

Desarrollo cognitivo en el síndrome de Dravet como modelo de encefalopatía epiléptica

Rocío Sánchez-Carpintero

Resumen. El desarrollo cognitivo en el síndrome de Dravet cursa con un enlentecimiento o estancamiento de las habilidades cognitivas durante la niñez. La clasificación del síndrome dentro de las encefalopatías epilépticas sugiere un papel importante de la actividad epileptiforme en la génesis de las alteraciones cognitivas. En esta revisión, se pone de manifiesto que el fenotipo epiléptico y la actividad crítica e intercrítica no explican por sí solas la evolución cognitiva en niños con síndrome de Dravet. Cambios sustanciales en el tratamiento, con repercusión sobre el desarrollo cognitivo, vendrán con probabilidad de la mano de terapias que actúen modificando directamente la fisiopatología del síndrome y no tanto sus consecuencias.

Palabras clave. Cognición. Desarrollo cognitivo. Encefalopatía epiléptica. Epilepsia mioclónica grave de la infancia. Síndrome de Dravet. Niños.

Introducción

En 1978, Charlotte Dravet observó, entre los niños diagnosticados de síndrome de Lennox-Gastaut, un grupo de pacientes con características clínicas más homogéneas y que parecían distinguirse de ese grupo en general. La epilepsia que padecían se iniciaba el primer año de vida y cursaba con crisis hemicorporales o generalizadas clónicas, con fiebre o afebriles, y con posterioridad aparecían crisis mioclónicas y otros tipos de crisis, a la vez que se observaba un estancamiento progresivo del desarrollo psicomotor que terminaba en un déficit cognitivo [1]. Desde la primera descripción de este síndrome, llamado en un inicio epilepsia mioclónica grave de la infancia, han sido muchos los avances que se han dado en el conocimiento de sus causas y manifestaciones. El progreso más importante lo ha constituido el hallazgo de la alteración genética responsable del 80% de los casos de síndrome de Dravet (SD), nombre por el que se le conoce en la actualidad [2].

En el año 2001, se descubrieron mutaciones en el gen *SCN1A* en siete pacientes [3] y, desde entonces, numerosos estudios han confirmado alteraciones en este gen en aproximadamente el 80% de los pacientes con SD [4-13]. En algunos casos de *SCN1A* negativos, en mujeres, se han encontrado mutaciones en el gen *PCDH19* [14]. El hallazgo de la causa genética del SD ha permitido caracterizar mejor el espectro clínico y lograr grupos homogéneos de pacientes, lo que otorga mayor validez a los estudios sobre los aspectos que configuran el síndrome.

El objetivo de este artículo es revisar los estudios de series de niños con SD en los que se comunican datos de su evolución cognitiva y valorar los factores que influyen en el desarrollo intelectual de los sujetos que padecen esta encefalopatía epiléptica.

Alteraciones cognitivas en las encefalopatías epilépticas

La epilepsia se define como la tendencia del cerebro a producir crisis epilépticas: aparición transitoria de signos o síntomas debidos a la presencia de actividad anormal excesiva o hipersincrónica de todas las neuronas del cerebro o de un grupo de ellas [15]. La actividad cognitiva tiene por sustrato el normal funcionamiento neuronal, por lo que una actividad excesiva o hipersincrónica puede interferir en potencia con los procesos cognitivos del individuo con epilepsia. De hecho, en muchos estudios recientes se constatan alteraciones neuropsicológicas en varios tipos de epilepsias y síndromes epilépticos [16].

En el caso de las encefalopatías epilépticas, se considera que la actividad epileptiforme por sí misma interfiere de manera sustancial en la actividad cognitiva, más de lo esperable por la causa de la epilepsia [2]. Es el caso de la encefalopatía mioclónica temprana, el síndrome de Ohtahara, el síndrome de West, el síndrome de Landau-Kleffner, las epilepsias con punta-onda continua durante el sueño, el síndrome de Lennox-Gastaut y el SD, del que se va a tratar en esta revisión. No obstante, todos

Unidad de Neurología Infantil.
Departamento de Pediatría.
Clínica Universidad de Navarra.
Pamplona, Navarra, España.

Correspondencia:

Dra. Rocío Sánchez-Carpintero
Abad. Unidad de Neurología
Infantil. Departamento de
Pediatría. Clínica Universidad
de Navarra. Avda. Pío XII, 36.
E-31080 Pamplona (Navarra).

Fax:

+34 948 296 500.

E-mail:

rsanchezc@unav.es

Declaración de intereses:

La autora manifiesta que no hay conflictos de interés en relación con este artículo.

Aceptado tras revisión externa:

07.01.13.

Cómo citar este artículo:

Sánchez-Carpintero R. Desarrollo cognitivo en el síndrome de Dravet como modelo de encefalopatía epiléptica. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S147-51.

© 2013 Revista de Neurología

los síndromes mencionados se caracterizan por una actividad epileptiforme interictal prominente y en ocasiones directamente relacionada en su inicio con la aparición de alteraciones cognitivas. En el caso del SD, la actividad epileptiforme interictal suele estar ausente en los primeros dos años de la evolución y luego ser poco expresiva y muy variable de unos pacientes a otros [17]. Esta característica sugiere que puede haber otros factores, no relacionados directamente con la actividad epileptiforme, que pudieran estar implicados en el desarrollo cognitivo anómalo de estos sujetos.

Desarrollo cognitivo en niños con síndrome de Dravet

Las primeras crisis tonicoclónicas en el SD ocurren en lactantes sanos con un desarrollo psicomotor normal. Tras el primer año de vida, cuando las crisis son frecuentes y prolongadas y comienza la manifestación de otros tipos de crisis, tiene lugar un estancamiento en la velocidad de desarrollo cognitivo. Sin perder habilidades, la distancia del desarrollo del niño con SD en relación con sus iguales se hace mayor y ocasiona una pérdida de puntuación en el cociente de desarrollo (CD) a pesar de que haya progresos.

El SD supone una oportunidad para estudiar la contribución de la actividad epileptiforme a las alteraciones cognitivas propias del síndrome. Hay una serie de factores que permiten en la actualidad adelantar el diagnóstico del SD y favorecer un tratamiento más eficaz. Si con ello se lograra un control mayor de las crisis, sería de esperar una mejoría del desarrollo cognitivo.

Un primer factor es la posibilidad de confirmar el diagnóstico de forma bastante precoz. Las características clínicas se conocen bien y, por lo tanto, se reconocen antes de modo que, sin necesidad de hacer el estudio genético, el SD se puede diagnosticar en el primer año de vida [18,19]. Esto supone un gran avance en el tratamiento de la crisis porque previamente se confundían con convulsiones febriles y la tendencia era no tratarlas al inicio. Como estos paciente cursan con crisis muy largas, eran muy frecuentes los estados epilépticos, hecho que con mucha probabilidad influya de forma negativa en el desarrollo cognitivo. La posibilidad de la confirmación genética precoz del SD avala la instauración del tratamiento que necesitan estos niños, que suele ser agresivo, con politerapia prácticamente desde el inicio de la enfermedad. La comparación de la evolución cognitiva en series antiguas con otras

más recientes, en las que se ha llevado a cabo el diagnóstico de forma precoz, permite estudiar las repercusiones del mejor control de la crisis en el desarrollo intelectual.

Otro factor que ha influido en el control de las crisis es el descubrimiento del efecto negativo de ciertos fármacos en el control de las crisis de sujetos con SD. Fármacos bloqueantes de los canales del sodio como la carbamacepina, la oxcarbacepina, la lamotrigina o la fenitoína y otros como la vigabatrina pueden empeorar las crisis en estos pacientes [20-22]. Otras sustancias, en cambio, han probado su eficacia, como es el caso del topiramato [23], el levetiracetam [24], la dieta cetogénica [25], la fenfluramina [26], el bromuro [27] y, en especial, la combinación de estiripentol, ácido valproico y clobazam, cuya eficacia se ha demostrado en estudios aleatorizados controlados con placebo [28]. Los conocimientos fruto de estos estudios ayudan a lograr un mejor control de las crisis, especialmente de los estados epilépticos, en niños con SD, lo que de nuevo supone una oportunidad de mejorar el desarrollo cognitivo en el caso de que éste dependa del control de las crisis y de la actividad epileptiforme.

Los episodios de estados epilépticos en el SD son frecuentes y pueden prolongarse mucho. A pesar de ello, es habitual que no se produzcan regresiones del desarrollo objetivables tras el estado epiléptico. No obstante, recientemente se han publicado algunos casos de regresión cognitiva y motora tras un estado epiléptico prolongado, que se creen relacionadas con el uso de barbitúricos para su control [29,30]. Por este motivo, se recomienda tratar las crisis prolongadas con benzodiazepinas y otros fármacos y evitar el fenobarbital u otros fármacos de la familia. Éste es otro factor que podría contribuir a mejorar el desarrollo cognitivo en los niños con SD y que se pondría de manifiesto mediante estudios prospectivos y comparaciones con series antiguas.

En resumen, mejorar la epilepsia y la actividad epileptiforme en estos niños debería suponer una mejora del desarrollo cognitivo dado que, al considerarse una encefalopatía epiléptica, se estaría eliminando un factor bastante determinante de la evolución intelectual.

Estudios sobre el desarrollo cognitivo en el síndrome de Dravet

En 2006, Jansen et al publicaron una serie de 14 pacientes de edades comprendidas entre los 18 y los 47 años con SD diagnosticado en la edad adulta [31]. Se determinó el desarrollo intelectual de forma clí-

nica y se observó que uno de los sujetos tenía un nivel normal-bajo, en dos el déficit era leve, en cinco moderado y en seis grave. Por las edades de los pacientes y la ausencia de diagnóstico específico hasta la edad adulta, es una serie que probablemente haya sido tratada con fármacos que empeoran las crisis y que permite ver la evolución cognitiva de estos sujetos sin los cuidados actuales. No obstante, la historia farmacológica de estos sujetos no está reflejada en la publicación. Otras publicaciones previas al descubrimiento del gen ofrecen datos poco valorables porque no incluyen la edad a la que fue examinado cada sujeto [32]. Debido a que los niños con SD parten de un desarrollo inicial normal y el estancamiento se produce de forma progresiva a partir de los 2 años y durante al menos los primeros 6 años de vida, es muy difícil interpretar los hallazgos sin tener en cuenta las edades de evaluación. Destaca el estudio de Cassé-Perrot et al que evalúa a 20 niños, algunos de ellos en varias ocasiones, y refleja los resultados según grupos etarios [33]. En cuatro evaluaciones llevadas a cabo entre las edades de 11 meses y 2 años, los CD oscilaron entre 60 y 95. Las evaluaciones obtenidas entre los 2 años y medio y los 5 años y 10 meses mostraron en su mayoría un cociente intelectual (CI) entre 60 y menos de 40, pero con muchas discrepancias en la evolución de los distintos niños. Muestran un caso que ha mantenido el CI en 70 de forma estable a lo largo de la evolución y otro, con períodos de crisis muy graves, que evolucionó de tener un CD de 60 a los 3 años a tener CI de 32 a los 6 años. El grupo de niños con edades comprendidas entre los 6 y los 16 años tenía un CI entre 40 y 20 en su mayoría y refieren que tenían mejor CI aquellos que habían experimentado un menor número de crisis, aunque los datos son retrospectivos y, por lo tanto, difíciles de interpretar.

Con frecuencia, se ha atribuido el estancamiento cognitivo a la frecuencia y duración de las crisis, pero un estudio muy interesante, aunque con sólo dos pacientes, muestra que la evolución cognitiva no depende únicamente de la actividad epileptiforme. Riva et al comunican dos pacientes cuyo CD inicial es de 66 y 67 en los primeros dos años de vida y se deteriora hasta situarse en torno a 30 al final del seguimiento a los 7 y 8 años [34]. Uno de los pacientes tuvo en su evolución múltiples *clusters* de crisis mioclónicas diarias a lo largo de todo el seguimiento, crisis tonicoclónicas mensuales hasta los 4 años y diarias después de dicha edad. El otro niño, en cambio, tuvo alguna crisis mioclónica aislada en algún momento puntual de su evolución y crisis tonicoclónicas de frecuencia mensual al principio que se fueron espaciando a cada 3-4 meses y ocurrieron

Tabla I. Niños con síndrome de Dravet menores de 6 años.

	Wolf et al [37] (n = 10)	Ragona et al [36] (n = 15)
Cociente de desarrollo normal o déficit ligero	8 (80%)	10 (67%)
Déficit moderado o grave	2 (20%)	5 (33%)

entre una y tres al año en los dos últimos años de seguimiento. A pesar de las diferencias marcadas en la frecuencia y el tipo de crisis, la evolución cognitiva de estos dos niños es paralela, lo que indica que no es sólo la actividad epileptiforme la responsable del pronóstico intelectual, sino que existen otros factores, como puede ser la propia alteración de los canales de sodio o factores genéticos o epigenéticos modificadores de su expresión, los que intervienen en la expresión de la actividad cognitiva. Otro estudio de dos casos cuyas crisis estuvieron completamente controladas durante cuatro años muestra que a la edad de 11 años uno de los niños tenía un CI límite de 78, pero el otro, con parecida evolución en las crisis, tenía un CI de 33 [35].

Estos casos aislados se complementan con el estudio retrospectivo de Ragona et al sobre 26 niños con SD que tenían evaluaciones seriadas entre el año y los 5 años [36]. Evaluaron la diferencia de CD entre esas edades y observaron que en 19 pacientes la caída del CD era mayor de 20 puntos mientras que era menor en siete. El único factor con tendencia a estar asociado significativamente con una mejor evolución cognitiva era la ausencia de crisis mioclónicas y crisis de ausencia en los primeros tres años de vida. El número de crisis generalizadas tonicoclónicas y su duración no se asociaron al pronóstico cognitivo.

Finalmente, si comparamos la proporción de sujetos con desarrollo normal o con déficit leve con la de sujetos con déficit moderados y graves en series antiguas frente a series recientes, se observa que no hay excesiva diferencia (Tabla I) y si comparamos la situación cognitiva en las dos series que aportan datos de CI a diferentes edades y la situación de adultos diagnosticados muy tardíamente [31], observamos que tampoco hay diferencias (Tabla II). Los resultados así obtenidos sugieren que el diagnóstico temprano o bien no ha revertido en un mejor control de las crisis, o bien un mejor control de las crisis no ha repercutido en un mejor pronóstico cognitivo. Los datos de frecuencia y tipo de crisis están especificados en el trabajo de Wolf et al [37], pero no en el de Ragona et al, por lo que no es posi-

Tabla II. Niños con síndrome de Dravet mayores de 6 años y adultos.

	Wolf et al [37] (n = 10)	Ragona et al [36] (n = 22)	Jansen et al [31] (n = 14)
Cociente de desarrollo normal o déficit ligero	1 (10%)	5/22 (23%)	3 (21%)
Déficit moderado o grave	9 (90%)	17/22 (77%)	11 (79%)

ble establecer conclusiones. Wolf et al encontraron que la frecuencia de crisis convulsivas mayor de cinco al mes se asociaba a un peor pronóstico cognitivo, a diferencia del estudio de Ragona et al, en el que el número de crisis no correlacionó con la evolución del desarrollo intelectual, mientras que sí influía la presencia de crisis de ausencia y mioclónicas en los primeros tres años de vida. Por lo tanto, ambos estudios observan una cierta influencia de la actividad epiléptica en la evolución cognitiva, pero parece que son múltiples los factores responsables, que con probabilidad incluyan la politerapia o el propio defecto genético. De todas formas, las series son todas retrospectivas y se necesitan más datos y un seguimiento hasta el final de la niñez para obtener conclusiones válidas. La serie de Chieffo et al es parcialmente prospectiva y la mayoría de pacientes que comunican han nacido después del descubrimiento de la alteración genética [38]. En el trabajo, no muestran las cifras de CD o de CI, pero hay tres pacientes con un desarrollo normal a las edades de 5, 6 y 9 años, y en cinco casos el CI permanece dentro de los límites normales hasta la edad de 4 años, lo que sugiere un mejor desarrollo en los niños de diagnóstico reciente en probable relación con un mejor control de la actividad epiléptica. También es una serie que incluye bastantes pacientes sin crisis de ausencia o mioclónicas, lo que podría ser también un factor de mejor pronóstico cognitivo.

Teniendo en cuenta que la actividad epiléptica en el SD no parece ser el único factor responsable de las alteraciones cognitivas en estos sujetos, se ha intentado correlacionar los déficits con los hallazgos patológicos en estudios experimentales en ratones con mutaciones del gen *SCN1A*. La mutación de canales de sodio voltaje disminuye la excitabilidad de las células de Purkinje en el cerebelo [39]. En el trabajo de Chieffo et al sobre 12 niños con SD, se encontró un perfil cognitivo que mostraba peores habilidades perceptivo-manipulativas que de lenguaje en todos los niños y, en los tres casos en los que pudieron hacer una evaluación más detallada, observaron un perfil de déficits compatible con al-

teración del sistema ejecutivo, hallazgos que, sumados a la ataxia que estos niños manifiestan, se interpretan como un perfil de disfunción cerebelosa.

Conclusiones

La evolución del niño con SD se caracteriza por el estancamiento en unos casos, o la adquisición lenta en otros, de habilidades cognitivas durante la niñez. El fenotipo epiléptico parece influir en esta evolución y mejorarla en el caso de que no haya crisis mioclónicas o crisis de ausencia, al menos durante los tres primeros años. Las series recientes con seguimiento prospectivo y diagnóstico precoz ponen de manifiesto una evolución cognitiva mejor, pero aún no está claro de qué factores depende. Se deben seguir dirigiendo los esfuerzos por lograr un diagnóstico temprano y un tratamiento lo más eficaz posible, pensando en mejorar la evolución cognitiva. No obstante, los cambios sustanciales en este aspecto de la enfermedad vendrán con probabilidad de la mano de tratamientos que actúen y modifiquen directamente la fisiopatología del síndrome y no tanto sus consecuencias.

Bibliografía

1. Dravet C. Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543-8.
2. Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.
 16. Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012; 380: 1180-92.
 17. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4 ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005. p. 89-113.
 18. 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.
 19. Yakoub M, Dulac O, Jambaqué I, Chiron C, Plouin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 1992; 14: 299-303.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Carballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46: 1539-44.
 26. Ceulemans B, Boel M, Leyssens K, Van Rossem C, Neels P, Jorens PG, et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012; 53: 1131-9.
 27. Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, Staudt M, Kluger GJ. Bromide in patients with SCN1A-mutations manifesting as Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2012; 43: 17-21.
 28. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, D'Athys 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.
 29. Chipaux M, Villeneuve N, Sabouraud P, Desguerre I, Bodaert N, Depienne C, et al. Unusual consequences of status epilepticus in Dravet syndrome. *Seizure* 2010; 19: 190-4.
 30. 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.
 31. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, Vadlamudi L, McMahon JM, Mulley JC, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006; 67: 2224-6.
 32. Carballo RH, Fejerman N. Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Res* 2006; 70 (Suppl 1): S231-8.
 33. Cassé-Perrot C, Wolf M, Dravet C. Neuropsychological aspects of severe myoclonic epilepsy in infancy. In Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O, eds. *The neuropsychology of childhood epilepsy*. New York: Plenum Press/Kluwer Academic; 2001. p. 131-40.
 34. 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.
 35. Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y. Dravet syndrome with an exceptionally good seizure outcome in two adolescents. *Epileptic Disord* 2011; 13: 340-4.
 36. Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E, Teutonico E, et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev* 2010; 32: 71-7.
 37. 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.
 38. 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: 86-93.
 39. Kalume F, Yu FH, Westenbroek RE, Scheuer T, Catterall WA. Reduced sodium current in Purkinje neurons from Nav1.1 mutant mice: implications for ataxia in severe myoclonic epilepsy in infancy. *J Neurosci* 2007; 27: 11065-74.

Cognitive development in Dravet's syndrome as a model of epileptic encephalopathy

Summary. Cognitive development in Dravet's syndrome is accompanied by a slowing or stagnation of the cognitive abilities during childhood. The fact that the syndrome is classified within the group of epileptic encephalopathies suggests that the epileptiform activity plays an important role in the genesis of the cognitive disorders. In this review it is shown that the epileptic phenotype and the critical and intercritical activity do not, by themselves, explain the cognitive development in children with Dravet's syndrome. Substantial changes in the treatment, with impact on cognitive development, will probably come with therapies that act by directly modifying the pathophysiology of the syndrome rather than its consequences.

Key words. Children. Cognition. Cognitive development. Dravet's syndrome. Epileptic encephalopathy. Severe myoclonic epilepsy in infancy.