

Mutación en el gen *SCN9A* asociado con el síndrome de Dravet: presentación de un caso pediátrico

Mutation in the *SCN9A* Gene Associated with Dravet Syndrome: A Pediatric Case Report

Mutação no gene *SCN9A* associada à síndrome de Dravet: relato de um caso pediátrico

Recibido: 18 de febrero de 2021 • **Aceptado:** 19 de octubre de 2021

Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.10238>

Para citar este artículo: Suescún-Vargas JM, Laverde-Hernández J, Ayala-Olaya D, González-Moreno AM, Pinzón-Salamanca J-Y. Mutación en el gen *SCN9A* asociado con el síndrome de Dravet: presentación de un caso pediátrico. Rev Cienc Salud. 2022;20(1):1-9. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.10238>

José Miguel Suescún-Vargas, MD, MSc.^{1*}

Juanita Laverde-Hernández²

Daniela Ayala-Olaya²

Ana María González-Moreno²

Javier-Yesid Pinzón-Salamanca, MD, MSc.¹

Resumen

Introducción: el síndrome de Dravet, también conocido como epilepsia mioclónica grave de la infancia, corresponde a una encefalopatía epiléptica resistente a fármacos que inicia generalmente en el primer año de vida. Se caracteriza por crisis epilépticas que suelen tener múltiples desencadenantes; el más asociado es la presencia de episodios febriles previos. Se considera una enfermedad rara, debido a su baja incidencia y prevalencia. **Presentación del caso:** niño de 10 años de edad con un cuadro de epilepsia de origen estructural, asociada con un retraso en el neurodesarrollo y anomalías craneofaciales menores, con antecedente de cardiopatía congénita no corregida, colpocefalia y agenesia del cuerpo calloso.

- 1 Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario (Bogotá, Colombia). Facultad de Medicina, Universidad de los Andes (Bogotá, Colombia). Instituto Roosevelt (Bogotá, Colombia).
- 2 Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario (Bogotá, Colombia).
José Miguel Suescún-Vargas, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5349-4161>
Juanita Laverde-Hernández, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6504-7796>
Daniela Ayala-Olaya, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4601-7743>
Ana María González-Moreno, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6213-2055>
Javier-Yesid Pinzón-Salamanca, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7421-8577>

* Autor de correspondencia: jose.suescun@urosario.edu.co

Debido a la persistencia de las crisis convulsivas y su consiguiente resistencia farmacológica, se le realizó un exoma genético que evidenció una mutación del gen *SCN9*. *Discusión:* el síndrome de Dravet debe ser sospechado en todo paciente menor de un año que tenga crisis convulsivas a repetición asociadas con episodios febriles cuantificados. Aproximadamente, entre el 70% y el 85% de los pacientes con el diagnóstico de síndrome de Dravet presenta una mutación en el gen *SCN1A*, por lo que mutaciones en otros genes que codifican para canales de sodio, ubicados en el mismo cromosoma, como el *SCN9A*, podrían contribuir de forma multifactorial a dicha entidad.

Palabras clave: epilepsia; convulsiones; epilepsia generalizada; epilepsias mioclónicas; epilepsia refractaria.

Abstract

Introduction: Dravet syndrome, also known as severe myoclonic epilepsy in infancy, is a drug resistant epileptic encephalopathy that usually begins in the first year of life. It is characterized by the presence of epileptic seizures that usually have multiple triggers; the most currently associated is the presence of previous febrile episodes. It is considered as a rare disease due to its low incidence and prevalence. *Case presentation:* We reported the case of a ten-year-old boy with structural epilepsy associated with a neurodevelopmental delay and minor craniofacial anomalies. He had a history of uncorrected congenital heart disease, colpocephaly, and agenesis of the corpus callosum. Due to the persistence of seizures secondary to drug resistance, it was decided to perform a genetic exome that evidenced a mutation of the *SCN9A* gene. *Conclusions:* Dravet syndrome should be suspected in all patients under one year of age who have recurrent seizures associated with fever that does not respond to medication and modifies its presentation. Approximately 70%–85% of the patients diagnosed with Dravet syndrome have a mutation in the *SCN1A* gene; therefore, mutations in other genes that encode sodium channels located on the same chromosome, such as *SCN9A*, could contribute in a multifactorial way.

Keywords: Epilepsy; seizures; epilepsy; generalized; epilepsies; myoclonic; drug resistant epilepsy.

Resumo

Introdução: a síndrome de Dravet, também conhecida como epilepsia mioclônica grave da infância, corresponde a uma encefalopatia epiléptica resistente a medicamentos que geralmente se inicia no primeiro ano de vida. É caracterizada pela presença de crises epilépticas que costumam ter múltiplos detonantes, sendo que o mais associado atualmente é a presença de episódios febris prévios. É considerada uma doença rara devido à sua baixa incidência e prevalência. *Apresentação do caso:* é apresentado o caso de um menino de 10 anos de idade com quadro de epilepsia de origem estrutural, associada a atraso no desenvolvimento neurológico e pequenas anomalias craniofaciais; com histórico de cardiopatia congênita não corrigida, colpocefalia e agenesia do corpo caloso. Devido à persistência das crises epilépticas e consequente resistência farmacológica, optou-se pela realização de um exoma genético que apresenta uma mutação do gene *SCN9*. *Discussão:* a síndrome de Dravet deve ser suspeitada em todos os pacientes com menos de um ano de idade que apresentam convulsões repetidas associadas a episódios febris quantificados. Aproximadamente 70 a 85% dos pacientes com diagnóstico de síndrome de Dravet apresentam mutação no gene *SCN1A*, portanto mutações em outros genes que codificam canais de sódio, localizados no mesmo cromossomo, como o *SCN9A*, poderiam contribuir de forma multifatorial para essa entidade.

Palavras-chave: epilepsia; convulsões; epilepsia generalizada; epilepsias mioclônicas; epilepsia refratária.

Introducción

El síndrome de Dravet es una encefalopatía epiléptica que se caracteriza por crisis variables que aparecen, por lo general, en el primer año de vida, muchas veces desencadenadas por fiebre, en niños o niñas previamente sanos, con posterior evolución a crisis refractarias al tratamiento anticonvulsivante y asociadas con deterioro cognitivo y motor. Entre el 5% y el 10% son casos familiares que corresponden con los casos restantes, que son la mayoría, a mutaciones *de novo*, aunque puede existir mosaicismo. Hasta un 70%-85% de los casos se asocian con mutaciones en el gen *SCN1A*; no obstante, se han visto implicados múltiples genes diferentes.

Dicho síndrome se presenta aproximadamente en uno de cada 20 000 a 40 000 nacidos vivos y su prevalencia corresponde al 7% de las epilepsias en menores de 3 años, en niños y niñas por igual. Si bien es poco frecuente, su reconocimiento en la práctica clínica resulta fundamental, ya que impacta de manera significativa el desarrollo cognitivo, óseo, social y motor. Así mismo, el diagnóstico temprano evita la administración de medicamentos anticonvulsivantes que empeoran los episodios convulsivos y, por ende, la morbimortalidad de los pacientes (1-5).

Presentación del caso

El caso corresponde a un niño, actualmente de 10 años de edad, fruto de un cuarto embarazo a término, con adecuados controles prenatales, sin ninguna complicación y con padres sanos. Al nacer, los exámenes físico y neurológico no mostraron alteraciones y tuvo un desarrollo psicomotor adecuado hasta el año de edad. Sin embargo, a los 4 años de edad debutó con crisis convulsivas mioclónicas de predominio en el miembro superior derecho, que llevaron a diagnosticarlo con epilepsia secundaria y asocio progresivo con retraso en su neurodesarrollo. El niño estuvo hospitalizado en múltiples ocasiones por convulsiones de difícil manejo terapéutico, con una recurrencia de los episodios convulsivos entre 3 y 4 episodios al mes, especialmente relacionados con movimientos clónicos en la mano y pie derechos, párpado y labio izquierdo, sin alteración del estado de conciencia.

En la exploración física actual llamó la atención la hemiparesia derecha de predominio en el miembro superior, además de alteraciones faciales menores, como puente nasal deprimido, hipoplasia de las alas nasales y surco nasolabial corto, con soplo cardíaco mesosistólico grados II/VI. Así mismo, se le diagnosticó una discapacidad cognitiva moderada, dada por un coeficiente intelectual de 41. En el momento de la consulta se encontraba en educación escolar especial y había logrado operaciones matemáticas sencillas en sumas y restas, mas con dificultades en la lectoescritura.

Una resonancia nuclear magnética mostró colpocefalia con agenesia del cuerpo caloso con malrotación del lóbulo frontal izquierdo; así como actividad lenta focal en la región temporo-parietal izquierda, muy frecuente en los diferentes electroencefalogramas realizados a través de los años. Además, el ecocardiograma evidenció una comunicación interauricular pequeña.

Al niño se le realizaron estudios citogenéticos, que descartaron cromosomopatías; así como estudios para síndromes de microdelección/microduplicación, que fueron normales. Por lo tanto, se le solicitó una secuenciación de exoma, cuyos resultados informaron dos mutaciones en estado de heterocigoto compuesto en el gen *SCN9A* asociado con el síndrome de Dravet, de la siguiente manera: c.2794A>C, p.Met932Leu en estado heterocigoto (rs12478318), c.2971G>T y p.Val991Leu en estado heterocigoto.

Inicialmente, el tratamiento farmacológico se tornó difícil, porque el paciente era refractario al manejo medicamentoso con carbamacepina y después con oxcarbacepina. Tras la confirmación molecular en el paciente, se le ajustó el esquema antiepiléptico, por lo cual hoy en día recibe manejo farmacológico con topiramato y clobazam. Así mismo, se asoció manejo rehabilitador integral y seguimiento por fisioterapia, genética, psicología y neurología. Así ha logrado un mejor control de sus crisis, con periodos de tres a cuatro meses asintomático.

Discusión

El síndrome de Dravet, descrito por primera vez por Charlotte Dravet, en 1978, corresponde a una encefalopatía epiléptica genética, cuyos rasgos encefalopáticos se presentan o empeoran después del inicio de la epilepsia. Es de inicio temprano y poco frecuente, y se encuentra caracterizado por episodios convulsivos refractarios al tratamiento, asociados con deterioro en el neurodesarrollo durante la infancia. En 2001, con el descubrimiento de mutaciones en el canal de sodio dependiente de voltaje (gen de la subunidad alfa), se dilucidó su base genética con base en la identificación —por primera vez— en siete pacientes no emparentados con síndrome de Dravet de mutaciones *de novo* en la subunidad alfa-1 del gen del canal de sodio dependiente de voltaje (*SCN1A*), ubicado en el cromosoma 2q24. Estudios posteriores han identificado mutaciones del gen *SCN1A* en aproximadamente el 70%-85% de los pacientes con síndrome de Dravet. Dicho gen se encuentra conformado por cuatro dominios homólogos, los cuales a su vez poseen seis segmentos transmembrana, como la región S5-S6, que se encarga de controlar la permeabilidad y selectividad iónica (4,6).

A lo largo del gen *SCN1A* se han identificado más de 700 mutaciones, de las cuales las alteraciones más frecuentes son las mutaciones truncadas (40%), las mutaciones sin sentido (40%) y las mutaciones sin sentido con cambios en el sitio de empalme (20%). En algunos pacientes no se encuentran hallazgos en las pruebas de *SCN1A*, pero al realizar la

secuenciación, se evidencian deleciones exónicas o reordenamientos cromosómicos que involucran el mismo gen; de manera menos frecuente también se han descrito duplicaciones y amplificaciones que lo afectan.

Hasta en un 90% de los casos las mutaciones surgen *de novo*, así como las mutaciones familiares o de la línea germinal representan de un 5%-10% de los casos. No obstante, cabe resaltar que las mutaciones en el *SCN1A* comprenden diversos síndromes epilépticos: se cree que distintos factores medioambientales, del desarrollo y genéticos influyen en la expresión clínica heterogénea. Si bien la mayoría de las mutaciones se producen en el gen *SCN1A* hasta en un 20%-30% de los casos no hay alteraciones identificables en este gen. Otros genes que se han identificado y relacionado con el síndrome de Dravet son: *PCDH19*, *SCN1B*, *GABRA1*, *STXBP1*, *CHD2*, *SCN2A*, *HCN1*, *KCNA2* y *GABRG2* (4,6).

Una mención especial merece el gen *SCN9A*, que se encuentra localizado en el cromosoma 2q24.3 y codifica para el canal de sodio activado por voltaje 1.7, el cual se expresa en los ganglios de la raíz dorsal, las células neuroendocrinas y el músculo liso. Algunas variantes de este gen, cuando se encuentran solas, bien pueden ser asintomáticas o asociarse infrecuentemente con convulsiones febriles; sin embargo, dependiendo de su expresividad y penetrancia, contribuirían de forma multifactorial al síndrome de Dravet. No obstante, esta asociación es controvertida y fuente actual de debate (5,7-11).

La sintomatología del síndrome de Dravet es variable, pues tiene un amplio rango de manifestaciones: desde las típicas crisis epilépticas hasta problemas cognitivos y trastornos del espectro autista. Estas tres afecciones mencionadas se conocen como la neurotríada (problemas cognitivos, autismo y crisis epilépticas). Suele iniciarse en el primer año de vida en un lactante con desarrollo psicomotor normal, bajo múltiples desencadenantes, y el más estudiado actualmente es la presencia previa de episodios febriles.

Las crisis típicas suelen ser de duración prolongada, con determinada periodicidad y, en algunos casos, se presentan crisis hemiclónicas, con una frecuencia de crisis elevada durante el primer año de vida. Es común que durante el segundo año de vida surjan otros tipos de crisis, lo que evidencia una resistencia temprana a los fármacos y lo que lo convierte en una epilepsia refractaria. La mayoría de los pacientes muestran un retraso en el desarrollo, que tiene inicio desde la primera convulsión y suele estabilizarse al final de la primera década, con ralentización del desarrollo cognitivo (3,7,12,13).

El diagnóstico temprano es de gran importancia, ya que permite orientar adecuadamente el manejo y los estudios que se deben tomar, aparte de que ayuda a dar tranquilidad a las familias sobre la condición del paciente. Por lo tanto, el síndrome de Dravet debe sospecharse en niños previamente sanos con crisis convulsivas resistentes al manejo antes del año de edad y con posterior regresión del desarrollo neurológico. Para tal fin, la Liga Internacional contra la Epilepsia propone algunos criterios clínicos con el fin de orientar este diagnóstico (tabla 1), y como parte del ejercicio clínico se hace necesario tener en cuenta diagnósticos diferenciales

como: las crisis convulsivas febriles, el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Doose (14-17).

Tabla 1. Criterios clínicos de la Liga Internacional contra la Epilepsia para el síndrome de Dravet

Antecedentes familiares de epilepsia o convulsiones febriles
Neurodesarrollo normal antes del inicio de las convulsiones
Inicio de las convulsiones antes del año de edad
Epilepsias pleomórficas: mioclónicas, clónicas focales, crisis de ausencia y crisis generalizadas
Electroencefalograma con ondas de puntas generalizadas y de múltiples puntas
Retraso psicomotor después de los dos años
Aparición de ataxia subsiguiente, signos piramidales o mioclonías interictales
Exacerbación de las convulsiones por hipertermia

Fuente: modificado de Hattori J et al (16).

Con el fin de apoyar el diagnóstico se realizan estudios imagenológicos, como la resonancia magnética cerebral, que suele presentar hallazgos como: atrofia difusa y esclerosis hipocampal, que pueden o no estar presentes desde el inicio del síndrome de Dravet. Igualmente, son importantes las pruebas genéticas que permitan la confirmación precoz del diagnóstico, sobre todo cuando las características clínicas y el electroencefalograma no son del todo orientativos a dicha entidad (6,14,18,19).

En el paciente descrito, los estudios genéticos no evidenciaron alteraciones en el gen *SCN1A*; sin embargo, la secuenciación del exoma evidenció dos mutaciones en estado de heterocigoto compuesto en el gen *SCN9A*. Teniendo en cuenta estos reportes, los padres son portadores sanos, ya que cada padre porta una de las variantes, pero ninguno presenta un fenotipo clínico. Estas variantes explicarían el fenotipo de epilepsia en el paciente en cuestión, pero no las otras anomalías mayores y menores, como la cardiopatía congénita, la agenesia del cuerpo calloso, la colpocefalia y el retraso del neurodesarrollo, ya que se encuentran anomalías que afectan la línea media, que no se han reportado asociadas con estas dos variantes, descritas en el síndrome de Dravet. Así mismo, en la última prueba neuropsicológica, el paciente obtuvo un puntaje de coeficiente intelectual de 41 puntos (p): comprensión verbal de 45p, razonamiento perceptual de 55p, memoria de trabajo de 50p y velocidad de procesamiento de 50p, que son congruentes con una discapacidad cognitiva moderada.

En el tratamiento del síndrome de Dravet se tiene como objetivo principal disminuir la frecuencia de las crisis y la presentación de estatus epilépticos, los cuales se relacionan con peores desenlaces en el neurodesarrollo y mayor morbilidad; por lo anterior, el pilar del tratamiento es la terapia farmacológica asociada con terapias complementarias. En primer

lugar, se deben evitar los desencadenantes de las crisis convulsivas, como la fiebre, para iniciar como segunda medida la terapia farmacológica correspondiente, teniendo como primera línea el valproato y el clobazam, ambos con gran eficacia para disminuir la frecuencia de las crisis convulsivas. En caso de que el paciente no tenga la respuesta esperada o presente poca tolerancia, en la segunda línea se encuentran el topiramato, el estiripentol (modulador alostérico del receptor $GABA-A$) y otros fármacos como levetiracetam, cannabidiol y la fenfluramina, la cual hasta hace poco fue aprobada por la FDA para el tratamiento de las crisis multirresistentes en esta entidad. Igualmente, existen medicamentos que deben evitarse, ya que pueden agravar y aumentar la frecuencia de las crisis, como los bloqueadores de canales de sodio (carbamacepina y sus análogos como lamotrigina) (14,20-26).

Por último, entre las opciones de manejo no farmacológico se encuentran la dieta cetogénica, la cual busca reducir la frecuencia y gravedad de las crisis convulsivas. Igualmente, se hace necesario brindar a los pacientes con síndrome de Dravet un enfoque integral con un equipo multidisciplinario en el cual se cuente con neuropediatría, psicología y programas de rehabilitación, tanto de terapia física como de ocupacional, para mejorar la calidad de vida del paciente y su familia (27).

Agradecimientos

En la realización de esta presentación de caso, queremos agradecer tanto al Instituto Roosevelt como a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario.

Contribución de los autores

Todos los autores han realizado conjuntamente y a partes iguales la argumentación y la redacción de este artículo.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Referencias

1. Mingarro Castillo MM, Carmona de la Morena J, Latre Martínez P, Aras Portilla Luis Miguel. Síndrome de Dravet. *Rev Clin Med Fam.* 2014;7(2):134-6. <https://doi.org/10.4321/S1699-695X2014000200008>
2. Mulley JC, Hodgson B, McMahon JM, Iona X, Bellows S, Mullen SA, et al. Role of the sodium channel *SCN9A* in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2013;54(9):122-6. <https://doi.org/10.1111/epi.12323>
3. Connolly MB. Dravet syndrome: diagnosis and long-term course. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(S3): S3-S8. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.243>
4. Danielle A, Nascimento F. Dravet syndrome: genetics, clinical features, and diagnosis. Uptodate [internet]. 2020 jul 21. Disponible en: https://www.uptodate-com.ez.urosario.edu.co/contents/dravet-syndrome-genetics-clinical-features-and-diagnosis?search=dravet&source=search_result&selectedTitle=2~33&usage_type=default&display_rank=2
5. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: beyond *SCN1A*. *Epilepsia.* 2017;58(11):1807-16. <https://doi.org/10.1111/epi.13889>
6. Pérez AB, Moreno N. Síndrome de Dravet. *Salus.* 2015;19(3):27-30.
7. Singh NA, Pappas C, Dahle EJ, Claes LR, Pruess TH, De Jonghe P, et al. A role of *SCN9A* in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet.* 2009;5(9):e1000649. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000649>
8. Fasham J, Leslie JS, Harrison JW, Deline J, Williams KB, Kuhl A, et al. No association between *SCN9A* and monogenic human epilepsy disorders. *PLoS Genet.* 2020;16(11):e1009161. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009161>
9. Yang C, Hua Y, Zhang W, Xu J, Xu L, Gao F, et al. Variable epilepsy phenotypes associated with heterozygous mutation in the *SCN9A* gene: report of two cases. *Neurol Sci.* 2018;39(6):1113-5. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3300-y>
10. Cen Z, Lou Y, Guo Y, Wang J, Feng J. Q10R mutation in *SCN9A* gene is associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Seizure.* 2017;50:186-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.06.023> PMID: 28704742
11. Liu Z, Ye X, Qiao P, Luo W, Wu Y, He Y, et al. G327E mutation in *SCN9A* gene causes idiopathic focal epilepsy with Rolandic spikes: a case report of twin sisters. *Neurol Sci.* 2019;40(7):1457-60. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03752-3>
12. Villas N, Meskis MA, Goodliffe S. Dravet syndrome: characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav.* 2017 sep;74:81-6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.06.031>
13. Guerrini R, Striano P. Dravet syndrome: not just epilepsy. *Neurology.* 2016 jul;19;87(3):245-6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002873>
14. Mei D, Cetica V, Marini C, Guerrini R. Dravet syndrome as part of the clinical and genetic spectrum of sodium channel epilepsies and encephalopathies. *Epilepsia.* 2019;60 Suppl 3:S2-S7. <https://doi.org/10.1111/epi.16054>
15. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American

- Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017; 68:18-34. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025>
16. 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(4):626-33. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01475.x>
 17. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x>
 18. Carpintero RS. Diagnóstico temprano del síndrome de Dravet: aportaciones de la clínica y la biología molecular. *Rev Neurol*. 2011;52(11):681-8. <https://doi.org/10.33588/rn.5211.2010771>
 19. Pasquale S, Mancardi MM, Biancheri R, Madia F, Gennaro E, Paravidino R, et al. Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia*. 2007;48(6):1092-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01020.x>
 20. Siegler S, Barsi P, Neuwirth M, Jerney J, Kassay M, Janszky J, et al. Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study. *Epilepsia*. 2005;46(5):704-8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.41604.x>
 21. Chiron C, Olivier D The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 2:72-5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03007.x>
 22. Seger-Kroll J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics*. 2006;37(6):325-9. <https://doi.org/10.1055/s-2007-96486>
 23. Barrera-Nieto M, Candau R, Nieto-Jiménez M, Correa A, Portal del LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure*. 2000;9(8):590-4. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0466>
 24. Fisher J. The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABA_A receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):190-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.004>
 25. Banfi P, Coll M, Oliva A, Alcalde M, Striano P, Mauri M, et al. Lamotrigine induced Brugada-pattern in a patient with genetic epilepsy associated with a novel variant in *SCN9A*. *Gene*. 2020;754:144847. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144847>
 26. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sánchez-Carpintero, et al. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(3):300-8. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4113>
 27. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, Benninger F, Grassl R, Feucht M. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome — Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res*. 2015;109:81-9. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.014>