná syndrom Dravetové, ale začíná zpravidla později, kolem 9,5 měsíce věku, je zde menší výskyt protrahovaných záchvatů a záchvatů charakteru epileptických statů. Jen zřídka se vyskytují myoklonické záchvaty. Důležité je, že u 45 % pacientů je mentální retardace jen mírného stupně, časté jsou autistické rysy. A jak již z názvu vyplývá, postižení je limitováno na dívky, jedná se o X vázanou dědičnost.

Diagnostika

Z diagnostického hlediska je důležitý negativní nález na MRI mozku, u některých pacientů se ale vyskytuje lehká mozková nebo mozečková atrofie. Vyšetření dědičných poruch metabolismu je v normě. Zásadní je pak genetické potvrzení dané mutace.

V EEG je zpočátku normální nález, u 20 % pacientů lze nalézt generalizovanou fotoparoxysmální odpověď (Panayiotopoulos, 2010). V průběhu roku se stává EEG u 2/3 pacientů hrubě abnormní. Dochází ke zpomalení a desorganizaci základní aktivity. Objevují se krátké, asymetrické výboje vícečetných hrotů/hrotů-pomalých vln a různé multifokální a fokální abnormity. Patologie v EEG je často aktivována ve spánku. Fotoparoxysmální odpověď lze nalézt u 40 % pacientů (Panayiotopoulos, 2010). Iktální nález pak odpovídá jednotlivým typům záchvatů.

Jak bylo uvedeno výše, DS se manifestuje nejčastěji febrilními záchvaty v prvním roce života u dosud normálně se vyvíjejících dětí. Z tohoto hlediska je na počátku obtížné jej odlišit od febrilních křečí. Vzhledem k tomu, že terapie DS nese jistá specifika a časná intenzivní léčba je žádoucí, je nutné na DS myslet co nejdříve a z tohoto důvodu byl vyvinut screeningový test rizikových faktorů (Hattori et al., 2008). Pokud je součet rizikových faktorů v tomto testu ≥ 6 (tabulka 1), je doporučeno provést analýzu SCN1A genu.

Vyšetření SCN1A genu v ČR lze provést v Brně a v Praze. 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 Hedvičáková, petra.hedvicakova@lfmotol.cuni.cz). V případě podezření na DS je vhodné provést genetickou konzultaci na výše uvedených pracovištích a po domluvě s genetikem indikovat vyšetření SCN1A genu.

Prognóza

Prognóza u DS je velmi závažná, mentální retardace je vyjádřena v různé míře, méně než 10 % pacientů si vytvoří a uchová komunikační schopnosti (Panayiotopoulos, 2010). Závažné je i vyšší riziko náhlé smrti (SUDEP), a to u 15 % pacientů (Panayiotopoulos, 2010) ve srovnání s 5 % v ostatní populaci pacientů s epilepsií.

DS v dospělosti

Další vývoj ukazuje souhrnně práce prezentovaná v roce 2006 na 7. evropském epileptologickém kongresu profesorkou Ch. Dravet na souboru 24 dospělých pacientů s DS ve věku 18–46 let (Dravet et al., 2006; Nikanorova et al., 2009). U všech pacientů byl přítomen mentální deficit, od lehkého po těžký stupeň. Řeč byla převážně pomalá, bez větné struktury s přítomnou dysartrií, u některých pacientů se řečové funkce nevyvinuly vůbec. V objektivním neurologickém nálezu byl často přítomen myoklonus, ataxie, neobratnost v jemné i hrubé motorice, významné jsou i skeletální deformity (kyfoskolióza, ploché nohy, kladívkové prsty), pacienti byli často schopni chůze. V dospělém věku dominují noční generalizované tonicko-klonické záchvaty, často stále vázané na febrilie. Jiné typy záchvatů (myoklonické záchvaty a absence) jsou jen ojedinělé. Na MRI mozku lze nalézt mozkovou atrofii (významněji byla popsána u pacientů užívajících vysoké dávky fenobarbitalu) a hipokampální sklerózu. Pět pacientů ze souboru (20 %) zemřelo náhlou smrtí – SUDEP.

Terapie (viz tabulka 2 a 3)

Antiepileptika indikována v terapii DS

Terapeutické možnosti u DS jsou omezené. Jedná se o vysoce farmakorezistentní epilepsii. Lékem první volby jsou VPA a benzodiazepiny (CLB, CZP), často je ale jejich efekt nedostatečný (Chiron, 2011).

Dalším lékem, jenž lze využít v terapii DS je TPM. Ve dvou retrospektivních studiích byl

Tabulka 2. Přehled studií prokazujících efekt farmakoterapie a nefarmakologických možností u DS

lék	autor	design studie	počet pacientů	výsledky	indikace v terapii DS
topiramát	Coppola et al., 2002; Nieto-Barrera et al., 2000	retrospektivní add-on	18	56 % repondérů, 3 bez záchvatů	příznivý efekt
bromid	Lotte et al., 2000	prospektivní observační add-on	32	81 % repondérů po 3 měsících, 47 % po 1 roce	příznivý efekt
	Tanabe et al., 2008	retrospektivní	99	41,7 % úspěšný v prevenci rozvoje SE	příznivý efekt
levetiracetam	Striano et al., 2007	prospektivní add-on	28	64 % repondérů (GTCS), 62 % repondérů (myoklonické záchvaty)	příznivý efekt
	Chhun et al., 2011	prospektivní add-on	9	11 % repondérů ve 3 a 6 měsících léčby	příznivý efekt
stiripentol (add-on k VPA+CLB)	STICLO Study Group Francie a Itálie - Chiron et al., 2000; Kassai et al., 2008	prospektivní randomizované placebem kontrolované studie			příznivý efekt
		Francie	41	71 % repondérů (vs. 5 % placebo), 45 % bez záchvatů	
		Itálie	23	66,7 % repondérů (vs. 9 = placebo), 27 % bez záchvatů	
lamotrigine	Guerrini et al., 1998	retrospektivní	21	80 % pacientů zhoršeno	kontraindikován
karbamazepin	Thanh et al., 2002	retrospektivní	46	61 % pacientů zhoršeno	kontraindikován
vigabatrin	Thanh et al., 2002	retrospektivní	46	64 % pacientů zhoršeno	kontraindikován
rufinamid	Mueller et al., 2011	retrospektivní	20	20 % repondérů, 30 % zhoršeno	rozporuplné výsledky – není indikován
fenobarbital – vysoké dávky intravenózně	Chipaux et al., 2010	retrospektivní		atrofie mozku na MRI a zhoršení neurologického nálezu	rozporuplné výsledky – vysoké dávky a i.v. aplikace kontraindikovány
ketogenní dieta	Caraballo et al., 2011	prospektivní observační	24/ hodnoceno 16 pacientů po 24 měsících léčby	12,5 % bez záchvatů, u 62,5 % pacientů redukce záchvatů o 75 %, u 25 % redukce záchvatů o více než 50 %	příznivý efekt
VNS	Zamponi et al., 2011	prospektivní observační	8	50 % repondérů, zlepšení kontaktu a komunikačních schopností	příznivý efekt

TPM nasazen jako přídatná terapie u pacientů s DS. U 56 % pacientů došlo k redukci záchvatů o více jak 50 % a 16,7 % pacientů bylo bez záchvatů (Coppola et al., 2002; Nieto-Barrera et al., 2000).

Další možností v terapii DS může být LEV. Výsledky studií jsou zde však rozporuplné. Byla prokázána jeho účinnost v prospektivní add-on studii, a to především na generalizované tonicko-klonické záchvaty (64 % repondérů) a myoklonické záchvaty (62 % repondérů) (Striano et al., 2007). Naproti tomu Chhun et al. publikovali v roce 2011 výsledky prospektivní studie, kde byl LEV užít jako přídatný lék v terapii DS u 9 pacientů. Jen jeden z nich (11 %) byl klasifikován jako repondér ve 3 a 6 měsících léčby.

Příznivé výsledky ukazují studie s využitím bromidu v terapii DS. U 32 dětí s DS byl využit jako přídatná terapie, zde dokonce 81 % pacientů byli označeni jako repondéři po 3 měsících léčby (47 % po jednom roce léčby). Poměrně vysoké však bylo procento nežádoucích reakcí (56 %), v 16 % byla léčba z tohoto důvodu ukončena (Lotte et al., 2012). Tanabe et al. publikovali v roce 2008 retrospektivní studii se souborem 99 dětí s DS odpovídajících na bromid jako lék v prevenci epileptického statu.

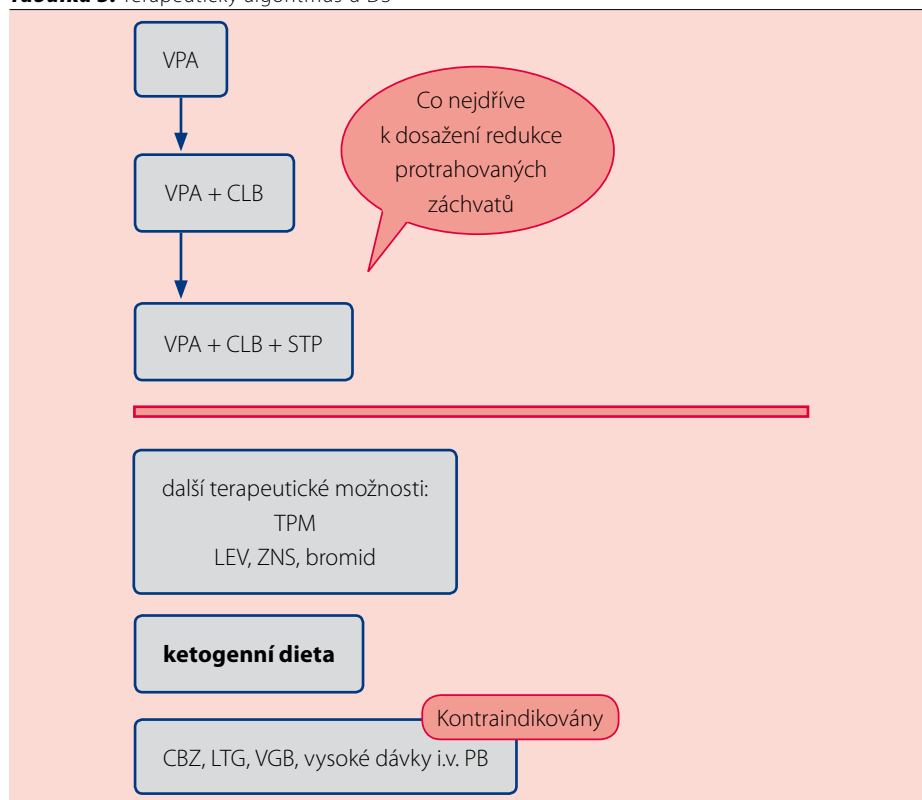
Stiripentol (Diacomit), orphan-drug v terapii DS je schválen jako přídatná terapie k VPA+CLB. V terapii DS je v Evropě schválen od roku 2007. STP není strukturálně podobný jinému dosud užívanému antiepileptiku. V in vitro studiích byl u něj zjištěn GABAergní efekt. Působí jako přímý allosterický modulátor GABA-A receptorů především přes vývojovou alfa-3 podjednotku. (Fischer, 2009). U lidí inhibuje také cytochromoxidázový systém P450 v játrech, což vede ke zvýšení koncentrací jiných antiepileptik, které jsou touto cestou metabolizovány. Tato farmakokinetická interakce je významná především u CLB, a to přes CYP 2C19 (Giraud et al., 2006). Dosud byly realizovány 2 randomizované placebem kontrolované studie, které sledují efekt STP jako přídatné terapie ke kombinaci VPA+CLB. Za tímto účelem byla zformována studijní skupina STICLO (STICLO Study Group) ve Francii a Itálii. Výsledky francouzské skupiny byly publikovány Catherine Chiron v roce 2000. Výsledky italské skupiny publikovány dosud nebyly, jsou však zahrnuty v metaanalýze (Kassai et al., 2008). Výsledky ukázaly 71 % (Kassai et al., 2008) resp. 67 % (Chiron et al., 2000) repondérů ve srovnání s placebem 5 % (Kassai et al., 2008) resp. 9 % (Chiron et al., 2000). Japonská studie (Inoue

et al., 2009) ukázala, že STP může být efektivní i v jiné kombinaci než s VPA+CLB. Přinesl efekt u 61 % pacientů i na terapii CZP, PB, bromidem a ZNS. STP je schopen především redukovat délku protrahovaných záchvatů. Vzhledem k tomu, že právě frekvence a délka těchto záchvatů v prvním roce života je dávana do souvislosti s mírou následné psychomotorické retardace, je vhodné zahájit léčbu STP co nejdříve a snažit se tak tyto záchvaty co nejvíce redukovat. (Chiron, 2011; Chiron et Dulac, 2011)

Po nasazení STP dojde ke zvýšení hladin VPA a CLB. Tato skutečnost je zodpovědná za nejčastější nežádoucí účinky STP (ospalost, zpomalení mentálních funkcí, ataxie, diplopie, nechutenství, snížení hmotnosti, nauzea, bolesti břicha, asymptomatická neutropenie). Proto je po jeho nasazení často nutné snížit dávky VPA na 20 mg/kg/den a CLB na 0,5 mg/kg/den (Chiron et Dulac, 2011).

Antiepileptika nevhodná v terapii DS

Při výběru nejvhodnějšího antiepileptika je nutno myslet na existenci léků, které epilepsii u pacientů s DS mohou zhoršovat. Jedná se především o LTG, CBZ, VGB a vysoké dávky PB. Těmto je třeba se v terapii DS vyvarovat. Ve studii 21 pacientů s DS bylo zhoršení záchvatů v souvis-

Tabulka 3. Terapeutický algoritmus u DS

losti s LTG pozorováno u téměř 80 % pacientů, a to jak zhoršení GTCS (40 %), tak myoklonických záchvatů (33 %) (Guerrini et al., 1998). Zhoršení záchvatů bylo pozorováno ve studii se 46 pacienty u 61 % pacientů na CBZ a 64 % pacientů na VGB (Thanh et al., 2002). U pacientů, kteří užívali vysoké dávky intravenózního PB v terapii konvulzivních epileptických států, byla zjištěna souvislost s mozkovou atrofií a zhoršením neurologického nálezu. (Chipaux et al., 2010). Mueller et al. publikovali v roce 2011 studii 20 dětí s DS užívajících RFM. 20 % pacientů bylo klasifikováno jako respondéři, ve 30 % došlo ke zhoršení záchvatových projevů. RFM není doporučen v terapii DS.

Další, nefarmakologické možnosti v terapii DS

Vhodnou léčebnou volbu představuje také ketogenní dieta, která má právě u syndromu Dravetové (i ve srovnání s jinými epileptickými syndromy) relativně vysokou účinnost. Caraballo (2011) publikoval soubor 24 pacientů se syndromem Dravetové, z nichž 16 (66,5 %) setrvalo na ketogenní dietě déle než 24 měsíců – 2 pacienti (12,5 %) byli zcela bez záchvatů, 10 pacientů (62,5 %) dosáhlo větší než 75 % a zbývajících 4 pacienti (25 %) větší než 50 % redukci záchvatů. KD by proto měla být zvažována již po selhání 3 až 4 antiepileptik, a nikoliv ponechávána jako poslední léčebná možnost. Zatím je stále preferována klasická KD s poměrem 4:1 s/ bez úvodního hladovění, zkouší se i Modifikovaná

Atkinsonova dieta, jejíž účinnost je však ještě třeba ověřit na větších studiích.

Příznivé výsledky ukazuje v terapii DS i implantace vagového stimulátoru. Zamponi et al. v roce 2011 publikovali výsledky stimulace bloudivého nervu u 8 pacientů s DS (průměrný věk 10,28 let, rozmezí 5–25 let). Po jednom roce stimulace bylo u 4 pacientů (50 %) pozorováno snížení frekvence záchvatů o 50–79 %, u jednoho pacienta méně než 50 % a u 3 pacientů nedošlo ke změně ve frekvenci záchvatů. Poukazují, že i u pacientů, u kterých nedošlo k výrazné redukci záchvatů, bylo zjištěno zlepšení v kontaktu a komunikačních schopnostech.

Závěr

Syndrom Dravetové se řadí mezi prognosticky závažné epilepsie manifestující se v časném dětství. Diagnózu DS lze stanovit již na základě klinického obrazu. Na možnost DS je nutné myslet v těchto případech:

- rozvoj epilepsie u dosud normálně se vyvíjejících kojenců,
- generalizované resp. lateralizované tonicko-klonické záchvaty,
- protražovaný průběh záchvatů, opakované SE,
- především febrilní záchvaty,
- iniciálně normální EEG,
- v dalším průběhu rozvoj myoklonických záchvatů, atypických absencí, fokálních záchvatů,
- rozvoj psychomotorické deteriorace.

Potvrzení klinické diagnózy je možné i geneticky, zhruba ve 20 % případů DS je však genetika negativní. V terapii se jako lék volby uplatňuje VPA v kombinaci s CLB, jako přídatná terapie se užívá STP. STP je schopen redukovat výskyt protražovaných generalizovaných tonicko-klonických záchvatů, které jsou dávány do souvislosti s rozvojem psychomotorické retardace. Rychlá syndromologická diagnostika a nasazení adekvátní terapie je tedy žádoucí.

Literatura

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. 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.
2. Caraballo RH. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on ketogenic diet. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl.2): 79–82.
3. 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.
4. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: An Italian multicenter open trial. *Epilepsia* 2002; 49: 45–48.
5. Dravet C. Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543–548.
6. Dravet C, Daquin G, Villeneuve Viallat D. Longterm outcome of severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). 7th European Congress on Epileptology, Helsinki, 2–6 July. *Epilepsia* 2006; 47(abstract book): 251.
7. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, Benyahia B, Quelin C, Carpentier W, Julia S, Afejar 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.* 2009 Apr; 5 (4). doi: 10.1371/annotation/314060d5–06da-46e0-b9e4-57194e8ece3a.
8. Fischer JL. The anticonvulsant stiripentol acts directly on the GABA (A) receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology* 2009; 56: 190–197.
9. Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Takahashi Y, Fukushima K, Watanabe M, Hara K, Morikawa T, Yagi K, Yamakawa K, Inoue Y. Mutation of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalised tonic clonic seizures. *Brain* 2003; 126(Pt3): 531–546.
10. Giraud C, Treluyer JM, Rey E. In vitro and in vivo inhibitory effect of stiripentol on clobazam metabolism. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 608–611.
11. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508–512.
12. 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.
13. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, Sadleir LG, Andermann E, Gill D, Farrell K, Connolly M, Stanely T, Harbord M, Andermann F, Wang J, Batish SD, Jones JG, Seltzer WK, Gardner A, Sutherland G, Berkovich SF, Mulley JC, Scheffer IE. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007; 130: 843–852.

14. Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, Ohtsuka Y, Ohmori I. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008; 49(4): 626–633.
15. Chiapux M, Villeneuve N, Sabouraud P, Desguerre I, Boddaert N, Depienne C, Chiron C, Dulac O, Nabbout R. Unusual consequences of status epilepticus in Dravet syndrome. *Seizure* 2010; 19: 190–194.
16. 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.
17. Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53(Suppl 2): 16–18.
18. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl.2): 72–75.
19. Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H. Stiripentol: open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009; 50: 2362–2368.
20. Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, Pons G. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49(2): 343–348.
21. Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, Staudt M, Kluger GJ. Bromide in patients with SCN1A – mutations manifesting a Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2012; 43(1): 17–21.
22. 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.
23. Mueller A, Boor R, Coppola G, Striano P, Dahlin M, Von Stuelpnagel C, Kluger G. Low long-term efficacy and tolerability of add-on rufinamide in patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2011; 21(3): 282–284.
24. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9: 590–594.
25. Nikanorova M, Genton P, Sabers A. Long-term evolution of epileptic encephalopathies. *Topics in epilepsy series*, vol. 1. John Libbey Eurotext; 2009. S. 29–39.
26. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment. 2nd ed. Springer Healthcare Ltd.; 2010: 283–287.
27. 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: 10764–10778.
28. Striano P, Coppola G, Pezella M, Ciampa C, Specchio N, Ragona F, Mancardi MM, Gennaro E, Beccaria F, Capovilla G, Rasmini P, Besana D, Coppola G, Elia M, Granata T, Vecchi M, Vigevaro F, Viri M, Gaggero R, Striano S, Zara F. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2007; 69: 250–254.
29. Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T. Management and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome) – a nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev* 2008; 30: 629–635.
30. Thanh TN, Chiron C, Dellatolas F. Efficacité et tolérance à long terme du stiripentol dans le traitement de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet). *Arch Pediatr* 2002; 9: 1120–1127.
31. Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, Robbins CA, Klaume 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.
32. 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.

Článek doručen redakci: 23. 5. 2013

Článek přijat k publikaci: 11. 8. 2013

MUDr. Pavlína Danhofer

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

Centrum pro epilepsie Brno

Černopolní 9, 613 00 Brno

pavlina.cahova@seznam.cz
