

Léčba syndromu Dravetové

MUDr. Katalin Štěrbová, prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.

Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Syndrom Dravetové je závažnou vývojovou a epileptickou encefalopatií se začátkem v kojeneckém věku, která se projevuje farmakorezistentní epilepsií a četnými komorbiditami. Typická je provokace záchvatů zvýšenou teplotou. Léčba onemocnění je obtížná. V chronické medikaci by měl být první volbou valproát, dalšími přidanými léky klobazam, stiripentol, fenfluramin, kanabidiol, topiramát. Pacienti musí být vybaveni SOS medikací pro zvládnutí záchvatů v domácím prostředí. V léčbě je nutné se vyhnout blokátorům sodíkových kanálů, aplikace fenytoinu v epileptickém statu je však přípustná. Kromě protizáchvatové léčby je nutné věnovat pozornost i nefarmakologické léčbě komorbidit.

Klíčová slova: syndrom Dravetové, stiripentol, fenfluramin, kanabidiol.

Treatment of Dravet syndrome

Dravet syndrome is a developmental and epileptic encephalopathy starting in infancy and its main features are drug-resistant epilepsy and several co-morbidities. Seizures are typically provoked by increased temperature. The treatment of Dravet syndrome is challenging. The first antiseizure drug should be valproic acid, while clobazam, stiripentol, fenfluramine, canabidiol or topiramate are usually added later. All the patients must have rescue medication for home management of seizures. Sodium channel blockers should not be used for chronic treatment, but phenytoin can be administered to stop status epilepticus. Non-pharmacological treatment of co-morbidities should be addressed as well.

Key words: Dravet syndrome, stiripentol, fenfluramine, canabidiol.

Úvod

Vývojové a epileptické encefalopatie (DEE – Developmental and Epileptic Encephalopathy) tvoří závažnou skupinu neurologických diagnóz v dětském věku. Nejlépe popsaným a nejvíce probádaným zástupcem DEE je syndrom Dravetové (DS). Onemocnění popsala prof. Charlot Dravetová v r. 1978 v Marseille, když si všimla, že určitá část pacientů se syndromem Lennox-Gastaut vykazuje stejné anamnestické a elektroencefalografické rysy. Šlo zejména o rozvoj epilepsie v prvním roce života, provokaci záchvatů zvýšenou teplotou, fotosenzitivitu a četné myoklonie. První soubor pacientů se závažnou myoklonickou epilepsií u kojenců (SMEI = severe myoclonic epilepsy of

infancy) byl představen na Mezinárodním epileptologickém kongresu v Kiótu v r. 1982. Později byl syndrom Mezinárodní ligou proti epilepsii přejmenován na syndrom Dravetové, protože se ukázalo, že myoklonie nejsou u všech pacientů přítomné a že onemocnění je celoživotní. Objev genetické příčiny syndromu Dravetové přišel v r. 2001, kdy Claes se spolupracovníky popsali u sedmi pacientů s SMEI mutaci v genu SCN1A, kódujícího α -1 podjednotku napěťově řízeného sodíkového kanálu NaV1. 1. Další četné publikace i nepublikované nálezy potvrdily genetickou příčinu syndromu Dravetové a hypotéza, že syndrom Dravetové je vakcinační encefalopatie, byla jednoznačně vyvrácena (Bercovic et al., 2006).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(5):368-372

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.048>

Článek přijat redakcí: 27. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 5. 8. 2024

MUDr. Katalin Štěrbová

katalin.sterbova@fnmotol.cz

Syndrom Dravetové – klinický obraz

Diagnostická kritéria syndromu Dravetové obsahují opakované fokální klonické/hemiklonické febrilní a afebrilní záchvaty s vývojem do bilaterálních tonicko-klonických či klonických záchvatů mezi 1. a 20. měsícem věku. Záchvaty jsou protrahované (delší než 10 minut) a provokované zvýšenou teplotou. Epizody epileptického statu jsou obvyklé do 5. roku věku, ale u některých pacientů se vyskytnou i v dospělosti. Mezi 1. a 4. rokem věku přibývají další záchvaty: atypické absence a myoklonie, fokální záchvaty s poruchou vědomí, atonické záchvaty i non-konvulzivní status (tzv. obtundační status). Záchvaty už neprovokuje jen zvýšená vnitřní či vnější teplota, ale i fyzická aktivita, fotosenzitivní stimuly a rozrušení, pozitivní emoce. EEG může být normální do dvou let věku, poté je obvyklé zpomalení pozadí a výskyt fokálních, multifokálních i generalizovaných interiktálních epileptiformních výbojů. Neurologický nález je zpočátku normální kromě postparoxysmální Toddovy hemiparézy. Kolem 10. roku věku už může být patrné charakteristické držení těla při chůzi s flexí v kyčlích a kolenou a nahrbením zad, tzv. „croach gait“. MRI mozku je bez strukturálních změn vysvětlujících epilepsii, může se vyvinout atrofie mozku. Epilepsie je farmakorezistentní a mentální deficit a poruchy chování se vyvinou u všech postižených, i když je počáteční vývoj obvykle normální. Významnější zhoršení až regres ve vývoji může nastat po epileptickém statu (Zuberi et al., 2022). Pacienti se syndromem Dravetové mají významně vysoké riziko náhlého úmrtí (SUDEP = sudden unexpected death in epilepsy), odhadovaná mortalita v důsledku SUDEPu u DS je 15,84 na 1 000 osob za rok (Sullivan et al., 2024). Údaje o incidenci DS nejsou úplně jednotné. Podle národního epidemiologického šetření ve Skotsku je incidence DS 1 na 12 200, tj. 8,2 na 100 000 (Symonds, 2019). Metaanalýza publikací od Sullivana a spol. odhaduje incidenci syndromu Dravetové na 2,2–6,5 na 100 000.

Genetické testování odhalí minimálně u 85 % pacientů patogenní variantu v genu *SCN1A*, většinou vzniklou *de novo*. Vzácně jsou uváděny nálezy v jiných genech (např. *SCN1B*, *PCDH19*). Nález mutace v genu *SCN1A* není

podmínkou stanovení diagnózy syndromu Dravetové, při vyšetření je nutné počítat i s chybou laboratorních metod i lidí (Djémié et al., 2016). Při volbě správné terapie bychom proto neměli své rozhodnutí vázat na genetický nález, ale řídit se klinickým obrazem. Nelze klást rovnítko mezi jakýmkoliv nálezu patogenní varianty v genu *SCN1A* a syndrom Dravetové, neboť fenotyp mutací v genu *SCN1A* je velmi pestrý, počínaje febrilními křečemi, přes GEFS+ (genetic epilepsy febrile seizures plus) a syndrom Dravetové, až k hemiplegické migréně (Scheffer et al., 2023) a závažné NDEEMA (neonatal developmental and epileptic encephalopathy with movement disorder and arthrogryposis) na podkladě GoF (gain-of-function) mutací (Brunklaus et al., 2022), u kterých je terapie odlišná.

Léčba epileptických záchvatů u syndromu Dravetové

Kauzální léčbu syndromu Dravetové zatím nemáme k dispozici, byť je celosvětově vyvíjená velká snaha o zavedení genové terapie s cílem kauzálního ovlivnění patogenní varianty v *SCN1A* genu. Na potlačení epileptických záchvatů máme k dispozici několik protizáchvatových léků, žádný však nevede k absolutnímu vymizení záchvatů. Snížení délky, intenzity či počtu záchvatů zlepšuje kvalitu života pacienta i jeho rodiny. Existuje jedno obecně platné pravidlo u syndromu Dravetové: vyhnout se chronické medikaci blokátory sodíkových kanálů (fenytoin, lamotrigin, karbamazepin), protože obvykle vedou ke zhoršení záchvatů.

Mezinárodní doporučení (Wirrel et al., 2022) uvádí valproát jako první volbu v léčbě syndromu Dravetové. Přídavným lékem je pak klobazam, stiripentol či fenfluramin. Tyto čtyři léky jsou neefektivnější na potlačení fokálních či generalizovaných motorických záchvatů. Dalšími farmakoterapeutickými možnostmi jsou kanabidiol a topiramát. U některých pacientů jsou efektivní i nefarmakologické postupy léčby, konkrétně implantace VNS a ketogenní dieta. Při tvorbě uvedeného doporučení se lékaři i rodiče shodli v tom, že cílem protizáchvatové terapie je snížení výskytu protrahovaných záchvatů a epileptického statu. Naprostá většina pacientů užívá

kombinaci léků (2 léky 22 % pacientů, 3 léky 48 % pacientů, 4 léky 21 % pacientů).

Pro zvládnutí protrahovaného záchvatu by měl být každý pacient vybaven SOS medikací (v ČR rektální diazepam a bukalní midazolam). Pokud záchvat pokračuje i po podání dvou adekvátních dávek benzodiazepinů a po 5 minutách trvání záchvatu je pacient již v epileptickém statu, tak je vhodné použít nitrožilní valproát nebo fenytoin (či fosfenytoin) nebo levetiracetam. 89 % dotázaných lékařů se shodlo, že fenytoin ani fosfenytoin nejsou kontraindikované v akutní léčbě epileptického statu u pacientů se DS (Wirrel et al., 2022).

Valproát

Valproát je široce užívaný lék ve všech věkových kategoriích, efektivní zejména na generalizované záchvaty, na trhu je od roku 1967. Mechanismus účinku je komplexní, zahrnuje zvýšení dostupnosti neurotransmiteru GABA, inhibici glutamátu i vliv na napěťově řízené sodíkové kanály (Löscher, 2002). Valproát je obvykle prvním podávaným a doporučeným protizáchvatovým lékem u DS. Startovací dávka je 10–15 mg/kg/den, udržovací 25–40 mg/kg/den, maximum 60 mg/kg/den (neretardovaný preparát). Je obecně dobře tolerovaný, ale je nutné hlídat možný hepatotoxický vliv a kontrolovat počet krevních destiček. Může snižovat i zvyšovat apetit, vyvolat tremor a vést k ospalosti. Neměl by se podávat pacientkám ve fertilním věku kvůli možnému teratogennímu vlivu na plod.

Klobazam

Klobazam je druhým nejčastěji podávaným lékem u DS. Startovací dávka je 0,2 mg/kg/den, udržovací 0,3–1 mg/kg/den, maximum 2 mg/kg/den. Některé děti reagují na klobazam podrážděností, zejména děti s poruchami pozornosti a hyperaktivitou. Za nežádoucí účinky je často zodpovědný N-desmethyl-clobazam, metabolit klobazamu, proto je v případě nežádoucích účinků vhodné vyšetřit hladinu obou.

Stiripentol

Stiripentol byl schválen pro Evropskou unii v roce 2007 a přinesl velmi zásadní zlepšení pro pacienty, protože v kombinaci s valproátem a klobazamem významně snížil počet

protrahovaných záchvatů a epileptických stavů u pacientů se DS (Thanh et al., 2002). Tento efekt byl pozorován i v souboru 131 pacientů mladších 2 let, kdy kromě statisticky významného snížení frekvence tonicko-klonických záchvatů delších 5 minut došlo také k vymizení epileptického statu (trvání > 30 minut) v 55 % případů (Chiron et al., 2023). Efekt léčby stiripentolem přetrvává do dospělosti, zejména pokud byla léčba kombinací valproát + klobazam + stiripentol zahájena již v dětském věku (Chiron et al., 2018). Stiripentol působí jako pozitivní alosterický modulátor GABA-A receptorů, ale na jiném místě než benzodiazepiny, z čehož plyne jejich aditivní efekt. Navíc stiripentol zvyšuje plazmatickou koncentraci klobazamu i norklobazamu cestou inhibice CYP enzymů. Dále blokuje napětově řízené sodíkové a kalciové kanály a inhibuje laktát dehydrogenázu (Bacq et al., 2024). Startovací dávka je 20 mg/kg/den, maximum 50 mg/kg/den, navyšování by mělo proběhnout po týdnech. U adolescentů a dospělých obvykle stačí 20–25 mg/kg/den. Podává se 2–3× denně, měl by se podávat s jídlem, ale nikoliv s mléčnými výrobky či džusy. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou somnolence a pokles apetitu, je nutné kontrolovat i počet leukocytů. Stiripentol zvyšuje plazmatickou hladinu klobazamu i valporátu, a proto může být nutné snížení jejich dávek (Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022).

Fenluramin

Fenfluramin je pro léčbu syndromu Dravetové v EU dostupný od r. 2020. Ovlivňuje serotoninergní dráhy v mozku. Studie na vysoce farmakorezistentních pacientech ukázala významnou redukci (38–68 % vs. 5–12 % u placeba) počtu konvulzivních záchvatů, prodloužení intervalu mezi záchvaty a celkové zlepšení stavu pacientů. Asi u 50 % pacientů se po zavedení léčby fenfluraminem daří vysadit některý z již podávaných protizáchvatových léků. Startovací dávka je 0,2 mg/kg/den, v kombinaci se stiripentolem maximum 0,4 mg/kg/den, max. 17 mg/kg/den a 0,7 mg/kg/den, max. 26 mg/den bez stiripentolu (Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022). Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únava a pokles apetitu. Každý pacient musí před zahájením léčby absolvovat

echokardiografické vyšetření, aby se stanovil výchozí stav srdečních chlopní. Echokardiografické monitorování se má provádět každých šest měsíců během prvních dvou let léčby a poté jednou za rok. Nežádoucí účinky na srdeční chlopně u DS nebyly před uvedením na trh reportovány. Dle aktuálního Souhrnu údajů o přípravku Fintepla byla během postmarketingového sledování hlášena plicní arteriální hypertenze u dítěte spojená s fenfluraminem (v dávce 10,12 mg/den) podávaným k léčbě syndromu Dravetové. Pacient fenfluramin vysadil a nežádoucí účinek po vysazení vymizel.

Kanabidiol

Vysoce purifikovaný lékařský kanabidiol je indikován k léčbě syndromu Dravetové a Lennoxova-Gastautova syndromu v kome-dikaci s klobazamem u dětí nad dva roky. Efekt dlouhodobé terapie kanabinoidy na vývoj mozku a chování je zatím nejasný. Mechanismus účinku se od ostatních protizáchvatových léků liší. Moduluje intracelulární kalcium a inhibuje vychytávání adenosinu. V proběhlé studii na farmakorezistentní skupině pacientů se DS byla redukce záchvatů výraznější u pacientů léčených současně i klobazamem; proto výše uvedená indikační omezení. Kanabidiol také zlepšil celkový stav pacientů (hodnocený pomocí Caregiver Global Impression of Change) a zvýšil počet bezzáchvatových dnů. Startovací dávka je 5 mg/kg/den ve dvou dávkách, udržovací dávka 10 mg/kg/den, maximum 20 mg/kg/den, navyšování o 5 mg/kg/den by mělo proběhnout vždy po 1 týdně. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou somnolence, únava, průjem a pokles apetitu. Je nutné sledovat hladinu klobazamu a jeho metabolitu a případně snížit dávku (Strzelczyk et Schubert-Bast, 2022).

Topiramát

Topiramát je širokospektrý protizáchvatový lék, jehož mechanismus účinku není přesně znám, předpokládá se vliv na napětově řízené sodíkové a kalciové kanály, posílení GABAergní inhibice, potlačení glutamát zprostředkované neurotransmise (inhibicí AMPA a kainátových receptorů) a snížení aktivity karboanhydrázy. Startovací dávka je 1–2 mg/kg/den ve dvou dávkách, udržovací dávka 5–10 mg/kg/den. Pomalá titrace snižuje

nežádoucí účinky, kterými jsou somnolence, únava, vertigo, nechutenství. Může vést ke zhoršení řeči, hypertermii a oligohidróze a výskytu ledvinových kamenů. Ačkoliv není v mezinárodních doporučeních v první ani druhé linii léčby, je přesto jedním z pěti nejčastěji předepisovaných léků u DS v Německu a v USA je podáván stejně často jako stiripentol (Dravet et Guerrini, 2023).

Léčba komorbidit

Vzhledem ke komplexní povaze syndromu Dravetové to nejsou jen záchvaty, které je třeba léčit. Studie Chemaly a spol. (Chemaly et al., 2021) zkoumala ve třech evropských státech, co je opravdu důležité pro pacienty se DS a jejich rodiny. Je to kromě snížení počtu záchvatů také zlepšení chování, komunikace, řeči, spánku, denních aktivit a motorických funkcí.

Mentální deficit se u dětí se DS začne objevovat ve druhém roce života. Obvykle nedochází k regresu, ale postupem času se rozevírají nůžky mezi kalendářním a mentálním věkem dítěte. Ještě než se objeví mentální deficit, jsou již detekovatelné centrální poruchy vizu. Později jsou přítomné problémy s vizuálně-prostorovou orientací (Battaglia et al., 2016).

Porucha pozornosti je u DS velmi častá. Léčba psychostimulancií je možná a hodnocená jako přínosná (Wirrel et al., 2022).

Autismus nebo alespoň autistické rysy jsou u dětí se DS časté. V souboru 41 pacientů ve věku 2–19 let splnilo DSM-25 kritéria pro autismus 25 pacientů. Těžký mentální deficit s sebou nesl těžší autistický fenotyp (Reilly et al., 2023). Včasná detekce psychiatrických komorbidit umožňuje cílenou behaviorální terapii a správné vzdělávání.

Mozečkový syndrom s ataxií a nestabilní chůzí vyžaduje včasnou a trvalou ergoterapii a rehabilitaci. Vhodné jsou léčebné lázeňské pobyty.

Údaje o léčbě poruchy chůze charakteru „croach gait“ levodopou nejsou jednotné, poslední studie devíti pacientů ve věku 6 až 20 let uvádí zlepšení chůze při léčbě levodopou (Suzuki et al., 2024).

Porucha spánku je přítomná až u 70 % dětí (Licheni et al., 2018). Více než polovina pacientů má záchvaty ve spánku. Problémem je usínání i udržení kontinuity spánku, efektivní

INZERCE

je podávání melatoninu, zkušenosti s u nás nedostupným perorálním klonidinem jsou i ve světě minimální (Wirrel et al., 2022).

Očkování

Pacienti se DS by měli být řádně očkováni dle očkovacího kalendáře. Doporučuje se preventivní podávání antipyretik po očkování (Wirrel et al., 2022). Howell et al. (2023) upozorňují na zvýšené riziko neurologických komplikací (zmnožení záchvatů, status epilepticus, úmrtí) při infekci chřipkou u dětí se

DS, a proto doporučují pravidelné očkování proti influenze.

Závěr

Komplexní péče o pacienta se syndromem Dravetové zahrnuje „cure and care“ (léčbu a péči) a vyžaduje spolupráci rodiny, lékaře a dalších specializovaných odborníků tak, aby pacient i jeho rodina měli co nejlepší kvalitu života. Multidisciplinární péče má být poskytnuta jak při stanovení diagnózy, tak v průběhu léčby záchvatů

a zvládání komorbidit (Granata, 2011). Dostupnost multidisciplinární péče je v různých oblastech ČR velmi odlišná. Chybí i koordinátoři péče, jejich funkci v posledních letech supluje svépomocná organizace Epicana, z. ú. (www.epicana.cz), která sdružuje rodiny dětí trpících závažnou epilepsií (ve velké míře syndromem Dravetové). Stejně jako jiné rodičovské iniciativy v zahraničí, tak i Epicana u nás pomáhá rodinám se sdílením informací i zkušeností s péčí o děti se syndromem Dravetové.

LITERATURA

1. Bacq A, et al. An Update on Stiripentol Mechanisms of Action: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2024 Apr;41(4):1351-1371. doi: 10.1007/s12325-024-02813-0.
2. Battaglia D, Ricci D, Chieffo D, Guzzetta F. Outlining a core neuropsychological phenotype for Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2016 Feb;120:91-7. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.11.020.
3. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2006 Jun;5(6):488-92. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70446-X.
4. Brunklaus A, Brünger T, Feng T, et al. The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain.* 2022 Nov 21;145(11):3816-3831. doi: 10.1093/brain/awac210.
5. Claes L, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001 Jun;68(6):1327-32. doi: 10.1086/320609.
6. Djémié T, Weckhuysen S, von Spiczak S, et al.; EuroEPI-NOMICS- RES Dravet working group. Pitfalls in genetic testing: the story of missed SCN1A mutations. *Mol Genet Genomic Med.* 2016 Apr 14;4(4):457-64. doi: 10.1002/mgg3.217.
7. Dravet Ch, Guerrini R. Dravet syndrome. *John Libbey Eurotext.* 2023; 179 s. ISBN 978-2-7420-1653-2.
8. Granata T. Comprehensive care of children with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:90-4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03011.x.
9. Howell KB, Butcher S, Schneider AL, et al. Complications of Influenza A or B Virus Infection in Individuals With SCN1A-Positive Dravet Syndrome. *Neurology.* 2023 Jan 24;100(4):e435-e442. doi: 10.1212/WNL.0000000000201438.
10. Chemaly N, Kuchenbuch M, Teng T, et al. A European pilot study in Dravet Syndrome to delineate what really matters for the patients and families. *Epilepsia Open.* 2024 Feb;9(1):388-396. doi: 10.1002/epi.4.12557.
11. Chiron C, Helias M, Kaminska A, et al. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood? *Epilepsia.* 2018 Sep;59(9):1705-1717. doi: 10.1111/epi.14536.
12. Chiron C, Chemaly N, Chancharme L, Nabbout R. Initiating stiripentol before 2 years of age in patients with Dravet syndrome is safe and beneficial against status epilepticus. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Dec;65(12):1607-1616. doi: 10.1111/dmcn.15638.
13. Licheni SH, McMahon JM, Schneider AL, et al. Sleep problems in Dravet syndrome: a modifiable comorbidity. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Feb;60(2):192-198. doi: 10.1111/dmcn.13601.
14. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2002;16(10):669-94. doi: 10.2165/00023210-200216100-00003.
15. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorder in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2024 Apr 26. doi: 10.1111/dmcn.15937.
16. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs.* 2022 Mar;36(3):217-237. doi: 10.1007/s40263-022-00898-1.
17. Sullivan J, Benítez A, Roth J, et al. A systematic literature review on the global epidemiology of Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: Prevalence, incidence, diagnosis, and mortality. *Epilepsia.* 2024 May;65(5):1240-1263. doi: 10.1111/epi.17866.
18. Scheffer IE. The fascinating phenotypic spectrum of SCN1A gain-of-function epilepsies. *Epilepsia.* 2023 May;64(5):1348-1350. doi: 10.1111/epi.17562.
19. Suzuki T, Natsume J, Ito Y, et al. Effect of levodopa on pathological gait in Dravet syndrome: A randomized crossover trial using three-dimensional gait analysis. *Epilepsia.* 2024 May;65(5):1304-1313. doi: 10.1111/epi.17888.
20. Symonds et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain.* 2019; 142: 2303-2318. doi:10.1093/brain/awz1952318.
21. Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, et al. Efficacité et tolérance à long terme du stiripentol dans le traitement de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet) [Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome)]. *Arch Pediatr.* 2002 Nov;9(11):1120-7. French. doi: 10.1016/s0929-693x(02)00090-8. PMID: 12503502.
22. Wirrel EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2022 Jul;63(7):1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274.
23. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022 Jun;63(6):1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239.