

# SINDROMUL DEFICIENTEI DE CDKL5

**Cunoscut de asemenea : Boala CDKL5, Encefalopatia CDKL5, Epilepsia asociata CDKL5, Encefalopatia epileptic cu debut infantil-2, Sindrom de Spasme Infantile X-linkat-2**

## Generalitati

Sindromul deficientei de CDKL5 reprezinta o encefalopatie epileptica de dezvoltare rara determinata de mutatii patogene in gena CDKL5. Caracteristicile principale ale acestei boli sunt: epilepsie rezistenta la tratament cu debut la o varsta precoce si tulburare globala de dezvoltare pe latura cognitiva, motorie, de limbaj si a functiei vizuale.

## Incidenta

Deficitul de CDKL5 are o incidenta de 1/42000 nasteri in Regatul Unit(Scotia) si afecteaza predominant sexul feminine cu o proportie de 12:1.

## Etiologie

Aceasta afectiune este cauzata de mutatii/deletii in gena CDKL5( kinaza ciclin-dependenta5, Xpp22.13) situate pe cromozomul X. CDKL5 reprezinta o protein-kinaza care se exprima predominant la nivelul creierului.

## Diagnostic

Suspiciunea de diagnostic apare la pacientii care prezinta epilepsie cu debut precoce rezistenta la tratamentul anticonvulsivant asociata cu tulburare de neurodezvoltare severa. Testarea genetica pozitiva pentru mutatii patogene in gena CDKL5 confirma diagnosticul.

## Varsta de debut

Debutul crizelor in primele 12 luni de viata; cateodata crizele apar in primele saptamani de la nastere(valoarea mediana de debut a crizelor in primele 6 saptamani de la nastere)

## Tip de crize la debut

Tipul crizelor la debut este cel mai frecvent reprezentat de crize tonice, urmate de spasme epileptice, crize tonico-clonice generalizate si crize focale.

## Tipul crizelor pe parcursul bolii

In timpul bolii se poate observa o perioada fara crize(sub

tratament cu medicatie anticonvulsivanta), cunoscuta precum "luna de miere", in timp ce majoritatea pacientilor cu deficit de CDKL5 continua sa prezinte spasme, asociate adesea cu crize multifocale si crize mioclonice. In evolutia bolii se poate observa de asemenea un tipar al crizelor care consta in crize generalizate tonico-clonice prelungite, durata de 2-4 minute- care constau in contractie vibratorie tonica, urmata de o faza clonica in care apar spasme repetate, care gradual se transforma in contractii mioclonice distale repetitive.

## Particularitati EEG

Modificarile pe traseul EEG variaza de la modificari epileptiforme moderate pana la hipsaritmie- la momentul aparitiei crizelor, aspectul de aplatizare brusca al traseului fiind rara si atipica.

## Comorbiditati

Achizitiile de dezvoltare sunt intarziate sever in pacientii afectati. Hipotonia severa poate fi prezenta inainte de debutul crizelor, la fel ca iritabilitatea, plans excesiv, somnolenta, alimentatie dificila. Motricitatea grosiera, motricitatea fina si abilitatile de comunicare sunt sever afectate, iar majoritatea pacientilor nu pot merge, o parte dintre acestia fiind imobilizati in scaunul rulant. Comunicarea este restrictionata doar la comunicare elementara non-verbala. Pacientii nu pot achizitiona capacitatea de a se hrani singuri. Trasaturile faciale dismorfice cuprind: frunte inalta/proeminenta, globi oculari infundati, filtrum nazal foarte bine definit, buza inferioara evertata, asociate posibil cu haluce in valg si degete groase care se subtiaza pe lungime. Stereotipiile gestuale de membre superioare sunt comune. Unii pacienti pot avea scolioza, tulburari respiratorii si gastrointestinale, tulburari de somn. O particularitate a sindromului de deficit de CDKL5 poate fi observata precoce si este reprezentata de incapacitatea de fixare a globilor oculari asociata cu afectarea acuitatii vizuale sau campului visual-caracteristica ce poate fi folosita pentru studii clinice viitoare. Speranta de viata este necunoscuta din cauza faptului ca uneori aceasta afectiune nu este diagnosticata la adulti, dar pacientii adulti sunt cunoscuti. Prognosticul este adesea rezervat, din cauza tulburarii de dezvoltare psihomotorii severe si a crizelor care nu raspund la tratament. Pacientii nu ajung adesea niciodata

sa fie autonomi. Cercetarile viitoare necesita evaluarea aspectelor variabile ale fenotipului si de exemplu efectul sexului feminin predominant afectat si al mozaicismului care contureaza tabloul clinic in severitatea bolii.

## Tratament

Managementul terapeutic este simptomatic si necesita o abordare interdisciplinara. Tratamentul crizelor consta in medicatie anticonvulsivanta corespunzatoare tipului de crize si in dieta cetogena. Medicamentul anticonvulsivant specific la momentul actual este Ganaxolona (aprobata la acest moment doar in Statele Unite de catre Agentia Medicamentului), in timp ce studiile clinice continua. O alta metoda de tratament consta in stimularea vagala. Tratamentul non-farmacologic cuprinde fizioterapie, terapie ocupationala, logopedie si terapie oftalmologica.

## Crizele, tratamentul si comorbiditatile isi pun amprenta asupra:

- activitatilor din viata de zi cu zi
- starea generala
- sanatate mintala
- starea de sanatate a intregului corp
- nivelul de autonomie si independenta
- comportament
- somn

## Pacientul/ Specialistul necesita informatii despre

- protocolul de urgenta personalizat
- managementul riscului de moarte subita al pacientilor diagnosticati cu epilepsie
- sfat genetic
- terapii de abilitare individualizate
- support pentru pacient/specialist (evaluare psihologica, sfaturi, suport psihiatric la nevoie)

## LINK-URI UTILE

- [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), Diane Carroll, Asistenta specializata in genetica epilepsiei si Prof. Reetta Kälviäinen (Kuopio University Hospital, Finland). Sprijinul acordat de Comisia Europeana pentru producerea acestei publicatii nu constituie aprobarea continutului care reflecta doar opiniile autorilor, iar comisia nu poate fi considerata responsabila pentru orice actiune ce poate rezulta din informatiile continute in aceasta brosură.

# SINDROMUL DEFICIENȚEI DE CDKL5

**Cunoscut de asemenea : Boala CDKL5, Encefalopatia CDKL5, Epilepsia asociată CDKL5, Encefalopatia epileptică cu debut infantil-2, Sindrom de Spasme Infantile X-linkat-2**

## Generalități

Sindromul deficienței de CDKL5 reprezintă o boală genetică rară care afectează preponderant fetele. Este determinată de un defect genetic la nivelul unei proteine, denumite CDKL5 (kinaza ciclindependentă-5). Defectele în CDKL5 apar din cauza variației de poziție a genei pe cromozomul X. Cromozomul X este unul dintre cromozomii care determină sexul genetic - femeile prezintă doi astfel de cromozomi X și bărbații au un cromozom X și un cromozom Y. Aproape 90% dintre persoanele diagnosticate cu sindromul deficienței de CDKL5 sunt fete. Fetele prezintă încă un cromozom X pe lângă cel afectat care poate funcționa, în timp ce băieții nu, de aceea dacă această boală apare la băieți - aceștia sunt mai sever afectați. Gena CDKL5 se ocupă de traducerea unei proteine care este esențială în procesul de formare a sinapselor la nivelul creierului, astfel că variații patologice la nivelul genei determină un deficit de sinteză al proteinei. Deficitul de proteină determină apariția crizelor și tulburare de neurodezvoltare. Este încă neclar cum aceste modificări la nivelul genei determină apariția caracterelor specifice ale bolii. Majoritatea mutațiilor în gena CDKL5 sunt de novo, asta însemnând că apar pentru prima dată în genomul pacientului și nu sunt transmise de la părinți.

## Cat de comună este CDD?

Sindromul deficienței de CDKL5 este rar, cu o incidență de 1/40 000 femei afectate, în proporție de 12:1 mai mult decât bărbații.

## Cand apar primele simptome?

Înainte de apariția crizelor, părinții pot fi îngrijorați în ceea ce privește dezvoltarea pe etape de vârstă a copilului. Ei pot observa că sugarii nu își folosesc corespunzător membrele superioare sau că unii dintre aceștia nu sunt interesați de mediul înconjurător la fel ca și copiii de aceeași vârstă. Debutul crizelor poate fi în perioada neonatală, dar de obicei apare în primele 6 luni de viață.

## Care este tipul de crize epileptice prezent în CDD?

Sever Mai multe tipuri diferite de crize pot fi observate.

Particularitățile clinice ale sindromului pot fi: inițial tipul de crize variază, dar cel mai frecvent se întâlnesc crize tonice (rigiditate la nivelul membrelor superioare, inferioare sau trunchi), spasme epileptice (tonus crescut/rigiditate la nivelul membrelor superioare și inferioare cu apăsarea înainte a capului), crize tonico-clonice generalizate (hipertonie/rigiditate a membrelor și clonii ale musculaturii), sau crize focale. De-a lungul timpului, alte tipuri de crize pot să apară. Majoritatea pacienților vor prezenta spasme epileptice și/sau crize tonice. Unii copii pot avea următoarea secvență de crize: hipermotorii-tonice-spasme. Prima parte a crizei începe cu legănare/lovit/vocalizare timp de 10-60 secunde. Apoi criza este urmată de o fază tonică, fie cu extensia tuturor membrelor, fie cu extensia membrelor superioare și flexia membrelor inferioare cu durată 20-45 secunde. Ulterior apar o serie de spasme în care apare extensie, cu durată între 1-15 minute. Sunt comune și crize similare care implică faze multiple în care spasmele epileptice și crizele tonice apar grupate (în cluster). Hiperemia facială, pupile dilatate și respirație neregulată însoțesc frecvent crizele. Miocloniile (spasme musculare scurte), cloniile (mişcări ritmice repetate), absențele și crizele atone (pierderea tonusului muscular) pot fi observate odată cu timpul.

## Este CDD asociată cu alte forme de epilepsie?

CDD a fost clasificată înainte ca să o formă atipică de Sindrom Rett. Pacienții cu Sindrom Rett prezintă caracteristici comune, precum crizele, dizabilitatea intelectuală și tulburarea de neurodezvoltare. Cu toate acestea însă semnele și simptomele asociate cu CDD și mutația genetică sunt diferite față de Sindromul Rett, iar CDD este considerată în prezent o entitate separată.

## Cat de frecvente sunt crizele?

Crizele pot fi foarte frecvente, de mai multe ori pe zi.

## Cum se poate schimba tipul de crize de-a lungul timpului?

Tipul de crize se poate schimba odată cu vârsta și de obicei urmează un tipar. Acestea apar zilnic la majoritatea copiilor afectați. Câteodată pot să apară perioade fără crize.

## Ce alte simptome prezinta pacientii cu cdd pe langa epilepsie?

Numarul simptomelor si nivelul la care copilul percepe aceste simptome este unic pentru fiecare. Spectrul variaza, de la moderat afectat pana la sever afectat. Majoritatea copiilor cu CDD prezinta dizabilitate intelectuala severa. Totodata majoritatea copiilor nu pot merge independent, nu se pot hrani sau nu pot vorbi si o parte dintre acestia sunt imobilizati in scaunul cu rotile, in timp ce unii copii se pot deplasa independent. Unii dintre acestia pot avea scolioza, afectare vizuala, tulburari gastrointestinale precum boala de reflux sau constipatie, tulburari respiratorii sau tulburari de somn. Aproape toti pacientii prezinta tonus muscular scazut(hipotonie) si pot fi prezente si tulburari de miscare.

## Care sunt optiunile de tratament pentru CDD?

Crizele epileptice in CDD sunt dificil de tratat, niciun medicament anticonvulsivant nu s-a dovedit a fi eficient la copii. Cu toate acestea, unii dintre pacienti raspund la un singur anticonvulsivant, in timp ce altii au nevoie de o asociere de anticonvulsivante sau alte tratamente. Corticoterapia si dieta cetogena s-au dovedit a fi eficiente in randul copiilor. Stimularea nervului vag de asemenea s-a dovedit eficienta la unii pacienti. In asociere se recomanda fizioterapie, logopedie, terapie ocupationala, dietetician.

## Care este protocolul de urgenta?

Este important ca fiecare copil care sufera de aceasta afectiune sa aiba un plan terapeutic individualizat in ceea ce priveste crizele. Crizele prelungite pot fi periculoase pentru sanatate si trebuie tratate imediat.

## Despre ce ar trebui sa intreb medicul?

- Sfat personalizat
- tratament anticonvulsivant personalizat
- Reactii adverse ale medicatiei curente
- Sfat genetic
- Sfat legat de gradinita/cresa
- Perioade libere de boala
- Moarte subita in epilepsie
- consiliere pentru centre de Recuperare

## LINK-URI UTILE

- [CDD Orphanet summary](#)
- [CDKL5 Alliance website](#)
- [Loulou foundation](#): Fundatia LouLou
- [CDKL5 Facebook group](#)
- Contact: Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" - Centrul de expertiza de Boli Rare Neurologice Pediatriche  
oseaua Berceni 10, Bucure ti 041914  
<https://spital-obregia.ro/>  
<https://bolirare-obregia.ro/>  
0770 419 542



Autori: Carol-Anne Partridge (CDKL5-UK), Diane Carroll, Asistenta specializata in genetica epilepsiei si Prof. Reetta Kälviäinen (Kuopio University Hospital, Finland). Sprijinul acordat de Comisia Europeana pentru producerea acestei publicatii nu constituie aprobarea continutului care reflecta doar opiniile autorilor, iar comisia nu poate fi considerata responsabila pentru orice actiune ce poate rezulta din informatiile continute in aceasta brosură.