

Ernstige myoclonie epilepsie bij het jonge kind

T R E F W O O R D E N

DRAVET-SYNDROOM, EPILEPSIE, SCN1A, SMEI, ZUIGELINGEN

B. Ceulemans

Samenvatting

Op 13 september 2004 promoveerde drs. B. Ceulemans aan de Universiteit Antwerpen te Antwerpen op het promotieonderzoek getiteld 'Severe myoclonic epilepsy in infancy'. Het promotieonderzoek werd uitgevoerd onder begeleiding van de promotor prof. dr. P. Cras en co-promotoren prof. dr. L. Lagae, Leuven, en prof. dr. P. De Jonghe. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste resultaten van zijn onderzoek.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2005;106:238-40)

Inleiding

Koortsconvulsies zijn de frequentste vorm van convulsies op zuigelingen-, peuter- en kleuterleeftijd. Typische koortsconvulsies voldoen aan een aantal zeer specifieke voorwaarden en komen familiair voor. Atypische koortsconvulsies zijn vaak gelateraliseerd, recidiveren binnen 24 uur of duren langer dan 15 minuten.

Een aantal kinderen dat zich presenteert met voornamelijk atypische koortsconvulsies ontwikkelt een ernstig epileptisch beeld dat bekend staat als 'severe myoclonic epilepsy in infancy' (SMEI). Dit epileptische beeld werd voor het eerst beschreven in 1978 door Dravet, kinderneuroloog te Marseille. Uit een groep van kinderen, die verdacht werd voor Lennox-Gastaut-syndroom, selecteerde zij enkele patiënten die op basis van hun klinische beeld een afzonderlijke entiteit vormden. Het voornamelijk voorkomen van myoclonie aanvallen op jonge leeftijd gaf de naam aan dit beeld: SMEI of ernstige myoclonie epilepsie bij het jonge kind.

In 1989 werd het door de Internationale Liga

tegen Epilepsie erkend als een epileptisch syndroom met zowel gegeneraliseerde als focale aanvallen. Bij een laatste herziening werd de term Dravet-syndroom voorgesteld aangezien myoclonie aanvallen niet-pathognomonisch zijn voor dit syndroom.

De frequentie van SMEI wordt geschat op 1:40.000 kinderen en representeert ongeveer 7% van alle ernstige vormen van epilepsie tot de leeftijd van drie jaar. Het eerste klinische symptoom is vaak een door koorts uitgelokte, langdurige, al of niet gelateraliseerde aanval tijdens de zuigelingenleeftijd. Nadien volgen zowel febriele als afebriele secundair veralgemeende of gelateraliseerde aanvallen. Terugkerende status epilepticus is vooral bij zuigelingen en geprovoceerd door koorts dan ook een erg frequent en vrij typisch kenmerk van deze aandoening. Myoclonie aanvallen, enkelvoudige en complex partiële, en atypische absences kunnen eveneens voorkomen.

Aanvankelijk is de psychomotorie ontwikkeling van SMEI-kinderen normaal. Tijdens het tweede levensjaar treedt vaak een stagnatie op en later vertonen al deze kinderen een matige tot ernstige mentale retardatie. Ataxie en piramidale tekens worden af en toe geobserveerd, maar zijn niet noodzakelijk voor de diagnose.

De EEG's zijn opmerkelijk lang normaal hoewel in enkele gevallen fotogevoeligheid al voor de leeftijd van één jaar is uit te lokken. Tijdens het verloop van de ziekte worden epileptische abnormaliteiten op het EEG wel duidelijker met voornamelijk multi-focale 'spikes', 'spike-waves' en 'polyspike waves'. In de regel is er dan ook een vertraging van het achtergrondsbeeld waar te nemen.

Genetica en epilepsie

Van idiopathische epilepsie wordt al lang verondersteld dat ze een genetische oorsprong heeft. Tot het midden van de jaren negentig van de vorige eeuw was hier echter nog maar weinig van bekend. Uit die tijd dateren de eerste rapporten van ionkanaalstoornissen bij vormen van familiäre idiopathische epilepsie. Een grote doorbraak kwam na het beschrijven van mutaties in het 'sodium channel alfa subunit' (SCN1A) in een aantal families met

‘generalized epilepsie with febrile seizures plus’ (GEFS+). Het klinisch beeld van de meest ernstig zieke personen binnen deze families leek op dat van SMEI-kinderen, maar dan in een ‘mildere’ vorm.

Genetisch onderzoek

Aan de hand van klinische gegevens werden 14 patiënten geselecteerd, die bekend waren met de diagnose SMEI. Allen waren gezien in het Epilepsiecentrum voor Kinderen en Jongeren te Pulderbos. Bij deze patiënten werd een SCN1A-analyse uitgevoerd.

Bij alle patiënten werd een heterozygote mutatie gevonden, die afwezig was bij beide ouders en in de controlepopulatie. Bij 10 patiënten ging het om een getrunceerde mutatie (3 ‘nonsense’, 2 ‘splice size’, 5 ‘frame shift’, 1 deletie en bij 1 patiënt werd een dubbele mutatie gevonden). Vier patiënten toonden een missensemutatie. Deze mutaties waren alle gelegen in het belangrijke poortgedeelte van het SCN1A.

Feno-genotypische correlatie

Aan de hand van de eigen bevindingen en gepubliceerde data werd een correlatie gemaakt tussen het klinisch beeld en de gevonden mutatie. Hieruit bleek dat er een duidelijk continuüm bestaat tussen koortsconvulsies, koortsconvulsies met ander type aanvallen en het ‘mildere’ beeld van SMEI tot het ernstig klassieke beeld van SMEI.

Ernstige de-novo-mutaties, in het bijzonder getrunceerde en missensemutaties in het belangrijke poortgedeelte van het natriumkanal (S5-S6), leiden bijna altijd tot een klassiek beeld van SMEI. Missensemutaties in de voltagegevoelige S4-regio kunnen zowel leiden tot SMEI als tot het familiale patroon van GEFS+. Missensemutaties buiten S4-S5, zowel de novo als familiair, leiden meestal tot GEFS+ en slechts in enkele gevallen tot een ‘milder’ type van SMEI.

Behandeling

SMEI of Dravet-syndroom is bekend als één van de catastrofale vormen van epilepsie. In het verleden was de behandeling voornamelijk gebaseerd op het gebruik van valproaat en fenobarbital. Van het gebruik van carbamazepine, fenytoïne en lamotrigine was bekend dat deze aandoening verergerde

met meer convulsies tot gevolg. Daarnaast was een belangrijk probleem het opnieuw optreden van ernstige status epilepticus met vaak uren durende convulsies, indien deze niet snel werden gecoupeerd. Op basis van de bevindingen bij onze patiënten is er een aangepast therapeutisch schema opgesteld, dat gebaseerd is op drie peilers: preventie van aanvallen, een agressieve aanvalsbehandeling en een eenvoudige onderhoudsbehandeling.

Een aantal van de patiënten vertoonden op familiefeesten zoals nieuwjaar, Kerst en Sinterklaas convulsies. Het vermijden van dergelijke situaties is vaak een preventieve maatregel. Het voorkomen van hyperthermie, door bijvoorbeeld opwarming in de zomer en het gebruik van warme baden, is belangrijk.

Na preventie is het rigoureuus behandelen van koorts erg belangrijk. Aanvalsbehandeling dient snel en efficiënt te gebeuren. Als eerste stap werd ouders of zorgverleners aangeleerd om zelf de medicatie toe te dienen. Als benzodiazepine is gekozen voor clonazepamdruppels gezien deze in druppelvorm verkrijgbaar zijn en gemakkelijk aan een convulserend kind kunnen worden toegediend. Toegediend in de wang worden de druppels snel geresorbeerd in het bloed en zijn dus snel effectief. Indien de convulsies na vijf minuten niet stoppen, kan deze handeling worden herhaald. Daarna wordt zo snel mogelijk met een intraveneuze behandeling van clonazepam of een ander benzodiazepine gestart. Bij drie patiënten werd hiervoor gebruik gemaakt van een port-a-cathysysteem om sneller een intraveneuze toegang te vinden in geval van een langdurig insult. Voor de meeste patiënten is ook een aangepaste medicatiekit gemaakt.

Onderhoudsbehandelingen zijn gebaseerd op een eenvoudige behandeling van twee breedspectrum anti-epileptica, namelijk valproaat en topiramaat, beide in relatief hoge dosissen. Indien noodzakelijk, en dit was voornamelijk bij jonge kinderen het geval, werd tevens een benzodiazepine, bij voorkeur clobazam, voorgeschreven. Het systematisch veranderen van anti-epileptica en het blijven uitproberen van nieuwe medicaties zijn voor deze patiëntengroep wellicht erg zinloos en leiden vaak tot maanden durende instabiliteit.

Conclusie

Ernstige myoclonie epilepsie bij het jonge kind is een ernstige, meestal niet-familiair epileptisch syndroom dat zich openbaart op de zuigelingenleeftijd. De

diagnose kan gesteld worden op basis van een nauwkeurige klinische analyse en kan in de meeste gevallen bevestigd worden door het opsporen van de-novo-mutaties in het SCN1A.

Tot slot is aan de hand van onze patiënten een beter inzicht verkregen in de behandeling. De nadruk dient hierbij gelegd te worden op een eenvoudige behandeling die gebaseerd is op preventie, het snel en accuraat behandelen van convulsies en een eenvoudig anti-epilepticaschema dat gebaseerd is op slechts twee breedspectrum anti-epileptica.

Ontvangen 13 juni 2005, geaccepteerd 14 juni 2005.

Correspondentieadres auteur:

Dr. B. Ceulemans, kinderneuroloog

Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Wilrijkstraat 10
B-2560 Edegem
België
Tel: +32 3 821 34 20
E-mail: berten.ceulemans@uza.be

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.



Nationaal Epilepsie Fonds

SUBSIDIES VOOR EPILEPSIEONDERZOEK

Het Nationaal Epilepsie Fonds stelt de indiening open voor nieuwe onderzoeksvorstellen over epilepsie en de bestrijding daarvan. Het Nationaal Epilepsie Fonds wil langs deze weg wetenschappelijk onderzoek stimuleren.

Bij het toekennen van subsidies voor **onderzoek dat in 2007 begint**, is naast de hoge kwaliteit ook de klinische en maatschappelijke relevantie een belangrijk beoordelingscriterium.

De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Uitgangspunt hierbij is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng in het te subsidiëren onderzoek heeft.

Projecten mogen de duur van vier jaar niet overschrijden. De subsidie bedraagt maximaal per project per jaar € 45.000,-.

Eind februari/begin maart 2006 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers kunnen uitgenodigd worden om hun onderzoeksvorstel aan de Wetenschappelijke Advies Raad van het Nationaal Epilepsie Fonds nader toe te lichten.

15 december 2005 is de uiterste inzenddatum voor de subsidieaanvragers.

Subsidieaanvraagformulieren en meer informatie:

Nationaal Epilepsie Fonds
secretariaat Wetenschappelijke Advies Raad
Postbus 270
3990 GB HOUTEN
telefoon: 030 63 440 63
email: vdboogaard@epilepsiefonds.nl