

Door Judith Verhoeven (verhoevenju@kempenhaeghe.nl) en Mariël Teunissen (teunissenm@kempenhaeghe.nl), kinderneurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & Maastricht UMC+, Heeze.

# Een multidisciplinaire polikliniek voor kinderen met het Dravetsyndroom

In Nederland worden jaarlijks tussen de zes en tien kinderen geboren met het syndroom van Dravet. Dit syndroom kenmerkt zich primair door moeilijk behandelbare en vaak langdurige epileptische aanvallen van verschillende typen die vaak (maar niet altijd) uitgelokt worden door temperatuurswisselingen. Geleidelijk ontstaan er ook problemen op andere domeinen, waardoor het beeld van Dravet een echt ‘syndromaal beeld’ wordt.

De verantwoordelijke genmutatie kan een spectrum van klinische beelden veroorzaken (Scheffer & Nabbout, 2019). Zolang het klinische beeld van Dravet nog niet volledig duidelijk is, spreken we van het GEFS+ - Dravet spectrum. Het instellen van een adequate behandeling, zelfs als de definitieve diagnose nog niet volledig duidelijk is, is van groot belang en verloopt bij voorkeur in een centrum met voldoende ervaring met het beeld (Wheless et al., 2020). In Kempenhaeghe hebben we een jarenlange ervaring met het behandelen van deze kinderen en zijn we bekend met de enorme impact van de ziekte. Om het kind en hun ouders zo optimaal mogelijk te begeleiden, worden kinderen (peuters, kinderen en jongvolwassenen) in Kempenhaeghe op een vernieuwde multidisciplinaire poli gezien.

## Syndroom van Dravet

Het syndroom van Dravet is vernoemd naar een Franse kinderneuroloog, Charlotte Dravet, die de aandoening in 1978 voor het eerst omschreef (Dravet, 1978). Het beeld werd vroeger ook wel *Severe Myoclonus Epilepsy of Infancy* (SMEI) genoemd, maar deze term wordt de laatste tijd minder gebruikt omdat myoclonieën wel vaak voorkomen bij het Dravetsyndroom, maar geen noodzaak zijn voor het stellen van de diagnose. Kinderen met het Dravetsyndroom worden ogenschijnlijk kerngezond geboren. De eerste aanvallen presenteren zich al (vroeg) in het eerste levensjaar. Ze worden vaak uitgelokt door infectie, vaccinatie of koorts, waardoor enige verwarring met een atypische koortsconvulsie kan ontstaan. Bij een kind met het syndroom van Dravet betekent deze eerste aanval echter de start van een lang verhaal van aanvallen, hospitalisaties en co-morbiditeiten (Conolly, 2016).

Het syndroom van Dravet komt ongeveer bij één op de dertigduizend kinderen voor (Symonds et al., 2019). In Nederland worden jaarlijks tussen de zes en tien kinderen geboren die later het syndroom van Dravet zullen ontwikkelen. In totaal zijn er in Nederland zo'n tweehonderd kinderen met deze zeldzame ziekte bekend. Bij ongeveer 80% van de kinderen met Dravet ligt de oorzaak van de ziekte bij een mutatie in het SCN1A gen (Conolly, 2016). Dit gen codeert voor een natrium (NAV1.1) kanaal dat tot expressie komt in de neuronen. Pathogene varianten leiden tot dysfunctie van het natriumkanal. Hierdoor ontstaan problemen in de werking van onder andere inhibitorische neuronen, wat vervolgens leidt tot meer excitatie en dus een overactief brein met aanvallen tot gevolg.

Het Dravetsyndroom komt twee keer meer voor bij jongens dan bij meisjes. De oorzaak hiervoor is niet bekend. Er zijn meer dan 1200 verschillende mutaties beschreven in het SCN1A gen (genotypische variabiliteit). Vaak betreft het een *de novo* mutatie: een toevallige fout die ontstaat na de bevruchting. Daarnaast is er ook een belangrijke fenotypische variabiliteit. Zo zal bij sommige patiënten met SCN1A-mutatie het beeld beperkt blijven tot één of meerdere episoden van koortsconvulsies. Anderen ontwikkelen een beeld van mildere epilepsie met zowel koortsgevoelige aanvallen als aanvallen zonder koorts bij een kind die zich verder normaal ontwikkelt (GEFS+ oftewel *generalized epilepsy with febrile seizures plus*). Bij een deel van de kinderen leidt de genmutatie tot het fenotypisch beeld van Dravet (Scheffer & Nabbout, 2019). Bij het debuut van de epilepsie is het soms erg moeilijk om in te schatten hoe (en volgens welk spectrum) de epilepsie en het kind zal evolueren. Het geheel wordt het GEFS+ - Dravet spectrum genoemd zolang hier geen duidelijkheid over bestaat.

### Kwetsbaarheid in ontwikkeling

Kinderen met een vroeg epileptische encefalopathie passend binnen GEFS+ - Dravet spectrum zijn zeer kwetsbaar en worden in hun ontwikkeling bedreigd door twee belangrijke componenten:

- Enerzijds de actieve epilepsie zelf. Aanvalstypen die op kunnen treden zijn myoclonie aanvallen, tonisch-clonische aanvallen, hemi-clonische aanvallen, absences of staar-aanvallen, (a)tone aanvallen of valaanvallen en focale aanvallen. Frequente, moeilijk te behandelen (en vaak langdurige) aanvallen belemmeren progressie van de ontwikkeling of brengen hierin zelfs een terugslag teweeg.
- Anderzijds is de onderliggende mutatie zelf van invloed op de motore, talige en cognitieve ontwikkeling en op gedrag. Hoewel de ontwikkeling initieel leeftijdsadequaat lijkt te verlopen, wordt een eerste knik vaak al rond de leeftijd van twee jaar waargenomen, waarbij tot

die tijd de ontwikkeling normaal is. Daarnaast zien we bij deze kinderen specifieke problemen ontstaan in evenwicht en gangpatroon, de zogenaamde *crouch gait*. Ook in hun gedrag zien we vaak problemen ontstaan. Deze kinderen vereisen een specifieke begeleiding en behandeling, die verschilt van de standaard begeleiding van een 'reguliere' psychomotore retardatie.

### Volgen in de tijd

De bij benadering tweehonderd kinderen in Nederland die bekend zijn met Dravet, zijn onder behandeling van een kinderarts, jeugdarts of kinderneuroloog. Anno 2022 zijn er in Kempenhaeghe ongeveer veertig patiënten met het Dravetsyndroom onder behandeling. De kinderneuroloog volgt het kind in de tijd tot hij of zij de volwassen leeftijd bereikt. In elke fase van het ouder worden, spelen er andere zorgvragen. Dat vraagt per fase om een andere

1) Behandeling therapieresistente aanvallen:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In kaart brengen van aanvalstypen, aanvalsfrequentie en opstellen optimaal behandelplan</li> <li>- Onderscheid aanvallen en andere paroxysmale incidenten (bewegingsstoornis, gedrag)</li> <li>- Overweging inclusie kind in nieuwe farmacologische studies</li> </ul>
2) Invloed van epileptische aanvallen/genmutatie:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cognitieve ontwikkeling</li> <li>- Emotioneel en sociaal functioneren van het kind</li> <li>- Gedragsproblematiek.</li> <li>- Voedingsproblematiek</li> <li>- Motore ontwikkeling</li> </ul>
3) Inventarisatie motorisch niveau	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Optimaliseren behandelplan ten aanzien van motorisch functioneren</li> <li>- Opvolging ontwikkeling, vooral de zogenaamde <i>crouch gait</i></li> <li>- Opvolging motore stabiliteit</li> <li>- Opvolging lateralisatie verschijnselen</li> </ul>
4) Talige ontwikkeling	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inventarisatie taal- en spraakontwikkeling</li> <li>- Evaluatie/optimalisatie. communicatiemiddelen</li> <li>- Evaluatie kauwen – slikken [micro aspiraties]</li> </ul>
5) Aanvalsbehandeling en SUDEP-preventie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aanvalsdetectie</li> <li>- Noodprotocol, zo nodig individueel behandelplan</li> <li>- Contact met regionale ziekenhuis, kinderarts informeren over acute opvang</li> <li>- Behandel driehoek opstellen</li> </ul>
6) In kaart brengen belasting systeem	

Tabel 1 Zorgvragen die op de poli aan bod komen.

begeleiding. In de laatste fase naar volwassenheid is er bijvoorbeeld extra aandacht voor transitievragen.

### De Dravet-polikliniek

Tot voor kort werden het kind en de ouders jaarlijks enkele dagen klinisch opgenomen voor multidisciplinair onderzoek. Op deze manier volgen we het kind met het Dravetsyndroom in alle aspecten van zijn/haar epilepsie en ontwikkeling. We merkten echter dat dit voor ouder en kind belastend was. Daarom de Dravet-polikliniek, voor het bieden van hoogwaardige zorg, maar minder belastend voor ouder en kind. Ouders met kinderen met GEFS+ - Dravet spectrum of Dravetsyndroom kunnen hier hun vragen voorleggen over diagnostiek, behandeling en begeleiding.

Maandelijks vindt op Kempenhaeghe, locatie Heeze een multidisciplinaire Dravet - GEFS+ poli plaats. Patiënt en ouders worden gezien door een kinderneuroloog en een verpleegkundig specialist, in principe in combinatie met een fysiotherapeut en logopedist en met een medisch maatschappelijk werker en GZ-psycholoog. De samenstelling van specialismen kan verschillen op indicatie van de zorgvraag (tabel 1). Door het combineren van de verschillende expertises ontstaat een zo volledig mogelijk beeld van het neurologisch én het totaal functioneren van het kind op motorisch, talig, cognitief en gedragsmatig vlak en van de draaglast van het systeem. Vanuit het multidisciplinair overleg volgt een integraal behandelplan. Over de bevindingen wordt de verwijzer dan zo spoedig mogelijk per brief geïnformeerd.

### Aandacht voor kind en ouders

Naast de zorg voor het kind is er extra aandacht voor de belastbaarheid en draagkracht van ouders. Ouders staan voor de grote taak om hun kwetsbare kind zo goed mogelijk te begeleiden. Zuurstofftherapie, aanvalsmonitoring, aangepaste dagopvang en dergelijke zijn noodzakelijk. De verpleegkundig specialist en maatschappelijk werker spelen dan ook een belangrijke rol in de overdracht van de juiste zorg naar ouder(s) van kinderen met het Dravetsyndroom.

### Herhalingsdiagnostiek

Aanvullend aan dit poliklinische programma vindt op schakelmomenten een klinische opname plaats. Dit korte klinisch, multidisciplinair en diagnostisch programma van twee tot vier dagen wordt ook bij de intake afgenomen en wordt op bepaalde momenten in het leven van een kind herhaald. Dit programma bestaat onder meer uit neuropsychologisch onderzoek, een consult met een kinderneuroloog, laboratorium-onderzoek inclusief vitamine D, logopedisch onderzoek, fysiotherapeutisch onderzoek, een consult met maatschappelijk werk, 24 uren-EEG met video en verpleegkundige observatie.

### Tot slot

Een kind benaderen in zijn totaliteit en vanuit volle expertise geeft voor ouders en kind een meerwaarde aan een langdurig en intensief zorgtraject en komt het welbevinden en de kwaliteit van leven ten goede. In deze totaalbehandeling is het uiteraard net zo cruciaal om ook de acute zorg goed te borgen. Een goede samenwerking met de ziekenhuizen met mogelijkheden voor acute opvang en de verschillende zorgpijlers is hierin essentieel.

### Referenties

- Connolly MB. (2016) Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Can J Neurol Sci.* 43 Suppl 3:S3-8. doi: 10.1017/cjn.2016.243. PMID: 27264139.
- Dravet C. (1978) Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med.* 8:543-8.
- Scheffer IE, Nabbout R. (2019) SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia* 60 Suppl 3:S17-S24. doi: 10.1111/epi.16386. PMID: 31904117.
- Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, et al. (2019) Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain.* 1;142(8):2303-2318. doi: 10.1093/brain/awz195.
- Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. (2020) Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatr Neurol.* 107:28-40. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.005.

## RECTIFICATIE

In de bijdrage aan de rubriek 'Casuïstiek' 'Zeer late diagnose juveniele myoclonus epilepsie' (verschenen in het juninummer 2022) staat op pagina 4 een incorrecte toelichting.

Geschreven staat: ... 'groep 1 rijbewijs (noodzakelijk voor buschauffeurs).' Het groep 1 rijbewijs is echter noodzakelijk voor personenauto's en motoren.