

DRAVET SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK, DEMOGRAFİK VE ELEKTROENSEFALOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CLINICAL, DEMOGRAPHIC AND ELECTROENCEPHALOGRAPHY FINDINGS OF DRAVET SYNDROME PATIENTS

Mahmut ASLAN¹ , Serdal GÜNGÖR¹ 

¹İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

ORCID IDs of the authors: M.A. 0000-0002-5355-8994; S.G. 0000-0003-3875-6770

Cite this article as: Aslan M, Gungor S. Evaluation of clinical, demographic and electroencephalography findings of Dravet syndrome patients. J Ist Faculty Med 2021;84(1):64-7. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0024

ÖZET

Amaç: Dravet sendromu (DS) süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi olup epileptik sendromlar arasında sınıflandırılır. Genelde ilk nöbetler süt çocukluğu döneminde ateşli hastalıklar ile başlar. Hastaların ikinci yaştan itibaren bilişsel işlevleri ve davranışlarında gerileme başlar. DS'da en sık sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 (SCN1A) mutasyonu saptanır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2012-2017 yılları arasında İnönü Üniversitesi Pediatrik Nöroloji kliniğine başvuran DS tanılı 18 hasta alındı. Hastalarımızın demografik özellikleri, nöbet sıklıkları, antiepileptik ilaç tedavileri (AEİ) ve tedaviye yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastalarımızın ortalama yaşı 4,22±2,12 yıl, erkek/kız oranı 1,57 idi. Hastalarımızın nöbet başlama yaşı 6,7±2,9 ay idi. Hastalarımızın %77'sinde febril başlangıç vardı. Hastalarımızın %77,7'si valproik asitten; %66,6'sı ise benzodiazepinden ve fayda görmüştü. Hastalarımızın tamamında SCN1A geninde mutasyon saptandı. İki kardeş monozygotik ikiz, 3 hastamızda kardeşti. Monozygotik olan kardeş hastalarımızda aynı mutasyon izlenmişti ve bu hastaların nöbet başlama yaşı, nöbet tipi, klinik seyri, AEİ'lara yanıtları benzerdi. Kardeş olan 3 hastamızda aynı mutasyon izlenmişti fakat hastaların nöbet başlama yaşı, nöbetlerin febril başlayıp başlamaması, nöbet tipi, klinik seyri ve AEİ'lara verilen yanıt birbirlerinden farklıydı.

Sonuç: Tekrarlayan febril nöbetleri olan hastalarda nöromotor gelişim geriliği de eşlik ediyorsa DS ön tanılar arasında düşünülmeli. Bu hastalardan Dravet sendromuna en sık neden olan SCN1A mutasyonu çalışılmadı.

Anahtar Kelimeler: Dravet sendromu, febril nöbet, epilepsi, elektroensefalografi

ABSTRACT

Objective: Dravet syndrome (DS) is a severe myoclonic epilepsy affecting infants and is classified among epileptic syndromes. Generally, the first seizures begin with febrile diseases during infancy. Cognitive functions and behavior of patients begin to decline from the age of two. In DS, the most common SCN1A mutation is detected.

Material and Method: The study included 18 patients with DS who were presented to Inonu University Pediatric Neurology Clinic between 2012 and 2017. We retrospectively evaluated the demographic characteristics, seizure frequency, AED therapies and response to treatment.

Results: The mean age of our patients was 4.22±2.12 years. The F/M ratio was 1.57. The age of onset of seizures was 6.7±2.9 months. 77% of damage affecting patients was febrile onset. 77.7% of our patients were from VPA; 66.6% of the patients benefited from BZD, and sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 (SCN1A) mutation was detected in all of our patients. Two patients were monozygous twins and three siblings were also monozygous. The same mutation was observed in our sister patients who were monozygous and their age at seizure onset, seizure type, clinical course, and responses to AEDs were similar. The same mutation was observed in three siblings, but the age at the time of seizure, the onset of seizures, the seizure type, clinical course, and response to AEDs were different from each other.

Conclusion: If neuromotor developmental retardation is associated with recurrent febrile seizures, DS should be considered among the preliminary diagnoses. Instead of this sentence, the most common cause of Dravet syndrome among these patients is the SCN1A mutation.

Keywords: Dravet syndrome, febrile seizure, epileps, electroencephalography

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr_mahmut_21@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 12.03.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 24.03.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 02.08.2020 • **Kabul/Accepted:** 18.09.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 14.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Dravet sendromu (DS) ilk olarak Dravet tarafından 1978'de tanımlanmıştır. Prevalansı 20,000 bebekte 0.5-1 olarak tahmin edilmektedir. DS çocukluk çağı epileptik sendromları arasında sınıflandırılır (1). DS süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi olup genellikle bir yaşından önce ortaya çıkar. Genelde ilk nöbetler süt çocukluğu döneminde ateşli hastalıklar, aşılarda ve sıcak su banyosu ile tetiklenirse de afebril nöbetler ile de başlayabilir. Zamanla ateşle tetiklenme giderek azalır ve 2-3 yaşlarında nöbetler artık ateşsiz olmaya başlar. Yine de nöbetlere yakın bir enfeksiyon veya aşı yüküsü vardır. Genelde erken dönemde myoklonik nöbetler ile başlasa da atipik absans, versif, kompleks parsiyel nöbetler gibi diğer tip nöbetler 1-4 yaşları arasında ortaya çıkarabilir. Erken dönemde nörolojik gelişimi yaşına uygun olan hastaların özellikle iki yaşından sonra bilişsel işlevleri ve davranışları nöbetlerin sıklığıyla birlikte etkilenmeye başlar. Etkilenen çocukların %60'ında ataksi, %20'sinde piramid bulgular görülür (2).

İnteriktal dönemlerde çekilen EEG ilk yılda genellikle normaldir, nadiren kendiliğinden veya fotik uyarı ile beliren diken dalga deşarjları görülebilir. Epileptiform EEG bulguları genelde 2-3 yaşlarında belirir. Burstler halinde yaygın çoklu diken dalgalar, çoklu diken yavaş dalgalar veya diken yavaş dalgalar görülür. Deşarjlarla birlikte myokloni olabilir, olmayabilir. Zemin aktivitesi normal veya düzensiz olabilir, 4-5 Hz monomorf teta ritmi görülebilir (3).

DS'da genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ailelerin %25-64,4'ünde epilepsi ya da nöbet hikayesi bulunmaktadır. İki kardeşten monozygot çiftlerin etkilendiği ve kardeşlerde benzer semptomların olduğu gösterilmiştir. Vakaların %30-80'inde tamamında sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 (*SCN1A*) geninde mutasyon saptanmaktadır ve *SCN1A*'nın yaklaşık 1000 varyantı mevcuttur. *SCN1A* dışında *GABRG2*, *SCN1B*, *GABRA1*, *STXBP1*, *PCDH19*, *CHD2* genlerinde de mutasyonlar bildirilmiştir (4). Dravet sendromlu olguların beyin MRG incelemeleri ve metabolik tetkikleri genellikle normaldir (5).

Tedavide nöbetler standart antiepileptik ilaçlara (AEİ) nadiren yanıt verir. Valproat ve benzodiazepinler en yararlı ilaçlardır (5). Status riski fazla olduğundan ailelere rektal diazepam profilaksisi önerilebilir. Topiramata, zonisamid ve myoklonik nöbeti olmayan olgularda vigabatrin alternatif ilaçlardır. Karbamazepin, fenitoin ve lamotrijinin nöbetleri artırdığı gözlenmiştir (5).

DS'nun prognozu kötüdür. Myokloniler 5 yaşından önce, kompleks parsiyel nöbetler 5 yaşlarından sonra kaybolur, fakat generalize veya sekonder genarilize tonik-klonik nöbetler devam eder. Nöropsikolojik gelişim prognozu her zaman kötüdür, sık nöbetler ve status atakları kognitif gelişimi olumsuz yönde etkiler (6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza ocak 2012 - aralık 2016 yılları arasında İnönü Üniversitesi Pediatrik Nöroloji kliniğine başvuran 18 Dravet sendromu tanılı hasta alındı. Dirençli epilepsi çoklu ve doğru AEİ kullanımına rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan hastaları tanımlar (7). Nöbet sıklıkları günlük, haftalık, aylık ve üç ayda birden daha az şeklinde sınıflandırıldı. Üç ayda ≥ 1 daha sık nöbetleri olan hastalar dirençli olarak kabul edildi (8). Hastalarımızın hepsinin EEG'si mevcuttu, fakat bir kısmı tanı anında bir kısmı ise takipte çekilmişti. Hastaların EEG bulgularında keskin dalga, diken dalga ve zemin ritmi düzensizlikleri varlığında anormal kabul edildi. Kaç AEİ ve hangi AEİ kullandıkları tespit edildi. AEİ sonrası nöbetlerde %50'den fazla azalma ilacın olumlu etkisi olarak değerlendirildi. Hastalarımızın beyin MRG ve metabolik test (idrar-kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, tandem ms) değerlendirmeleri yapıldı. Hastaların mental retardasyon tanıları çocuk psikiyatrisi tarafından Denver testi kullanılarak konuldu. Bu çalışmamızda hastalarımızın demografik özellikleri, genetik tanıları, nöbet sıklıkları, AEİ tedavileri ve tedaviye yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza DS'lu 18 hasta dahil edildi. 18 hastamızın 11'i (%61,1) erkek, 7'si (%38,9) kız idi. Hastalarımızın yaş aralığı 1,5-8 yıl, yaş ortalaması $4,22 \pm 2,12$ yıl idi. Nöbet başlama yaşı 3,5-12 ay ($6,7 \pm 2,9$) idi. Hastalarımızın nöbetleri 14'ünde (%77,8) febril, 4'ünde (%22,2) ise afebril başlangıçlıydı. Hastalarımızın ortalama izlem süresi $18,7 \pm 7,3$ ay idi. Hastalarımızın 1-4 tane AEİ kullanımı vardı, ortalama 2,5 tane AEİ kullanımı vardı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri.

Cinsiyet	Erkek 11 (%61,1) Kız 7 (%38,9) E/K (1,58)
Yaş (yıl)	1,5-8 (ort $4,22 \pm 2,12$)
Nöbet başlama yaşı (ay)	3,5-12 (ort $6,77 \pm 2,99$)
AEİ kullanımı (adet)	1-4 (ort $2,5 \pm 0,78$)
İzlem süresi	18,7 \pm 7,3 ay
Febril başlangıç n (%)	14 (77,8)
Afebril başlangıç n (%)	4 (22,2)

Hastalarımızın 14'ünde (%77,8) nöbetler ateşli, 4'ünde (%22,2) ise afebril başlamıştı. Hastalarımızın 15'inde (%83,3) mental retardasyon, 11'inde (%38,9) motor retardasyon vardı. Sekiz hastada da hem motor hem de mental retardasyon vardı. Hastalarımızın 12'sinde (%66,6) nöbetler AEİ'lara dirençliydi (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri.

	n (%)
Mental retardasyon	15 (83,3)
Motor reterdasyon	11 (38,9)
Mental-motor retardasyon	8 (44,4)
Febril başlangıç	14 (77,8)
Afebril başlangıç	4 (22,2)
Dirençli nöbet	12 (66,6)

Hastalarımızın 12'si (%66,6) AEİ'lara dirençliydi. Hastalarımızın 11'i (%61,1) genelde jeneralize tonik-klonik nöbet, 3'ü (%16,7) fokal nöbet, 3'ü (%16,7) myoklonik nöbet, 1'i (%5,6) ise dialeptik nöbet geçiriyordu (Tablo 3). Hastalarımızın 14'ü (%77,7) VPA'ten fayda görmüş ve VPA kullanımına devam ediyordu. On iki (%66,6) hastamız ise benzodiazepin kullanıyor ve fayda görmüştü. On dört (%77,7) hastamızın ilk nöbet sonrası bakılan EEG'leri normaldi. Üç hastamızın ilk EEG'sinde jeneralize epileptik anormallik, bir hastamızda ise burst-supresyon anormalliği vardı. Takiplerde EEG'leri normal olan hastaların EEG bulguları zaman içinde bozulmuştu. Hastalarımızın yapılan son EEG'lerinde sadece 4 (%23,3) hastanın normaldi (Tablo 4). Hastalarımızın 15'ine (%83,3) kraniyal MRG yapıldı. On iki hastanın kraniyal MRG bulguları normaldi, 3 hastanın ise MRG'de klinikleri açıklamayacak non spesifik bulgular izlendi. Hastaların 13'üne (%72,2) metabolik tarama yapıldı ve tamamı normaldi.

Tablo 3: Hastaların nöbet tipleri.

	n (%)
Jeneralize tonik-klonik	11 (61,1)
Fokal	3 (16,7)
Myoklonik	3 (16,7)
Dialeptik	1 (5,6)

Tablo 4: Hastaların EEG bulguları.

	n (%)
İlk EEG	
Normal	14 (77,7)
Jeneralize epileptik anormallik	3 (16,6)
Burst-Supresyon	1 (5,5)
Son EEG	
Normal	4 (23,3)
Jeneralize epileptik anormallik	8 (44,4)
Burst-Supresyon	4 (22,2)
Fokal epileptik anormallik	2 (11,1)

Mutasyonlar heterozigottu. Dravet OD kalıtıldığı için tanı için anlamlıydı. Hastalarımızın tamamında SCN1A geninde mutasyon saptandı. İki kardeş monozigotik ikiz, 3 hastamızda kardeşti. Kardeş olan 3 hastamız Suriyeli idi. Homozigot olan kardeş hastalarımızda aynı mutasyon izlenmişti ve bu hastaların nöbet başlama yaşı, nöbet tip, klinik seyri, AEİ'lara yanıtları benzerdi. Kardeş olan 3 hastamızda aynı mutasyon izlenmişti fakat hastaların nöbet başlama yaşı, nöbetlerin febril başlayıp başlamaması, nöbet tipi, klinik seyri ve AEİ'lara verilen yanıt birbirlerinden farklıydı.

TARTIŞMA

DS daha çok bir yaş altında nöbetler ile başlayıp genelde beş yaş altında klinik bulgu verir (1). Bizim çalışmamızda da ortalama yaş $4,22 \pm 2,12$ idi. Erkeklerin daha fazla 2/1 oranında etkilendiği bildirilmiştir (7, 8). Bizim çalışmamızda E/K oranı 1,58 olup literatürle uyumlu idi. DS genelde febril nöbetler ile başlayıp sonrasında afebril dirençli nöbetler ile seyreden bir epileptik sendromdur (2). Bizim çalışmamızda 14 (%77,8) febril başlangıçlıydı, 4 (%22,2) hastada ise afebril başlangıçlıydı. DS'da nöbetler çoğunlukla bir yaş öncesi başlar (2). Bizim çalışmamızda da nöbet başlama ortalama yaşı $6,7 \pm 2,9$ ay idi.

Nöbetler başlamadan önceki dönemde nöromotor gelişim genelde normaldir. İkinci ve 3. yaştan sonra konuşma alanında daha ön planda olmak üzere entellektüel ve motor fonksiyonlarda önce duraklama sonra gerileme gözlenir (11, 12). Bizim çalışmamızda da 15 hastada mental retardasyon, 11 hastada motor retardasyon sekiz hastada da mental-motor retardasyon izlendi. DS'da beyin MRG ve metabolik taramalar bulgu vermez (13). Bizim çalışmamızda 12 hastaya kraniyal MRG, 13 hastaya da metabolik tarama yapıldı ve anlamlı bulgular izlenmedi.

DS daha çok myoklonik nöbetler ile karakterize bir epileptik sendromdur (14). Bizim hastalarımızın sadece 3'ünde (%16,7) myoklonik nöbet, 11'inde (%61,1) jeneralize tonik-klonik nöbet mevcuttu. Bu farklılık ailelerin nöbetlerin başlangıcı myoklonik olarak başlasa bile devamındaki tonik-klonik nöbetleri daha belirgin algılaması ile ilgili olabilir. Birçok çalışma DS'nun dirençli nöbetler ile seyrettiği ve çoklu AE kullanımı gerektiği bildirilmektedir (12-14). Bizim çalışmamızda da 12 (%66,6) hastamızda dirençli nöbetler vardı ve tüm hastalarımız en az iki AEİ kullanmaktaydı. Tedavide nöbetler standart antiepileptik ilaçlara (AEİ) nadiren yanıt verir. Valproat ve benzodiazepinler en yararlı ilaçlardır (5). Hastalarımızın 14'ü (%77,7) VPA'ten fayda görmüş ve VPA kullanımına devam ediyordu, 12 (%66,6) hastamız ise benzodiazepin kullanıyor ve fayda görmüştü. Yeni antiepileptiklerden topiramet ve stiripentol de erken dönemde tedaviye eklenmesinin nöbet sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmektedir. Ketojenik diyet de nöbet sıklığını %50-%75 oranda azaltabilmektedir (6, 15). Bizim çalışmamızda da 6 (%33,3) hastamız topiramet, 2 (%11,1) hastamız ise stiripentol kullanıyordu ver fayda görmüştü.

Hastalığın ilk aylarında nöbetlerin sıklığına rağmen interiktal EEG genellikle normaldir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde jeneralize deşarjlar ile birlikte sıklıkla bilateral santral bölgelerde ve vertekste senkron veya asenkron bazen bir hemisfere yayılım gösteren fokal diken ve diken dalga aktivitesi de izlenmektedir (16, 17). Bizim çalışmamızda da 14 (%77,7) hastada da yapılan ilk EEG bulguları normaldi ve takiplerde EEG'si normal olan hastaların EEG'lerinde bozulma izlendi.

Dravet Sendromun'da en sık görülen mutasyon %80-90 oranlarında *SCN1A* genindeki mutasyonlar olup 1000 civarında varyantı bulunmaktadır (3, 13). Bizim çalışmamızda da hastaların tamamında *SCN1A* geninde mutasyon saptanmıştı ve literatürlerle uyumlu idi. Monozigot olan kardeş hastalarımızda aynı mutasyon izlenmişti (ekzon 8 de c.760_763delACTG heterozigot CLASS 1 mutasyon) ve bu hastaların nöbet başlama yaşı, nöbet tip, klinik seyri, AEİ'lara yanıtları benzerdi. Kardeş olan 3 hastamızda aynı mutasyon izlenmişti fakat hastaların nöbet başlama yaşı, nöbetlerin febril başlayıp başlamaması, nöbet tipi, klinik seyri ve AEİ'lara verilen yanıt birbirlerinden farklıydı.

Sonuç olarak DS dirençli nöbetler ve ağır nöromotor gelişim geriliği ile seyreden prognozu kötü bir epileptik sendromdur. DS çocukluk çağında nadir görülen fakat son zamanlarda genetik tetkiklerin gelişmesi ile birlikte daha sık tanı konulan bir epileptik sendromdur. Özellikle tekrarlayan febril nöbetleri olan hastalarda nöromotor gelişim geriliği de eşlik ediyorsa DS ön tanılar arasında düşünülmelidir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.A., S.G.; Veri Toplama-M.A.; Veri Analizi/Yorumlama- S.G.; Yazı Taslağı- M.A., S.G.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.G.; Son Onay ve Sorumluluk- M.A., S.G.; Malzeme ve Teknik Destek- S.G.; Süpervizyon- S.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- M.A., S.G.; Data Acquisition- M.A.; Data Analysis/Interpretation- S.G.; Drafting Manuscript- M.A., S.G.; Critical Revision of Manuscript- S.G.; Final Approval and Accountability- M.A., S.G.; Technical or Material Support- S.G.; Supervision- S.G.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Muthugovindan D, Hartman LA. Pediatric epilepsy syndromes. *Neurologist* 2010;16(4):223-37. [CrossRef]
2. Okumura A, Watanabe K, Negoro T, et al. Long-term follow-up of patients with benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2006;47:181-5. [CrossRef]
3. Parihar R, Ganesh S. The *SCN1A* gene variants and epileptic encephalopathies. *J Hum Genet* 2013;58(9):573-80. [CrossRef]
4. Fountain-Capal JK, Holland KD, Gilbert DL, Hallinan BE. When should clinicians order genetic testing for Dravet syndrome? *Pediatr Neurol* 2011;45(5):319-23. [CrossRef]
5. Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R, et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011;134(Pt10):2982-3010. [CrossRef]
6. Millichap JJ, Koh S, Laux LC, et al. Child Neurology: Dravet syndrome: when to suspect the diagnosis. *Neurology* 2009;13(13):e59-62. [CrossRef]
7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77. [CrossRef]
8. Yıldız EP, Ozkan MU, Uzunhan TA, Bektaş G, Tatlı B, Aydınlı N, Çalışkan M, Özmen M. Efficacy of Stiripentol and the Clinical Outcome in Dravet Syndrome. *J Child Neurol* 2019;34(1):33-7. [CrossRef]
9. Nordli RD. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood: Overview. In Panayiotopoulos CP, ed. Atlas of Epilepsies. Oxford. Springer-Verlag London Limited 2010. pp.881-3. [CrossRef]
10. Ozmen M, Tatlı B, Ekici B. Yenidoğan ve süt çocukluğunun epileptik sendromları. *Türk Pediatri Arşivi* 2011;46(3):191-5. [CrossRef]
11. Covanis A. Myoklonic Epilepsy in infancy. In Panayiotopoulos CP, ed. Atlas of Epilepsies. Oxford. Springer-Verlag London Limited 2010. pp.871-7. [CrossRef]
12. Nabbout R, Dulac O. Epileptic syndromes in infancy and childhood. *Curr Opin Neurol* 2008;21(2):161-6. [CrossRef]
13. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, Gourfinkel-An I, Bouteiller D, Carpentier W, et al. Spectrum of *SCN1A* gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2009;46(3):183-91. [CrossRef]
14. Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y. Dravet syndrome with an exceptionally good seizure outcome in two adolescents. *Epileptic Disord* 2011;13(3):340-4. [CrossRef]
15. Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000;356(9242):1638-42. [CrossRef]
16. Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R, et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011;134(Pt 10):2982-3010. [CrossRef]
17. Chieffo D, Battaglia D, Lettori D, Del Re M, Brogna C, Dravet C, et al. Neuropsychological development in children with Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2011;95(1-2):86-93. [CrossRef]