EpiCARE

Síndrome por deficiencia de CDKL5 (CDD)

También conocido como: Síndrome CDKL5, Encefalopatía CDKL5, Epilepsia relacionada con CDKL5, Encefalopatía epiléptica infantil precoz-2, Síndrome de espasmo infantil dominante ligado al cromosoma X-2

Resumen

El Síndrome por deficiencia de CDKL5 (CDD) es una encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED) infrecuente, causada por variantes patogénicas en el gen CDKL5. Los rasgos distintivos de la CDD son la aparición de epilepsia refractaria a fármacos a una edad de manera precoz, asociada a un retraso grave del neurodesarrollo que afecta a múltiples funciines: cognitiva, motora, del lenguaje, o visual, entre otras.

Incidencia

La incidencia de la CDD se estima en 1/42.400 nacidos vivos (datos de un estudio epidemiológico en Escocia). Afecta predominantemente a mujeres, con una proporción de 12:1.

Etiología

El síndrome está causado por variants puntuales o deleciones en el gen de la quinasa dependiente de ciclina 5 (CDKL5, Xp22.13) situado en el cromosoma X. CDKL5 es una quinasa que se expresa predominantemente en el cerebro.

Diagnóstico de CDD

El diagnóstico se sospecha en pacientes con epilepsia de inicio precoz con un retraso grave en el neurodesarrollo y con una mala respuesta a los fármacos antiepilépticos (FAE). La identificación genética de una variante patogénica de CDKL5 confirma el diagnóstico.

Edad de inicio

La presentación de las crisis epilépticas se produce habitualmente en los primeros 12 meses de vida; a menudo en las primeras semanas después del nacimiento (la mediana de aparición es a las 6 semanas de vida).

Tipos de crisis epilépticas al inicio

El tipo de crisis más frecuente al inicio son las crisis tónicas, seguidas de espasmos epilépticos, crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis focales.

Tipos de crisis durante la evolución

Durante el curso de la enfermedad puede observarse un período libre de crisis (con tratamiento), que también se conoce como "período de luna de miel". Sin embargo, la mayoría de los personas con CDD tendrán crisis epilépticas refractarias, a menudo asociando durante su evolución crisis multifocales y mioclónicas.

También se ha reconocido un patrón de crisis peculiar en personas con CDD: se trata de episodios tónico-clónicos generalizados prolongados, que duran de 2 a 4 minutos, y que consisten en una contracción tónico-vibratoria, seguida de una fase clónica con una serie de espasmos, que gradualmente evoluciona hacia sacudidas mioclónicas distales repetitivas.

Características del EEG

Las características del EEG van desde alteraciones leves hasta actividad multifocal e hipsarritmia en la presentación inicial con espasmos, siendo el patron de brote-supresión supresión infrecuente y atípico.

Comorbilidades

Los hitos del neurodesarrollo suelen aparecer con retraso en las personas con CDD. La hipotonía grave puede estar presente antes de la aparición de las crisis, así como la irritabilidad, el llanto excesivo, la somnolencia y las dificultades para la succión.

La motricidad gruesa, la motricidad fina y las habilidades de comunicación también suelen estar gravemente deterioraradas. La mayoría de los personas con CDD no pueden caminar, y muchos necesitan silla de ruedas. Las estrategias de comunicación se limitan a la comunicación no verbal sencilla. Los/as pacientes no desarrollan autonomía para alimentarse por sí mismos en muchos casos. Las personas con CDD pueden no tener rasgos dismórficos. Si estos aparecen, son sutiles e incluyen una frente prominente/amplia, ojos hundidos, un surco nasolabial definido y un labio inferior evertido, posiblemente asociado a dedos cónicos y hallux valgus. Son frecuentes las estereotipias de las manos. Algunos pueden tener escoliosis, dificultades respiratorias y

gastrointestinales, así como problemas de sueño.

Una característica diferenciadora de la CDD es la escasa fijación de los ojos y otros datos de ceguera cortical. Estas medidas podrían ser de utilidad como variables resultado en futuros ensayos clínicos con fármacos modificadores de la enfermedad.

Se desconoce la esperanza de vida de las personas con CDD debido al infradiagnóstico en adultos. El pronóstico habitualmente es malo, con déficits del neurodesarrollo graves y crisis refractarias que incluso permanecen durante la edad adulta. Por lo general, raramente se alcanza la autonomía. Existe una necesidad de más estudios para evaluar mejor la variabilidad del fenotipo y, por ejemplo, el efecto del sexo y del mosaicismo en la gravedad de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento actual está dirigido a los síntomas y requiere un enfoque multidisciplinar. Para el manejo de las crisis se utilizan FAE específicos para cada tipo de crisis y dieta cetogénica. En la actualidad, la ganaxolona es el primer FAE aprobado específicamente para este síndrome (de momento, sólo por la FDA en EE.UU.). También hay otros ensayos clínicos en curso. Un tratamiento utilizado con menor frecuencia es la estimulación del nervio vagal (ENV).

El tratamiento no farmacológico incluye fisioterapia, terapia ocupacional, terapia visual o logopedia, entre otros.

Revisión del impacto de las crisis, los fármacos y las comorbilidades en:

- Actividades de la vida diaria
- Bienestar general
- Salud mental
- Salud física
- Independencia
- Conducta
- Sueño

Proporcionar al paciente/cuidador:

- Protocolo de emergencia individualizado
- Gestión del riesgo de SUDEP
- Asesoramiento genético
- Programa de rehabilitación individualizado
- Apoyo al paciente y al cuidador (evaluación neuropsicológica, orientación, posible apoyo psiquiátrico)

Enlaces

- Resumen de CDD Orphanet
- Leonard H, Downs J, Benke TA, Swanson L, Olson H, Demarest S. CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management. Lancet Neurol. 2022 Jun;21(6):563-576.
- Frontiers | International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder

Autoras: Carol-Anne Partridge (CDKL5-UK) y Reetta Kälviäinen (Hospital Universitario de Kuopio, Finlandia). Traducido a español por la Asociación Afectados CDKL5 y revisada por el Dr. Ángel Aledo-Serrano (Hospital Ruber Internacional, Madrid y Clínica Corachan, Barcelona, España). El apoyo de la Comisión Europea para la producción de esta publicación no constituye una aprobación del contenido que refleja las opiniones únicamente de los autores. La Comisión no se hace responsable del uso que pueda hacerse de la información contenida en el mismo.

European Reference Network

Co-funded by the European Union

EpiCARE

Síndrome por deficiencia de CDKL5 (CDD)

También conocido como: Síndrome CDKL5, Encefalopatía CDKL5, Epilepsia relacionada con CDKL5, Encefalopatía epiléptica infantil precoz-2, Síndrome de espasmo infantil dominante ligado al cromosoma X-2

Resumen

El Síndrome por Deficiencia de CDKL5 (CDD, por su acrónimo en inglés, CDKL5 deficiency disorder) es una enfermedad genética infrecuente que afecta principalmente a niñas. Está causada por alteraciones en una proteína, llamada CDKL5 (quinasa dependiente de ciclina 5). Los problemas en CDD se producen debido a variantes en un gen situado en el cromosoma X.

El cromosoma X es uno de los cromosomas sexuales: las mujeres tienen dos X y los hombres un cromosoma X y otro Y. Alrededor del 90% de las personas diagnosticadas con CDD son de sexo femenino. Las mujeres tienen una segunda copia del gen que puede funcionar correctamente, pero los hombres no. Por ello, los varones suelen estar más afectados.

El gen CDKL5 proporciona instrucciones para fabricar una proteína que es esencial en la formación de las conexiones para el desarrollo normal del cerebro, por lo que variants o mutaciones en este gen causan una deficiencia en el nivel de la proteína, que provoca crisis epilépticas y una serie de problemas en el neurodesarrollo. Sin embargo, no está claro cómo estos cambios causan las características específicas de CDD.

La mayoría de las variantes del gen CDKL5 son "de novo", lo que significa que se producen por primera vez en el afectado y no se transmiten de padres a hijos.

¿Cómo de común es el CDD?

El Síndrome por Deficiencia de CDKL5 es poco frecuente, con una incidencia estimada alrededor del 1/40.000. Las mujeres lo presentan con mayor frecuencia que los hombres en una proporción de 12:1.

¿Cuándo aparecen los primeros síntomas?

Incluso antes de que aparezcan las crisis, los padres pueden estar preocupados por el desarrollo de su hijo/a. Pueden notar que no utiliza las manos con normalidad y que no muestra tanto interés por su entorno como otros/as niños/as de la misma edad. Las crisis pueden aparecer en el período neonatal, pero normalmente se producen en los primeros seis meses de vida.

¿Cuáles son los tipos de crisis epilépticas que se observan en la CDD?

Pueden observarse varios tipos de crisis diferentes. Esto son los rasgos característicos de CDD:

Los tipos de crisis al inicio pueden variar, pero lo más frecuente son las crisis tónicas (rigidez de brazos, piernas o tronco), los espasmos epilépticos (rigidez de brazos y piernas, con la cabeza inclinada hacia delante), las crisis tónico-clónicas generalizadas (fases de rigidez y sacudidas de la actividad muscular) o las crisis focales.

Con el tiempo, pueden aparecer otros tipos de crisis. La mayoría de los individuos tendrán espasmos epilépticos y/o crisis tónicas en algún momento de su vida.

Algunos niños pueden tener crisis de secuencia hipermotora-tónica-espástica. La primera parte de esta crisis comienza con balanceos, patadas y vocalizaciones que duran entre 10 y 60 segundos. A esto le sigue una fase tónica (de rigidez), bien con extensión de todas las extremidades, bien con extensión de las extremidades superiores y flexión de las inferiors, que dura entre 20 y 45 segundos. La crisis evoluciona hacia una serie de espasmos extensores que duran entre 1 y 15 minutos. Son comunes las crisis similares que incluyen diferentes fases con agrupación (o cluster) de crisis tónicas y espasmos. Las crisis anteriores suelen ir acompañadas de enrojecimiento de la cara, dilatación de las pupilas y respiración irregular.

Con el tiempo pueden observarse crisis mioclónicas (sacudidas musculares breves), clónicas (movimientos espasmódicos repetidos), de ausencia (mirada Perdida y desconexión) y atónicas (pérdida del tono muscular).

¿Está CDD relacionado con otros síndromes epilépticos?

La CDD se ha clasificado anteriormente como una forma atípica del Síndrome de Rett. Los/as pacientes con Síndrome de Rett tienen características comunes, como crisis, discapacidad intelectual y problemas de neurodesarrollo. Sin embargo, los signos y síntomas asociados a CDD y su causa genética son diferentes de los del síndrome de Rett. CDD se considera ahora una enfermedad independiente.

¿Cuál es la frecuencia de las crisis en la CDD?

Las crisis pueden llegar a ser muy frecuentes, con múltiples eventos al día.

¿Cómo pueden cambiar las crisis con el tiempo?

Los tipos de crisis pueden cambiar con la edad, y suelen seguir un patrón predecible. Las crisis se producen a diario en la mayoría de los niños afectados. Sin embargo, puede haber periodos sin crisis en algunos casos.

¿Aparte de la epilepsia, qué otros problemas afectan a las personas con CDD?

En cada paciente, el número y el gravedad de síntomas que experimentará serán únicos. Existe un amplio espectro en cuanto a la gravedad, desde una afectación moderada hasta la afectación profunda. La mayoría de niños/as tienen una discapacidad intellectual moderada o grave, no son capaces de caminar, hablar o alimentarse por sí mismos. Muchos necesitarán una silla de ruedas. Siun embargo, una proporción significativa de afectados son capaces de caminar de forma independiente. Algunos pueden desarrollar escoliosis (curvatura lateral de la columna vertebral), déficit visual cortical, dificultades gastrointestinales (reflujo y estreñimiento), problemas respiratorios y de sueño. Casi todas las personas afectadas tienen un tono muscular bajo (hipotonía), y también puede haber trastornos del movimiento.

¿Qué opciones de tratamiento existen para los/as pacientes con CDD?

Las crisis son difíciles de tartar, ya que no hay ningún fármaco antiepiléptico (FAE) que haya demostrado una mayor eficacia en estos/as pacientes. A algunos les va bien un FAE, mientras que otros necesitan más de una combinación de varios fármacos. El tratamiento con corticoesteroides o la dieta cetogénica (baja en carbohidratos y alta en grasas) se utilizan y son eficaces en algunos niños. El Estimulador del Nervio Vago (ENV) combinado con FAE es efectivo en algunas personas también. Se recomienda la intervención temprana con fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia y dietista para maximizar el potencial de cada niño/a.

¿Cuál es el protocolo de emergencia?

Es importante que todas las personas con CDD tengan un plan individualizado de acción ante las crisis epilépticas. Las crisis prolongadas pueden ser dañinas para la salud y deben ser tratadas inmediatamente.

¿Qué puedo preguntar al personal sanitario especializado en epilepsia?

- Consejos de seguridad
- Plan personalizado de acción ante una crisis
- Efectos secundarios de la medicación y gestión continua de los medicamentos
- Asesoramiento genético
- Enlace con la guardería/escuela
- Apoyo/respuesta
- Muerte súbita e inesperada en la epilepsia (SUDEP)
- Evaluación y terapia precoz por centro de estimulación de neurodesarrollo

Enlaces

- Resumen CDD Orphanet
- Página web de la Alianza CDKL5
- Loulou foundation: una fundación privada sin ánimo de lucro del Reino Unido dedicada a promover la investigación sobre la comprensión y el desarrollo de CDKL5
- Grupo CDKL5 en Facebook
- Red de Colaboración de Enfermedades Raras del NHS - CDKL5 (ubicada en el Hospital Infantil de Bristol)

CDKL5 ALLIANCE

Asociación Afectados CDKL5

Autoras: Carol-Anne Partridge (CDKL5-UK) y Reetta Kälviäinen (Hospital Universitario de Kuopio, Finlandia). Traducido a español por la Asociación Afectados CDKL5 y revisada por el Dr. Ángel Aledo-Serrano (Hospital Ruber Internacional, Madrid y Clínica Corachan, Barcelona, España). El apoyo de la Comisión Europea para la producción de esta publicación no constituye una aprobación del contenido que refleja las opiniones únicamente de los autores. La Comisión no se hace responsable del uso que pueda hacerse de la información contenida en el mismo.

European Reference Network

Co-funded by the European Union