

# Síndrome por deficiência de CDKL5 (CDD)

**Também conhecido como: Síndrome CDKL5; Encefalopatia CDKL5; Epilepsia relacionada com CDKL5; Encefalopatia epilética infantil precoce-2; Síndrome de espasmos infantis dominante ligada ao cromossoma X-2**

## Visão Geral

A síndrome de deficiência de CDKL5 (CDD) é uma encefalopatia epilética do desenvolvimento (EED) rara causada por alterações patogénicas no gene CDKL5. As características da CDD são o surgimento de epilepsia fármaco-resistente numa idade muito precoce e atraso grave no neurodesenvolvimento que afeta as funções cognitiva, motora, da linguagem e visual.

## Incidência

CDD tem uma incidência de nascimentos estimada de 1/42.400 nascidos vivos no Reino Unido (Escócia). Afeta predominantemente mulheres com um rácio de 12:1.

## Etiologia

O distúrbio é causado por mutações ou deleções no gene CDKL5, Xp22.13 (cyclin-dependent kinase-like 5) situado no cromossoma X. CDKL5 é uma quinase predominantemente expressa no cérebro.

## Diagnóstico de CDD

Suspeita-se do diagnóstico em pacientes com epilepsia de início precoce com atraso grave no desenvolvimento e com má resposta aos medicamentos antiepiléticos (AED's). A identificação genética de uma alteração patogénica de CDKL5 confirma o diagnóstico.

## Idade de Início

A apresentação das crises ocorre nos primeiros 12 meses de vida; frequentemente nas primeiras semanas após o nascimento (início mediano às 6 semanas após o nascimento).

## Tipo de crises epiléticas iniciais

O tipo de crise inicial mais comum no início são crises tónicas, seguidas de espasmos epiléticos, crises tónico-clónicas generalizadas e crises focais.

## Tipo de crises durante a evolução

Ao longo da evolução da doença pode ser observado um período livre de crises (com AED), que normalmente é relatado como “período de lua de mel”, no entanto a maioria dos indivíduos com CDD continua a ter espasmos intratáveis, muitas vezes associados a crises multifocais e mioclónicas.

Um padrão peculiar de crise também foi reconhecido com componente tónico-clónico generalizado prolongado, com duração de 2 a 4 minutos, consistindo numa contração tónico-vibratória, seguida por uma fase clónica com uma série de espasmos, gradualmente transitando para abalos mioclónicos distais repetitivos.

## Características de EEG

As características do EEG variam de anomalias leves no EEG a hipsarrítmia na apresentação inicial com crises, sendo o padrão de surto-supressão raro e atípico.

## Comorbilidades

Os marcos de desenvolvimento são severamente afetados em indivíduos afetados. Pode existir hipotonia grave ainda antes do início das crises, bem como irritabilidade, choro excessivo, sonolência e dificuldade na sucção.

As aquisições motoras grosseiras, finas e de comunicação também são extremamente afetadas. A maioria dos indivíduos afetados não consegue andar, sendo que muitos ficam confinados a uma cadeira de rodas. As estratégias de comunicação restringem-se à comunicação não verbal elementar. Os indivíduos não desenvolvem autonomia para se alimentarem. Algumas características faciais dismórficas incluem testa proeminente/larga, olhos profundos, filtrum bem definido e lábio inferior evertido, possivelmente associados a dedos afilados e hálux valgo. Estereotípias das mãos são comuns. Escoliose, problemas respiratórios e gastrointestinais e perturbações do sono também são comuns.

Uma característica diferenciadora da CDD que foi reconhecida precocemente é a fraca fixação ocular, com consequente evitamento do olhar, pelo que medidas da

acuidade visual ou do compromisso visual cerebral podem vir a constituir medidas de outcome úteis em futuros ensaios clínicos.

A expectativa de vida é desconhecida devido ao subdiagnóstico em adultos, mas são conhecidos pacientes em idade adulta. O prognóstico geralmente é mau, com défices psicomotores graves e epilepsia refractária que permanecem na idade adulta. A autonomia geralmente nunca é alcançada. Investigações futuras devem avaliar melhor a variabilidade do fenótipo e, por exemplo, o efeito do género e do mosaicismo somático na gravidade da doença.

## Tratamento

O tratamento é feito com base nos sintomas e requer uma abordagem multidisciplinar. Medicamentos antiepiléticos de acordo com os tipos de crises e dieta cetogénica são usados para o controle da epilepsia. A ganaxolona é atualmente o primeiro AED especificamente aprovado para esta síndrome (de momento apenas pela FDA nos EUA) e outros ensaios clínicos estão em andamento. Um outro modo de tratamento usado menos comumente é a estimulação do nervo vago (VNS).

O tratamento não farmacológico inclui fisioterapia, terapia ocupacional, visual e terapia da fala

## Reveja o impacto das crises, medicação e comorbilidades em:

- Atividades do dia-a-dia
- Bem-estar geral
- Saúde mental
- Saúde física
- Autonomia
- Comportamento
- Sono

## Fornecer ao paciente / cuidador:

- Protocolo de emergência individualizado
- Gestão de risco SUDEP
- Aconselhamento genético
- Programa de reabilitação individualizado
- Apoio ao paciente e cuidador (avaliação neuropsicológica, orientação, apoio psiquiátrico potencial)

## Links

- [Resumo 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](#)



Autores: João Pais Vieira (CDKL5 Portugal), Sofia Quintas, Neuropediatra e Epileptologista. O apoio da Comissão Europeia para a produção desta publicação não constitui aval do conteúdo, que reflete apenas as opiniões dos autores, e a Comissão não pode ser responsabilizada por qualquer uso que possa ser feito das informações nela contidas.

# Síndrome por deficiência de CDKL5 (CDD)

**Também conhecido como: Síndrome CDKL5; Encefalopatia CDKL5; Epilepsia relacionada com CDKL5; Encefalopatia epilética infantil precoce-2; Síndrome de espasmos infantis dominante ligada ao cromossoma X-2**

## Visão Geral

O Síndrome de Deficiência de CDKL5 (CDD) é uma condição genética rara que afeta principalmente meninas. É causado por defeitos numa proteína chamada CDKL5, (cyclin-dependent kinase-like 5). Os defeitos de CDKL5 ocorrem devido a variantes/mutações do gene CDKL5, que se localiza no cromossoma X. O cromossoma X é um dos cromossomas sexuais - as pessoas do sexo feminino têm dois e as do sexo masculino têm um cromossoma X e um Y.

Cerca de 90% das pessoas diagnosticadas com CDD são do sexo feminino. Os indivíduos afetados do sexo feminino têm uma segunda cópia do gene que é capaz de funcionar corretamente, mas os do sexo masculino não. Como tal, os meninos tendem a ser mais severamente afetados.

O gene CDKL5 fornece instruções para a produção de uma proteína essencial na formação das conexões para o desenvolvimento normal do cérebro, com variantes no gene causando um défice no nível de proteína que dele resulta. Esse deficiente causa convulsões epilepsia e atraso do desenvolvimento psicomotor. Mas não é ainda completamente claro como estas mudanças causam as características específicas do CDD.

A maioria das variantes do gene CDKL5 são “de novo”, o que significa que ocorrem pela primeira vez e não são transmitidas pelas famílias.

## Quão comum é o CDD?

O síndrome de deficiência de CDKL5 é raro, com uma incidência estimada de 1/40.000, sendo mais comum no sexo feminino, com um rácio de 12:1 em relação ao sexo masculino.

## Quando surgem os primeiros sintomas?

Mesmo antes do início das crises epiléticas, os pais podem ter preocupações sobre o desenvolvimento dos seus filhos. Alguns indicadores são o uso limitado das mãos, ou falta de interesse no meio envolvente comparativamente com outras crianças da mesma idade. O início das crises é geralmente nos primeiros seis meses de vida, sendo comum nalguns casos que ocorra no período neonatal.

## Quais são os tipos de crises epiléticas observadas na CDD?

Vários tipos diferentes de crises podem ocorrer. As características mais comuns da síndrome CDKL5 são:

Os tipos iniciais de crises podem variar, mas os mais comuns são crises tónicas (rigidez dos braços, pernas ou tronco), espasmos epiléticos (hipertonia súbita dos braços e pernas, inclinação da cabeça para frente) crises tónico-clónicas generalizadas (fases de hipertonia e movimentos repetidos - clónicos) ou crises focais.

Com o tempo, outros tipos de crises podem ocorrer. A maioria dos indivíduos terá espasmos epiléticos e/ou crises tónicas ao longo da sua vida.

Algumas crianças podem apresentar crises sequenciais, começando como tónica e seguindo-se espasmos ou componente hipermotor. A primeira parte desta crise começa com agitação, pontapés e vocalizações, que duram de 10 a 60 segundos. Segue-se uma fase tónica (enrijecimento), seja com extensão de todos os membros ou extensão dos membros superiores e flexão dos membros inferiores com duração de 20 a 45 segundos. A crise evolui então para uma série de espasmos extensores que duram de 1 a 15 minutos. Crises semelhantes que envolvem múltiplas fases com agrupamento de crises tónicas e espasmos são comuns. Rubor facial, pupilas dilatadas e respiração irregular são comumente vistos com as crises acima.

Crises mioclónicas (breve contração muscular), clónicas (movimentos repetidos), ausência (olhar em vazio) e atónicas (perda do tónus muscular) podem ser observadas com o tempo.

## A CDD está ligada a outras síndromes epiléticas?

A CDD foi previamente classificada como uma forma atípica da síndrome de Rett. Indivíduos com síndrome de Rett têm características comuns, incluindo crises epiléticas, perturbação de desenvolvimento intelectual e problemas de desenvolvimento. No entanto, os sinais e sintomas associados à CDD e a sua causa genética são diferentes daqueles da síndrome de Rett, e a CDD agora é considerada uma condição separada.

## Com que frequência ocorrem tipicamente as crises epiléticas na CDD?

As crises podem-se tornar muito frequentes com vários episódios por dia.

## Como podem as crises mudar ao longo do tempo?

Os tipos de crises podem mudar com a idade e geralmente seguem um padrão previsível. As crises ocorrem diariamente na maioria das crianças afetadas. No entanto, pode haver períodos sem crises nalguns casos.

## Que outros problemas, além da epilepsia, afetam as pessoas com CDD?

Em cada paciente, o número de sintomas e o grau em que ele os experimentará serão únicos. Há um amplo espectro de gravidade de moderadamente afetado a profundamente afetado.

A maioria das crianças com CDD tem deficiência intelectual grave, são incapazes de andar, falar ou alimentar-se e muitas estão confinadas a uma cadeira de rodas, no entanto uma proporção significativa de crianças é capaz de andar de forma independente. Alguns podem ter escoliose (curvatura lateral da coluna), défice visual, dificuldades gastrointestinais, como refluxo e obstipação, problemas respiratórios e de sono. Quase todos os indivíduos afetados apresentam tônus muscular reduzido (hipotonia) também podem estar apresentar distúrbios do movimento.

## Quais são as opções de tratamento para CDD?

As crises na CDD são difíceis de tratar sem um único medicamento anti-epilético (AED) que prove ser mais eficaz nestas crianças. No entanto, há alguns casos de sucesso apenas com um AED, enquanto outros precisam de mais de um medicamento ou tratamento. O tratamento com corticóides e/ou a dieta cetogénica (baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura) têm sido utilizados de forma eficaz em algumas crianças. Estimulação do Nervo Vago (VNS) também foi eficaz em alguns pacientes com CDD, em conjunto com AEDs. Intervenções precoces de Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Terapia da Fala e nutricionista são recomendadas para maximizar o potencial de cada criança.

## Qual é o protocolo de emergência?

É importante que cada criança com CDD tenha um plano individualizado de gestão das crises. Crises prolongadas podem ser perigosas para a saúde e devem ser tratadas imediatamente.

## O que posso perguntar ao meu médico ou enfermeiro especialista em epilepsia?

- Conselhos de segurança
- Plano individualizado de gestão das crises epiléticas
- Efeitos colaterais de medicamentos e gestão contínua de medicamentos
- Aconselhamento genético
- Ligação com creche/escola
- Suporte/Apoio
- Morte súbita inesperada na epilepsia (SUDEP)
- Encaminhamento célere à intervenção precoce.

## Links

- [CDD Orphanet summary](#)
- [CDKL5 Alliance website](#)
- [Loulou foundation](#): uma fundação privada sem fins lucrativos do Reino Unido dedicada ao avanço da pesquisa para a compreensão e desenvolvimento do CDKL5
- [CDKL5 Facebook group](#)
- [CDKL5 Portugal Facebook Page](#)
- NHS Rare Disease Collaborative Network – CDKL5 (localizada no Hospital Pediátrico de Bristol)



✧ CDKL5 Portugal ✧



Autores: João Pais Vieira (CDKL5 Portugal), Sofia Quintas, Neuropediatra e Epileptologista. O apoio da Comissão Europeia para a produção desta publicação não constitui aval do conteúdo, que reflete apenas as opiniões dos autores, e a Comissão não pode ser responsabilizada por qualquer uso que possa ser feito das informações nela contidas.