

EIJA GAILY

lastenneurologian dosentti,
osastonylilääkäri
HYKS, lasten ja nuorten sairaala

REINA ROIVAINEN

neurologian dosentti,
osastonylilääkäri
HYKS, neurologian klinikka

Dravet'n oireyhtymä – vaikea neurologinen harvinaissairaus

- Dravet'n oireyhtymä on harvinainen, mutta todennäköisesti alidiagnosoitu sairaus. Sen tavallisin syy on hermosolujen natriumkanavien toimintaa säätelevän SCN1A-geenin virhe.
- Sairaus alkaa infekioon, rrokotukseen tai muuhun lämmönnousuun liittyvillä pitkittyneillä kuumeouristuksilla ensimmäisen ikävuden aikana.
- Vaikea epilepsia on tunnetuin oire, mutta useimmilla on myös vaikeita kognitiivisia ja motorisia häiriöitä.
- Diagnoosilla on merkitystä, koska epilepsialääkkeiden oikealla valinnalla voidaan estää sarjakohtaukset ja lievittää oireita.
- Lapset tulee rokottaa normaalisti diagnoosista huolimatta.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G ym. ILAE Classification of the epilepsies position paper of the ILAE Commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017;58:512–21.
- 2 Gaily E, Lommi M, Lapatto R, Lehesjoki AE. Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: A retrospective population-based study. *Epilepsia* 2016;57:1594–601.
- 3 Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS ym. Incidence of Dravet syndrome in a US population. *Pediatrics* 2015;136:e1310–5.

Dravet'n oireyhtymä (ent. imeväisiän vaikea myokloninen epilepsia) on harvinainen sairaus, joka luokitellaan nykyään ns. kehitykselliseksi ja epileptiseksi enkefalopatiaksi (1). Esiintyvyydeksi on väestöpohjaisissa tutkimuksissa arvioitu 4–6:100 000 (2,3), mutta läheskään kaikkia aikuisikäisiä potilaita ei ole tunnistettu. HYKS:ssa on diagnosoitu 44 Dravet'n oireyhtymää sairastavaa potilasta, joista 30 potilaan löydökset on kuvattu aiemmin (4).

Diagnoosi on hoidon kannalta merkittävä, koska epilepsialääkkeiden oikealla valinnalla voidaan estää epileptiset sarjakohtaukset (statukset) ja parantaa potilaiden toimintakykyä

myös rrokotuksen jälkeen, mikä aikanaan herätti epäilyn PDT-rokotteen aiheuttamasta enkefalopatiasta. Sittemmin selvisi, että rrokotuksen jälkeen vaikeaan epilepsiaan sairastuneilla lapsilla olikin geneettinen Dravet'n oireyhtymä (6). Ensimmäinen kohtausryöppy saattaa varhaistua rrokotteen vuoksi, mutta se ei vaikuta sairauden myöhempään kulkuun (7).

Ensimmäisen kohtauksen jälkeen pitkittyneet, ajoittain tehohoitoa vaativat toonis-klooniset kohtaukset toistuvat herkästi jokaisen kuumeaudin tai muusta syystä (helle, sauna) johtuvan merkittävän lämmönnousun yhteydessä (5). Pitkittyneet epilepsia-kohtaukset voivat aiheuttaa pysyvänä lisähaittana ohimolohkon sisäosien vauriota (hippokampuksen skleroosia) (4). Sarjakohtauksiin voi liittyä myös aivoturvotusta, joka voi johtaa kuolemaan (4,8).

Dravet'n oireyhtymässä epilepsia-kohtauksia syntyy sekä paikallisalkuisella että yleistyneellä mekanismilla. Kuumeettomat kohtaukset alkavat yleensä toisen tai viimeistään kolmannen ikävuden aikana. Lähes kaikilla potilailla on paikallisalkuisia kohtauksia, joissa tyypillinen piirre on katseen ja pään kääntyminen sivulle, jäykistyminen ja tajunnan hämärtyminen (4). Osalle potilaista tulee myoklonioita ja epätyyppillisiä poissaolokohtauksia (5). Monilla potilailla havaitaan kohtauksen muuntuminen 4–11 vuoden iässä valveesta alkavien toonis-kloonisten ja poissaolokohtauksen sijasta yöllisiin, tiheästi toistuviin kohtauksiin (9). Lyhyitä ja ryppäinä tulevia toonisia kohtauksia voi olla kymmeniä saman yön aikana.

Kohtauksen alettua kehitys jatkuu jonkin aikaa normaalinä. Itsenäinen kävely ja ensimmäiset

Ensimmäinen kohtaus tulee lähes aina ennen vuoden ikää.

kaikissa ikäryhmissä. Diagnoosi auttaa tunnistamaan, ymmärtämään ja hoitamaan Dravet'n oireyhtymään liittyviä moninaisia oireita. Sairauden syy on geneettinen, ja hoitoon kuuluu perinnöllisyysneuvonnan harkinta.

Sairauden kulku**Lapsuus**

Dravet'n oireyhtymään sairastuvat lapset ovat yleensä terveitä ensimmäiseen kohtaukseen saakka. Se on lähes kaikilla potilailla pitkittynyt, yli 15 minuuttia kestävä toonis-klooninen kohtaus kuumeen tai infektion yhteydessä (5). Kohtaus tulee tyypillisesti noin puolen vuoden iässä ja lähes aina ennen vuoden ikää. Se voi ajoittua

- 4 Gaily E, Anttonen AK, Valanne L ym. Dravet syndrome: New potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. *Epilepsia* 2013;54:1577–85.
- 5 Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011;52 suppl 2:3–9.
- 6 Berkovic S, Harkin L, McMahon JM ym. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006; 5:488–92.

VERTAISARVIOITU 

- 7 Verbeek NE, van der Maas NA, Sonsma AC ym. Effect of vaccinations on seizure risk and disease course in Dravet syndrome. *Neurology* 2015;85:596–603.
- 8 Myers KA, McMahon JM, Mandelstam SA ym. Fatal cerebral edema with status epilepticus in children with Dravet syndrome: Report of 5 cases. *Pediatrics* 2017;139:e20161933.
- 9 Losito E, Kuchenbuch M, Chemaly N ym. Age-related “sleep/nocturnal” tonic and tonic clonic seizure clusters are underdiagnosed in patients with Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav* 2017;74:33–40.
- 10 Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure* 2017;44:58–64.
- 11 Rodda JM, Scheffer IE, McMaon JM, Berkovic SF, Graham HK. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol* 2012;69:873–8.
- 12 Olivieri G, Battaglia D, Chieffo D ym. Cognitive-behavioral profiles in teenagers with Dravet syndrome. *Brain Dev* 2016;38:554–62.
- 13 Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I ym. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011;134:2982–3010.
- 14 Aljaafari D, Fasano A, Nascimento FA, Lang AE, Andrade DM. Adult motor phenotype differentiates Dravet syndrome from Lennox-Gastaut syndrome and links SCN1A to early onset parkinsonian features. *Epilepsia* 2017;58:44–8.
- 15 Fasano A, Borlot F, Lang AE, Andrade DM. Antecollis and levodopa-responsive parkinsonism are late features of Dravet syndrome. *Neurology* 2014;82:2250–1.
- 16 Gitiaux C, Chemaly N, Quijano-Roy S ym. Motor neuropathy contributes to crouching in patients with Dravet syndrome. *Neurology* 2016;87:277–81.
- 17 Turner SJ, Brown A, Arpone M, Anderson V, Morgan AT, Scheffer IE. Dysarthria and broader motor speech deficits in Dravet syndrome. *Neurology* 2017;88:743–9.
- 18 Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA ym. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006;67:2224–6.
- 19 Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia* 2011;52 suppl 2:44–9.
- 20 Berkvens JJ, Veugen I, Veendrick-Meekles MJ ym. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2015;47:11–6.

TAULUKKO 1.

Dravet'n oireyhtymän kliinisiä oireita ja löydöksiä eri ikäkausina.

Ikä	Kohtaukset	Muut oireet	Tutkimuslöydökset
3–12 kk	Kuumeen tai muun lämmön nousun yhteydessä ilmenevät, yli 15 minuuttia kestävät, usein status epilepticukseksi pitkittyvät kouristuskohtaukset	Kehitys normaalia, ei poikkeavia statuslöydöksiä	EEG ja magneettikuvaus (MK) normaaleja
12 kk – 4 v	Kouristuskohtaukset jatkuvat, useille potilaille tulee paikallisia rajoittuvia kohtauksia, mutta myös myoklonioita ja atyyppisiä poissaolokohtauksia voi ilmaantua	Aiemmin normaali kehitys alkaa hidastua Monille kehittyy ataksiaa ja nilkkojen jäykkyyttä	EEG:ssä voi näkyä sekä yleistyneitä että paikallisia epileptiformisia ilmiöitä, MK: usein normaali, ohimolohkovaurio mahdollinen
4–16 v	Unesta alkavia toonisia kohtauksia ilmaantuu, paikallisalkuiset kohtaukset ja myokloniat jatkuvat, poissaolokohtausten todennäköisyys vähenee	Lievä-keskiasteinen kehitysvammainen, käytöshäiriöt ja autistiset piirteet yleistyvät Liikkuminen kömpelöä, monella kyyryasento (crouch)	EEG: lähes kaikilla poikkeava, voi olla vain yleishäiriö MK: usein normaali, ohimolohkovaurio mahdollinen
16 v – keski-ikä	Kohtaukset voivat harventua ja painottua yöllisiin toonisiin tai toonis-kloonisiin kohtauksiin Kuumeherkkyys lieventyy, mutta ei katoa kokonaan	Liikkuminen vaikeutuu, kyfoskolioosi korostuu, osalle parkinsonismin piirteitä, puheen epäselvyys ja nielemisvaikeuksia Monilla vaikea-asteinen kehitysvammaisuus	EEG: lähes kaikilla poikkeava MK: normaali, ohimolohkovaurio, isoaivokuoren atrofiaa tai pikkuaivoatrofiaa ENMG: polyneuropatia mahdollinen

lauseet tulevat kuitenkin keskimäärin vähän myöhemmin kuin terveillä lapsilla. Kehityksen hidastuminen, ataksia ja lisääntyvä motorinen kömpelyys ilmenevät toisen tai kolmannen ikävuoden aikana (5,10). Nilkkoihin voi tulla jäykkyyttä ja klonusta, ja vartalo on usein hypotoninen. Useimmilla potilailla on lapsuus- ja nuoruusiässä korostunut lordoosi. Vähittäin voi kehittyä kyyryasento (crouch) (kuva 1), johon kuuluvat lonkkien ja polvien fleksio, lattajalat ja kyfoskolioosi (11).

Kouluikään tullessaan lähes kaikki potilaat ovat vähintään lievästi kehitysvammaisia. Erilaiset käytösongelmat, tarkkaavaisuushäiriö ja autistiset piirteet ovat yleisiä. Teini-ikässä on käytöshäiriöitä ja älyllisen kehityksen taantumaa, joka kolmanneksella on lievää, kolmanneksella keskivaikeaa ja kolmanneksella vaikea-asteista (12). Oireet ja löydökset ikäkausittain on kuvattu taulukossa (taulukko 1).

Aikuisikä

Liikunnalliset vaikeudet pahenevat edelleen aikuisiässä. Pikkuaivoperäisiä oireita esiintyy noin neljäsosalla; ataksia, intentiovapina ja sil-

mänliikehäiriö voimistuvat (13). Kävelyn vaikeutumiseen myötävaikuttavat ilmeisesti useat syyt. Kyfoskolioosi korostuu, ja osalla potilaista havaitaan 30–40 vuotiaana lievän spastisuuden lisäksi ekstrapyramidaalipiirteitä: bradykinesiaa, asymmetristä rigiditeettiä sekä lyhytaskealista kävelyä kömpelöin kääntymisin (14,15). Osalla kävelyn vaikeutumista aiheuttaa motorinen neuropatia, jonka syynä lienee natriumkanavien poikkeava toiminta proksimaalisessa perifeerisessä hermossa (16).

Nielemisvaikeutta kehittyä joka neljännelle potilaalle 30–40 vuoden iässä (13,17). Dysartrinen puhevaikeus etenee niin, että kolmella neljästä aikuisesta puhe on vaikeasti ymmärrettävää (17). Taustalla ovat suun motoriikan vaikeudet, joihin vaikuttavat pään, kaulan ja vartalon asennon hallinnan ongelmat. Artikulaation lisäksi puheen prosodisten ominaisuuksien ja äänenkorkeuden säätö ovat häiriytyneet.

Myös kielellisen ymmärtämisen ja tuottamisen ongelmia kehittyä iän karttuessa kaikille, ja kognitiivinen häiriö kokonaisuudessaan vaikeutuu (13,18,19). Lievissä kognitiivisissa häiriöissä näönvaraiset toiminnot ja visuomotoriikka

- 21 Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* 2010;51:1043–52.
- 22 Shmueli S, Sisodiya SM, Boudewijn Gunning W, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016;64:69–74.
- 23 Sadleir LG, Montier EI, Gill D ym. Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome. Early profound Thr226Met phenotype. *Neurology* 2017;89:1035–42.
- 24 Zhang YH, Burgess R, Malone JP ym. Genetic epilepsy with febrile seizures plus. Refining the spectrum. *Neurology* 2017;89:1210–9.
- 25 Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome - From epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia* 2014;55:979–84.
- 26 Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia* 2017;58:1807–16.
- 27 Hattori JH, Ouchida M, Ono J ym. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008;49:626–33.
- 28 De Liso P, Chemaly N, Laschet J ym. Patients with Dravet syndrome in the era of stiripentol: a French cohort cross-sectional study. *Epilepsy Res* 2016;125:42–6.
- 29 Wirrell EC, Laux L, Donner E ym. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: Recommendations from a North American consensus panel. *Pediatric Neurology* 2017;68:18–34.

heikentyvät eniten (12). Valtaosalla aikuisena tunnistetuista potilaista on vaikea-asteinen kehitysvammaisuus, mutta on mahdollista, että lieväoireista Dravet'n oireyhtymää on diagnosoitu vähemmän (13). Autismikirjon häiriöt jatkuvat aikuisiällä, mutta jotkin käytöshäiriöpiirteet, kuten hyperaktiivisuus, ovat harvinaisempia kuin lapsilla (20). Autistisia piirteitä on kuvattu noin joka toisella potilaalla, mutta sosiaalisissa tilanteissa selviytyminen ja käytös on kuitenkin sujuvampaa kuin muista syistä johtuvissa autismikirjon häiriöissä.

Lääkehoidoista huolimatta epilepsia jatkuu tyypillisesti vaikeahoitoisena aikuisiällä, mutta kohtaukset harvenevat ja alkavat unesta useammin kuin lapsena (19). Herkkyys kuumeelle säilyy, mutta sen vaikutus kohtausten tiheyteen ja vaikeusasteeseen on vähäisempää kuin lapsilla. Kohtaukset ovat pääosin tyypiltään paikallislakuisia tajuttomuuskouristuskohtauksia (lyhyitä toonis-kloonisia kohtauksia) tai tajunnanhämmäytymiskohtauksia. Noin neljäsosalla esiintyy edelleen myoklonioita tai atyyppisiä poissaolo-kohtauksia (19). Sairauden vaikeusaste vaihtelee. Kohtauksia esiintyy yleensä viikoittain tai kuukausittain, mutta joillakin harvoilla potilailla voi olla useita vuosia kestäviä taukoja kohtauksissa (21).

Lähes kaikilla on aikuisvaiheessa merkittävä avun tarve; esimerkiksi vain hyvin pieni osa potilaista pystyy asumaan itsenäisesti (19). Pitkäaikaisseurantutkimusten mukaan lähes viidesosa potilaista menehtyy ennenaikaisesti, monet jo lapsuusiässä (19,21,22). Yleisimmät kuole-

Dravet'n oireyhtymän diagnoosia, mutta normaali tulos geenitutkimuksessa ei ole pois sulkeva. *SCN1A*-geenivirheisiin voi liittyä myös muuntotyypisiä epilepsioita (23,24).

SCN1A-geenivirheessä toiminnaltaan häiriytyvä $Na_v1.1$ -kanava on aivojen merkittävin inhibitorisista GABAergisistä interneuroneista laajasti löytyvä natriumkanava (25). Se korvaa siikölkautena vallitsevan $Na_v1.3$ -kanavan ensimmäisen elinvuoden aikana (25). Hypoteesina on, että hidastunut neurotransmissio GABAergisissä hippokampuksen ja kuorikerroksen interneuroneissa johtaa verkostojen yllärtyvyyteen ja suureen herkkyyteen laukaiseville tekijöille.

Mutaation periytyminen vanhemmalta on mahdollista, mutta hyvin harvinaista; Dravet'n oireyhtymää sairastavat henkilöt eivät yleensä saa jälkeläisiä. Potilaan lähisukulaisilla voi joskus esiintyä kuumekohtauksia tai epilepsia-kohtauksia. *SCN1A*-geenin toimintahäiriön vaikeusasteella on esitetty olevan yhteyttä kliiniseen ilmenemismuotoon (10). Vaikean toimintahäiriön ajatellaan johtavan Dravet'n oireyhtymään. Osittaisissa geenin toimintahäiriöissä voi esiintyä ainoastaan kuumekohtauksia ja keskivaikeassa toimintahäiriössä esimerkiksi GEFS+-epilepsia (genetic epilepsy with febrile seizures plus). GEFS+ on harvinainen suvuittain esiintyvä oireyhtymä, jonka taustalta on löytynyt useita eri geenivirheitä, myös *SCN1A*-mutaatioita (24). Sen kliinisiä oireita ovat tavallista myöhemmälle iälle jatkuvat kuumekohtaukset ja kuumeettomat epilepsia-kohtaukset ilman muita Dravet'n oireyhtymän piirteitä.

Myös muut geenivirheet tai mikrodeleetiot voivat aiheuttaa Dravet'n oireyhtymän (4,26). Joissakin geenivirheissä alkuvaiheen oireet ovat samanlaisia kuin Dravet'n oireyhtymässä, mutta taudinkulku on myöhemmin erilainen; näistä esimerkkejä ovat *PCDH19* (vain tytöillä) ja *KCNA2*. Mutaation laadun perusteella ei voida ennustaa yksittäisen potilaan oireyhtymän kliinistä kulkua tai vaikeusastetta (25). Kliinisen diagnoosin saaneista potilaista 15–20 %:lla syy jää tuntemattomaksi (10).

Alle yksivuotiaan lapsen ensimmäisen yli 15 minuutin kestoisen kuumekohtauksen erotusdiagnoosissa pitää aina muistaa akuutin keskushermostoinfektion mahdollisuus. Mikäli selaista ei todeta, voi jo tässä vaiheessa herätä alustava epäily Dravet'n oireyhtymästä (27). Epäily

Lääkehoidon tärkein tavoite on estää pitkittyneet epilepsia-kohtaukset.

mansyyt ovat selittämätön äkkikuolema (sudden unexplained death in epilepsy, SUDEP; 49 % kuolemista) ja status epilepticus (32 %) (22).

Etiologia ja kliininen diagnoosi

Dravet'n oireyhtymän diagnoosi tehdään kliinisin perustein, mutta taustasy on geneettinen (4,5,10). Noin 80 %:lla potilaista todetaan de novo -mutaatio tyypin I jänneriippuvaisen natriumkanavan alfa-alayksikköä koodaavan *SCN1A*-geenin toisessa alleelissa. *SCN1A*-geenivirheen löytymisen voidaan katsoa tukevan

- 30 Chiron C, Marchand MC, Tran A ym. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO Study Group. *Lancet* 2000;356:1638–42.
- 31 Plosker GL. Stiripentol: in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). *CNS Drugs* 2012;26:993–1001.
- 32 Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52 suppl 2:72–5.
- 33 Shi XY, Tomonoh Y, Wang W-Z ym. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev* 2016;38:40–6.
- 34 Devinsky O, Cross JH, Laux L ym. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011–20.
- 35 Ceulemans B, Schoonjans A-S, Marchau F, Paelinck BP, Lagae L. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. *Epilepsia* 2016;57:129–34.
- 36 Balestrini S, Sisodiya SM. Audit of use of stiripentol in adults with Dravet syndrome. *Acta Neurol Scand* 2017;135:73–9.
- 37 Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E ym. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome — Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res* 2015;109:81–9.
- 38 Dibue-Adjei M, Fischer I, Steiger HJ, Kamp MA. Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis of 68 patients. *Seizure* 2017;50:147–52.
- 39 Villas N, Meskis MA, Goodliffe S. Dravet syndrome: characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav* 2017;74:81–6.
- 40 Koskentausta T. Kehitysvammaisten mielenterveyshäiriöt – mitä etsitään ja miten hoidetaan? *Duodecim* 2006;122:1927–35.

vahvistuu, jos pitkittyneet kuume-kohtaukset alkavat jo puolen vuoden iässä tai sitä aiemmin, toistuvat ensimmäisen ikävuoden aikana, ovat epäsymmetrisiä tai puolta vaihtavia tai jos niiden jälkeen todetaan ohimenevä voimattomuus toisen puolen raajoissa (ns. Toddin pareesi).

Myöhemmällä iällä Dravet'n oireyhtymän epäilyn herättävät vaikeaa epilepsiaa sairastavan kehitysvammaisen potilaan liikehäiriöt ja kyrryasento (18). Taustalta voi löytyä vaikeiden kuume-kohtausten historia. Useiden ja varhain ilmaantuvien kohtaustyyppien perusteella potilaalla saattaa olla virheellinen Lennox-Gastaut'n oireyhtymän diagnoosi, jossa ei kuitenkaan yleensä todeta liikehäiriöitä tai parkinsonismin piirteitä (14).

Interiktaalinen EEG on sairauden alkuvaiheessa normaali. Myöhemmin EEG:ssä voidaan todeta erilaisia epileptiformisia ilmiöitä ja taustatoiminnan hidastumista, mutta EEG voi pysyä pitkään normaalinakin (10). Myöskään varhaisvaiheen magneettikuvauksessa ei yleensä todeta poikkeavaa. Myöhemmällä iällä voidaan nähdä ohimolohkon sisäosien vauriota (hippokampusatrofiaa) tai epäspesifisiä löydöksiä, kuten isoaivojen kuorikerroksen tai pikkuaivojen atrofiaa (4,13).

Epilepsian hoito

Lääkehoidon tärkein tavoite on estää pitkittyneet epilepsia-kohtaukset ja niiden aiheuttamat sekundaarivauriot. Myös muuntotyypisiä kohtauksia voidaan vähentää ja lieventää, joskin kohtauksettomuuden saavuttaminen on harvinaista (28).

Ensimmäiseksi lääkkeeksi on vakiintunut valproaatti, ja seuraavaksi lääkitykseen liitetään klobatsaami ja sen jälkeen stiripentoli (29). Tämän lääkeyhdistelmän tehosta on saatu vahva näyttö satunnaistetussa vertailututkimuksessa (30): kohtaukset vähenivät alle puoleen 15:illä 21:stä stiripentolia saaneesta potilaasta, kun lumeryhmässä samaan pääsi 1 potilas 20:stä ($p < 0,0001$, NNT = 2).

Stiripentoli on Dravet'n oireyhtymän hoitoon hyväksytty harvinaislääke. Sen teho perustuu osittain klobatsaamin aktiivisen metaboliitin norklobatsaamin pitoisuuden suurenemiseen ja osaksi stiripentolin omaan GABAergiseen vaikutukseen (31). Stiripentolilla on paljon haitta- ja yhteisvaikutuksia, mutta kun ne otetaan hoidossa huomioon, lääke on pitkäaikaiskäytössä hyvin siedetty (28). Valproaatin, klobatsaa-

KUVA 1.

Korostunut lordoosi ja lievä kyrryasento 16-vuotiaalla Dravet'n oireyhtymää sairastavalla nuorella.



min ja stiripentolin yhdistelmällä saadaan sarjakohtaukset estetyksi kokemuksemme mukaan lähes kaikilta potilailta, joten diagnoosin selvittä sen käyttöönottamisessa ei pitäisi viivytellä. Lääkeyhdistelmän teho säilyy useimmilla potilailla ainakin koko lapsuusiän (28). Dravet'n oireyhtymälle spesifinen epilepsialääkitys auttaa myös potilaita, joilla ei ole *SCN1A*-geenimutaatiota (2), mikä korostaa varhaisen kliinisen diagnoosin merkitystä.

Avoimista prospektiivisistä tutkimuksista on saatu viitettä siihen, että topiramaatista ja levetirasetamista voi olla hyötyä Dravet'n oireyhtymän hoidossa (32,29). Erityisluvanvaraista bromidia (33) voi kokeilla sellaisille potilaille, joille ei muuten saada tyydyttävää hoitotulosta. Natriumkanavan salpaajat, erityisesti fenytoiini, karbamatsapiini ja okskarbatsapiini, mutta myös lamotrigiini, yleensä lisäävät tai vaikeuttavat kohtauksia (29).

SIDONNAISUDET

Eija Gaily: Konsultointipalkkio (Biocodex), luentopalkkiot (Eisai, Orion, UCB Pharma).
Reina Roivainen: Luentopalkkiot (Eisai, Orion, UCB Pharma), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Sandoz).

Oireyhtymän mukaisesti muutetun lääkityksen vaikutuksista pitkään sairastaneilla aikuisilla tiedetään hyvin vähän. Pitkäaikaisseurantaa lääkemuutosten jälkeen on raportoitu vain kolmesta potilaasta; kaikilla heillä kohtaukset vähenivät ja kahdella myös toimintakyky koheni (13).

Kannabidiolin tehoa Dravet'n oireyhtymässä on hiljattain selvitetty satunnaistetussa kaksois-sokkotutkimuksessa (34). Aiempaan lääkitykseen lisättiin 120:lle Dravet'n oireyhtymää sairastavalle 2–18-vuotiaalle potilaalle joko kannabidioli 20 mg/kg/vrk tai lumelääke. Potilaat, joilta kohtaukset vähenivät alle puoleen, eivät lukumäärältään eronneet tilastollisesti merkittävästi eri ryhmissä (43 % vs. 27 %, $p = 0,08$), mutta kohtausten lukumäärän mediaani pieneni kannabidioliryhmässä merkittävästi (12,4:sta 5:een kuukaudessa) lumeryhmään (14,9:sta 13:een) verrattuna ($p = 0,01$). Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 10 potilaalla kannabidioliryhmässä ja 3:lla lumeryhmässä. Tutkimuksessa käytettyä puhdasta kannabidiolia ei toistaiseksi ole saatavilla Suomessa. Toinen mahdollisesti tulevaisuudessa hyödylliseksi osoittautuva lääke on fenfluramiini (35).

Kohtausten ensiapuhoitona käytetään posken limakalvolle annosteltavaa midatsolaamia tai rektaalaisesti annettavaa diatsepaamia, kuten muillakin potilailla. Stiripentoli estää voimakkaasti midatsolaamin metaboliaa, ja siksi stiripentolia käyttävän potilaan toipuminen midatsolaamiannoksen jälkeen voi olla tavanomaista hitaampaa ja toistuviin annoksiin liittyy tavallista suurempi hengityslaman vaara.

Aikuisväestössä on todennäköisesti diagnosoimattomia Dravet-potilaita.

Dravet'n oireyhtymää sairastavien potilaiden status epilepticuksen hoidosta on hyvin vähän tutkimustietoa (29). Akuuttitilanteissa bentso-diatsepiinit ovat ensisijaisia kuten muillakin potilailla. Myös valproaattia, levetirasetamia ja barbituraatteja (fenobarbitaali tai tiopentaalibolukset) voi käyttää. Fosfenytoinista tai fenytoinista ei yleensä ole apua. Potilaille kannattaa laatia yksilöllinen pitkittyneiden kohtausten hoito-ohje, joka voidaan toteuttaa lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalla.

Aikuisten Dravet-potilaiden hoitokäytännöt perustuvat valtaosin muiden epilepsiasairauksien hoidossa saatuun tutkimusnäyttöön lääkävasteesta sekä lapsipotilaiden hoitotuloksiin. Nyrkkisäännön mukaan useat kohtaustyyppit puoltavat yleistyneen epilepsian lääkahoitojen käyttöä ja varovaisuutta paikallisalkuisten epilepsioiden hoitoon suunnatuissa vaihtoehdoissa (29,32). Stiripentolin käytöstä on kuvattu olevan hyötyä myös aikuisille, mutta seurantatietoa on vielä niukasti (35). Lääkehoidon hyötyjen ja haittojen toistuva uudelleenarviointi on aiheellista, koska epilepsia näyttää yleensä jonkin verran lieventyvän potilaan aikuistuessa (19,21).

Lääkkeetömiin hoitomahdollisuuksiin kuuluu ketogeeninen ruokavalio, joka avoimen tutkimuksen perusteella lieventää tai harventaa kohtauksia yli puolella potilaista (37); tämä vastaa myös omaa kokemustamme Dravet'n oireyhtymän ruokavalioidosta. Avoimien seurantatutkimusten hoitotuloksista tehdyn 68 potilaan meta-analyysin perusteella keskimäärin puolet Dravet-potilaista saattaa hyötyä vagushermostimulaatiosta (38).

Muu hoito ja hoidon porrastus

The Dravet Syndrome Foundation -säätiön suorittaman kyselytutkimuksen (39) perusteella varhaisvaiheen vaikeiden kohtaustilanteiden jälkeen runsaasti huolta ja hoidon tarvetta aiheuttivat mm. unihäiriöt, huono ruokahalu, huono puhekommunikaatio, autistiset piirteet, muut käyttäytymisen häiriöt, kävelyvaikeudet ja muut motoriikan häiriöt. Oireyhtymän moninaiset arkielämän sujumiseen vaikuttavat oireet tulisi huomioida lapsipotilaiden perheiden tuen tarvetta arvioitaessa. Lisäksi tarvitaan opetuksen ja myöhemmin asumisen tukitoimia. Sairauden ennusteen tunteminen antaa realistisen pohjan tuentarpeen arviointiin. Muutosvaiheissa tarvitaan toimintakyvyn tarkempaa tutkimista fysio-, toiminta- ja puheterapeuttisin arvioin. Joitakin ongelmia voidaan helpottaa tavoitteellisilla lääkinnällisen kuntoutuksen jaksoilla.

Vaikeasta tarkkaavaisuushäiriöstä kärsivät Dravet'n oireyhtymää sairastavat lapset ja nuoret voivat kokemuksemme mukaan hyötyä metylyfenidaattilääkityksestä. Myös vaikeissa käytöshäiriöissä voi lääkähoidosta, esimerkiksi risperidonista, olla apua kuten muillakin kehitysvammaisilla henkilöillä (40). Liikehäiriöitäkin on yritetty hoitaa yksittäisissä tapauksissa (15).

Dravet'n oireyhtymää sairastaville potilaille tulee antaa normaalin rokotusohjelman mukaiset rokotukset. Hoitavan lääkärin on hyvä tarkistaa rokotusten saanti, koska aiemmat kokemukset vaikeista kohtauksista rokotuksen jälkeen ensimmäisten ikävuosien aikana ovat joskus johtaneet aiheettomaan rokotuskieltoon. Rokotusreaktion hoitoon on hyvä varautua kuumelääkkeellä ja antaa herkästi ensiapulääkettä, jos kohtauksia ilmaantuu.

Dravet'n oireyhtymä on harvinaissairaus, johon liittyy vaikean epilepsian lisäksi paljon muita neurologisia ongelmia. Oireyhtymää sairastavia lapsia on alettu luotettavammin tunnistaa

vasta viime vuosina. Aikuisväestössä on todennäköisesti paljon diagnosoimattomia Dravet-potilaita, joiden oireenmukaista hoitoa diagnoosin selviäminen helpottaisi. Hoitavassa yksikössä tulee olla riittävää asiantuntemusta ja valmiutta arvioida hoitoa, säätää epilepsialääkitystä ja tehostaa muita hoito- ja tukimuotoja potilaan tilanteen muuttuessa iän myötä. Hoidossa ja seurannassa tarvitaan konsultaatioita ja moniammatillista yhteistyötä sekä toimintakäytäntöjen ja työnjaon sopimista lastenneurologian, neurologian, kehitysvammalääketieteen ja perusterveydenhuollon kesken. ●

English summary | www.laakarilehti.fi

Dravet syndrome – a rare but underdiagnosed neurological disease

EIJA GAILY
M.D., Ph.D. Docent,
Head of Department
Children's Hospital, Helsinki
University Central Hospital
E-mail: eija.gaily@hus.fi

REINA ROIVAINEN

Dravet syndrome

– a rare but underdiagnosed neurological disease

Intractable epilepsy is the most prominent feature of Dravet syndrome especially in early childhood, but most patients also show severe cognitive and motor impairment.

The characteristic first symptom of the disease is a prolonged epileptic seizure or status epilepticus provoked by fever and infection in a previously healthy infant. Other seizure types emerge in the second or third year. The epilepsy remains difficult to treat in most patients through adulthood.

Detection of the syndrome is important as appropriate choice of antiepileptic drug treatment prevents episodes of status epilepticus and alleviates neurological symptoms in all age groups.

The predominant aetiology is a de novo mutation in the SCN1A gene encoding a subunit of the voltage gated sodium channel in nerve cells.