

CDKL5 DEFITSIITSUS SÜNDROOM

ORPHA: 505652; OMIM: 300672

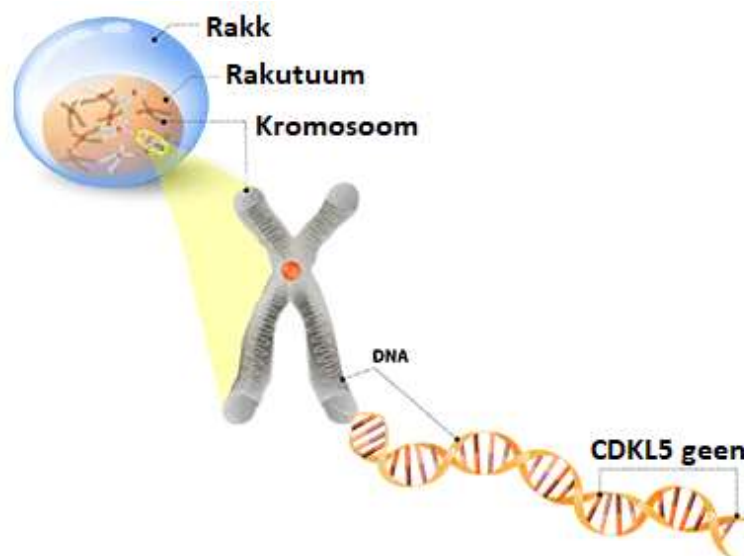
Ülevaade

CDKL5 defitsiitsus sündroom (CDS) ehk CDKL5 geeniga seotud epileptiline entsefalopaatia on harvaesinev geneetiline arenguhäire, mida iseloomustavad varases lapseas algavad epilepsia- ehk krambihood ja tõsine psühhomotoorse arengu mahajäämus.

Tekkepõhjused

CDKL5 seotud epileptiline entsefalopaatia on põhjustatud mutatsioonist ehk muutusest CDKL5 geenis, mis asub X-kromosoomil. Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas (joonis 1). 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46,XX) ja poisslapsel X ja Y kromosoomid (46,XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid gene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

CDKL5 on oluline geen aju normaalseks talitluseks ja arenguks, geenimuutuse korral on seega normaalne aju areng häirunud. Haigust diagnoositakse tüdrukutel sagedamini kui poistel. Kuna poistel on vaid üks vigase geeniga X kromosoom võivad poisslooted hukkuda juba üsasiseselt.



Joonis 1. Rakust geenini. Modifitseeritud. CDKL5UK, 2022

Esinemissagedus

CDKL5 seotud epileptiline entsefalopaatia esinemissagedus on hinnanguliselt ülemaailmselt 1 patsient 40 000–60 000 elussünni kohta. Haigus haarab rohkem naisi kui mehi (N:M vastavalt 12:1).

Avaldumine ja kliiniline pilt

CDKL5 seotud epileptiline entsefalopaatia avaldub üldjuhul esimese 6 elukuu jooksul. Esmasteks kaebusteks on enamasti epilepsia. Kuid enne epilepsia avaldumist võivad vanemad tähele panna lapse aeglasemat arengut – laps ei kasuta käsi või ei tunne ümbruskonna vastu huvi nii, nagu teised samaealised. Samuti võib enne epilepsia avaldumist esineda hüpotoonia e lihasnõrkus, mis võib väljenduda juba rinnaga toitmise ajal. Laps ei jõua rinnast imeda, mille tõttu kaal ei tõuse aja jooksul piisavalt.

CDKL5 seotud epileptiline entsefalopaatia kliiniline pilt varieerub suuresti, mis tähendab, et haiguse raskusaste ja kulg on igal lapsel individuaalne. Enamik CDS-ga lapsi ei ole võimelised kõndima ja kõnelema ning neil puuduvad eneseteenindusoskused (vajavad abi söötmisel jm). Samas on ka lapsi, kes ei vaja ratastooli ja on võimelised iseseisvalt kõndima.

Epilepsiahoogude sagedus on samuti varieeruv, ligikaudu 80%-l esinevad hood igapäevaselt, 20%-l mõned korrad nädalas või kuus. Haiguse käigus võib tekkida krambivaba periood, mida nimetatakse "mesinädalate faasiks". Krambivaba periood tekib tüüpiliselt esimese 2 eluaasta jooksul, kuid võib taastekkida hilisemas lapse- või puberteedieas. Pikkus on samuti varieeruv, 2 kuud kuni aasta või rohkemgi.

CDS-ga kaasnevad peamised kaebused on kokkuvõtvalt toodud allolevas tabelis.

Epilepsia e krambihood

Müokloonilised hood

Hood kulgevad üksikut kehaosa või mõlemaid kehapooli haaravate korduvate müoklooniatega, mis kujutavad endast äkilisi, lühikesi, tahtmatuid üksikuid või korduvaid lihasgruppide kontraktsioone.

Toonilised hood ja toonilis-kloonilised hood

*Tooniline hoog - kestav lihaskontraktsioon, mis püsib mõnest sekundist kuni minutini.
Klooniline hoog - kestav rütmiliselt vahelduv lihaste kontraktsioon ja relaksatsioon.*

Epileptilised spasmid

Sageli väljenduvad keha painutamises ja jäsemete sirutamises. Kestavad 1-2 sekundit ja tekivad seeriatena.

Muu neuroloogiline sümptomaatika

Vaimse ja füüsilise arengu mahajäämus *Arengu hilistumine – laps ei rooma, kõnni ega räägi vanusele ja normaalsele arengule vastavalt.*

Raske intellektipuue e vaimupuue

Invaliidsus *Piiratud võimekus kõndida, oma käsi sihipäraselt kasutada või enda baasvajaduste eest vastutada.*

Puudulik või vähene kõne *Suhtlemine jääb üldjuhul piiratuks mitteverbaalse kõnelemisega (žestid, häämitsused).*

Kortikaalne nägemiskahjustus *Ei ole võimeline nägemisega saadud infot töötlemata.
Silmakontakti puudumine / vältimine.*

Düskineesia e sundliigutused *Tahte allumatud liigutused, mis võivad esineda nii jäsemetes, näos kui kehatüves.*

Käe stereotüüpsed liigutused *Korduvad, eesmärgita käe liigutused*

Muu sümptomaatika

Skolioos e vildakselgsus

Hüpotoonia e lihastoonuse langus, lihasnõrkus *Neuroloogiline omapära, kus lihasingutus ei ole piisav ja ei allu tahte.*

Seedetrakti häired *Refluks e toidu tagasiheide maost söögitorru
Kõhukinnisus
Düsfaagia e neelamisraskus*

Sagedased hingamisteede infektsioonid

Pärandumine

Enamikel juhtudel on CDKL5 geeni muutus *de novo* ehk uustekkeline, mis tähendab, et kumbki vanem ise muutust ei kannu. CDKL5 seotud epileptiline entsefalopaatia pärandub edasi X-

liiteliselt dominantsealt. See tähendab, et tütarlastel (46,XX) piisab haiguse avaldumiseks muutusest vaid ühes CDKL5 geeni alleelis ja poisslastel (46,XY) võib olla muutus letaalne juba üsasiseselt. Geenimuutusega naine pärandab haiguse oma järglasele 50% tõenäosusega. Geenimuutusega mees pärandab haiguse vaid oma tütardele.

Ravi ja jälgimine

CDKL5 seotud epileptiline entsefalopaatia ei ole ravitav ning keskendub sümptomite leevendamisele. Epilepsia ravi määrab ja vajadusel korrigeerib lasteneuroloog. Alati ei ole võimalik kõiki hoogusid ära hoida, kuid regulaarse ravi ja pideva eriarsti jälgimisega on võimalik tuua hoogude sagedus võimalikult madalaks. Vagusnärvi stimulatsioon ja ketogeenne dieet (süsivesikutevaba kõrge rasvasisaldusega dieet) võivad omada raviefekti, kuid ei pruugi, nende meetmete vajalikkuse üle otsustab raviarst.

Lisaks on oluline varases eas alustatud arendusravi nii vaimse (tegevusterapeut, logopeed) kui ka füüsilise (füsioteraapia) arengu soodustamiseks.

Kuna paljud CDS-st haaratud lapsed ei ole võimelised kõnelema, võib kaaluda teiste suhtlusvormide arendamist (kaartide, tehniliste seadmete abil).

Kasulikud lingid:

<https://cdkl5alliance.org/> - patsientide lood

<http://www.facebook.com/groups/CDKL5> - kogukonna FB grupp (privaatne)

Kasutatud allikad

EpiCARE 2021

Orpha.net

Rarediseases.org

Olson, H. E. jt. 2019. Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) deficiency disorder: clinical review