

Poremećaj nedostatka CDKL5

Ostali nazivi uključuju: CDKL5 poremećaj, CDKL5 encefalopatija, CDKL5 povezana epilepsija, Rana dojenačka epileptička encefalopatija-2, X-vezani dominantni sindrom infantilnih spazama-2

Pregled

Poremećaj nedostatka CDKL5 je rijetka epileptička encefalopatija uzrokovana patogenim promjenama na CDKL5 genu. Glavna obilježja poremećaja nedostatka CDKL5 su razvoj tvrdokorne epilepsije u ranoj dobi oboljelog i ozbiljna kašnjenja u neurorazvoju s utjecajem na kognitivnu, motoričku, govornu i vidnu funkciju.

Incidencija

Procijenjena incidencija poremećaja nedostatka CDKL5 iznosi 1/42,400 živorođenih u Ujedinjenom Kraljevstvu (Škotskoj). Pretežno zahvaća djevojčice s omjerom 12:1 u usporedbi s dječacima.

Etiologija

Poremećaj je uzrokovan mutacijom ili delecijom na CDKL5 (ciklin ovisna kinaza-like 5, Xp22.13) genu koji se nalazi na X kromosomu. CDKL5 je kinaza koja se pretežno eksprimira u mozgu.

Dijagnoza

Sumnja na dijagnozu se javlja kod oboljelih s pojavom epilepsije u ranoj dobi, ozbiljnim zaostajanjem u razvoju i lošim odgovorom na antikonvulzivnu terapiju. Genska potvrda patogenih promjena na CDKL5 genu potvrđuje dijagnozu.

Dob početka bolesti

Epileptički napadaji se pojavljuju unutar prve godine života, a često unutar prvih nekoliko tjedana nakon rođenja (medijan dobi pojave epileptičkih napadaja iznosi 6 tjedana starosti).

Vrste epileptičkih napadaja na početku pojave bolesti

Najučestalija početna vrsta epileptičkih napadaja su tonički napadaji, nakon kojih slijede epileptički spazmi, generalizirani toničko-klonički napadaji i žarišni napadaji.

Tijek razvoja epileptičkih napadaja

Tijek bolesti može uključivati i razdoblje potpune kontrole epileptičkih napadaja, koje se također naziva i razdobljem „medenog mjeseca“, dok većina oboljelih ima prisutne tvrdokorne spazme, često povezane s multi-žarišnim i mioklonim napadajima.

Uočen je i svojstven obrazac napadaja koji obuhvaća produljene generalizirane toničko-kloničke napadaje u trajanju 2-4 minute, a sastoje se od vibracijske toničke kontrakcije praćene kloničkom fazom sa serijom spazma koji postupno prelaze u ponavljajuće distalne mioklone trzaje.

EEG značajke

Obilježja EEG zapisa su u rasponu od blagih EEG promjena do hipsaritmije tijekom inicijalne prezentacije s napadajima, dok je obrazac izbijanja uz postparoksizmalnu supresiju (engl. *burst suppression*) rijedak i atipičan.

Komorbidity - pridružene poteškoće

Očekivani razvoj ozbiljno zaostaje kod oboljelih. Značajna hipotonija može biti prisutna i prije pojave epileptičkih napadaja kao i iritabilnost, pretjerano plakanje, pospanost i slabije sisanje.

Vještine grube i fine motorike i komunikacijske vještine su također ekstremno oštećene, a većina oboljelih pojedinaca ne može hodati te su im potrebna invalidska kolica. Komunikacijske vještine su ograničene na osnovnu neverbalnu komunikaciju. Pojedinci ne razvijaju autonomiju za samostalno hranjenje. Suptilne dizmorfične promjene lica uključuju izbočeno/široko čelo, duboko usađene oči, dobro definiran filtrum, i izvijenu donju usnicu, nekada uz povezanost sa spojenim prstima i valgusom palca stopala. Stereotipni pokreti ruku su učestali. Neki mogu razviti skoliozu, respiratorne i gastrointestinalne poteškoće kao i poteškoće sa spavanjem.

Diferencirajuća značajka poremećaja nedostatka CDKL5 u ranoj fazi je poremećaj fiksacije pogleda kao i njegovo izbjegavanje što uz vidnu oštrinu i cerebralno oštećenje vida može biti korisna mjera ishoda u budućim kliničkim istraživanjima.

Očekivani životni vijek nije poznat zbog nedovoljnog dijagnosticiranja u odraslih, no poznati su oboljeli i u odrasloj populaciji. Prognoza je često loša s ozbiljnim psihomotornim teškoćama i tvrdokornim epileptičkim napadajima koji

perzistiraju i u odrasloj dobi. Većina oboljelih nikad ne postiže samostalnost. Potrebna su dodatna istraživanja za bolju evaluaciju varijabilnosti u fenotipu i npr. učinku spola i somatskog mozaicizma na ozbiljnost bolesti.

Liječenje

Liječenje simptoma zahtjeva multidisciplinarni pristup. Za liječenje različitih vrsta epileptičkih napadaja koriste se antikonvulzivni lijekovi i ketogena dijeta. Ganaxolon je trenutno odobren kao prvi antikonvulzivni lijek za ovaj poremećaj (trenutno odobren samo u Sjedinjenim Američkim Državama), a u tijeku su i ostala klinička istraživanja. Još jedna opcija nefarmakološkog liječenja koja se rjeđe koristi je stimulacija vagusnog živca (VNS, engl. *Vagus Nerve Stimulation*).

Potporno liječenje obuhvaća fizioterapiju, radnu terapiju, vizualnu i logopedsku terapiju.

Procjena utjecaja napadaja, lijekova i komorbiditeta na:

- Svakodnevne aktivnosti
- Cjelokupno blagostanje
- Psihološko zdravlje
- Fizičko zdravlje
- Samostalnost
- Ponašanje
- Spavanje

Pružiti oboljelom i roditeljima/skrbnicima informacije o:

- Individualiziranom protokolu za hitna stanja
- Upravljanju rizika od iznenadne neočekivane smrti u oboljelih od epilepsije (SUDEP, engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*)
- Genskom savjetovanju
- Individualiziranom rehabilitacijskom programu
- Podrški oboljelom i roditeljima/skrbnicima (neuropsihološka evaluacija, usmjeravanje, potencijalna psihijatrijska podrška).

Poveznice

- [CDD Orphanet summary](#)
- [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](#)



Autori: Carol-Anne Partridge (CDKL5-UK) i prof. Reetta Kälviäinen (Kuopio University Hospital, Finska). Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi KBC Rijeka, KBC Sestre Milosrdnice i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju KBC Zagreb. Podrška Europske komisije u pripremi ovog dokumenta ne predstavlja odobravanje sadržaja koji odražava samo autorove stavove, a Komisija se ne može smatrati odgovornom za bilo kakvu upotrebu informacija sadržanih u dokumentu.



Co-funded by the European Union



Poremećaj nedostatka CDKL5

Ostali nazivi uključuju: CDKL5 poremećaj, CDKL5 encefalopatija, CDKL5 povezana epilepsija, Rana dojenačka epileptička encefalopatija-2, X-vezani dominantni sindrom infantilnih spazama-2

Pregled

Poremećaj nedostatka CDKL5 je rijetki genski poremećaj koji većinom zahvaća djevojčice. Uzrokuje ga neispravan protein CDKL5 (ciklin ovisna kinaza-like 5). Oštećenja CDKL5 se pojavljuju zbog varijacija na njegovom genu koji se nalazi na X kromosomu.

X kromosom je jedan od spolnih kromosoma. Djevojčice imaju dva X kromosoma (XX), a dječaci jedan uz jedan Y kromosom (XY). Oko 90% oboljelih kojima je dijagnosticiran poremećaj nedostatka CDKL5 su djevojčice. Djevojčice imaju drugu kopiju gena koji normalno funkcionira dok ga dječaci nemaju. Stoga se kod dječaka javlja ozbiljniji oblik bolesti.

CDKL5 gen pruža upute za sintezu proteina koji je nužan za stvaranje veza za normalnu funkciju mozga, a varijacije na ovom genu mogu uzrokovati nedostatak razine proteina. Ovaj nedostatak uzrokuje epileptičke napadaje i širok raspon neurorazvojnog zaostajanja. No, još uvijek nije jasno kako ove promjene uzrokuju specifične značajke poremećaja nedostatka CDKL5. Većina mutacija CDKL5 gena su *de novo* što znači da se prvi put pojavljuju i da nisu naslijeđene od roditelja.

Kolika je učestalost poremećaja nedostatka CDKL5?

Poremećaj nedostatka CDKL5 je rijedak poremećaj, s procijenjenom incidencijom na 1/40,000 živorođenih. Djevojčice češće obolijevaju s omjerom 12:1 u usporedbi s dječacima.

Kada se pojavljuju prvi simptomi?

Čak i prije pojave epileptičkih napadaja, roditelji/skrbnici mogu biti zabrinuti glede razvoja djeteta. Mogu primijetiti da se dijete ne koristi normalno rukama i neka dojenčad ne pokazuje interes za okolinu kao druga djeca iste dobi. Pojava epileptičkih napadaja može biti i u kratkom razdoblju nakon rođenja, ali se obično pojavljuju unutar prvih 6 mjeseci starosti.

Koje vrste epileptičkih napadaja se pojavljuju kod poremećaja nedostatka CDKL5?

Primijećeno je nekoliko vrsta epileptičkih napadaja.

Značajke karakteristične za poremećaj nedostatka CDKL5 su:

Početne se vrste epileptičkih napadaja mogu razlikovati, no najučestaliji su tonički napadaji (ukočenost ruku, nogu ili torza), epileptički spazmi (ukočenost ruku i nogu s položajem glave prema naprijed), generalizirani toničko-klonički napadaji (faze ukočenosti i trzaja mišića) ili žarišni napadaji.

Tijekom vremena mogu se pojaviti i druge vrste epileptičkih napadaja. Većina oboljelih ima prisutne epileptičke spazme i/ili toničke napadaje.

Neka djeca mogu imati hipermotoričke toničke spazme u sljedovima. Prvi dio ovog napadaja započinje s ljuljanjem, udaranjem i vokalizacijom što traje od 10 do 60 sekundi. To je praćeno toničkom fazom (fazom ukočenosti) koja se može proširiti na sve udove ili na gornje udove uz savijanje donjih udova u trajanju od 25 do 45 sekundi. Zatim napadaj evoluiru u seriju spazma mišića ekstenzora u trajanju od 1 do 15 minuta. Ove napadaje često prate: crvenilo u licu, proširene zjenice i nepravilno disanje.

S vremenom se mogu razviti i miokloni (kratki trzaji mišića), klonički (ponavljajući pokreti trzaja), atonički (gubitak mišićnog tonusa) napadaji i napadaji odsutnosti tj. apsans (prazan pogled).

Je li poremećaj nedostatka CDKL5 povezan s drugim epileptičkim sindromima?

Poremećaj nedostatka CDKL5 se prethodno klasificirao kao atipični sindrom Rett. Oboljeli od sindroma Rett imaju slične značajke uključujući epileptičke napadaje, intelektualne poteškoće i poteškoće u razvoju. Međutim, znakovi i simptomi povezani s poremećajem nedostatka CDKL5 i genski uzrok ga razlikuju od oboljelih od sindroma Rett, te se poremećaj nedostatka CDKL5 danas smatra zasebnim zdravstvenim stanjem.

Koliko su učestali epileptički napadaji kod oboljelih od poremećaja nedostatka CDKL5?

Epileptički napadaji mogu postati vrlo učestali s višestrukim brojem napadaja na dan.

Kako se epileptički napadaji mijenjaju tijekom vremena?

Vrste epileptičkih napadaja se mogu promijeniti s dobi i uglavnom slijede predvidljivi obrazac. Napadaji su svakodnevno prisutni kod većine oboljelih. Međutim, mogu biti prisutna razdoblja potpune kontrole napadaja.

Koji se drugi poremećaji, osim epilepsije, pojavljuju kod oboljelih od poremećaja nedostatka CDKL5?

Broj simptoma koji će se razviti i stupanj u kojem će zahvatiti oboljelog su jedinstveni za svako dijete. Postoji širok spektar njihove ozbiljnosti, od blago do vrlo ozbiljno zahvaćenih. Većina djece s poremećajem nedostatka CDKL5 ima ozbiljne intelektualne poteškoće. Uz to, većina djece ne može hodati, govoriti ili se samostalno hraniti, a mnoga su vezana za invalidska kolica. No, unatoč tomu, značajan broj djece može samostalno hodati. Neki mogu razviti skoliozu (zakrivljenje kralježnice u stranu), oštećenje vida, gastrointestinalne poteškoće poput refluksa i opstipacije, respiratorne poteškoće i poteškoće sa spavanjem. Skoro svi oboljeli imaju niži mišićni tonus (hipotoniju), a mogu biti prisutni i poremećaji pokreta.

Koje su mogućnosti liječenja poremećaja nedostatka CDKL5?

Epileptičke napadaje kod poremećaja nedostatka CDKL5 je često teško liječiti, a još nema dokaza o potencijalnom antikonvulzivnom lijeku koji bi mogao biti najučinkovitiji. Međutim, neki oboljeli su stabilni uz korištenje antikonvulzivne terapije dok neki trebaju više od jednog lijeka ili terapije. Kod nekih se učinkovito koristi terapija steroidima i/ili terapijska primjena ketogene dijeta (prehrana bogata mastima s ograničenim unosom ugljikohidrata). Stimulacija vagusnog živca (VNS, engl. *Vagus Nerve Stimulation*) pokazala se učinkovitom za neku djecu uz uzimanje antikonvulzivnih lijekova.

Preporučuje se rana intervencija fizioterapeuta, radnog terapeuta, logopeda i nutricionista kako bi se povećao potencijal pojedinog djeteta.

Što je protokol za hitna stanja?

Vrlo je važno da svako dijete s poremećajem nedostatka CDKL5 ima individualizirani protokol za hitna stanja tj. plan liječenja napadaja. Napadaji produljenog trajanja mogu biti opasni za zdravlje stoga ih je potrebno neposredno liječiti.

Što mogu pitati liječnika?

- Savjet o sigurnosti
- Personalizirani plan liječenja epileptičkih napadaja
- Nuspojave lijekova i liječenje u tijeku
- Gensko savjetovanje
- Povezivanje s vrtićem/školom
- Podršku/privremenu njegu
- Iznenadnu neočekivanu smrt u oboljelih od epilepsije (SUDEP, engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*)
- Rano upućivanje u centar za razvoj djece.

Poveznice

- [CDD Orphanet summary](#)
- [CDKL5 Alliance website](#)
- [CDKL5 Facebook group](#)
- [Loulou foundation](#): privatna neprofitna organizacija u Ujedinjenom Kraljevstvu koja je svoj rad posvetila poboljšanju istraživanja za razumijevanje i razvoj poremećaja nedostatka CDKL5
- NHS Rare Disease Collaborative Network – CDKL5 (smješten u dječjoj bolnici u Bristolu)



- Za podršku oboljelima i obitelji obratite se na: Dravet sindrom Hrvatska

www.dravet-sindrom-hrvatska.hr
info@dravet-sindrom-hrvatska.hr



Autori: Carol-Anne Partridge (CDKL5-UK), Diane Carroll i prof. Reetta Kälviäinen (Kuopio University Hospital, Finska). Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi KBC Rijeka, KBC Sestre Milosrdnice i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju KBC Zagreb.

Podrška Europske komisije u pripremi ovog dokumenta ne predstavlja odobravanje sadržaja koji odražava samo autorove stavove, a Komisija se ne može smatrati odgovornom za bilo kakvu upotrebu informacija sadržanih u dokumentu.