

Diagnóstico temprano del síndrome de Dravet: aportaciones de la clínica y la biología molecular

Rocío Sánchez-Carpintero

Introducción. El síndrome de Dravet está causado en la mayoría de los pacientes por alteraciones en el gen *SCN1A*. Este hallazgo ha despertado el interés por el síndrome, lo que ha ayudado a definir mejor sus características clínicas y ha facilitado el manejo terapéutico.

Objetivos. Actualizar los conocimientos sobre el síndrome de Dravet e indicar las aportaciones del diagnóstico molecular para facilitar al clínico su detección temprana y un tratamiento más específico.

Desarrollo. Se revisan las causas del síndrome de Dravet, sus características clínicas y electroencefalográficas, el manejo terapéutico y las complicaciones. Se hace especial hincapié en la detección temprana del síndrome.

Conclusiones. La posibilidad de un diagnóstico temprano del síndrome de Dravet es ya una realidad. Como consecuencia, es posible emplear fármacos antiepilépticos con beneficio demostrado y evitar fármacos dañinos. Las ventajas de un mejor manejo de las crisis y de una intervención cognitiva más temprana deben demostrarse con estudios prospectivos en pacientes diagnosticados en el primer año de vida.

Palabras clave. Crisis febriles plus. Encefalopatía epiléptica. Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus. Epilepsia mioclónica grave de la infancia. Síndrome de Dravet. *SCN1A*.

Unidad de Neurología Pediátrica.
Clínica Universidad de Navarra.
Pamplona, Navarra, España.

Correspondencia:
Dra. Rocío Sánchez-Carpintero Abad.
Unidad de Neurología Pediátrica.
Departamento de Pediatría.
Clínica Universidad de Navarra.
Avda. Pío XII, 36. E-31008
Pamplona (Navarra).

Fax:
+34 948 296 500.

E-mail:
rsanchezc@unav.es

Aceptado tras revisión externa:
12.01.11.

Cómo citar este artículo:
Sánchez-Carpintero R. Diagnóstico temprano del síndrome de Dravet: aportaciones de la clínica y la biología molecular. Rev Neurol 2011; 52: 681-8.

© 2011 Revista de Neurología

Introducción

El síndrome de Dravet (SD) y la epilepsia genética con crisis febriles plus (EGCF+) son dos síndromes epilépticos con origen en alteraciones que afectan al mismo gen, el *SCN1A*, un gen que codifica la subunidad α de los canales de sodio dependientes de voltaje $\text{Na}_v1.1$ [1,2]. Desde la descripción clínica de la primera familia con EGCF+ y el posterior hallazgo de mutaciones en el gen *SCN1A*, tanto en EGCF+ como en pacientes con SD, se han multiplicado los estudios moleculares, neurofisiológicos, clínicos y terapéuticos sobre estas entidades y el gen que las causa.

El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos acerca de estas formas de epilepsia genética, con especial hincapié en el SD. Esta epilepsia es grave y su diagnóstico temprano puede tener implicaciones terapéuticas importantes para los pacientes. Por ello, se pretende dar las claves clínicas y de biología molecular que permitan sospechar el diagnóstico, confirmarlo y tratarlo de modo temprano y adecuado.

Epilepsia genética con crisis febriles plus, síndrome de Dravet y gen *SCN1A*

En 1997 se publicó el caso de una gran familia con epilepsia de la que se obtuvieron datos de individuos de varias generaciones [3]. El fenotipo epiléptico más característico de esta familia consistía en la aparición de crisis febriles que se prologaban más allá del período clásico de crisis en niños con convulsiones febriles, que suele terminar a los 6 años. Se acuñó el nombre de convulsiones febriles plus para designar este tipo de crisis. En esta familia, además de algunos miembros con crisis febriles plus, algunos asociaban también crisis generalizadas tonicoclónicas afebriles. El modo de transmisión era compatible con una herencia autosómica dominante. En el conjunto de la familia, 25 de los 60 miembros tenían crisis. En los 23 individuos de los que tenían información suficiente se constataron crisis de inicio en la infancia con edad media de aparición de la primera crisis de 1,6 años y crisis generalizadas tonicoclónicas con o sin fiebre en el sueño o en la vigilia. Cuatro sujetos tuvieron además ausencias;

Tabla. Alteraciones detectadas en el gen *SCN1A* en distintas series de pacientes.

Autores	Porcentajes
Claes et al [2]	100%
Ohmori et al [13]	83%
Sugawara et al [14]	71%
Wallace et al [15]	33%
Nabbout et al [16]	35%
Fujiwara et al [17]	84%
Oguni et al [18]	48%
Harkin et al [19]	79%
Marini et al [20]	71%
Korff et al [22]	86%
Marini et al [21]	71 + 2-3%
Ragona et al [23]	84%

uno asoció crisis mioclónicas; uno, atónicas, y el probando, diversos tipos de crisis compatibles con una epilepsia mioclonoastática (crisis atónicas, mioclónicas y ausencias). El estado cognitivo era normal en todos los sujetos estudiados, excepto el probando, que padecía un déficit intelectual moderado.

Esta epilepsia familiar se denominó 'epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus'. La relevancia de la descripción de esta familia radica en la identificación del nuevo concepto de 'síndrome epiléptico familiar o genético', en el que el fenotipo completo se reconoce tomando en consideración toda la familia y no sólo un único individuo. Además, con esta familia se describieron fenotipos epilépticos no clasificados previamente en el esquema de la Liga Internacional contra la Epilepsia [4], como las convulsiones febriles plus y su combinación con ausencias, crisis atónicas y crisis mioclónicas. Posteriormente se han descrito familias con EGCF+ en las que algunos individuos padecían crisis parciales [5,6], por lo que se tiende a sustituir el término 'epilepsia generalizada' por el de 'epilepsia genética' [7].

La descripción de un síndrome hereditario suscitó el estudio molecular de familias con fenotipo similar y ha tenido como fruto el hallazgo de varios genes responsables del síndrome epiléptico. En 1998

se encontró una mutación en el gen *SCN1B* en una familia [8]. Dos años más tarde, se describieron dos familias con EGCF+ con una mutación causante en el gen *SCN1A* [1] y también se han descrito familias con mutaciones en el gen *GABRG2* [9]. Estudios posteriores indican que la prevalencia de alteraciones en el gen *SCN1A* en familias con EGCF+ es aproximadamente del 10% [10,11], por lo que se piensa que debe haber otros genes implicados.

En el año 2001 se publicó acerca de dos familias con dos hermanos afectados de SD en las que además uno de los progenitores tenía un fenotipo compatible con EGCF+, lo cual sugería un origen genético en el SD similar al de familias con EGCF+ [12]. Por otro lado, la tendencia en los niños con SD a padecer crisis con la fiebre, al igual que ocurre con los individuos con EGCF+, suscitó la búsqueda de mutaciones en el gen *SCN1A* en niños con SD. Se encontraron alteraciones en dicho gen en los siete pacientes que se estudiaron [2]. Este hallazgo ha propiciado diversos estudios en series de niños con SD y actualmente se considera que hasta un 80% de los niños afectados de este síndrome tiene mutaciones, con las variaciones que se muestran en la tabla y, en menor medida, deleciones y duplicaciones en el gen *SCN1A*, la mayoría de ellas *de novo* [2,13-23]. Teniendo en cuenta que el probando de la primera familia descrita con EGCF+ tenía un fenotipo compatible con epilepsia mioclonoastática, también se han realizado estudios en series grandes de niños con este fenotipo, pero no se han encontrado mutaciones en el *SCN1A* [24].

Queda aún por resolver la causa del 10-20% de pacientes con SD que no tienen alteraciones en el gen *SCN1A*. Recientemente, se han encontrado mutaciones en el gen de la protocaderina 19 (*PCDH19*) en 11 de 117 mujeres con epilepsia y crisis febriles [25]. Siete de las 11 tenían un fenotipo compatible con SD. Las mutaciones en el gen *PCDH19* podrían explicar el 5% de casos sin alteración en el *SCN1A* [26]. Otros genes que se han visto implicados en el SD son *SCN2A* [27], *GABRG2* [28] y *SCN1B* [29].

A diferencia de la EGCF+, en la que las mutaciones encontradas en el *SCN1A* son *missense* y generalmente en regiones fuera del poro, en el SD son *missense* en el 39% de los casos, *nonsense* en el 22% y *frameshift* en el 19%, y en el 10% restante se trata de deleciones, duplicaciones, amplificaciones, *inframe* y otras [30].

Síndrome de Dravet

El SD es una encefalopatía epiléptica descrita por primera vez en 1978 [31]. Se inicia en el primer año

de vida, en un lactante con desarrollo psicomotor normal, con crisis habitualmente desencadenadas por fiebre. No suelen tener antecedentes perinatales patológicos y es frecuente la historia familiar de epilepsia [32,33]. Durante el segundo año de vida es común la aparición de otros tipos de crisis, como crisis mioclónicas, crisis parciales y crisis de ausencia atípica, que suelen ser resistentes al tratamiento, y tiene lugar una ralentización del desarrollo cognitivo. La presencia de crisis mioclónicas en esta etapa de la enfermedad y el difícil control de la epilepsia dio lugar a la denominación de epilepsia mioclónica grave de la infancia. Posteriormente se han identificado grupos de pacientes que no tienen crisis mioclónicas ni crisis de ausencia y tampoco descargas generalizadas en el electroencefalograma (EEG) [34]. La escuela japonesa denominó a esta forma 'epilepsia mioclónica grave de la infancia *borderline*'. Actualmente, además de estos dos fenotipos, se han descrito casos que cursan exclusivamente con crisis generalizadas clónicas [35,36]. En todos estos fenotipos se han hallado mutaciones en el gen *SCN1A* y el pronóstico es similar, por lo que se prefiere englobarlos actualmente bajo la denominación de SD. De todas formas, es importante continuar el estudio del espectro clínico de estos pacientes y alcanzar una definición precisa y operativa.

El EEG interictal en los primeros estadios de la enfermedad suele ser normal. En la evolución pueden aparecer anomalías generalizadas, focales y multifocales. En los registros ictales se han consignado varios tipos diferentes de crisis y de patrones EEG. Entre las crisis convulsivas se observan crisis 'falsamente generalizadas' en las que la clínica, observada en vídeo, indica que no son primariamente generalizadas. El EEG es siempre bilateral, pero es asimétrico, bien desde el inicio de la crisis o durante su evolución. En las crisis convulsivas descritas como 'inestables', la clínica es similar a las falsamente generalizadas, pero en el EEG las descargas involucran de modo irregular diferentes áreas cerebrales, y cambian de localización en el curso de la crisis. Las crisis mioclónicas se suelen acompañar de descargas de punta-onda a 3 Hz generalizadas. Las mioclonías segmentarias no tienen correlato EEG. Las ausencias atípicas, con o sin mioclonías, se acompañan de descargas irregulares generalizadas de punta-onda a 2-3,5 Hz. Los períodos de estado subclínico se caracterizan por la presencia de ondas lentas mezcladas con puntas focales o difusas. Las crisis parciales se acompañan de cambios focales en el EEG [37].

La incidencia del SD se estima en 1/40.000 [38] y supone el 3-5% de las epilepsias de inicio en el primer año de vida [39]. El pronóstico es reservado por

la dificultad en el control de las crisis, así como por la probabilidad elevada de evolucionar con un déficit cognitivo. En la edad adulta sólo un 16% queda libre de crisis, aunque únicamente el 3% experimenta crisis diarias [40].

En referencia al pronóstico cognitivo, las series publicadas muestran que la mayoría de los pacientes evoluciona con un déficit cognitivo de moderado a grave [23,34,37,41,42], aunque se han visto pacientes que no experimentan un estancamiento tan marcado en el desarrollo psicomotor [43,44]. En un estudio de 31 pacientes adultos, se observó que el 23% no era capaz de hablar, el 29% podía usar varias palabras, el 29% lograba una conversación primitiva y el 16% era capaz de llevar una conversación simple y de leer [40]. Ragona et al han publicado una serie de 37 pacientes con SD de diferentes edades en los que han estudiado la evolución cognitiva, en 8 de ellos de modo prospectivo. De 15 pacientes con la última evaluación cognitiva obtenida entre los 6 meses y los 7 años de edad, 5 tenían un desarrollo normal (2 de ellos en edades de 5 y 6 años) [23], pero, al ser el grupo de menor edad, la interpretación de los datos debe tener en cuenta la breve evolución del cuadro. Estos casos aislados con una mejor evolución cognitiva pueden deberse a múltiples causas, pero, al ser los de más reciente diagnóstico, es posible que hayan sido tratados con fármacos más adecuados y en edades más tempranas. Así, se puede especular que el mejor control de la epilepsia, consecuencia de un diagnóstico más temprano, podría mejorar el desarrollo cognitivo de estos niños. Indudablemente hay otros factores, además de las crisis, que inciden en el estancamiento cognitivo. La propia alteración de los canales de sodio dependientes de voltaje podría explicar las dificultades en el progreso cognitivo, lo cual requeriría del desarrollo de fármacos específicos que pudieran paliar esta alteración para lograr una mejor evolución cognitiva. También la mayor o menor oportunidad de participar en programas de estimulación temprana podría contribuir a un mejor desarrollo, y en este caso la detección precoz del síndrome sería de importancia capital. De todas formas es indudable que un diagnóstico temprano y correcto, con un manejo adecuado, redundará en beneficio del niño con SD. Los resultados del seguimiento prospectivo de series de niños con diagnóstico temprano ayudarán a clarificar estas especulaciones.

Diagnóstico temprano

En el primer año de vida, y especialmente en los primeros episodios, es frecuente confundir el SD con

convulsiones febriles [45]. La diferencia entre una y otra entidad es relevante, ya que en el caso de las convulsiones febriles no se trata de epilepsia, por lo que no está indicado un tratamiento crónico con fármacos antiepilépticos. El SD, en cambio, precisa de medidas de prevención de la fiebre, cobertura anti-epiléptica y tratamiento agresivo inicial ante la posibilidad de un estado epiléptico, así como la instauración de un programa de atención temprana, por lo que es importante que el paciente sea tratado adecuadamente y por un especialista con la menor demora posible. Hasta ahora, el diagnóstico del SD sólo era posible hacia los 2-4 años de vida debido a la necesidad de esperar a la evolución para poder establecerlo, pero el estudio molecular y el mejor conocimiento de la clínica pueden adelantarlos actualmente.

Aunque una primera crisis con fiebre en el SD puede ser similar a una convulsión febril, hay, no obstante, algunas particularidades de las crisis con fiebre en el SD que permiten sospecharlo. Las crisis febriles del SD aparecen en muchos casos antes de los 7 meses, tienden a ser prolongadas y a repetirse en un período breve. Además, suelen ser hemiclónicas, aunque las clónicas bilaterales o generalizadas tampoco son infrecuentes. La temperatura que las desencadena puede no ser excesivamente elevada [46].

En el año 2008 se publicó un estudio en el que se compararon de forma retrospectiva las características de las crisis febriles del primer año de vida en un grupo de 96 niños [47]. Cincuenta habían desarrollado un SD y el resto evolucionaron con convulsiones febriles, sin tener una epilepsia, o bien con otras epilepsias diferentes al SD. Mediante regresión logística calcularon la probabilidad que tenían las distintas características de las crisis de predecir la aparición de un SD y dieron una puntuación de riesgo del 1 al 3 según la significación estadística o la *odds ratio* asociada a cada factor de riesgo capaz de diferenciar entre el grupo con SD y el grupo sin SD en el primer año de vida. La puntuación de riesgo era de 3 en cada una de las siguientes características: si el número total de crisis en el primer año de vida era igual o superior a 5, si había tenido alguna hemiconvulsión o si alguna de las crisis había durado más de 10 minutos. Se puntuaba 2 si las crisis habían comenzado antes o a los 7 meses de vida, si ocurrían desencadenadas por un baño caliente (a 40-42 °C al estilo japonés), o si se había detectado una mutación truncante en el gen *SCN1A*. Por último, la puntuación era 1 si había mutación *missense* en dicho gen o el niño había tenido alguna mioclonía.

El punto de corte clínico para identificar el SD se estableció en ≥ 6 puntos, en caso de incluirse el baño típico japonés a elevada temperatura, o en ≥ 5

para niños en otras culturas. Sólo con las características clínicas, la sensibilidad y especificidad de la puntuación de corte fueron suficientes para identificar el SD. Si se añadía el estudio molecular, el punto de corte se establecía en ≥ 6 (sin baño caliente) y se incrementaban la especificidad y el valor predictivo positivo.

Esta puntuación se aplicó en el estudio de Ragona et al, lo que dio como resultado la identificación correcta del 75% de los niños de su serie en el primer año de vida [23]. Teniendo en cuenta estos resultados, es posible realizar el diagnóstico de SD al final del primer año de vida, lo cual facilita las posibilidades de tratamiento y abre perspectivas en la mejora del pronóstico.

Otra aportación de los estudios moleculares a la práctica clínica ha sido la identificación de mutaciones en el gen *SCN1A* en niños con encefalopatía atribuida a la vacunación de tos ferina. Berkovic et al estudiaron el fenotipo clínico de 14 niños con dicha encefalopatía y observaron que en 12 de ellos el fenotipo era compatible con el SD, mientras que dos tenían fenotipo similar al síndrome de Lennox-Gastaut. Se realizó un análisis molecular en todos los casos y se encontró que 11 de los 12 con diagnóstico de SD tenían mutaciones en el gen *SCN1A* y ninguno de los niños con síndrome de Lennox-Gastaut [48]. Las conclusiones de este estudio son relevantes, ya que el debate abierto durante décadas sobre la responsabilidad causal de las vacunas empieza a clarificarse al poder atribuir la aparición de la encefalopatía a otros factores, en este caso a una predisposición genética.

Tratamiento

La ocasión de lograr un diagnóstico clínico temprano y la posibilidad de incrementar su especificidad con el análisis molecular pueden evitar retrasos en el tratamiento. Distinguir el SD de las convulsiones febriles permite iniciar el tratamiento con fármacos adecuados. Por experiencia, se conoce que el valproato, el fenobarbital y las benzodiacepinas son eficaces en la reducción de las crisis de estos pacientes, que por lo general son farmacorresistentes [37]. El topiramato también se ha comprobado eficaz en estudios abiertos de terapia añadida: el 16% de los pacientes quedaba sin crisis y aproximadamente un 50% experimentaba una reducción superior al 50% del número de crisis [49,50]. En estudios abiertos se logran cifras similares de control de crisis con el levetiracetam [51] y la dieta cetogénica [52]. Únicamente con el estiripentol –añadido al tratamiento de base con valproato y clobazam– se han

realizado estudios aleatorizados, controlados con placebo [53,54]. Los resultados han sido muy buenos en el control de las crisis convulsivas, ya que se logró un 43% de pacientes libres de este tipo de crisis. Este dato puede ser relevante para evitar la aparición de estados y prevenir el daño secundario que pudieran ocasionar. Además, el hecho de haber tenido menos de tres estados en la niñez está asociado a un menor número de crisis en la edad adulta [40]. Hay una única publicación sobre la eficacia del verapamilo, un fármaco que inhibe glucoproteínas P que actúan como proteínas transportadoras de fármacos y participan en la farmacorresistencia [55]. Los resultados fueron buenos, pero anecdóticos por el momento.

El diagnóstico temprano es también relevante por la existencia de fármacos que pueden empeorar las crisis, como la carbamacepina, la lamotrigina, la vigabatrina y la fenitoína, que se deben evitar [56-58]. Como es una epilepsia farmacorresistente, no es difícil en la práctica clínica encontrar a pacientes ya tratados con fármacos inadecuados, situación evitable si el diagnóstico se realiza a tiempo.

Además del tratamiento farmacológico, es importante tomar medidas preventivas ante situaciones que puedan provocar la aparición de las crisis. Los cambios de temperatura corporal son claros desencadenantes de crisis en estos niños y el tratamiento antipirético profiláctico en caso de infección estaría indicado, así como la toma profiláctica temporal de benzodicepinas. Además, el riesgo de crisis está incrementado ante cualquier estrés inmunológico, ya que son pacientes que tienen mayor tendencia a padecer crisis cuando hay alguna infección, aunque no les provoque fiebre. Es por tanto razonable valorar el momento de la incorporación a la guardería y extremar, en lo posible, los cuidados de aislamiento cuando hay otros niños con infecciones en la familia. La administración de vacunas es también un factor de riesgo de crisis [32], por lo que se debe tratar con antitérmicos profilácticos y valorar la cobertura temporal con benzodicepinas. Algunos individuos con SD pueden tener crisis en respuesta a estímulos visuales, como determinados patrones o cambios en la intensidad lumínica ambiental [37]. Son factores externos que a veces se pueden evitar para disminuir el número de crisis y merece la pena el esfuerzo por identificarlos.

Tratamiento de las complicaciones y trastornos asociados

Los niños con SD tienden a padecer estados epilépticos –más en los primeros años de vida, pero

que persisten, aunque con menor frecuencia, en la edad adulta–. El tratamiento enérgico inicial de las crisis convulsivas con benzodicepinas puede disminuir la incidencia de crisis prolongadas. Aunque aún no hay estudios prospectivos, es también posible que el uso más extendido del estiripentol redunde en una menor cantidad de estados. Cuando se instaure un estado, se pueden emplear los fármacos habituales para esta situación, aunque hay que considerar algunos aspectos actualmente en estudio y para los que no existen indicaciones establecidas. El uso de fenitoína en el tratamiento agudo del estado parece ser eficaz, a pesar de ser un fármaco cuyo uso crónico está proscrito en el SD ya que en estos pacientes induce corea con mayor facilidad [58]. En muchos casos se emplea el fenobarbital, pero recientemente se han publicado tres casos de SD con deterioro neurológico y atrofia cerebral masiva tras un estado. Los autores especulan sobre la posible contribución de los barbitúricos en la reducción del flujo cerebral local y aconsejan un seguimiento de los niveles séricos en estos pacientes [59]. Otros autores han atribuido este deterioro producido tras un estado en algunos pacientes con SD a la aparición de una encefalopatía [60]. Lo habitual es que un niño con SD se recupere bien tras un estado, pero hay que tener en cuenta estos casos recientemente publicados. En un estudio retrospectivo sobre 99 pacientes con SD tratados por estado en Japón, se comprobó que los fármacos más eficaces para controlar el estado refractario eran los barbitúricos (tiopental, tiamilal y secobarbital), pero la eficacia era similar con midazolam endovenoso [61]. Será preciso en futuros estudios abordar el mejor protocolo de tratamiento para el estado en el SD. Parece que iniciar el tratamiento con benzodicepinas es aconsejable y la práctica habitual es continuar con fenitoína o fenobarbital.

El estancamiento cognitivo es susceptible de intervención psicoeducativa, que debe iniciarse de forma temprana. Generalmente el enlentecimiento del desarrollo es mayor hasta los 5-6 años y luego se experimenta cierto avance.

Otras complicaciones, como las deformidades ortopédicas, deben evaluarse y corregirse de modo oportuno. No es infrecuente la aparición de pies planos valgus, flexo de caderas y el desarrollo de cifoescoliosis en la adolescencia [37].

Desde el punto de vista neurológico, muchos de estos pacientes desarrollan una ataxia y tienen reflejos osteotendinosos vivos, aunque no evolucionan hacia la tetraparesia, pero pueden tener dificultades en la marcha durante la vida adulta.

Los individuos con SD tienen un riesgo de mortalidad incrementado. Éste se debe a accidentes que ocurren en el curso de las crisis, a estados y a muerte súbita de causa inexplicada [37,62,63]. El tratamiento energético de los estados, por lo menos hasta la edad de 8-9 años, y el uso del estiripentol podrían disminuir el riesgo de fallecimiento en estos pacientes.

Conclusiones

El gen *SCN1A* se considera actualmente el gen más importante en la epilepsia. Su implicación en la patogénesis del SD y de algunas EGCF+ ha incrementado el interés de clínicos e investigadores en estas epilepsias. El fenotipo del SD se empieza a conocer mejor y la posibilidad de un diagnóstico temprano o de, al menos, una sospecha fundada es ya una realidad. Las consecuencias de estos avances están todavía explorándose, pero ya es posible emplear fármacos antiepilépticos con eficacia demostrada en la reducción de crisis y evitar fármacos dañinos. El desafío que deben afrontar ahora los biólogos moleculares y farmacólogos es la búsqueda de tratamientos más eficaces y específicos, que actúen sobre los mecanismos productores de la enfermedad. El beneficio de un mejor manejo de las crisis y de una atención temprana más energética y pronta debe demostrarse con estudios prospectivos en pacientes diagnosticados en el primer año de vida. El reto fundamental para los clínicos, pediatras y neuropediatras es el reconocimiento temprano del SD y el acertado manejo multidisciplinar y especializado de los pacientes.

Bibliografía

- Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, et al. Mutations of *SCN1A*, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000; 24: 343-5.
- Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-32.
- Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-90.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndrome. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
- Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R, Ryther R, Bazyk A, Bailey R, et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel *SCN1A* mutation. *Neurology* 2001; 57: 2265-72.
- Herrera-Peco I, Fernández-Millares V, Pastor J, Hernando-Requejo V, Sola RG, Alonso-Cerezo C. Factores genéticos asociados a la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2009; 49: 541-6.
- Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, Dibbens L. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev* 2009; 31: 394-400.
- Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na+-channel beta1 subunit gene *SCN1B*. *Nat Genet* 1998; 19: 366-70.
- Sun H, Zhang Y, Liang J, Liu X, Ma X, Wu H, et al. *SCN1A*, *SCN1B*, and *GABRG2* gene mutation analysis in Chinese families with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Hum Genet* 2008; 53: 769-74.
- Escayg A, Heils A, MacDonald BT, Haug K, Sander T, Meisler MH. A novel *SCN1A* mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus—and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 866-73.
- Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, Richards M, Dibbens L, Desai RR, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 859-65.
- Veggiotti P, Cardinali S, Montalenti E, Gatti A, Lanzi G. Generalized epilepsy with febrile seizures plus and severe myoclonic epilepsy in infancy: a case report of two Italian families. *Epileptic Disord* 2001; 3: 29-32.
- Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K. Significant correlation of the *SCN1A* mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 295: 17-23.
- Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, Shimomura J, Fujiwara T, Hamano S, et al. Frequent mutations of *SCN1A* in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002; 58: 1122-4.
- Wallace RH, Hodgson BL, Grinton BE, Gardiner RM, Robinson R, Rodríguez-Casero V, et al. Sodium channel alpha1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology* 2003; 61: 765-9.
- Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, Dulac O, Madia F, Bertini E, et al. Spectrum of *SCN1A* mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003; 60: 1961-7.
- Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Takahashi Y, Fukushima K, Watanabe M, et al. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (*SCN1A*) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003; 126: 5315-46.
- Oguni H, Hayashi K, Osawa M, Awaya Y, Fukuyama Y, Fukuma G, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: clinical analysis and relation to *SCN1A* mutations in a Japanese cohort. *Adv Neurol* 2005; 95: 103-17.
- Harkin LA, McMahon JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, et al. The spectrum of *SCN1A*-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007; 130: 843-52.
- Marini C, Mei D, Temudo T, Ferrari AR, Buti D, Dravet C, et al. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and *SCN1A* abnormalities. *Epilepsia* 2007; 48: 1678-85.
- Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Mei D, Cox K, Dibbens LM, et al. *SCN1A* duplications and deletions detected in Dravet syndrome: implications for molecular diagnosis. *Epilepsia* 2009; 50: 1670-8.
- Korff C, Laux L, Kelley K, Goldstein J, Koh S, Nordli D Jr. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol* 2007; 22: 185-94.
- Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E, Teutonico F, et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev* 2010; 32: 71-7.
- Nabbout R, Kozlovski A, Gennaro E, Bahi-Buisson N, Zara F, Chiron C, et al. Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 56: 127-33.
- Marini C, Mei D, Parmeggiani L, Norci V, Calado E, Ferrari A, et al. Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 646-53.
- Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy

- caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009; 5: E1000381.
27. Shi X, Yasumoto S, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravet syndrome. *Brain Dev* 2009; 31: 758-62.
28. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, Singh R, Phillips F, Wallace RH, et al. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 530-6.
29. Patino GA, Claes LR, López-Santiago LE, Slat EA, Dondeti RS, Chen C, et al. A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci* 2009; 29: 1764-78.
30. Claes LR, Deprez L, Suls A, The SCN1A variant database: a novel research and diagnostic tool. *Hum Mut* 2009; 30: E904-20.
31. Dravet CH. Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543-8.
32. Nieto-Barrera M, Lillo MM, Rodríguez-Collado C, Candau R, Correa A. Epilepsia mioclónica severa de la infancia. Estudio epidemiológico analítico *Rev Neurol* 2000; 30: 620-4.
33. Fernández-Jaén A, León MC, Granero MA, Martínez-Bermejo A, López-Martín V, Pascual-Castroviejo I. Diagnóstico en la epilepsia mioclónica severa de la infancia: estudio de 13 casos. *Rev Neurol* 1998; 26: 759-62.
34. 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: 736-48.
35. Fujiwara T, Watanabe M, Takahashi Y, Higashi T, Yagi K, Seino M. Long-term course of childhood epilepsy with intractable grand mal seizures. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992; 46: 297-302.
36. Kanazawa O. Refractory grand mal seizures with onset during infancy including severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 2001; 23: 749-56.
37. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4 ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005. p. 89-113.
38. Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 397-400.
39. Yakoub M, Dulac O, Jambagüé I, Chiron C, Plouin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 1992; 14: 299-303.
40. Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* 2010; 51: 1043-52.
41. Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 2): S45-8.
42. Riva D, Vago C, Pantaleoni C, Bulgheroni S, Mantegazza M, Franceschetti S. Progressive neurocognitive decline in two children with Dravet syndrome, de novo SCN1A truncations and different epileptic phenotypes. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2339-45.
43. Buoni S, Orrico A, Galli L, Zannolli R, Burrioni L, Hayek J, et al. SCN1A (2528delG) novel truncating mutation with benign outcome of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2006; 66: 606-7.
44. Chieffo D, Ricci D, Baranello G, Martinelli D, Veredice C, Lettori D, et al. Early development in Dravet syndrome; visual function impairment precedes cognitive decline. *Epilepsy Res* 2011; 93: 73-9.
45. Nieto-Barrera M, Candau Fernández-Mensaue R, Nieto-Jiménez M. Epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet). Ubicación nosológica y aspectos terapéuticos. *Rev Neurol* 2003; 37: 64-8.
46. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Dravet syndrome. Severe myoclonic epilepsy or severe polymorphic epilepsy of infants. In Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J, eds. *Aicardi's epilepsy in children*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 51-7.
47. Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008; 49: 626-33.
48. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrell EC, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 488-92.
49. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jiménez M, Correa A, Del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9: 590-4.
50. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spanò M, Tortorella G, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002; 49: 45-8.
51. Striano P, Coppola A, Pezzella M, Ciampa C, Specchio N, Ragona F, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007; 69: 250-4.
52. Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46: 1539-44.
53. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, D'Athis P, Vincent J, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356: 1638-42.
54. Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49: 343-8.
55. Iannetti P, Parisi P, Spalice A, Ruggieri M, Zara F. Addition of verapamil in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsy Res* 2009; 85: 89-95.
56. Wakai S, Ito N, Sueoka H, Kawamoto Y, Hayasaka H, Chiba S. Severe myoclonic epilepsy in infancy and carbamazepine. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 724.
57. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508-12.
58. Saito Y, Oguni H, Awaya Y, Hayashi K, Osawa M. Phenytoin-induced choreoathetosis in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neuropediatrics* 2001; 3: 231-5.
59. Chipaux M, Villeneuve N, Sabouraud P, Desguerre I, Boddaert N, Depienne C, et al. Unusual consequences of status epilepticus in Dravet syndrome. *Seizure* 2010; 19: 190-4.
60. Takayanagi M, Haginoya K, Umehara N, Kitamura T, Numata Y, Wakusawa K, et al. Acute encephalopathy with a truncation mutation in the SCN1A gene: a case report. *Epilepsia* 2010; 51: 1886-8.
61. Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, Iyoda K, Nagai T, Kurihara M, et al. Management of 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: 629-35.
62. Renier WO, Renkawek K. Clinical and neuropathologic findings in a case of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 287-91.
63. Le Gal F, Korff CM, Monso-Hinard C, Mund MT, Morris M, Malafosse A, et al. A case of SUDEP in a patient with Dravet syndrome with SCN1A mutation. *Epilepsia* 2010; 51: 1915-8.

Early diagnosis of Dravet's syndrome: contributions from clinical practice and molecular biology

Introduction. Alterations in *SCN1A* gene cause most cases of Dravet syndrome. This finding has increased scientific interest in the syndrome, helping to better define its clinical features and facilitating treatment.

Aims. To update the knowledge on Dravet syndrome and to discuss the role of the molecular studies in improving early detection and specific management of the syndrome.

Development. We review the current information on the causes, clinical and electrical characteristics, treatment and complications of Dravet syndrome. Special emphasis is made on early detection.

Conclusions. The phenotype of Dravet syndrome is now better defined and early detection is already possible. As a consequence, it is now possible to use more specific antiepileptic drugs and to avoid harmful treatments. The benefits of better and prompter control of seizures and earlier cognitive interventions need to be demonstrated in prospective studies of children diagnosed in their first year of life.

Key words. Dravet syndrome. Epileptic encephalopathy. Febrile seizures plus. Generalised epilepsy with febrile seizures plus. *SCN1A*. Severe myoclonic epilepsy of infancy.