

# Dravets syndrom

**Også kjent som: DS, Alvorlig myoklon epilepsi i spedbarnsalder (SMEI), Alvorlig myoklon epilepsi hos spedbarn, Utviklingsmessig og epileptisk encefalopati 6 (DEE6), Epileptisk encefalopati, tidlig infantil 6 (EIEE6)**

## Innledning

Dravets syndrom (DS) er en genetisk encefalopati. Den kjennetegnes av en legemiddelresistent epilepsi som opptrer i første leveår hos tidligere friske barn, som deretter får en forsinket utvikling sammen med motoriske, språklige og atferdsmessige problemer. Diagnosen stilles på et klinisk grunnlag. Hos 75-85 % viser genetiske tester en mutasjon i SCN1A-genet, som koder for alfa-subenheten av den spenningsstyrte natriumkanalen Nav1.1. Selv om konsistente genotype-fenotype-korrelasjoner ikke har blitt sikkert etablert, har trunkerende mutasjoner blitt forbundet med et dårligere kognitivt utfall. Omtrent 90 prosent av mutasjonene oppstår de novo; familiemedlemmer med samme mutasjon kan være asymptotiske eller mildt påvirket. Ytterligere gener som har blitt identifisert som muterte hos pasienter med en DS-fenotype er PCDH19, SCN1B, GABRA1, STXBP1, CHD2, SCN2A, HCN1, KCNA2 og GABRG2.

## Insidens og prevalens

DS rammer anslagsvis 1 av 15.700 til 1 av 40.000 levendefødte barn. Nøyaktig prevalens er ukjent, og det er sterk mistanke om at tilstanden er underdiagnostisert hos voksne. I noen studier utgjorde DS 3 % av tilfellene av epilepsi blant barn som fikk et anfall i løpet av det første leveåret, og 2,5 % av pasientene som fikk et anfall etter en vaksinasjon i det første leveåret.

## Diagnostikk

Diagnosen stilles på grunnlag av den elektrokliniske fenotypen.

Genetiske tester kan bekrefte etiologien, men negative genetiske tester utelukker ikke diagnosen.

Genetiske tester bør omfatte undersøkelse av mutasjoner i SCN1A-genet, inkludert neste generasjons sekvensering og kopitallsvariasjoner. Fordi flere gener kan være assosiert med DS, bør epilepsiomfattende NGS-paneler - eller enda bredere analyser som heleksomsekvensering (WES) eller helgenomsekvensering (WGS) utføres i tilfelle av negative SCN1A-gentester.

## Alder ved debut

Det første symptomet er et anfall som oppstår i løpet av

det første leveåret, vanligvis mellom fem og åtte måneder, hos et tidligere friskt barn. Svært sjelden kan anfallene starte i det andre leveåret. Det første anfallet er vanligvis et feberkrampeanfall, som kan være enten unilateralt (hemiklonisk) eller bilateralt. Utløsende faktorer som feber/sykdom, vaksinasjon eller karbad kan utløse flere anfall, som ofte er langvarige, dvs. de varer mer enn 10-15 minutter, og noen ganger kan man se utvikling til status epilepticus.

I løpet av det andre leveåret opptrer nye typer anfall. Epilepsien er refraktær og nevroutviklingsforstyrrelser blir tydelig: barna får en ustø gange, og språket og finmotorikken utvikler seg sakte. Atferdsforstyrrelser dukker opp i tidlig barndom, slik som sviktende oppmerksomhet, hyperaktivitet, autistiske trekk og relasjonsvansker.

## Anfallstyper

Barna har vanligvis flere anfallstyper. Anfall kan utløses av flere typer stimuli, inkludert feber/hypertermi, følelsesmessig stress eller spenning, blinkende lys, kontrasterende lys og visuelle mønstre.

- Krampeanfall

Kramper kan ytre seg som generaliserte tonisk-kloniske, kloniske eller vekslende hemikloniske anfall. Vanligvis er krampeanfall den første typen anfall som dukker opp.

Generaliserte tonisk-kloniske anfall kan enten være generalisert fra starten eller ha en fokal start som kan være kort og lett å overse, og ytre seg som bilaterale, asymmetriske, toniske sammentrekninger som fører til variabel kroppsholdning under anfallet. Denne fasen kan være blandet med, eller umiddelbart etterfulgt av, kloniske rykninger som starter i ansiktet og involverer lemmene asymmetrisk og asynkront.

Hemikloniske anfall kan ramme begge sider hos samme pasient. Dette vekslende mønsteret er karakteristisk for DS og kan være diagnostisk nyttig.

Konvulsive anfall kan være langvarige og utvikle seg til status epilepticus. En postiktal forbigående hemiparese kan ses etter langvarige hemikloniske anfall.

- Myoklone anfall

Myoklonier opptrer mellom 1 og 5 års alder. De kan være fokale, involvere aksial muskulatur, og noen ganger arte seg som rytmiske bevegelser, ofte benevnt „nikkende hode“, eller involvere armer og skuldre og kan være massive. De

kan opptre isolerte eller i korte serier av to eller tre myoklone rykk. Myokloniene kan opptre spontant eller utløses av fotisk stimulering, øyelukking, variasjon i lysintensitet eller fiksering på mønstre.

- Absenser

Absenser kan forekomme i forskjellige aldre, enten mellom 1 og 3 år, sammen med myoklonier, eller senere, fra 5 til 12 års alder. De kan ledsages av øyelokksmyoklonier eller andre uttalte myoklonier. Absensstatus kan også forekomme, og viser seg som snikende og langvarig nedsatt bevissthet av varierende intensitet.

- Fokale anfall

Fokale anfall opptrer tidlig, fra 4 måneder til 4 års alder og er som oftest ledsaget av nedsatt bevissthet og fremtredende autonome symptomer (blekhet, cyanose, rødme, endringer i pusten, sikling, svetting). Fokale anfall med bevart bevissthet ses også, som versive anfall (hode-/øyedreining), eller kloniske rykninger begrenset til et lem eller en ansiktshalvdel.

- Toniske anfall

Toniske anfall er ikke vanlig, men kan forekomme under søvn etter 6 års alder.

- Non-konvulsiv status epilepticus

Dette er en spesiell anfallstype ved Dravets syndrom og består av nedsatt bevissthet, varierende i intensitet, med fragmentariske, segmentelle og uregelmessige myoklonier av lav amplitude som involverer lemmer og ansikt, noen ganger forbundet med sikling. Pasienten kan reagere eller ikke reagere på stimuli, avhengig av graden av bevissthet, eller utføre enkle aktiviteter. Tilstanden kan vare timer eller dager.

## Hvordan endrer anfallene seg over tid?

Konvulsive anfall er til stede gjennom hele livet hos de fleste pasientene. Hemikloniske anfall blir mindre hyppig med alderen, og absenser og myoklonier har en tendens til å forsvinne.

Temperaturfølsomhet og refleksutløste anfall avtar vanligvis med alderen.

Konvulsiv status epilepticus er hyppigere i spedbarnsalder og barndom enn i voksen alder.

## EEG-bilde

I begynnelsen er bakgrunnsaktiviteten i EEG som oftest normal. I noen tilfeller ses en rytmisk theta-aktivitet på 4-5 Hz over rolandiske og vertex-områdene. Bakgrunnsaktiviteten forblir normal eller lett patologisk i 50% av tilfellene. I de resterende tilfellene blir den langsam og dårlig organisert, spesielt i perioder med mange anfall. Når den er til stede, er den epileptiske aktiviteten fokal, multifokal eller generalisert, og det er ingen sikker sammenheng mellom områdene for slik aktivitet og de anfallsgivende områdene.

Søvnaktiviteten er vanligvis godt strukturert.

Fotosensitivitet er rapportert som et av hovedtrekkene

ved DS og forekommer spesielt hos pasienter med massive myoklonier. Det er imidlertid vanskelig å studere fordi forekomsten varierer under forløpet av sykdommen.

## Komorbiditet

DS er en utviklingsmessig og epileptisk encefalopati. Utviklingshemningen antas å være direkte forårsaket av den genetiske mutasjonen, og ikke bare av den epileptiske aktiviteten, som i noen faser av sykdommen kan bidra til ytterligere regresjon og nevrokognitiv svekkelse. En rekke komorbiditeter påvirker pasienter med DS og skyldes bare delvis anfallene.

- Kognitiv svekkelse

Kognitiv svikt ses hos nesten alle, for det meste i moderat til alvorlig grad. Regresjon er sjelden. Oppmerksomhet, visuell motorisk integrasjon, visuell persepsjon og eksekutive funksjoner har tendens til å være mer svekket enn språket. Vanligvis er det ingen ytterligere kognitiv tilbakegang etter 5-6 års alder, og pasientene har en tendens til å utvikle seg langsomt.

- Motorisk svikt

Barna begynner å gå i normal alder, men får gradvis en ustø gange. En tydelig ikke-cerebellar ataksi er tydelig hos de fleste pasienter, noe som fører til dårlig koordinasjon, skjelving og dysartri. Med økende alder ses en forverring av gangen med et typisk „sammenkrøket gangmønster“ karakterisert ved økt hoft- og knefleksjon og dorsalfleksjon av ankelen gjennom hele gangfasen. Parkinsonistiske trekk (bradykinesi, lut holdning) er ikke sjelden i voksen alder.

- Språkforstyrrelser

Barna begynner å snakke i normal alder, men språket utvikler seg sakte og forblir dårlig. Dårlig ordforråd og hyppige fonetiske og fonologiske feil er vanlig.

- Atferd og autistiske trekk

Atferdsproblemer er et stort problem hos de fleste, spesielt oppmerksomhetsforstyrrelser og hyperaktivitet. Dårlig forståelse og svak verbal kommunikasjon bidrar i stor grad til å forverre de sosiale relasjonsvanskene, særlig i ungdomsårene. Selv om autistiske trekk forekommer ofte, er det bare noen få som faktisk har autisme.

- Søvn og ernæring

De fleste pasienter med DS har søvnproblemer. Særlig ses forstyrrelser i overgangen mellom søvn og våkenhet og vansker med å opprettholde søvnen. Appetitt/spiseproblemer - med bl.a. begrensning av matinntak rapporteres også.

- Skjelettdeformitet

Fotdeformiteter, tibiatorsjon, indre rotasjon i hoften/anteversjon av lårbenet og skoliose kan forekomme.

## Behandling

For øyeblikket er behandlingen kun symptomatisk og tar sikte på å kontrollere anfallene. Dessverre er anfallene hos nesten alle pasienter vanskelig å få kontroll over. Anfallstendensen



# Dravets syndrom

**Også kjent som: DS, SMEI, Alvorlig myoklonusepilepsi i spedbarnsalderen**

## Oversikt

Dravets syndrom er en genetisk encefalopati. Den kjennetegnes av en legemiddelresistent epilepsi som opptrer i første leveår hos tidligere friske barn, som deretter får en forsinket utvikling sammen med motoriske, språklige og atferdsmessige problemer. Diagnosen stilles på grunnlag av de kliniske trekkene. I 75-85 % av tilfellene viser genetiske tester en mutasjon i SCN1A-genet, som koder for alfa-underenheten av en spenningsstyrt natriumkanal. Selv om konsistente genotype-fenotype-korrelasjoner ikke er fast etablert, har trunkerende mutasjoner blitt assosiert med et dårligere kognitivt utfall. Omtrent 90 prosent av mutasjonene oppstår de novo; familiemedlemmer med samme mutasjon kan være asymptomatiske eller mildt påvirket. Ytterligere gener som har blitt identifisert hos pasienter med en DS-fenotype inkluderer PCDH19, SCN1B, GABRA1, STXBP1, CHD2, SCN2A, HCN1, KCNA2 og GABRG2.

## Hvor vanlig er Dravets syndrom?

Dravets syndrom rammer anslagsvis 1 av 15 700 til 1 av 40 000 levendefødte. Forekomsten antas å være underdiagnostisert hos voksne.

## Når oppstår symptomene?

Det første symptomet er et anfall som oppstår i løpet av første leveår, vanligvis mellom fem og åtte måneder. Svært sjelden kan anfallene starte i det andre leveåret. Vanligvis er det første anfall et feberkrampeanfall, som kan være enten ensidig (hemiklonisk) eller bilateralt. Utløsende faktorer, inkludert feber/sykdom, vaksinasjon og bading, kan utløse ytterligere anfall, som ofte er langvarige, varer mer enn 10 til 15 minutter og noen ganger utvikler seg til status epilepticus.

I løpet av det andre leveåret opptrer nye typer anfall. Epilepsien er refraktær og nevroutviklingsforstyrrelser blir tydelige. Barna utvikler en ustø gange, og språket og finmotoriske evner er forsinket. Atferdsforstyrrelser dukker opp i tidlig barndom, som oppmerksomhetsforstyrrelser, hyperaktivitet, autistiske trekk og relasjonsvansker.

## Hvilke typer anfall ser man ved Dravets syndrom?

Barna har vanligvis flere anfallstyper. Anfall kan utløses av flere ulike stimuli, inkludert feber/hypertermi, følelsesmessig stress eller spenning, blinkende lys, kontrasterende lys og

visuelle mønstre.

- Krampeanfall

Krampeanfall kan være generaliserte tonisk-kloniske, kloniske og vekslende hemikloniske. Generaliserte tonisk-kloniske anfall kan enten være generaliserte ved utbruddet eller sekundært generaliserte, med et fokalt utbrudd som kan være kort og lett å overse, bestående av bilateral, asymmetrisk, tonisk sammentrekning, noe som fører til variabel kroppsholdning under anfallet. Denne fasen kan være blandet med, eller umiddelbart etterfulgt av, kloniske rykninger, som starter i ansiktet og involverer lemmer asymmetrisk og asynkront.

Hemikloniske anfall kan ramme begge sider hos samme pasient. Dette vekslende mønsteret er karakteristisk for Dravets syndrom og kan være diagnostisk nyttig.

Krampeanfall kan være langvarige og utvikle seg til status epilepticus. En postiktal forbigående hemiparese kan forbli etter langvarige hemikloniske anfall.

- Myoklone anfall

Myoklonier opptrer mellom 1 og 5 års alder. De kan være fokale, involvere aksial muskulatur, og noen ganger arte seg som rytmiske bevegelser, ofte benevnt „nikkende hode“, eller involvere armer og skuldre og kan være massive. De kan opptre isolerte eller i korte serier av to eller tre myoklone rykk. Myokloniene kan opptre spontant eller utløses av fotisk stimulering, øyelukking, variasjon i lysintensitet eller fiksering på mønstre.

- Absenser

Absenser kan forekomme i forskjellige aldre, enten mellom 1 og 3 år, sammen med myoklonier, eller senere, fra 5 til 12 års alder. De kan ledsages av øyelokksmyoklonier eller andre uttalte myoklonier. Absensstatus kan også forekomme, og viser seg som snikende og langvarig nedsatt bevissthet av varierende intensitet.

- Fokale anfall

Fokale anfall opptrer tidlig, fra 4 måneder til 4 års alder og er som oftest ledsaget av nedsatt bevissthet og fremtredende autonome symptomer (blekhet, cyanose, rødme, endringer i pusten, sikling, svetting). Fokale anfall med bevart bevissthet ses også, som versive anfall (hode-/øyedreining), eller kloniske rykninger begrenset til et lem eller en ansiktshalvdel.

- Toniske anfall

Toniske anfall er ikke vanlige, men kan forekomme under søvn etter 6 års alder.

- Non-konvulsiv status epilepticus

Dette er en spesiell anfallstype ved Dravets syndrom og



består av nedsatt bevissthet, varierende i intensitet, med fragmentariske, segmentelle og uregelmessige myoklonier av lav amplitude som involverer lemmer og ansikt, noen ganger forbundet med sikling. Pasienten kan reagere eller ikke reagere på stimuli, avhengig av graden av bevissthet, eller utføre enkle aktiviteter. Tilstanden kan vare timer eller dager.

## **Er Dravets syndrom knyttet til andre epilepsisyndromer?**

De ulike epilepsiene kan defineres som syndromer basert på de forskjellige anfallstypene, EEG-mønster og debutalder, eller basert på årsaken, dersom hvis den er kjent, samt tilhørende komorbiditet (se andre problemer nedenfor). Dravets syndrom er et epilepsisyndrom i seg selv, ettersom det har karakteristiske trekk med spesifikke genetiske årsaker.

## **Hvor hyppige er anfallene vanligvis ved Dravets syndrom?**

Anfallene kan bli svært hyppige med flere hendelser per dag, spesielt absenser og myoklonier. Konvulsive og fokale anfall kan forekomme i klynger, særlig i forbindelse med feber eller søvn.

## **Hvordan kan anfallene endre seg over tid?**

Konvulsive anfall er til stede gjennom hele livet hos de fleste pasientene. Hemikloniske anfall blir mindre hyppig med alderen, og absenser og myoklonier har en tendens til å forsvinne.

Temperaturfølsomhet og refleksutløste anfall avtar vanligvis med alderen.

Konvulsiv status epilepticus er hyppigere i spedbarnsalder og barndom enn i voksen alder.

## **Hvilke andre problemer, bortsett fra epilepsi, påvirker personer med Dravets syndrom?**

Dravets syndrom er en utviklingsmessig og epileptisk encefalopati. Utviklingshemningen antas å være direkte forårsaket av den genetiske mutasjonen, og ikke bare av den epileptiske aktiviteten, som i noen faser av sykdommen kan bidra til ytterligere regresjon og nevrokognitiv svekkelse. En rekke komorbiditeter påvirker pasienter med Dravets syndrom og skyldes bare delvis anfallene.

- Kognitiv svekkelse

Kognitiv svikt ses hos nesten alle, for det meste i moderat til alvorlig grad. Regresjon er sjelden. Oppmerksomhet, visuell motorisk integrasjon, visuell persepsjon og eksekutive funksjoner har tendens til å være mer svekket enn språket. Vanligvis er det ingen ytterligere kognitiv tilbakegang etter

5-6 års alder, og pasientene har en tendens til å utvikle seg langsomt.

- Motorisk svekkelse

Barna begynner å gå i normal alder, men får gradvis en ustø gange. En tydelig ikke-cerebellar ataksi er tydelig hos de fleste pasienter, noe som fører til dårlig koordinasjon, skjelving og dysartri. Med økende alder ses en forverring av gangen med et typisk „sammenkrøket gangmønster“ karakterisert ved økt hoft- og knefleksjon og dorsalfleksjon av ankelen gjennom hele gangfasen. Parkinsonistiske trekk (bradykinesi, lut holdning) er ikke sjelden i voksen alder.

- Språkforstyrrelser

Barna begynner å snakke i normal alder, men språket utvikler seg sakte og forblir dårlig. Dårlig ordforråd og hyppige fonetiske og fonologiske feil er vanlig.

- Atferd og autistiske trekk

Atferdsproblemer er et stort problem hos de fleste, spesielt oppmerksomhetsforstyrrelser og hyperaktivitet. Dårlig forståelse og svak verbal kommunikasjon bidrar i stor grad til å forverre de sosiale relasjonsvanskene, særlig i ungdomsårene. Selv om autistiske trekk forekommer ofte, er det bare noen få som faktisk har autisme.

- Søvn og ernæring

De fleste pasienter med Dravets syndrom har søvnproblemer. Særlig sees forstyrrelser i overgangen mellom søvn og våkenhet og vansker med å opprettholde søvnen. Appetitt-/spiseproblemer – med bla begrensning av matinntak rapporteres ofte.

- Skjelettdeformitet

Fotdeformitet, tibitorsjon, indre rotasjon i hoften/anteversjon av lårbenet og skoliose kan forekomme.

## **Hva er behandlingsalternativene for Dravets syndrom?**

For øyeblikket er behandlingen kun symptomatisk og tar sikte på å kontrollere anfallene. Dessverre er anfallene hos nesten alle pasienter vanskelig å få kontroll over. Anfallstendensen varer som oftest hele livet. En reduksjon av anfallsfrekvensen gir bedre livskvalitet og høyere daglig energi, slik at barnet lettere utvikler seg.

I spedbarnsalder og barndom er det nyttig å unngå spesifikke anfallstriggere, for eksempel forhindre raske endringer i kroppstemperatur eller minimere fysiske og visuelle stimuli.

Ved valg av anfallsdempende legemiddel bør man unngå de som blokkerer natriumkanaler, slike som karbamazepin og dets analoger (okskarbazepin og eslikarbazepin), lamotrigin og fenytoin. Disse er kjent for å kunne forverre anfallsfrekvensen og den kognitive svikten. Også legemidler som vigabatrin, tiagabin, pregabalin og gabapentin bør unngås.

Som akseptert førstevalg er valproat og klobazam - som kan tas sammen med stiripentol. Andre alternativer er topiramet, levetiracetam, ketogen diett og vagus nerverestimulering.

Fenfluramin og cannabidiol har nylig vist effekt i noen kliniske studier.

## Hva er akuttplanen for anfall?

Akuttplan utarbeides spesifikt for hver pasient av hans/hennes leger.

<https://emergencyprotocol.epi-care.eu/>

## Hva kan jeg spørre legen eller epilepsisykepleieren min om?

- Personlig plan for akuttmedisinering ved langvarige anfall og serieanfall.
- Bivirkninger av medisiner, særlig ved endring av behandling.
- Genetisk rådgivning.
- Kontakt med skole og utdanningsinstitusjon for støtte under utdannelsen.
- Nødvendig støtte for pasienter, omsorgspersoner og arbeidsgivere, inkludert nevropsykologisk evaluering, veiledning og eventuell psykologisk støtte.
- Individuell plan for habilitering.
- Risikohåndtering av plutselig og uventet død ved epilepsi (SUDEP)

## For kontakt med pasientstøtte:

- [Dravet Syndrome European Federation](http://www.dravet.eu)  
[www.dravet.eu](http://www.dravet.eu) / [info@dravet.eu](mailto:info@dravet.eu)



**dravet**europa

Dravet Syndrome European Federation

- [Epilepsiforbundet Dravet syndrom](http://www.dravet.no)  
[www.dravet.no](http://www.dravet.no) / [dravet@epilepsi.no](mailto:dravet@epilepsi.no)



**Epilepsiforbundet**  
Dravet syndrom



Oversettelsen ble utarbeidet av Epilepsiforbundet Dravet syndrom, Pr. Morten Lossius og Dr. Caroline Lunde (Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo). Europakommisjonens støtte til produksjonen av denne publikasjonen innebærer ingen godkjenning av innholdet, som kun gjenspeiler forfatternes synspunkter, og Kommisjonen kan ikke holdes ansvarlig for bruken av informasjonen i publikasjonen.



Co-funded by the European Union

