

Розлад дефіциту CDKL5 (CDD)

Також відомий як: розлад CDKL5; енцефалопатія CDKL5; епілепсія, пов'язана з CL5; рання дитяча епілептична енцефалопатія-2; X-зчеплений домінантний синдром інфантильних спазмів-2

Огляд

Розлад дефіциту CDKL5 (скор. - CDD) — це рідкісна епілептична енцефалопатія розвитку (DEE), спричинена патогенними змінами в гені CDKL5. Характерними ознаками CDD є виникнення резистентної до препаратів епілепсії в дуже ранньому віці та значна затримка нервово-психічного розвитку дитини, що впливає на когнітивні, моторні, мовленнєві та зорові функції.

Частота

Частота виникнення CDD при народженні у Великобританії (Шотландія) становить 1/42400 живонароджених дітей. Захворювання переважно вражає жінок, співвідношення статей становить 12:1.

Етіологія

Захворювання спричинене мутаціями або делеціями в гені циклінзалежної кінази 5 (CDKL5, Хр22.13), розташованому в Х-хромосомі. CDKL5 — це кіназа, яка переважно експресується в мозку.

Діагностика CDD

Діагноз на розлад дефіциту CDKL5 підозрюється у пацієнтів з ранньою епілепсією, що супроводжується значною затримкою розвитку та поганою реакцією на протинападкові препарати (ASM). Генетична ідентифікація патогенної мутації CDKL5 підтверджує цей діагноз.

Вік початку захворювання

Напади з'являються в перші 12 місяців життя дитини, часто навіть в перші тижні після народження (середній вік початку захворювання — 6 тижнів після народження).

Типи нападів при появі захворювання

Найпоширенішим типом нападів на початку захворювання є тонічні напади, за ними йдуть епілептичні спазми, генералізовані тоніко-клонічні та фокальні напади.

Типи нападів під час розвитку захворювання

Під час подальшого перебігу захворювання може спостерігатися період за відсутності нападів (з ASM), який також називають «медовим місяцем»,

тоді як більшість осіб з CDD продовжують страждати від спазмів, що важко піддаються лікуванню, і які часто супроводжуються мультифокальними та міоклонічними нападами.

Також було виявлено особливий тип нападу з тривалими генералізованими тоніко-клонічними епізодами, що тривають 2–4 хвилини і складаються з тоніко-вібраційних скорочень, за

якими слідує клонічна фаза з серією спазмів, які, в свою чергу, поступово переходять у повторювані дистальні міоклонічні посмикування.

Особливості EEG

Особливості EEG варіюються від легких відхилень EEG до гіпсаритмії при первинному прояві нападів, при цьому пригнічення спалахів є рідкісним і нетиповим.

Коморбідності

У хворих спостерігається значне відставання у розвитку. Перед початком нападів може спостерігатися виражена гіпотонія, а також дратівливість, надмірна плаксивість, сонливість і погане смоктання. Груба, дрібна моторика та комунікативні навички також надзвичайно порушені, і більшість пацієнтів не можуть ходити, а багато хто з них прикуті до інвалідного візка. Комунікативні стратегії обмежуються елементарною невербальною комунікацією. У пацієнтів не розвивається самостійність в харчуванні. До тонких дисморфічних рис обличчя належать видовжене/широке чоло, глибоко посаджені очі, добре виражена верхня губа та вивернута нижня губа, також, можливо, захворювання пов'язано з конічними пальцями та вальгусною деформацією великого пальця стопи. Стереотипні рухи рук є досить поширеними. Деякі пацієнти можуть мати сколіоз, респіраторні та шлунково-кишкові проблеми, а також проблеми зі сном.

Відмінною рисою CDD, яка була визнана на ранній стадії, є погана фіксація погляду та пов'язане з цим уникнення зорового контакту, а вимірювання гостроти зору або порушення зорової функції головного мозку можуть служити корисними показниками результатів у майбутніх клінічних випробуваннях. Очікувана тривалість життя з розладом дефіциту CDKL5 невідома через недодіагностику у дорослих, але, тим не менш, відомі випадки доволі дорослих пацієнтів з цим розладом. Прогноз часто несприятливий, з тяжкими психомоторними порушеннями та дуже резистентними нападами, що зберігаються у дорослому віці. Самостійність у таких пацієнтів зазвичай ніколи не досягається. Тож майбутні дослідження повинні краще оцінити варіабельність фенотипу та, наприклад, вплив статі та соматичного мозаїцизму на тяжкість захворювання.

Лікування

Лікування має базуватися на симптомах і вимагає мультидисциплінарного підходу. Для лікування нападів використовуються протинападні препарати, відповідно до типу нападів, та кетогенна дієта. Наразі ганаксолон (Ganaxolone) є першим спеціально затвердженим протинападним препаратом для лікування цього розладу (на даний момент тільки FDA в США), а інші клінічні випробування ще тривають. Іншим, менш поширеним методом лікування є стимуляція блукаючого нерва (СБН).

Нефармакологічне лікування включає фізичну, трудову, зорову та мовленнєву терапію.

Огляд впливу нападів, ліків та супутніх захворювань на:

- поведінку
- сон
- незалежність
- повсякденну діяльність
- психічне здоров'я
- загальне самопочуття

Надайте пацієнту/опікуну:

- Індивідуальний план невідкладної допомоги
- Поради для зменшення ризику SUDEP
- Генетичне консультування
- Індивідуальну реабілітаційну програму
- План підтримки пацієнта і опікуна (нейропсихологічна оцінка, супровід, потенційна психіатрична підтримка)

Посилання:

- [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](#)



Автори: Carol-Anne Partridge (CDKL5-UK), Diane Carroll, Genetic Epilepsy Nurse Specialis and Prof. Reetta Kälviäinen, спеціаліст з генетичної епілепсії. (Університетська лікарня Куопіо, Фінляндія). Підтримка Європейської Комісії у створенні цієї публікації не означає схвалення її змісту, який відображає виключно погляди авторів, і Комісія не несе відповідальності за будь-яке використання інформації, що міститься в ній.

Розлад дефіциту CDKL5

Також відомий як: розлад CDKL5; енцефалопатія CDKL5; епілепсія, пов'язана з CDKL5; рання дитяча епілептична енцефалопатія-2; X-зчеплений домінуючий синдром інфантильних спазмів -2.

Огляд

Дефіцит CDKL5 (скор. - CDD) — це рідкісне генетичне захворювання, яке в основному вражає дівчаток. Воно викликане дефектами білка CDKL5 (циклінзалежна кіназаподібна 5). Дефекти CDKL5 виникають через варіації в його гені, розташованому на X-хромосомі.

X-хромосома є однією із статевих хромосом — жінки мають дві X-хромосоми, а чоловіки — одну X-хромосому та одну Y-хромосому. Доведено, що близько 90 % людей, у яких діагностовано CDD, є жінками. Адже жінки мають другу копію гена, яка здатна нормально функціонувати, а чоловіки — ні. Тому чоловіки, як правило, страждають від більш важких форм захворювання.

Ген CDKL5 містить інструкції для синтезу білка, який потрібен для формування зв'язків, необхідних для нормального розвитку мозку, а варіації в гені призводять до дефіциту рівня цього білка. Такий дефіцит викликає напади та ряд затримок нервово-психічного розвитку. Однак залишається незрозумілим, як саме ці зміни викликають специфічні особливості CDD.

Більшість варіацій гена CDKL5 є «де-ново», тобто вони виникають вперше і не передаються у спадок.

Наскільки поширений CDD?

Насправді дефіцит CDKL5 є рідкісним захворюванням, частота якого становить приблизно 1/40000, причому, як вже зазначалось, дівчатка хворіють в 12 разів частіше, ніж хлопчики.

Коли вперше з'являються симптоми?

Ще до появи нападів батьки можуть виявляти занепокоєння щодо розвитку своєї дитини. Вони можуть помітити, що дитина не використовує руки нормально, а деякі немовлята можуть виявляти менший інтерес до оточення, ніж інші діти того ж віку. Напади можуть з'явитися вже в новонародженому віці, але зазвичай вони виникають протягом перших шести місяців.

Які типи нападів спостерігаються при CDD?

При цьому розладі можуть спостерігатися кілька різних типів нападів. Початкові типи також можуть бути різними, але найчастіше спостерігаються тонічні напади

(скутість рук, ніг або тулуба), епілептичні спазми (скутість рук і ніг та нахил голови вперед), генералізовані тоніко-клонічні напади (фази скутості та посмикування м'язів) або фокальні напади. З часом можуть виникати інші типи нападів. Більшість хворих мають епілептичні спазми та/або тонічні напади.

Деякі діти можуть мати напади гіпермоторно-тонічно-спазматичного типу. Перша частина цього нападу починається з розгойдування, копання ногами та вокалізації, які тривають 10–60 секунд. Далі настає тонічна фаза (застигання), яка супроводжується розгинанням усіх кінцівок або лише верхніх кінцівок і згинанням нижніх кінцівок, що триває 20–45 секунд. Напад переходить у серію розгинальних спазмів, які тривають 1–15 хвилин. Поширеними є подібні напади, що включають також кілька фаз з кластерами тонічних нападів і спазмів. При вищезазначених нападах часто спостерігаються почервоніння обличчя, розширення зіниць і нерегулярне дихання.

Згодом можуть спостерігатися міоклонічні (короткі м'язові посмикування), клонічні (повторні посмикування), абсанси (порожній погляд) та атонічні напади (втрата м'язового тону).

Чи пов'язаний CDD з іншими синдромами епілепсії?

Раніше CDD класифікували, як атипову форму синдрому Ретта. Особи, які страждають на синдром Ретта, мають спільні ознаки, зокрема напади, інтелектуальну недостатність та проблеми з розвитком. Однак ознаки та симптоми, пов'язані з CDD, та його генетична причина відрізняються від ознак та симптомів синдрому Ретта, тому зараз CDD вважають окремим захворюванням.

Як часто зазвичай трапляються напади при CDD?

Напади з часом можуть ставати дуже частими, трапляючись кілька разів на день.

Як напади можуть змінюватися з часом?

Типи нападів можуть змінюватися з віком і зазвичай мають передбачуваний характер. У більшості хворих дітей напади трапляються щодня. Однак можуть бути періоди без нападів.

Які ще проблеми, крім епілепсії, впливають на людей з CDD?

Кількість симптомів, які відчуває ваша дитина, та ступінь їх прояву будуть індивідуальними для кожного окремо. Існує широкий спектр тяжкості - від помірного до глибокого ураження. Більшість дітей з CDD мають тяжке інтелектуальне порушення. Також більшість з них не можуть ходити, говорити або самостійно харчуватися, і багато хто з них прикутий до інвалідного візка, хоча, тим не менш, значна частина дітей здатна самостійно ходити. Деякі можуть мати сколіоз (бічне викривлення хребта), порушення зору, шлунково-кишкові проблеми, такі як рефлюкс і закрепи, проблеми з диханням і сном. Майже всі пацієнти мають низький м'язовий тонус (гіпотонію), а також у них можуть бути присутні рухові розлади.

Які існують варіанти лікування CDD?

Треба визнати, що напади при CDD важко піддаються лікуванню, оскільки не існує єдиного протинападного препарату (ASM), який би виявився найбільш ефективним для цих дітей. Деяким пацієнтам допомагає один ASM (монотерапія), а іншим потрібно більше одного препарату або більше одного методу лікування. Стероїдне лікування та/або кетогенна дієта (з низьким вмістом вуглеводів і високим вмістом жирів) неодноразово застосовувалися та були ефективними у деяких дітей. Стимулятор блукаючого нерва (СБН) також був ефективним у деяких дітей з CDD на додаток до їх протинападного препарату.

Як висновок: для максимального розкриття потенціалу кожної дитини рекомендується раннє втручання з боку фізіотерапевта, ерготерапевта, логопеда та дієтолога.

Який протокол дій у надзвичайних ситуаціях?

Дуже важливо, щоб кожна дитина з CDD мала індивідуальний план лікування нападів (ПЛС). Адже тривалі напади можуть бути вкрай небезпечними для здоров'я і потребують негайного лікування.

Про що я можу запитати свого лікаря?

- Надати поради щодо безпеки
- Індивідуальний план лікування нападів
- Побічні ефекти ліків та постійний менеджмент медикаментозним лікуванням
- Провести генетичне консультування
- Співпраця з дитячим садком/школою
- Підтримка/відпочинок
- Раптова несподівана смерть при епілепсії (SUDEP);
- Раннє направлення до центру розвитку дитини.

Посилання

- [CDD Orphanet summary](#)
- [CDKL5 Alliance website](#)
- [Loulou foundation](#): приватний некомерційний фонд у Великобританії, який займається просуванням досліджень у галузі вивчення та розвитку CDKL5.
- [CDKL5 Facebook group](#)
- Мережа співпраці з рідкісними захворюваннями NHS – CDKL5 (розташована у Брістольській дитячій лікарні)

Translation - Translation agency MOVASVIT - <https://movasvit.com/> Verification of the translation – Nataliya Pryanykova, Independent expert of the verification – Andriy Dubenko, Translation validated by the ILAE Ukrainian chapter
Переклад валідований Українською протиепілептичною лігою



Автори: Carol-Anne Partridge (CDKL5-UK), Diane Carroll, Genetic Epilepsy Nurse Specialist and Prof. Reetta Kälviäinen, спеціаліст з генетичної епілепсії, Університетська лікарня Куопіо, Фінляндія. Підтримка Європейської Комісії у створенні цієї публікації не означає схвалення її змісту, який відображає виключно погляди авторів, і Комісія не несе відповідальності за будь-яке використання інформації, що міститься в ній.