

# Dravets syndrom

**Även känt som: DS, Severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI), Developmental and epileptic encephalopathy 6 (DEE6), Epileptic encephalopathy, Early infantile epileptic encephalopathy 6 (EIEE6)**

## Översikt

Dravets syndrom (DS) är en genetisk encefalopati som kännetecknas av läkemedelsresistent epilepsi som uppträder under det första levnadsåret hos tidigare friska barn. Efterhand blir neurologisk utvecklingsförsening uppenbar, tillsammans med motoriska, språkliga och beteendemässiga problem. Diagnosen baseras på de kliniska särdragen. I 75-85 % av fallen visar genetiska tester en mutation i **SCN1A**-genen, som kodar för alfa-enheten i den spänningskänsliga natriumkanalen Nav1.1. Även om konsekventa genotyp-fenotypkorrelationer inte har fastställts på ett säkert sätt har trunkerande mutationer förknippats med sämre kognitiva resultat. Ungefär 90 procent av mutationerna uppstår de novo; familjemedlemmar som bär på samma mutation kan vara asymtomatiska eller mildt påverkade. Ytterligare gener som har identifierats som muterade hos patienter med DS-fenotyp är **PCDH19, SCN1B, GABRA1, STXBP1, CHD2, SCN2A, HCN1, KCNA2** och **GABRG2**.

## Förekomst och prevalens

DS drabbar uppskattningsvis 1 av 15 700 till 1 av 40 000 levande födda barn. Prevalensen är osäker, och det finns en stark misstanke om att syndromet är underdiagnostiserat hos vuxna. I vissa studier stod DS för 3% av fallen av epilepsi bland barn som fick ett anfall under det första levnadsåret, och för 2,5% av patienter som fick ett anfall efter en vaccination som gavs under det första levnadsåret.

## Diagnos av Dravets syndrom

Diagnosen är klinisk. Genetiska tester kan bekräfta etiologin, men negativa genetiska tester utesluter inte diagnosen. Genetiska tester bör omfatta mutationer i **SCN1A**-genen, inklusive nästa generations sekvensering (NGS) och variationer i kopienummer. Eftersom flera gener kan vara associerade med DS och epilepsi bör omfattande NGS-paneler, eller till och med bredare analyser såsom sekvensering av hela exom (WES) eller sekvensering av hela genomet (WGS), utföras ifall undersökningarna av **SCN1A**-genen är negativa.

## Ålder vid insjuknande

Det första symtomet är ett anfall som brukar inträffa

under det första levnadsåret, vanligtvis mellan fem och åtta månader, hos ett tidigare friskt barn. Mycket sällan kan anfällen börja under det andra levnadsåret. Typiskt sett är det första anfallat eberrelaterat, och kan vara antingen unilateralt (hemiklonisk) eller bilateralt. Utlösande faktorer som feber/sjukdom, vaccination eller bad kan leda till ytterligare anfall, som ofta är långvariga, varar mer än 10-15 minuter och ibland utvecklas till status epilepticus.

Under det andra levnadsåret uppträder nya typer av anfall. Epilepsin är varaktig och neurologisk utvecklingsförsening blir uppenbar: barnen får en ostadig gång, språket utvecklas långsamt och den finmotoriska förmågan är påverkad. Beteendestörningar uppstår under den tidiga barndomen, vanligtvis uppmärksamhetsproblem, hyperaktivitet, autistiska drag och relationssvårigheter.

## Anfallstyper

Vanligtvis kan det finnas flera. Olika typer av anfall. De kan triggas av en variation av stimuli, inklusive feber/hypertermi, emotionell stress eller upprymdhet, blinkande ljus, stora ljuskontraster eller speciella optiska mönster.

### Konvulsiva anfall

Konvulsiva anfall kan vara generaliserade tonisk-kloniska, kloniska eller sidoskiftande hemikloniska. Vanligtvis är ett konvulsivt anfall den första typen av anfall som uppträder.

Generaliserade tonisk-kloniska anfall kan antingen vara generaliserade från början eller fokalt till bilateralt med påverkat medvetande och fokalt start. De fokala symtomen kan lätt missas, de kan bestå av bilaterala och asymmetriska toniska spänningar, vilket kan leda till varierande kroppshållning. Denna fas kan samtidigt eller omedelbart efterföljas av kloniska ryckningar, som börjar i ansiktet och kan spridas till armar och ben asymmetriskt och asynkront.

Hemikloniska anfall kan drabba båda sidorna hos samma patient. Detta alternerande anfallsmönster är karakteristiskt för DS och kan vara till hjälp vid diagnostik.

Konvulsiva anfall kan vara långvariga och utvecklas till status epilepticus. En övergående postikal hemipares kan kvarstå efter långvariga hemikloniska anfall.

### Myokloniska anfall

Myokloniska anfall uppträder mellan 1 och 5 års ålder. Dessa kan vara fokala och omfatta axial muskulatur, i form av "huvudnickning", eller ryckningar i armar och axlar, även

andra delar av kroppen kan påverkas. De kan vara isolerade eller förekomma i grupper om två eller tre myokloniska ryck. Myokloniska anfall kan vara spontana eller utlösas av fotostimulering, ögonstängning, variation i ljusintensitet eller visuella mönster.

### **Absenser**

Frånvaroanfall kan uppträda i olika åldrar, antingen mellan 1 och 3 år tillsammans med myokloniska anfall, eller senare, mellan 5 och 12 år. De kan åtföljas av ögonlocksmyoklonier eller andra myoklonier. Absensstatus kan också uppträda och det visar sig som långvarig medvetandepåverkan av varierande grad.

### **Fokala anfall**

An uppträda tidigt, från 4 månader till 4 år. Fokala anfall uppträder främst som påverkat medvetande och autonoma symtom (blekhet, cyanos, rodnad, andningsförändringar, dregling, svettning). Det kan också förekomma fokala anfall utan påverkat medvetande, som versiva anfall eller kloniska ryckningar som är begränsade till en arm eller ett ben eller ena sidan.

### **Toniska anfall**

Toniska anfall är inte vanliga men kan förekomma under sömnen efter 6 års ålder.

### **Icke konvulsivt status (obtundationsstatus)**

Detta är en speciell anfallstyp vid Dravets syndrom och består av påverkat medvetande av varierande grad. Samtidigt ses fragmentariska och segmentella, oregelbundna myoklonier med låg amplitud, som omfattar extremiteter och ansikte, ibland med samtidig dregling. Patienten kan reagera på stimuli, beroende på medvetandegraden och till och med utföra enkla aktiviteter. Detta kan pågå i timmar eller dagar.

## **Hur förändras anfallstyperna med tiden?**

Konvulsiva anfall förekommer under hela livet hos de flesta patienter, medan hemikloniska anfall blir mindre vanliga med åldern och frånvaroanfall och myokloniska anfall tenderar att försvinna. Temperaturkänslighet och anfall utlösta av stimuli brukar minska med åldern. Konvulsiva status epilepticus är vanligare i barnåren än i vuxen ålder.

## **EEG-karaktäristika**

Vid debut är EEG-bakgrundsaktiviteten vanligen normal. I vissa fall kan en rytmisk thetaaktivitet på 4-5 Hz noteras över de rolandiska och vertexområdena. Bakgrundsaktiviteten förblir normal eller något onormal i 50 % av fallen. I övriga fall blir den långsam och dåligt organiserad, särskilt i perioder med multipla anfall. De epileptiska urladdningarna är fokala, multifokala eller generaliserade. Sömnaktiviteten är vanligtvis välstrukturerad. Ljuskänslighet har rapporterats som ett av huvuddragen i DS, och förekommer särskilt hos patienter med myoklonier. Det är ofta svårt att analysera detta då de varierar under sjukdomsförloppet.

## **Samsjuklighet**

DS är en encefalopati som påverkar utvecklingen och ger epilepsi. Utvecklingsstörningen tros orsakas direkt av den genetiska mutationen och inte bara av den epileptiska aktiviteten, som dock i vissa faser kan bidra till en tillbakagång i utvecklingen, en regression eller ytterligare kognitiv kognitiv sänkning. Patienter med DS drabbas av en rad komorbiditeter som endast delvis beror på epilepsin och anfallsbelastningen.

### **Kognitiv funktionsnedsättning**

Kognitiv påverkan ses hos nästan alla patienter, oftast i måttlig till svår grad. Uppmärksamhet, öga- handkoordination, visuell perception och exekutiva funktioner tenderar att vara mer påverkade än språket. Vanligtvis sker ingen ytterligare kognitiv försämring efter fem till sex års ålder, men patienterna tenderar att utvecklas långsamt.

### **Motorisk funktionsnedsättning**

Barn med DS börjar gå vid normal ålder men utvecklar en ostadig gång. En icke-cerebellär ataxi är tydlig hos de flesta patienter, vilket leder till dålig koordination, tremor och dysartri. I takt med tillväxten ses en försämrad gång med ett typiskt "hukat gångmönster", som kännetecknas av ökad höft- och knäflexion och fotleddorsalflexion. Parkinsonsymptom (bradykinesi, framåtböjning och stelhet i huvud och överkropp) är inte ovanliga i vuxen ålder.

### **Språkpåverkan**

Barn börjar tala vid normal ålder, men språket utvecklas långsamt och förblir dåligt. En ordfattigdom och frekventa fonetiska och fonologiska fel är klassiskt förekommande.

### **Beteendeavvikelser**

Beteendeavvikelser utgör ett stort problem hos de flesta patienter, särskilt bristande uppmärksamhet och hyperaktivitet. Dålig förståelse och dålig verbal kommunikation bidrar i hög grad till att försämma de sociala relationerna, särskilt i tonåren. Även om autistiska drag kan observeras är det bara ett fåtal barn som uppfyller alla kriterier för autism.

### **Sömn och näringsintag**

Majoriteten av patienterna med DS har sömnproblem, både problem med insomning och frekventa uppvaknanden. Problem med näringsintag kan både bero på problem med aptit, ätsvårigheter men också selektivt ätande.

### **Skelett**

Fotdeformiteter, tibialtorsion, inre rotation av höften/femoral anteversion och skolios kan förekomma.

## **Behandling**

För närvarande är behandlingen endast symptomatisk och syftar till att förstå och behandla samsjuklighet samt kontrollera epilepsianfallen. Tyvärr är epilepsin hos nästan alla patienter bestående; men en minskning av anfallsfrekvensen är relaterat till en bättre livskvalitet och högre daglig energi, vilket kan göra att utvecklingen förbättras.

Under spädbarns- och barndomsåren kan det vara bra

att undvika specifika anfallsutlösande faktorer, som snabb förändring av kroppstemperatur, känslomässig stress, blinkande ljus och visuella mönster.

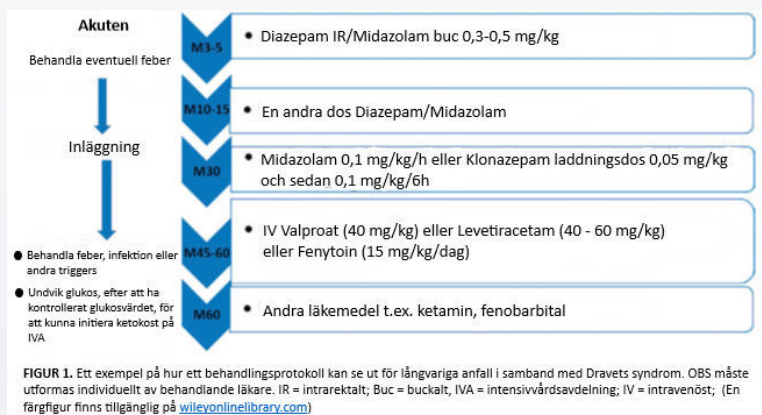
När diagnosen väl har ställts bör man undvika läkemedel som blockerar natriumkanalen, t.ex. karbamazepin och dess analoger (oxkarbazepin och eslicarbazepin), lamotrigin och fenytoin. Dessa anses försämra anfallskontrollen och påverka kognitiv utveckling negativt. Andra läkemedel som bör undvikas är vigabatrin, tiagabin, pregabalin och gabapentin.

Rekommenderade förstahandsmedel är klobazam och valproat, som kan kombineras med stiripentol. Förbättring har också noterats med topiramet, levetiracetam, ketogen kost och vagusnervstimulering. Fenfluramin och cannabidiol har nyligen visat effekt i kliniska prövningar.

## Följande information rekommenderas till patienten och/eller vårdare:

- Individuellt utformat vårdprotokoll för långdraget epilepsianfall
- Information om SUDEP
- Genetisk rådgivning
- Individuellt anpassat habiliteringsprogram
- Nödvändigt stöd i form av vägledning och utlåtande avseende sjukdom och samsjuklighet till andra vårdgivare och arbetsgivare.

## Exempel på behandlingsprotokoll vid Dravets syndrom och långdraget epilepsianfall



## Uppföljning av behandlingseffekt av läkemedel, på epilepsianfall och samsjuklighet bör ske inom flera områden:

- Dagliga aktiviteter
- Övergripande välbefinnande
- Psykisk hälsa
- Fysisk hälsa
- Själständighet
- Beteende och psykiatrisk hälsa

Översättning: Dravets Syndrome Association Sweden och Dr. Tove Hallbook (Queen Silvia Children's Hospital, Sahlgrenska University, Gothenburg, Sweden).

Europeiska kommissionens stöd till produktionen av denna publikation innebär inte att man godkänner innehållet, som endast återspeglar författarnas åsikter, och kommissionen kan inte hållas ansvarig för vad informationen i denna publikation används till.



# Dravets syndrom

Även känd som: *DS, SMEI, Severe myoclonic epilepsy of infancy*

## Översikt

Dravets syndrom är en genetisk encefalopati som kännetecknas av en läkemedelsresistent epilepsi som uppträder under det första levnadsåret hos tidigare friska barn. Efterhand blir neurologisk utvecklingspåverkan tydlig, tillsammans med motoriska, språkliga och beteendemässiga problem. Diagnosen baseras på de kliniska särdragen. I 75-85 % av fallen visar genetiska tester en mutation i SCN1A-genen, som kodar för alfa-enheten i en spänningskänslig natriumkanal. Även om konsekventa genotyp-fenotypkorrelationer inte har fastställts på ett säkert sätt, har trunkerande mutationer förknippats med sämre kognition. Ungefär 90 procent av mutationerna uppstår de novo; familjemedlemmar som bär på samma mutation kan vara asymtomatiska eller mildt påverkade. Ytterligare gener som har identifierats hos patienter med DS-fenotyp är *PCDH19, SCN1B, GABRA1, STXBP1, CHD2, SCN2A, HCN1, KCNA2* och *GABRG2*.

## Hur vanligt är Dravets syndrom?

Dravets syndrom drabbar uppskattningsvis 1 på 15 700 till 1 på 40 000 levande födda. Förekomsten tros vara underskattad hos vuxna.

## När uppträder symtomen för första gången?

Det första symptomet är ett epilepsianfall som inträffar under det första levnadsåret, vanligtvis mellan fem och åtta månader. Mycket sällan kan anfällen börja under det andra levnadsåret. Typiskt sett uppstår det första anfall i samband med feber, som kan drabba antingen ena sidan (hemiklonisk) eller båda sidor. Utlösande faktorer, t.ex. feber, sjukdom, vaccination och bad, kan utlösa ytterligare anfall, som ofta varar mer än 10-15 minuter och ibland utvecklas till status epilepticus.

Under det andra levnadsåret uppträder nya typer av anfall. Epilepsin är svårbehandlad och neurologisk utvecklingspåverkan blir tydlig: barnen får en ostadig gång, språket och den finmotoriska förmågan utvecklas långsamt. Beteendestörningar uppstår, vanligtvis uppmärksamhetsproblem, hyperaktivitet, autistiska drag och relationssvårigheter.

## Vilka typer av anfall förekommer vid Dravets syndrom?

Barn med DS uppvisar ofta flera olika anfallstyper. Anfällen

kan utlösas av flera stimuli, bland annat feber/hypertermi, känslomässig stress eller upphetsning, blinkande ljus, kontrasterande ljus och visuella mönster.

### Konvulsiva anfall

Konvulsiva anfall kan vara generaliserade tonisk-kloniska, kloniska och alternerande hemikloniska.

Generaliserade tonisk-kloniska anfall kan antingen vara generaliserade från början, fokalt till bilaterala med påverkat medvetande och fokalt start. De fokala symtomen kan lätt missas, de kan bestå av bilaterala, asymmetriska, toniska spänningar, vilket kan leda till varierande kroppshållning. Denna fas kan samtidigt eller omedelbart efter följas av kloniska ryckningar, som börjar i ansiktet och kan spridas till armar och ben asymmetriskt och asynkront.

Hemikloniska anfall kan drabba båda sidorna hos samma patient. Detta alternerande anfallsmönster är karakteristiskt för Dravets syndrom och kan vara till hjälp vid diagnostik.

Konvulsiva anfall kan vara långvariga och utvecklas till status epilepticus. En övergående postiktal hemipares kan kvarstå efter långvariga hemikloniska anfall.

### Myokloniska anfall

Myokloniska anfall uppträder mellan 1 och 5 års ålder. De kan vara fokala och omfatta axial muskulatur, i form av "huvudnickning" ryckningar i armar och axlar, medan andra kan drabba hela kroppen. De kan vara isolerade eller förekomma i grupper om två eller tre myokloniska ryck. Myokloniska anfall kan vara spontana eller utlösas av fotostimulering, ögonstängning, variation i ljusintensitet eller visuella mönster.

### Absenser

Frånvaroanfall kan uppträda i olika åldrar, antingen mellan 1 och 3 år, tillsammans med myokloniska anfall, eller senare, mellan 5 och 12 år. De kan åtföljas av ögonlocksmyoklonier eller andra myoklonier. DSAS, Absensstatus kan också uppträda som långvarig medvetandepåverkan av varierande grad.

### Fokala anfall

Dessa anfall kan uppträda tidigt, från 4 månader till 4 år. Fokala anfall uppträder främst med nedsatt medvetande och framträdande autonoma symtom (blekhet, cyanos, rodnad, andningsförändringar, dregling, svettning). Det kan också förekomma fokala anfall utan påverkat medvetande, som versiva anfall eller kloniska ryckningar som är begränsade till en arm eller ett ben eller ena sidan.

### Toniska anfall

Toniska anfall är inte vanliga men kan förekomma under sömn efter 6 års ålder.

### Icke konvulsivt status (Obtundation status)

Detta är en speciell anfallstyp vid Dravets syndrom och består av påverkat medvetande av varierande grad. Samtidigt ses fragmentariska och segmentella, oregelbundna myoklonier med låg amplitud, som omfattar extremiteter och ansikte, ibland med samtidig dregling. Patienten kan reagera på stimuli, beroende på medvetandegraden och till och med utföra enkla aktiviteter. Detta kan pågå i timmar eller dagar.

## Är Dravets syndrom ett epilepsisyndrom?

Ett epilepsisyndrom kan ibland definieras genom specifika anfallstyper, EEG-mönster, debutålder och/ eller orsak, om den är känd, samt associerad samsjuklighet (se nedan). Dravets syndrom är ett epilepsisyndrom eftersom det har karakteristiska särdrag med specifika genetiska orsaker.

## Hur vanligt förekommande är anfallen vid Dravets syndrom?

Anfallen kan bli mycket frekventa och kan upprepas flera gånger per dag, särskilt frånvar oanfall och myokloniska anfall. Konvulsiva och fokala anfall kan uppträda i kluster, och triggas av feber eller sömn.

## Hur förändras anfallstyperna med tiden?

Konvulsiva anfall förekommer under hela livet hos de flesta patienter, medan hemikloniska anfall blir mindre vanliga med åldern. Frånvar oanfall och myokloniska anfall tenderar att försvinna.

Temperaturkänslighet och anfall utlösta av stimuli brukar minska med åldern.

Konvulsiva status epilepticus är vanligare i barnåren än i vuxen ålder.

## Vilka andra problem förutom epilepsi drabbar personer med Dravet syndrom?

DS är en encefalopati som påverkar utvecklingen och ger epilepsi. Utvecklingsstörningen tros orsakas direkt av den genetiska mutationen och inte bara av den epileptiska aktiviteten, som dock i vissa faser kan bidra till en tillbakagång i utvecklingen. Patienter med DS drabbas av samsjuklighet som endast delvis beror på epilepsin och anfallsbelastningen.

### Kognitiv påverkan

Kognitiv påverkan ses hos nästan alla patienter, oftast i måttlig till svår grad. Uppmärksamhet, öga-handkoordination, visuell perception och exekutiva funktioner tenderar att vara mer påverkade än språket. Vanligtvis sker ingen ytterligare kognitiv försämring efter fem till sex års ålder, men patienterna tenderar att utvecklas långsamt.

### Motorisk funktionsnedsättning

Barn med DS börjar gå vid normal ålder men uppvisar sedan en ostadig gång. En icke-cerebellär ataxi är tydlig hos de flesta patienter, vilket leder till dålig koordination, tremor och dysartri. I takt med tillväxten ses en försämrad gång med ett typiskt "hukat gångmönster", som kännetecknas av ökad höft- och knäflexion och fotleddorsalflexion. Parkinsonsymptom (bradykinesi, framåtböjning och stelhet i huvud och överkropp) är inte ovanliga i vuxen ålder.

### Språkpåverkan

Barn börjar tala vid normal ålder, men språket utvecklas långsamt och förblir dåligt. En ordfattigdom och frekventa fonetiska och fonologiska fel är klassiskt förekommande.

### Beteendevikelser

Beteendeproblem utgör ett stort problem hos de flesta patienter, särskilt bristande uppmärksamhet och hyperaktivitet observeras mycket ofta. Dålig förståelse och dålig verbal kommunikation bidrar i hög grad till att försämma de sociala relationerna, särskilt i tonåren. Även om autistiska drag kan observeras är det bara ett fåtal barn som verkligen är autistiska.

### Sömn och mat

Majoriteten av patienterna med DS har sömnproblem, särskilt störningar i övergången mellan sömn och vakenhet och svårigheter att upprätthålla sömnen. Aptitproblem, selektivt ätande och andra ättsvårigheter rapporteras också ofta.

### Skelettdeformiteter

Fotdeformitet, tibialtorsion, inre rotation av höften/femoral anteversion och skolios kan förekomma.

## Vilka är behandlingsalternativen vid Dravet syndrom?

För närvarande är behandlingen endast symtomatisk och syftar till att förstå och behandla samsjuklighet samt kontrollera epilepsianfallen. Tyvärr är epilepsin hos nästan alla patienter bestående; men en minskning av anfallsfrekvensen är relaterad till en bättre livskvalitet och högre grad av daglig energi, vilket gör att utvecklingen påskyndas.

Under spädbarns- och barndomsåren kan det vara användbart att undvika specifika anfallsutlösande faktorer, t.ex. att förhindra snabba förändringar i kroppstemperaturen, känslomässig stress blinkande ljus och visuella mönster.

När diagnosen väl har ställts måste man undvika läkemedel som blockerar natriumkanalen, t.ex. karbamazepin och dess analoger (oxkarbazepin och eslicarbazepin), lamotrigin och fenytoin, som är kända för att försämma anfallskontrollen och påverka den kognitiva utvecklingen negativt. Andra läkemedel som bör undvikas är vigabatrin, tiagabin, pregabalin och gabapentin.

Rekommenderade förstahandsmedel är klobazam och valproat, som kan kombineras med stiripentol. Förbättring har också noterats med topiramet, levetiracetam, ketogen

kost och vagusnervstimulering. Fenfluramin och cannabidiol har nyligen visat effekt i kliniska prövningar.

## **Behandlingsprotokoll vid Dravet syndrom och långdraget epilepsianfall**

Ett individuellt akutbehandlingsprotokoll kan utarbetas utifrån varje patients behov, av hans/hennes läkare.

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

## **Vad kan jag fråga efter hos min läkare/epilepsisjuksköterska?**

- En personlig plan för akutmedicinering vid långvariga anfall eller klusteranfall.
- Läkemedelsbiverkningar särskilt vid byte av behandling.
- Genetisk rådgivning.
- Kontakt med skola eller högskola för stöd under utbildningen.
- Stöd till patienten, vårdgivaren och arbetsgivaren (neuropsykologisk utvärdering, vägledning, eventuellt psykiatriskt stöd)
- En individualiserad habiliteringsplan
- Information om plötslig oväntad död vid epilepsi (SUDEP).

## **För patientstöd kontakta:**

- [DSAS, Dravets Syndrome Association Sweden](http://www.dravetssweden.se)  
[www.dravetssweden.se / info@dravetssweden.se](mailto:info@dravetssweden.se)
- [Dravet Syndrome European Federation](http://www.dravet.eu)  
[www.dravet.eu / info@dravet.eu](mailto:info@dravet.eu)



Översättning: Dravets Syndrome Association Sweden och Dr. Tove Hallbook (Queen Silvia Children's Hospital, Sahlgrenska University, Gothenburg, Sweden).

Europeiska kommissionens stöd till produktionen av denna publikation innebär inte att man godkänner innehållet, som endast återspeglar författarnas åsikter, och kommissionen kan inte hållas ansvarig för vad informationen i denna publikation används till.



Co-funded by the European Union

