

A DRAVET-SZINDRÓMA KLINIKAI ÉS GENETIKAI DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL HÚSZ ESETÜNK KAPCSÁN

Siegler Zsuzsa¹, Neuwirth Magdolna¹, Hegyi Márta¹, Paraicz Éva¹, Pálmafay Beatrix¹, Tegzes Andrea¹, Barsi Péter², Karcagi Veronika³, Claes Lieve⁴, De Jonghe Peter⁴, Herczegfalvi Ágnes¹, Fogarasi András¹

¹Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Neurológiai Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, MR Kutatóközpont, Budapest

³Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Molekuláris Genetikai és Diagnosztikai Osztály, Budapest

⁴Department of Molecular Genetics, University of Antwerp, Belgium

Háttér és célkitűzés – A Dravet-szindrómát vagy más néven súlyos csecsemőkori myoclonus epilepsziát az addig minden szempontból jól fejlődő csecsemő esetében az első életévben fellépő, eleinte többnyire lázas, majd láztalan, elhúzódó, generalizált vagy féloldali, általában változó oldali, clonusos vagy tónusos-clonusos rohamok jellemzik, amelyekhez később myoclonusok, atípusos absence-ok, komplex parciális rohamok társulnak. Az utóbbiak hiányában atípusos (borderline) formakörrel beszélünk. A második életévben a fejlődés leáll, változó súlyosságú mentális retardáció alakul ki. A betegség hátterében többnyire kimutatható a feszültségfüggő nátriumcsatorna- α -1-alegységet kódoló SCN1A gén mutációja.

A 2000 és 2008 között diagnosztizált betegeink klinikai adatainak és vizsgálati leleteinek áttekintésével a körképkel kapcsolatos tapasztalatainkat szeretnénk átadni annak elősegítéséhez, hogy Magyarországon is minél több gyermek betegségét korán ismerjük fel.

Betegek és módszerek – A Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza Neurológiai Osztályán gondozott 20 Dravet-szindrómás beteg kórlefolását és leleteit tekintettük át, akik esetében megtörtént a DNS-diagnosztika is.

Erdmények – Az első roham átlagosan $6,3 \pm 3,0$ hónapos korban jelentkezett. Az első két roham egyike – egy beteg kivételével – minden esetben lázas állapotban lépett fel. Az első roham féloldali vagy féloldali indulású volt 12 esetben. Egy beteg kivételével a kórlefolás során minden esetben tapasztaltak váltott oldali hemiconvulsiót. Mindenkinél volt 15 percnél hosszabb roham; nyolc beteget soroltunk a borderline formakörbe. A DNS-diagnosztika négy nonsense, két splice site, négy frameshift, egy deletiós és hat missense mutációt igazolt, három esetben nem sikerült kimutatni SCN1A-mutációt.

Következtetés – Bár a betegség hatékony terápiája még nem ismert, a korai diagnózis fontos, mert elkerülhető a felesleges vizsgálatok és hatástalan vagy provokáló gyógyszerek, valamint genetikai tanácsot lehet nyújtani. Elsősorban az egyéves kor előtt jelentkező lázas, elhúzódó, változó oldali rohamok kelthetik fel a gyanút a korai diagnózishoz. A további rohamformák, neurológiai tünetek, mentális retardáció és az SCN1A gén mutációjának kimutatása megerősítik a diagnózist.

A jövőben fontosnak tartanánk a molekuláris genetikai diagnosztika és a stiripentolterápia elérhetőségének a támogatását.

Kulcsszavak: Dravet-szindróma, súlyos csecsemőkori myoclonus epilepszia, rohamtípusok, atípusos formák, SCN1A-mutáció

CLINICAL AND GENETIC DIAGNOSIS OF DRAVET SYNDROME: REPORT OF 20 CASES

Siegler Zs, MD; Neuwirth M, MD; Hegyi M, MD; Paraicz É, MD; Pálmafay B, MD; Tegzes A, MD; Barsi P, MD, PhD; Karcagi V, PhD; Claes Lieve, MSc, PhD; De Jonghe P, MD, PhD; Herczegfalvi Á, MD, PhD; Fogarasi A, MD, PhD

Ideggyógy Sz 2008;61(11–12):402–408.

Objective and background – Severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet's syndrome) is a malignant epilepsy syndrome characterized by prolonged febrile hemiconvulsions or generalized seizures starting in the first year of life. Later on myoclonic, atypical absence, and complex partial seizures appear. When one of these seizure forms is lacking the syndrome of borderline SMEI (SMEB) is defined. Psychomotor delay resulting in mental retardation is observed during the second year of life. In most patients a de novo sodium channel α -1 subunit (SCN1A) mutation can be identified.

By reviewing the clinical, laboratory, and neuroimaging data of our SMEI patients diagnosed between 2000 and 2008, we would like to share our experiences in this rare but challenging syndrome. Our results will facilitate the earlier and better diagnosis of Hungarian children with SMEI.

Patients and methods – Clinical, EEG, MRI and DNA mutation data of 20 SMEI patients treated in the Bethesda Children's Hospital (Budapest) were reviewed.

Results – The first seizure appeared at age 6.3 ± 3.0 months. At least one of the first two seizures were complex febrile seizures in 19/20 and unilateral seizures in 12/20 children. All children except for one showed hemiconvulsions at least once; all children had seizures lasting longer than 15 minutes. Eight of twenty patients had SMEB. DNA diagnostics identified an SCN1A mutation in 17 patients (6 missense, 4 nonsense, 4 frameshift, 2 splice site, 1 deletion) while 3 children had no mutation.

Conclusion – Early diagnosis of SMEI is important for the avoiding unnecessary examinations and false therapies as well as for genetic counselling. Typical symptoms of SMEI are early and prolonged febrile hemiconvulsions with neurological symptoms, mental retardation and secondary seizure types later on. The presence of an SCN1A mutation supports the diagnosis. We propose the availability of molecular diagnostics and stiripentol therapy for SMEI children in Hungary

Keywords: Dravet syndrome, severe myoclonic epilepsy in infancy, types of seizures, atypical syndromes, SCN1A mutation

Érkezett: 2008. augusztus 25. Elfogadva: 2008. szeptember 11.

www.lam.hu

Háttér és célkitűzés

Charlotte Dravet 1978-ban írta le¹ a később róla elnevezett, súlyos csecsemőkori myoclonus epilepszia (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI) néven is ismert szindrómát, amely az elmúlt 10 évben került igazán az érdeklődés homlokterébe. Ennek elsősorban az az oka, hogy egyre több közlemény jelenik meg a betegség genetikai hátteréről, és ahogy egyre több szó esik a kórképről, egyre több beteg kerül felismerésre.

Tapasztalataink közreadásával is ezt a célt szeretnénk szolgálni, hiszen magunk is átértük, hogy sok éve súlyos epilepsziás encephalopathiával kezelt betegek esetében az anamnézis ismételt felvételével és leleteik áttekintésével tisztázódott a diagnózis. Bár ebben a betegségben egyértelműen hatékony kezelés még nem ismert, a korai diagnózis mégis fontos: elkerülhetővé válnak a felesleges vizsgálatok, nem kap a beteg hatástalan vagy rohamprovokáló gyógyszereket, valamint genetikai tanácsot lehet adni a családnak.

A *Dravet-szindrómát*² az addig minden szempontból jól fejlődő csecsemő esetében az első életévben fellépő, eleinte többnyire lázas, majd lázta-
lan, elhúzódó, generalizált vagy féloldali, általában változó oldali (az oldal az egyes rohamok között vagy egy roham lefolyása során is változhat), clonusos vagy tónusos-clonusos rohamok, valamint a „falsely generalized” rohamok jellemzik, amelyekhez később, többnyire a második életévben, myoclonusok, atípusos absence-ok, komplex parciális rohamok társulnak. A második életévben a fejlődés leáll, változó súlyosságú mentális retardáció és magatartászavar alakul ki. A betegek 80%-ában észlelhetők neurológiai tünetek, elsősorban ataxia, ritkábban piramisjelek. Az interictalis EEG eleinte normális, később generalizált és multifokális epileptiform jelek jelentkezhetnek, és gyakori a fotoszenzitivitás. A háttértevékenység meglapulhat. A képzővizsgálatok a betegség indulásakor nem mutatnak eltérést.

A betegség hátterében többnyire kimutatható a neuronális feszültségfüggő nátriumcsatorna alfa-1 egységét kódoló SCN1A gén mutációja. A gén a 2q24 kromoszómalocuson helyezkedik el, 26 exont tartalmaz. Eddig 100-nál több mutációját írták le,

ezek 90%-át újonnan, de minél több közlemény jelenik meg, annál inkább jelentkeznek ismétlődések.

A betegség atípusos formakörének tekinthető a borderline SMEI (SMEB), amelyben nem jelentkezik myoclonusos és absence roham. A kórlefo-
lyás minden egyéb tekintetben azonos a Dravet-szindrómával. Az úgynevezett ICEGTC (intractable childhood epilepsy with generalized tonic-clonic seizures) formakör viszonya a Dravet-szindrómához vitatott. Ebben a betegségben csak generalizált tónusos-clonusos rohamok jelentkeznek, de egyébként a betegség azonos kórlefo-
lyást mutat, és szintén az SCN1A gén mutációjához köthető³.

A betegség differenciáldiagnosztikájában elsősorban a Lennox–Gastaut-szindróma, az asztatikus-myoclonusos epilepszia, a progresszív myoclonusos epilepsziák, valamint a cryptogen fokális epilepsziák jönnek szóba. A Lennox–Gastaut-szindróma később kezdődik, gyakran cerebralis laesióhoz társul. Jellegzetessége a tónusos-axiális roham, ami SMEI-ben csak kivételesen fordul elő. EEG-je is jellegzetes. Az asztatikus-myoclonusos epilepszia indulhat lázgörcsökkel, de nincsenek féloldali vagy fokális indulású rohamok és jellegzetessége az asztatikus-myoclonusos roham. A progresszív myoclonusos epilepsziák közül elsősorban a neuronális ceroidlipofuscinosis merülhet fel. Ennek leggyakoribb formája, a Jansky–Bielschovsky-formakör később kezdődik, a rohamokban nincs fokális aktivitás, a betegség folyamatosan progrediál, az EEG-ben alacsony frekvenciájú fényingerlésre jellegzetes reakció jelentkezik. A cryptogen fokális epilepsziától kezdetben a rohamok alternáló oldalisága alapján különíthető el, a későbbiekben a kórlefo-
lyás már nagyon eltérő.

Betegek és módszerek

A Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórházának Neurológiai Osztályán 1988 és 2008 között ellátott betegek közül azokat a Dravet-szindrómás eseteket mutatjuk be, akik esetében megtörtént a DNS-vizsgálat, illetve akiket a diagnózis felállítását követően is itt gondozunk. A diagnózis valamennyi esetben 2000–2008 között született meg.

1. táblázat. Az első roham jellemzői

Beteg	Életkor (hónap)	Roham-típus	Láz	DPT-vel összefüggött
1.	4	HC	+	+
2.	4	HC	-	-
3.	5	HC	+	+
4.	9	HC	+	-
5.	8	GTC	+	-
6.	4	GTC	+	-
7.	5	HC	+	+
8.	9	HC	+	-
9.	15	GTC	-	-
10.	7	GTC	+	-
11.	5	HC	+	-
12.	3	HC	+	-
13.	5	GTC	+	+
14.	6	HC	+	+
15.	9	GTC	+	-
16.	9	HC	+	-
17.	8	GTC	+	+
18.	3	HC	+	+
19.	5	HC	+	-
20.	2,5	GTC	-	-

HC: hemiconvulsio, GTC: generalizált tónusos-clonusos roham, DPT: diphtheria-pertussis-tetanus oltás

Osztályunk harmadlagos epilepsziacentrumnak tekinthető, ahová a betegek háziorvosi beutalással is jöhetnek, de az ismertető betegek nagyobb részét gyermekneurológus küldte befolyásolhatatlan rohamok miatt, vagy kórházunk intenzív osztályáról érkeztek a prolongált lázgörcs ellátását követően.

A 20 beteg kórtörténetét, neurológiai és kognitív statusát, EEG-felvételeit (rutin és alvásban, illetve három beteg video-EEG-monitorizálását), koponya-MR-felvételeit tekintettük át. A koponya-MR-vizsgálatok epilepsziaprotokoll szerint⁴ készültek, de különböző felbontóképességű gépeken és nem egységes, hanem esetleges időpontokban. Ha több vizsgálat is történt, akkor diagnózis hiányában többnyire a féloldali rohamok hátterében álló esetleges laesiót kerestük az ismétlésekkel.

Valamennyi esetben megtörtént a DNS-vizsgálat is az antwerpeni egyetem molekuláris genetikai intézetében (Belgium). A DNS-izolálás vérből, a további vizsgálat a Claes és munkatársai által⁵ leírt módszerrel történt. Mindkét szülő vizsgálatát 16 gyermek esetében végezték el.

Eredmények

A 20 beteget a betegség indulásától kezdve 3–28, átlagosan 12,5 évig követtük. A legkorábban felál-

lított diagnózis a gyermek egyéves korában, az első roham után három hónappal született meg (8. beteg). Két beteget (1980-ban, illetve 1981-ben születtek) a betegség indulásakor más intézményben kezelték, és a diagnózist 25 évvel a betegség indulása után állítottuk fel. A diagnózist mindkét esetben genetikai vizsgálat is alátámasztotta.

Betegeink családjai közül kettőben (1. és 4. beteg) fordult elő epilepszia, mindkettőjük édesanyja volt gyermekkorában epilepsziás. Ezek típusát nem ismerik. Egy gyermek (7. beteg) édesapjának volt gyermekkorában lázgörcse.

Az első roham jellemzőit az **1. táblázatban** foglaltuk össze. A betegség indulása 2,5 és 15 hónapos kor közé esett, átlag: $6,3 \pm 3,0$ hónap. Az első roham lázas állapotban lépett fel 17 esetben; az első két roham közül legalább az egyik lázas állapotban zajlott 19 esetben. A 20. számú beteg első két rohama láztalan állapotban lépett fel, de ezek idején is infekció zajlott; a későbbiekben szinte mindig lázas állapotban indultak rohamai. A láz provokáló hatása valamennyi esetben megfigyelhető volt. Di-Per-Te oltás napján vagy az azt követő napon lépett fel az első roham hét csecsemő esetében. A második roham egy hónapon belül jelentkezett 14 esetben.

Az első roham féloldali vagy féloldali indulású, szekunder generalizált volt 12 esetben. Idesoroltuk azokat a betegeket is, akik esetében a roham lefolyása során oldalváltás történt.

A betegség lefolyása során legalább egyszer fel lépett féloldali vagy féloldali indulású roham 19 esetben, csak az 5. számúnál nem fordult elő soha. Akiknek volt féloldali rohama, azok esetében mindkét oldali roham előfordult. Biztosan előfordult Todd-paresis kilenc esetben, de ebben a tekintetben a kórtörténetek hiányosak.

Tizenöt percnél hosszabb roham mindegyik esetben előfordult. Megnéztük valamennyi beteg életében a leghosszabbnak mondott rohamot, ezek 15 és 90 (átlag 41) perc közé estek. Harminc percnél hosszabb roham a betegeink felében jelentkezett.

Az új rohamforma megjelenésének idejét és típusát a **2. táblázatban** foglaltuk össze.

Sem myoclonusos, sem absence roham nem jelent meg nyolc esetben (3., 4., 6., 8., 9., 14., 16., 19. számúak), őket az SMEB-formakörbe soroltuk. Egy esetben (11. számú) csak myoclonusok, kettőben (7. és 13. számú) csak absence-ok jelentkeztek. Kilenc esetben mindkettő előfordult.

Valamennyi beteg kezdeti, az első rohamok idején készült EEG-je normális volt. Generalizált tüske-hullám minta a későbbiekben 16 esetben jelent meg.

A betegségben jellegzetesnek mondott törzsataxia változó súlyosságú formája 12 gyermek esetében alakult ki. Egyetlen olyan betegünk van, akinek értelmi fejlődése megfelel életkorának, ő jelenleg hároméves (8. számú beteg) és az SMEB-formakörbe tartozik. Súlyos értelmi fogyatékoság 11 esetben, mérsékelt fokú öt, és enyhe fokú három esetben észlelhető.

A 20 betegből kettő esetében (az 1980-ban, illetve 1981-ben született 18. és 17. számú beteg) nem történt a betegség lefolyása folyamán MR-vizsgálat. Nyolc beteg MR-felvételein látható hippocampussclerosis, és további három esetben merült fel a gyanú. (Az értékelések vizuálisan történtek, kvantitatív eljárásra nem volt lehetőség.) A nyolcból egy esetben (10. számú beteg) kétoldali elváltozás mutatható ki. Három esetben (1., 4., 20. számú) az első MR-felvételek nem mutattak eltérést, és a hippocampussclerosis később alakult ki. A többiek (7., 10., 13., 14., 16. számú beteg) első vizsgálata 1,5 és 13 éves kor között készült, amely már mutatta az elváltozást.

A genetikai vizsgálatok eredményeit a **3. táblázatban** foglaltuk össze. Az SCN1A génben nem találtunk mutációt három esetben (5., 9., 11. beteg). Tizenkét esetben de novo mutáció jelentkezett, egy beteg (4. számú) missense mutációja az édesanyja vérmintájából készült DNS-mintában is kimutatható volt. Négy gyermek esetében nem tudtuk elvégezni mindkét szülő genetikai vizsgálatát. A mutációk megoszlása: négy nonsense, kettő splice site, négy frameshift, egy deletio, hat missense.

Következtetés

A Dravet-szindróma ritka betegség, előfordulását 1:20 000-1:30 000 között adják meg², de a mindennapi gyermekepileptológiai gyakorlatban az egyik legnagyobb problémát jelenti. A hároméves kor előtt induló epilepsziák 6-8%-a tartozik ebbe a formakörbe².

A diagnózis felállításában szinte a legfontosabb a rohamok indulása. Az első roham átlagosan 6,3±3,0 hónapos korban lépett fel. Egy kivétellel minden betegünk első rohama 10 hónapos kor előtt jelentkezett; egy kivétellel lázgörcs formájában. A későbbiekben valamennyi betegünknek voltak lázas és láztalan rohamai is, a láz mindegyik esetben rohamot provokált. A meleg víz provokáló szerepére nem voltak adataink, de az irodalomban ezt is hangsúlyozzák^{6,7}.

Hét betegünk első rohama a Di-Per-Te (diphtheria-pertussis-tetanus) oltás napján vagy másnap indult. Az oltás szerepe a betegség indulásában régóta

2. táblázat. Az új rohamforma megjelenésének ideje, típusa

Beteg sorszáma	Életkor (hó)	Rohamtípus	
		Myoclonus	Absence
1.	10	+	+
2.	21	+	+
3.	–	–	–
4.	–	–	–
5.	24	+	+
6.	–	–	–
7.	12	–	+
8.	–	–	–
9.	–	–	–
10.	24	+	+
11.	8	+	–
12.	10	+	+
13.	24	–	+
14.	–	–	–
15.	13	+	+
16.	–	–	–
17.	36	+	+
18.	48	+	+
19.	–	–	–
20.	14	+	+

kérdéses. A csecsemőkori Di-Per-Te oltásokat abban az életkorban kapják a gyerekek, amikor az SMEI indulni szokott, és az oltást gyakran láz követi, amely kiválthatja az első lázas konvulziót. Legutóbb Berkovic és munkatársai közleménye⁸ szólt róla, hogy a vaccinaencephalopathiának tartott betegségek nagy része SMEI vagy SMEB, tehát nem a vakcina, hanem a nátriumcsatornát kódoló gén mutációja áll a háttérben. Személyes tapasztalatunk, hogy gyakran nehéz a szülőket meggyőzni, hogy nem az oltás maga a betegség kiváltó oka.

Tizenkét betegünk első rohama féloldali vagy féloldali indulású volt. Ilyen roham egy kivétellel minden esetben előfordult a betegség lefolyása során, és valamennyiük esetében előfordultak változó oldali rohamok. Tapasztalataink alapján ez a tényező igen fontos a diagnózis felállításában. Szintén jellegzetes, hogy a rohamok igen hosszúak: 15 percnél hosszabb roham minden betegünk esetében előfordult.

Új rohamforma – myoclonusos és/vagy absence roham – 12 esetben jelentkezett 8–48 (átlag 20) hónapos korban; a 12 betegből nyolc esetében egy–két éves kor között, két esetben egyéves kor előtt és kettőben kétéves kor után. Bár az új rohamformák megjelenése fontos a diagnózis teljes összeállításában, a korai felismerésben nem segítenek. Nyolc

3. táblázat. Az *SCN1A* gén mutációi 20, súlyos csecsemőkori myoclonus epilepsiában szenvedő betegünk esetében

Beteg sorszáma	cDNA	Exon-intron	Aminosav	Mutációtípus	De novo?
1.	1277A>G	exon 9	Tyr426Cys	missense	szülő nincs vizsgálva
2.	4126T>C	exon 21	Cys1376	missense	de novo
3.	4933C>T	exon 26	Arg1645X	nonsense	de novo
4.	4786C>T	exon 25	Arg1596Cys	missense	anyánál mutáció
5.	nincs patogén nukleotidváltozás az <i>SCN1A</i> -ban	–	–	–	–
6.	3418G>T	exon 16	Glu1140X	nonsense	de novo
7.	4228A>T	exon 21	Asn1410Tyr	missense	szülő nincs vizsgálva
8.	78_79AAdel	exon 1	Arg27ThrfsX17	frameshift	apa nincs vizsgálva
9.	nincs patogén nukleotidváltozás az <i>SCN1A</i> -ban	–	–	–	–
10.	1738C>T	exon 11	Arg580X	nonsense	de novo
11.	nincs patogén nukleotidváltozás az <i>SCN1A</i> -ban	–	–	–	–
12.	5488_5489delCA	exon 26	Gln1830fsX5	frameshift	de novo
13.	4634T>G	exon 25	Ile1545Arg	missense	de novo
14.	2726_2727insT	exon 15	Met909IlefsX6	frameshift	de novo
15.	3733C>T	exon 19	Arg1245X	nonsense	de novo
16.	4078delA	exon 21	Ile1360PhefsX7	frameshift	apa nincs vizsgálva
17.	3741_3751delCGATTAAGACGA	exon 19	1247_1250del ThrIleLysThr	deletio	de novo
18.	1246A>T	exon 9	Asn416Tyr	missense	de novo
19.	1170+3G>T	intron 8		splice site	de novo
20.	603G>T, 604T>G	exon 5	Tyr202Asp	splice site	de novo

beteget az SMEB-formakörbe soroltunk. Közülük a 9. számú beteg esetében nem lehetett *SCN1A*-génmutációt kimutatni.

Hattori és munkatársai⁷ az egyéves kor előtti lázgörcsök megjelenése alapján pontrendszert dolgoztak ki, amelynek értéke jelezheti a Dravet-szindróma valószínűségét: a lázgörcs fellépése hét hónapos kor előtt, az ötnél több roham, illetve a 10 percnél hosszabb roham erősen valószínűsítette a Dravet-szindróma fennállását. Erősen prediktív értékűek a hemiconvulsiók, a parciális rohamok, a myoclonusos rohamok és a meleg víz indukálta rohamok. Hasonló tapasztalatokat szereztünk mi is: a korai, elhúzódó, változó oldalon induló lázgörcsök keltették fel legtöbbször gyanúnkat erre a betegségre. Az új rohamforma megjelenése pedig kifejezett megerősítést jelentett. Az utóbbi időben hasonló beteganyagról (16 beteg) számoltak be és hasonló prediktív tényezőket állapítottak meg Korff és munkatársai a chicagói Children's Memorial Hospital epilepsziacentrumából⁹. Az Amerikai Egyesült Államokban jelenleg kereskedelmi forgalomban van az *SCN1A* gén teszt-kit, így a feltételezett diagnózist ott viszonylag könnyű bizonyítani. Ha Magyarországon is elérhetővé válnának az *SCN1A* génre vonatkozó molekuláris diagnosztikai lehetőségek, igen sokat segítenének a betegség korai felismerésében.

Az EEG viszonylag kevés segítséget ad a korai diagnózisban, inkább egyéb szindrómákat (például cryptogen fokális) segít kizárni. Az első, de többnyire még az azt követő néhány EEG is negatív volt. A fotoszenzitivitás már egyéves kor előtt megjelenhet², viszont ebben az életkorban igen nehéz ezt vizsgálni. Betegünk esetében csecsemőkisded korban többnyire nem tudtuk kivitelezni az intermittáló fényingerlést, ezért ennek korai diagnosztikai értékét nem tudjuk alátámasztani.

A koponya-MR inkább a differenciáldiagnosztikában, elsősorban a szimptomás eredetű epilepsziák kizárásában segít. Nyolc esetben láttunk a betegség valamelyik szakaszában hippocampalis sclerosis. Ezt a jelenséget részben azonos betegcsoporton 2005-ben közöltük⁴. Megfigyelésünkkel a prolongált lázgörcsök szerepét igyekeztünk alátámasztani a hippocampalis sclerosis kialakulásában. Más munkacsoportok^{9, 10} ezt nem erősítették meg, aminek valószínűleg metodikai okai is vannak.

Betegünk közül 12 esetében kimondható, hogy de novo mutációról van szó. Négy esetben nem történt meg a szülők vizsgálata, így százalékos arányt nem tudunk meghatározni. Az irodalomban a mutációk több mint 90%-át de novónak tartják^{11, 12}, így az ismétlődés kockázata minimális. Mások valamelyik tünetmentes vagy generalizált epilepszia-lázgörcs+ (generalized epilepsy with febrile seizures

plus, GEFS+) spektrumhoz tartozó szülő esetében is megtalálták a mutációt. Kérdés, hogy miért nincs Dravet-szindrómája a szülőnek. Magyarázat lehet a 2006-ban három munkacsoport által is leírt mozaikosság¹³⁻¹⁵. A 4. számú betegünk esetében is nagy valószínűséggel erről van szó. A missense mutáció az édesanya esetében is kimutatható volt; ő gyermekkorában ismeretlen típusú epilepsziában szenvedett. Az édesanya mozaikos formában jelen lévő mutációja feltételezhető, ectodermalis eredetű szöveteinek DNS-vizsgálata folyamatban van. A mozaikosság lehetőségét figyelembe kell venni a genetikai tanácsadás során.

A betegek esetében kimutatott mutációk típusa nem támasztja alá azt a korábbi megfigyelést^{16, 17}, hogy az SMEB-formakörhöz tartozók esetében nagyobb arányban missense mutációk, a súlyosabbnak tekinthető SMEI-ben pedig a „súlyosabb” nonsense, frameshift, splice-site és deletiós típusú mutációk fordulnak elő nagyobb arányban. Az SMEB-csoportba sorolt betegek közül csak egy hordozott missense típusú mutációt. Betegeink viszonylag kis számából azonban erre a kérdéskörre nem vonhatók le statisztikai következtetések. Ugyanakkor úgy látjuk, hogy az SMEB-csoportba soroltak betegsége nem tekinthető enyhébbnek, hiszen igen súlyos és gyakori, sokszor intenzív osztályos ellátást igénylő rohamaik vannak, a többi beteghez hasonlóan sokszor súlyos a kognitív deficitjük, csak a klasszifikációnak megfelelően nincsenek myoclonusos és absence rohamaik.

A különböző munkacsoportok az SMEI-ben szenvedő betegek 35-100%-ában találtak mutációt az SCN1A génben¹⁶. Valószínűnek látszik, hogy az eltérő statisztikák nem metodikai különbségekből erednek, hanem a pontosan körülhatárolt klinikai kritériumok hiányából¹⁶. Számunkra is elgondolkasztó, hogy három esetben (5., 9., 11. számú) nem sikerült mutációt kimutatni. Az 5. számú betegnek soha nem volt féloldali indulású rohama, de egyébként a kórkép minden ismérve fennáll. A 9. beteg első rohama 15 hónapos korában indult, myoclonusa, absence-a nem volt. Egyébként a kórfolyás és az EEG típusos, őt SMEIB-formakörbe sorolnánk, de elképzelhető, hogy a diagnózis felülvizsgálatra szorul. A 11. beteg esetében a kórkép minden ismérve fennállt.

Újabban az SCN1A gént érintő deletiók szerepe is felmerült a betegség kiváltásában, amelyeket az eddigi molekuláris genetikai módszerekkel nem tudtak kimutatni¹⁶⁻²⁰. Legutóbb Marini és munkatár-

sai 71%-ban találtak SCN1A génrendellenességet SMEI/SMEB betegek esetében a deletiókra vonatkozó vizsgálatokkal kiegészítve¹⁷. Még így is vannak tehát olyan esetek, akik esetében nem lehet kimutatni a génhibát. A három – mutációt nem mutató – betegünk közül kettő esetében folyamatban van a további, esetleges deletiót is kimutató vizsgálat. Egyelőre a betegség diagnózisa klinikai jellegzetességeken nyugszik. Ha kimutatható az SCN1A gén mutációja, az megerősíti a diagnózist, de ha nincs, az sem zárja ki^{21, 22}. Különösen nehezíti a helyzetet, hogy egyelőre nem áll rendelkezésre Magyarországon a betegség molekuláris genetikai diagnosztikája.

Valamennyi betegünk rohamai a betegsége jellemző módon terápiareszisztensnek tekinthetők. Nem célunk a terápiás lehetőségek részletes bemutatása. Annyiról azonban be tudunk számolni, hogy egyik anticonvulsivummal sincs kiemelkedően jó tapasztalatunk ebben a betegségeben. Az irodalomban²³⁻²⁵ ajánlott valproát-, topiramát-, clobazam-, levotiracetamkészítményeket, illetve ezek kombinációit adjuk. A ketogén diétával²⁶ nincs jelentős tapasztalatunk. Az irodalmi adatok alapján jó adjuváns hatású stiripentol²⁷ Magyarországon nem hozzáférhető. Egyetlen betegünk (20. számú beteg) van, akinek generalizált tónusos-clonusos rohamai vagy hemiconvulsiói két éve nem jelentkeznek, absence-ok, myoclonusok azonban rendszeresen. Ő valproát-topiramát-clobazam kombinációt kap, a valproát szérumszintje tartósan 100 mg/l fölött van.

A Dravet-szindrómás betegeinket egyelőre nem tudjuk meggyógyítani vagy teljesen rohammentessé tenni, de ha több beteget ismerünk fel, egyre többet fogunk tudni a betegségről és kialakulásának patomechanizmusáról, ami a terápiához is közelebb fog vinni. Addig pedig megfontolandó lenne a stiripentol hozzáférhetőségének segítése. Kassai és munkatársai²⁸ 23 nem kontrollós és két véletlen besorolásos, kontrollós vizsgálatot tekintettek át. A nem kontrollós vizsgálatok eredményeiből nem lehetett egyértelmű információhoz jutni a szer előnyeiről. A két kontrollós vizsgálat azonban azt mutatta, hogy a stiripentol két hónap után kifejezett rohamszámcsökkenést eredményezett.

Összefoglalóan elmondhatjuk, a Dravet-szindróma jellegzetességeit nemcsak jövőbeni betegeink kezeléséhez kell ismerni, hanem érdemes azoknak a betegeinknek a kórtörténetét is újra átgondolni, akiknek terápiareszisztens epilepsziája csecsemőkorban indult és szindrómadiagnózisuk nem egyértelmű.

IRODALOM

1. *Dravet C.* Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978;8:543-8.
2. *Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O.* Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: *Roger J, Bureau M, Dravet C, et al* (eds.). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th edition France: John Libbey Eurotext; 2005. p. 89-113.
3. *Fujiwara T.* Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* 2006;70:S223-30.
4. *Siegler Z, Barsi P, Neuwirth M, et al.* Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study. *Epilepsia* 2005;46:704-8.
5. *Claes L, Del-Favero J, Ceulmans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P.* De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy in infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327-32.
6. *Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, Fukuyama Y, Osawa M.* Severe myoclonic epilepsy in infants – review based on Tokyo Women's Medical University of 84 cases. *Brain Dev* 2001;23:736-48.
7. *Hattori J, Ouchida M, Ono J, et al.* A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008;49:626-33.
8. *Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, et al.* De novo mutations of sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006;5:488-92.
9. *Korff C, Laux L, Kelley K, Goldstein J, Koh S, Nordli D Jr.* Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol* 2007; 22:185-94.
10. *Striano P, Mancardi MM, Bianchari R, et al.* Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia* 2007;48:1092-6.
11. *Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, et al.* Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003;60:1961-7.
12. *Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Dibbens LM, Berkovic SF, Harkin LA.* SCN1A mutations and epilepsy. *Human Mutations* 2005;25:535-42.
13. *Gennaro E, Santorelli FM, Bertini E, et al.* Somatic and germline mosaicism in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Biochem Biophys Res Comm* 2006;341:489-93.
14. *Depienne C, Arzimanoglou A, Trouillard O, et al.* Parental mosaicism can cause recurrent transmission of SCN1A mutations associated with severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2006;27:389.
15. *Marini C, Mei D, Cross H, Guerrini R.* Mosaic SCN1A mutation in familial severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 2006;47:1737-40.
16. *Ceulemans BPGM, Claes LRF, Lagae LG.* Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol* 2004;30:236-43.
17. *Marini C, Mei D, Temudo T, et al.* Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia* 2007;48:1678-85.
18. *Suls A, Claeys KG, Goossens D, et al.* Microdeletions involving the SCN1A gene may be common in SCN1A-mutation-negative SMEI patients. *Hum Mutations* 2006; 27:914-20.
19. *Mulley JC, Nelson P, Guerro S, et al.* A new molecular mechanism for severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2006;67:1094-5.
20. *Madia F, Striano P, Malacarne M, et al.* Cryptic chromosome deletions involving SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2006;67:123.
21. *Scheffer I.* Severe infantile epilepsies: molecular genetics challenge clinical classification. *Brain* 2003;126:513-4.
22. *Krauss GL, Morrison PF.* Understanding and treating a channelopathy: severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007;69:233-4.
23. *Ceulemans B, Boel M, Claes L, et al.* Severe myoclonic epilepsy in infancy: towards an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004;19:516-21.
24. *Striano P, Coppola A, Pezzella M, et al.* An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007;69:250-4.
25. *Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, et al.* Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002;49:45-8.
26. *Caraballo HC, Cersósimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N.* Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005;46:1539-44.
27. *Chiron C, Marchand M, Tran A, et al.* Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* 2000;356: 1638-42.
28. *Kassai B, Chiron C, Augier S, et al.* Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008;49:343-8.