

Dravets syndrom er en sjælden genetisk epilepsiform, som kan forveksles med feberkramper

Katrine Marie Harries Johannesen & Maria Bergkvist Hansen

KASUISTIK

Pædiatrisk Afdeling,
Næstved Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V11130656

Dravets syndrom er et epilepsisyndrom, der begynder i første leveår og er karakteriseret ved gentagne polymorfe kramper, der ofte er langvarige, og patienterne responderer dårligt på sædvanlig antiepileptisk behandling [1-3]. Syndromet blev først beskrevet i 1978 af *Charlotte Dravet* [2], og forveksles ofte med feberkramper.

SYGEHISTORIE

Efter en ukompliceret graviditet fødtes to monozygote tvillingedrenge i uge 37 + 6. Fødselsvægten var 3.180 g og 2.840 g. Tvillingerne var ikke disponerede for epilepsi og havde to raske storebrødre.

Tvillingerne fik febrile kramper, da de var fem måneder gamle. Dette tolkedes initialt som feberkramper, trods varigheden (20 min). Pga. langvarige kramper henvistes brødrene dog til elektroencefalografi (EEG), hvor man fandt normale forhold. Begge tvillinger fik igen langvarige kramper, nu afebrile. Dette tolkedes som epilepsi, og der blev påbegyndt behandling med valproat i relevante doser. Tvillingerne fik dog stadig kramper under valproatbehandlingen og reagerede kun ganske lidt på gentagne gange behandling med stesolid, de fik derfor flere gange langvarige kramper, herunder tre gange status epilepticus.

Tvillingerne blev henvist til Epilepsihospitalet Dianalund. En urinmetabolisk screening viste normale forhold. Under udredningen på Epilepsihospitalet Dianalund fik tvillingerne diagnosen Dravets syndrom og en *SCN1A*-mutation. Man påbegyndte behandling med stiripentol som fast behandling sammen med valproat og midazolam som anfaldsbrydende behandling. Stiripentolbehandling blev påbegyndt i maj 2013, og kun tvilling B havde derefter et

enkelt krampeanfald. Deres udvikling var herefter normal.

DISKUSSION

Dravets syndrom mistolkes hyppigt som feberkramper, da epilepsien ofte er febersensitiv [1-3]. I tilfældene i sygehistorien blev anfaldene også initialt tolket som feberkramper. Sygdommen skyldes overvejende en mutation i *SCN1A*, der koder for en natriumkanal [2-4]. 90% af disse mutationer er nyopståede [5]. Incidensen er formentligt mindre end 1 pr. 40.000 [4]. Ikke alle patienter har den pågældende mutation, enkelte har andre kendte mutationer [2-4]. Mutationen har ikke indflydelse på fænotypen.

Generelt gælder det, at patienterne er raske. Anfaldene begynder før etårsalderen. Primært drejer det sig om kloniske kramper eller generaliserede tonisk-kloniske kramper i opstartsfasen, og derefter udvikler de sig til generaliserede tonisk-kloniske anfald, der bliver tiltagende terapiresistente. Anfaldene provokeres ofte af temperaturstigning. Mental retardering er ikke evident ved anfaldenes start, men viser sig efterhånden. Resultaterne af EEG er initialt normale, men derefter udvikles generaliserede *spike-wave*- eller *poly-spike*-komplekser [2, 3], dette er dog ikke specifikt for Dravets syndrom. Hos tvillingerne i sygehistorien var der således en klassisk sygehistorie med ovenstående karakteristika.

I løbet af andet leveår bliver udviklingen forsinket, således at børn med Dravets syndrom går en smule senere end normalt og har forsinket tale [5]. Langtidsprognosen er generelt dårlig med intellektuelle vanskeligheder og fortsatte kramper hos langt de fleste patienter. Nedsat intellekt varierer fra alvorligt nedsat hos 50% til moderat nedsat hos 25% og mildt nedsat hos 25%. Enkelte patienter har normal intelligens. Der ses bedre prognose hos de børn, der får færrest status epilepticus-episoder og fortsat har normalt EEG [3, 5]. Mange patienter oplever gangbesvær i voksenalderen. Mortaliteten er ca. 15%, og skyldes pludselig uventet død i epilepsianfald, status epilepticus efterfulgt af organsvigt eller ulykker [4, 5].

Dravets syndrom behandles med en kombination af stiripentol, valproat og clobazam, hvorimod phenytoin, carbamazepin og lamotrigin kan forværre anfaldene og derfor bør undgås [4].



Tvillingedrenge med sjælden epilepsiform.

Dravets syndrom er en epilepsiform, der opstår hos børn. Mutationen, der forårsager epilepsien, er kendt. Syndromet er en sjælden differentialdiagnose til feberkrampe og skal have in mente, når børn får krampe tidligt eller før seks månedersalderen, og hvis disse er langvarige, både febrile og afebrile, samt responderer dårligt på konventionel antiepileptisk behandling. Behandling af Dravets syndrom er en specialisopgave.

KORRESPONDANCE: *Katrine Marie Harries Johannesen*, Pædiatrisk Afdeling, Næstved Sygehus, Ringstedgade 61, 4700 Næstved.
E-mail: katrinejohannesen@dadlnet.dk

ANTAGET: 10. januar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 31. marts 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Ragona F, Granata T, Bernardina B et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective multicenter study of 26 patients. *Epilepsia* 2011;52:386-92.
2. Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Research* 2006;70S:223-30.
3. Akiyama M, Kobayashi K, Ohtsuka Y. Dravet syndrome: a genetic epileptic disorder. *Acta Med Okayama* 2012;66:369-76.
4. Guerrini R. Dravet syndrome: the main issues. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:1-4.
5. Scheffer I. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:5-8.

Molekylærgenetisk screening for polycystisk nyresygdom kan være et vigtigt diagnostisk redskab

Maria Rasmussen¹, Bjarne Ørskov², Anne-Bine Skytte¹ & Lone Sunde¹

Mutation i *PKD1*- eller *PKD2*-genet er associeret til udvikling af autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Ved ADPKD ses multiple, langsomt voksende cyster i nyrerne og andre organer. Sygdommen nedarves autosomalt dominant. I ca. 10% af ADPKD-familierne er forældrene dog uafficerede; sygdommen skyldes da oftest en de novo-mutation hos patienten [1]. Cyster i nyrerne kan påvises ved UL- og MR-skanning samt CT.

Der findes diagnostiske UL-kriterier, de såkaldte Peikriterier, som kan bruges til diagnosticering af afficerede medlemmer i familier, hvor der allerede vides at forekomme ADPKD [2]. Hos patienter uden en familieanamnese med ADPKD gælder Peikriterierne ikke.

SYGEHISTORIER

I. En tiårig pige med forældre af udenlandsk herkomst blev henvist til en pædiatrisk afdeling på mistanke om bronkial astma. Mistanken blev bekræftet. Desuden blev der påvist let ømhed nedadtil i abdomen. En urinstiks viste 3+ for protein. Blodtrykket var 120/80 mmHg (90%/90%-percentilen). En UL-undersøgelse af abdomen viste forstørrede, polycystiske nyrer (ca. 30 cyster i venstre nyre og ti cyster i højre nyre). Cysterne var af varierende størrelse og lokaliseret til både medulla og cortex. En UL-undersøgelse af lever og pancreas viste normale forhold. Den glomerulære filtrationsrate beregnet ud fra ⁵¹Cr-EDTA-clearance var 116 ml/minut/1,73 m².

Ved UL-undersøgelse af mater samt to søskende fandt man normale nyrer. Pater fik påvist en solitær cyste med en diameter på 3 cm i venstre nyre.

På klinisk genetisk afdeling blev familieanamnesen gennemgået. Stamtræet viste, at der var konsangvinitet i familien. Dette gav mistanke om en autosomal recessiv cystenyrresygdom. Ved en enkelt nukleotidpolymorfi-array-analyse påviste man ikke delektioner eller duplikationer, men homozygoti i store områder af patientens genom (i alt 0,35% af genomet) i overensstemmelse med slægtskabet mellem forældrene. Der var imidlertid ingen kendte cystenyrer i disse områder. Derfor blev der iværksat sekventering af *PKD1* og *PKD2* på mistanke om ADPKD. En kendt sygdomsdisponerende *nonsense*-mutation i *PKD1* (c.12124C>T, p.Q4042X) blev påvist

Diagnosen ADPKD blev således bekræftet. Det har ikke været muligt at undersøge de øvrige familie-medlemmer.

II. En tre år og fire måneder gammel dreng fik foretaget UL-skanning af nyrerne på grund af forbigående makroskopisk hæmaturi. Skanningen viste, at højre nyre havde normal størrelse med en 3,4 cm × 2,5 cm stor kortikal cyste. Venstre nyre var let forstørret med flere små cyster og et konglomerat af cyster/cyster med septae på 4 cm × 2,3 cm. Der var ikke pancreas- eller leverforandringer. UL-skanningen blev suppleret med CT og MR-skanning af nyrerne for at udelukke malignitet i cysterne (**Figur 1**).

KASUISTIK

- 1) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby
- 2) Medicinsk Afdeling, Roskilde Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V08130496