

SÍNDROME POR DEFICIENCIA **CDKL5** (CDD)



**DIAGNÓSTICO
SÍNTOMAS
TRATAMIENTOS Y TERAPIAS**



Asociación de
Afectados de

CDKL5

www.aacdkl5.org

El síndrome por deficiencia de CDKL5 (*CDKL5 Deficiency Disorder*, CDD) es considerada una enfermedad rara, que cursa con crisis epilépticas que comienzan en la edad infantil, seguidas de un retraso en diferentes aspectos en el neurodesarrollo y alteraciones en otros órganos. Este diagnóstico se ha encontrado en personas que anteriormente eran diagnosticadas de diferentes síndromes, como síndrome de Rett, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, y otras entidades que cursan con epilepsia y discapacidad intelectual. **Sin embargo, el espectro de gravedad es muy amplio, pudiendo presentarse también en personas que únicamente tienen una discapacidad intelectual leve.**

Este manual divulgativo está dirigido a proporcionar una información práctica, y no exhaustiva, a los profesionales que puedan participar en la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trastorno CDKL5 y sus familias. De hecho, la alteración genética de CDKL5 se descubrió recientemente, y aún hay mucho por describir y comprender sobre esta entidad. No todas las características descritas a continuación pueden estar presentes en un individuo afectado.

Esperemos que esta guía le pueda resultar de utilidad.

¿QUÉ ES CDKL5?

El síndrome por deficiencia de CDKL5, es una entidad genética rara causada por alteraciones en el gen CDKL5 (*cyclin-dependent kinase-like 5*). El gen CDKL5 proporciona las instrucciones para generar una proteína que es esencial para el desarrollo del cerebro y sus neuronas, por lo que una mutación o deleción del mismo provoca una producción errónea de la proteína, que se traduce en un funcionamiento alterado del cerebro.

Esta entidad se identificó por primera vez en 2004, pensándose originalmente que era una variante del Síndrome Rett. Sin embargo, aunque poseen características similares, el síndrome por deficiencia

CDKL5 se reconoció como entidad diferenciada en 2012.

Aunque se han identificado múltiples casos en varones, debido a la localización del gen en el cromosoma X, este síndrome es 4 veces más frecuente en el género femenino. Las causas de la alteración en el gen CDKL5 son múltiples, pero la más frecuente es una mutación denominada *de novo*, es decir, una mutación nueva en la persona afectada, y que no estaba presente en sus padres. Se calcula que 1 de cada 42.000 nacidos en el mundo padecen esta alteración genética. Sin embargo, menos de un 10% tienen un diagnóstico correcto, por lo que se encuentra muy infradiagnosticada.

¿CÓMO SE PUEDE DIAGNOSTICAR CDKL5?

La expresión clínica más precoz y evidente en el síndrome por deficiencia de CDKL5 son las crisis epilépticas. Éstas suelen aparecer entre las 2 semanas y los 3 meses de vida, como espasmos infantiles, por lo que se confunde en ocasiones con un síndrome de West (aunque en CDKL5 no suele encontrarse hipsarritmia en el EEG). Las otras crisis epilépticas frecuentes son las crisis tónicas. Ambos tipos suelen ser refractarios a tratamiento farmacológico.

Es importante reseñar que el EEG puede ser normal al inicio, por lo que esto no debería excluir la sospecha diagnóstica. Algunos niños con CDKL5 son diagnosticados de mioclonías neonatales benignas, o incluso de reflujo gastroesofágico, por esta causa.

Otros datos que ayudan a sospechar el síndrome son las estereotipias manuales, la ceguera cortical o la hipotonía.

DIAGNÓSTICO

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALTERACIÓN EN CDKL5?

La sospecha clínica ante un posible caso de CDKL5 se basa inicialmente en los signos y síntomas, el historial médico y un examen físico. La mayoría de los pacientes ya estarán siendo evaluados por un neurólogo, un genetista u otro especialista. El especialista en neurología es quien habitualmente solicita la prueba genética, que se basa en una simple extracción de sangre y que se envía a un

laboratorio. CDKL5 está incluido en la mayoría de paneles genéticos para el diagnóstico de pacientes con epilepsia y discapacidad intelectual, ya que el síndrome por deficiencia de CDKL5 se encuentra en la quinta posición entre las encefalopatías epilépticas más frecuentes. Una mayor modernización y accesibilidad de los estudios genéticos ha facilitado que el diagnóstico de alteraciones en CDKL5 se haga cada vez de manera más precoz.



EXÓN	BASE	PARES	AMINOÁCIDOS	
1		0	0	0
2	1	64	1	21
3	65	99	22	33
4	100	145	34	48
5	146	282	49	94
6	283	403	95	134
7	404	463	135	154
8	464	554	155	185
9	555	744	186	248
10	745	825	249	275
11	826	799	276	326
12	978	1944	327	648
13	1945	2046	649	682
14	2047	2152	683	717
15	2153	2276	718	759
16	2277	2376	760	792
17	2377	2496	793	832
18	2497	2712	833	904
19	2713	2796	905	932
20	2797	2979	933	993
21	2980	3092	994	1030

SÍNTOMAS CLÍNICOS: A-Z

Apraxia

La apraxia se produce habitualmente por lesiones en los lóbulos parietales o en sus vías de conexión con otras áreas. Estas áreas guardan la memoria para realizar secuencias aprendidas de movimiento.

La apraxia en estas personas incluye:

- Apraxia cinética de una extremidad (dificultad para hacer movimientos con un brazo o una pierna).
- Apraxia ideomotora (dificultad para hacer un movimiento correcto en respuesta a una orden verbal).
- Apraxia ideatoria (dificultad para coordinar movimientos en secuencia, como vestirse, comer o bañarse).
- Apraxia verbal (dificultad para coordinar boca y movimientos del habla).
- Apraxia constructiva (dificultad para copiar, dibujar o construir figuras simples).
- Apraxia oculomotora (dificultad para mover los ojos).

La apraxia puede estar acompañada de afasia (dificultades en el lenguaje). Los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales pueden ayudar a la persona con apraxia haciendo que su entorno sea más seguro y ofreciéndole dispositivos o actividades para permitir la mejora de su funcionalidad.

Autismo / rasgos del espectro autista

Las personas con síndrome por deficiencia de CDKL5 pueden manifestar diferentes grados de dificultad en la interacción social, evitando el contacto visual o manteniendo actividades e intereses restringidos sobre personas u objetos.

Bruxismo

El rechinar de los dientes puede ser grave y suceder tanto despierto como dormido. Es fundamental la evaluación por un odontólogo para prevenir caries y problemas de esmalte.

Ceguera cortical

La ceguera cortical es una forma de discapacidad visual que está relacionada con problemas en la corteza cerebral, en lugar de en los ojos. Son frecuentes las alteraciones como el nistagmo (batidas de los ojos), la inatención visual o la mirada no conjugada (estrabismo). Es importante una evaluación oftalmológica y la realización de potenciales evocados visuales.

Columna Vertebral: Escoliosis / Cifosis / Lordosis

La probabilidad de desarrollar escoliosis aumenta con la edad, sobre todo en la adolescencia. En estos casos la atención temprana y la neurorehabilitación son fundamentales para evitar su aparición o progresión. En casos graves es necesaria la evaluación por ortopedia o traumatología.

Comportamientos involuntarios

La presencia de llanto, risa o comportamiento imprevisible, sin razón aparente, es relativamente frecuente en las personas con síndrome por deficiencia de CDKL5. A medida que el afectado va creciendo, las familias son capaces de interpretar algunos de estos comportamientos, que suelen estar relacionados con dolor, problemas intestinales (típicamente obstrucción) o crisis epilépticas (por ejemplo crisis gelásticas, que se manifiestan con risa).

Disfagia

La disfagia es común en CDKL5. Muchos afectados tienen dificultades en la masticación, en el movimiento de la lengua y en la deglución, debido en parte al bajo tono muscular (hipotonía) y la apraxia. Esto puede afectar a su nutrición o contribuir a la aparición de problemas respiratorios (aspiración, tos o ahogo durante la alimentación). El reflujo suele ser persistente. En torno a un 20-25% de los afectados necesitan la realización de una gastrostomía percutánea para la alimentación, evitando la deglución, si existe riesgo de neumonía por aspiración o una gran hipotonía.

Distensión Abdominal

La aparición de distensión abdominal puede ser debida a gastroparesia (motilidad del estómago disminuida), obstrucción intestinal, estreñimiento o aerofagia. En algunos casos son útiles los medicamentos o los cambios en la dieta. La evaluación por especialistas de aparato digestivo es importante.

Epilepsia

Las crisis epilépticas son una manifestación casi universal del síndrome por deficiencia de CDKL5. La evolución característica de la epilepsia en los afectados es:

- Inicio precoz, entre las 2 y las 12 semanas de vida, con espasmos o crisis tónicas y EEG normal,
- Se desarrolla una encefalopatía epiléptica con espasmos infantiles, típicamente sin hipsarritmia en el EEG, por lo que no se debe confundir con un síndrome de West.
- Aparición más tardía de una epilepsia multifocal y mioclónica refractaria.
- Un tipo de crisis característico que suele aparecer a partir del primer año de vida son las crisis multifásicas. Estas crisis llevan una secuencia de crisis

tónica, clónica e hipermotora, en diferente orden. Son muy típicas de esta entidad.

Entre el primer y segundo año de edad puede haber un periodo de "luna de miel", que puede durar hasta un año, en el que hay una respuesta transitoria a tratamientos farmacológicos. Con la evolución pueden aparecer algunos rasgos de síndrome de Lennox-Gastaut, con punta onda lenta generalizada en el EEG y crisis tónicas o tónico-atónicas. Las crisis muy prolongadas o *status epilepticus* no son frecuentes en este síndrome.

Estereotipias y acatisia

Las estereotipias manuales son involuntarias, y suponen uno de los rasgos más característicos de esta entidad. Existen de diversos tipos, desde la introducción de la mano en la boca o la torsión de la mano, hasta el aleteo de la mano o el brazo. A pesar de que muchas de las personas con este síndrome no tienen funcionalidad de la mano, la terapia ocupacional puede aumentar su independencia y autonomía. Otra de las estereotipias más características es el cruce de piernas. Además, muchos de los afectados presentan también acatisia, que consiste en la necesidad de estar en movimiento.



Estreñimiento

El estreñimiento es un problema común. Es importante tratarlo de forma activa y rigurosa, así como tratar de prevenirlo. El consumo de fibra o de agua en cantidad suficiente puede ser de utilidad.

Hipersensibilidad

Un rasgo característico de las personas con síndrome por deficiencia de CDKL5 es la hipersensibilidad en la parte superior de su cabeza. Por ejemplo, en muchos casos no toleran el cepillado, secado o corte del cabello.

Hipotonía

La hipotonía generalizada aparece de manera precoz, y en todos los casos de síndrome por deficiencia de CDKL5, y es uno de los rasgos más significativos, junto a las estereotipias, las crisis epilépticas o la ceguera cortical.



Lenguaje Limitado

Existe una gran limitación en cuanto a la comunicación verbal. Tan solo un 50 % son capaces de balbucear, un 25 % dice palabras, y una proporción muy baja son capaces de formar una frase entera o llevar una conversación fluida. La comunicación es en mayor medida gestual y facial, por lo que han de aprender a comunicarse con sistemas como los aumentativos o los novedosos *eye gaze*, para así evitar frustraciones y cambios de comportamiento asociados a una falta de entendimiento con su entorno.

Motricidad

Alrededor del 20% de los afectados son capaces de caminar de forma independiente o con ayuda. La funcionalidad de la mano suele estar afectada, consiguiendo únicamente el 15% de los casos hacer “la pinza”. La motricidad, tanto fina como gruesa, puede mejorar con fisioterapia, hidroterapia, hipoterapia o terapias ocupacionales. Además, la inmovilización puede generar contracturas con el tiempo.

Neumonía por aspiración

Se debe, habitualmente, a los problemas en la deglución. La epiglotis se debe doblar sobre la tráquea para evitar que los alimentos o líquidos sean inhalados. La evaluación cuidadosa de la deglución por un logopeda con experiencia es esencial. Algunos factores como la posición, la textura de los alimentos y la consistencia de los líquidos son claves para una deglución adecuada.

Neurodesarrollo

Suelen manifestar un retraso global, a menudo severo, lo que provoca que los afectados por este trastorno, sean personas dependientes. Además, el desarrollo es especialmente lento en la motricidad de las manos, debido a las estereotipias en el uso de las mismas. No es frecuente que haya regresiones en el neurodesarrollo.



Osteoporosis

No se conoce la causa, pero las personas con síndrome por deficiencia de CDKL5 tienen una menor densidad mineral ósea, con mayor propensión a fracturas de huesos con la edad. La densidad ósea debe ser controlada por un médico endocrinólogo, especialmente si existen indicios de pubertad precoz. Además, algunos antiepilépticos pueden acelerar la disminución de la densidad ósea. La vigilancia de este aspecto mediante densitometría puede ser de utilidad en casos seleccionados.

Pies

En algunos casos de pacientes con síndrome por deficiencia de CDKL5 se observa un tamaño de pie que está por debajo de la media para su edad. También es frecuente que los afectados tengan manos y pies fríos, debido a un problema vasomotor.

Problemas gastrointestinales

Estreñimiento, diarrea, distensión intestinal, y reflujo gastroesofágico son algunos problemas comunes. La baja motilidad intestinal, así como el lento vaciado gástrico, son muy frecuentes. Además, existe un riesgo aumentado de invaginación intestinal, por lo que debe tenerse en cuenta como emergencia médica. En las personas con el síndrome, ante un deterioro clínico rápido sin una causa identificable debe sospecharse siempre un problema gastrointestinal.

Problemas respiratorios

Los problemas respiratorios pueden ir desde las neumonías aspirativas hasta síndromes de apnea de sueño. En algunos casos es necesaria la asistencia respiratoria, especialmente durante el sueño, con dispositivos tipo CPAP o BiPAP.

Rituales y comportamientos repetitivos

Los rituales y los comportamientos repetitivos se consideran rasgos del espectro autista. En algunos casos con síndrome por deficiencia de CDKL5 puede haber resistencia o rabieta ante la interrupción de sus rituales. Estos pueden ser introducción de objetos y las manos en la boca, balanceo de la cabeza, aleteos con las manos y aplausos.

Todavía no se entiende por qué sucede esto y hay poco consenso sobre su tratamiento.

Las teorías alternativas, sugieren que la persona pueda estar buscando auto-integración sensorial, sensaciones placenteras, crear distracción ante el estrés o que el comportamiento repetitivo se desencadena por una posible causa biomédica subyacente, como una disfunción neurológica.



Sueño fraccionado y otros trastornos del sueño

Esto incluye la dificultad para iniciar el sueño, los despertares precoces en medio de la noche, los terrores nocturnos o las risas inapropiadas. Es frecuente que el ciclo sueño-vigilia esté alterado, con noches de sueño muy fragmentado, o días y noches completos sin dormir. En algunos casos pueden ayudar fármacos reguladores del sueño.

OTRAS INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Hipoterapia / Equinoterapia

La terapia con el apoyo de caballos es una forma de terapia física, ocupacional, y terapia del habla y el lenguaje que utiliza el movimiento del caballo como una herramienta para lograr resultados funcionales. El movimiento proporcionado por el caballo es un movimiento multidimensional, que es variable, rítmico y repetitivo. La hipoterapia es una excelente herramienta para aumentar el control y la fuerza del tronco, mejorar el equilibrio, la mejora de la planificación motora, y la construcción postural global, fuerza y resistencia.



Hidroterapia (terapia acuática)

La hidroterapia es un procedimiento terapéutico que trata de mejorar la función motora y sensorial mediante la aplicación de ejercicios terapéuticos acuáticos. La terapia acuática difiere de la terapia de tierra debido a las propiedades específicas del agua (resistencia y

flotación). Estas propiedades ofrecen disminuir las fuerzas de compresión conjuntas, puede reducir la inflamación, y proporciona información para mejorar la postura. La resistencia del agua durante el ejercicio proporciona ayuda para trabajar el equilibrio y los déficits posturales. Para los pacientes que pueden tener dificultad para hacer ejercicio en tierra, la terapia acuática ofrece un confortable medio terapéutico a través del que pueden ganar fuerza y resistencia.

Musicoterapia

Los musicoterapeutas evalúan el bienestar emocional, la salud física, conducta social, habilidades de comunicación y habilidades cognitivas a través de respuestas musicales. La musicoterapia tiene un enorme valor en la ayuda en las habilidades de comunicación, mejorando habilidades motoras, la atención en los afectados, la motivación en general y el bienestar emocional. También puede reducir estereotipias y aumentar el uso funcional de las manos. La música también puede utilizarse para ayudar a relajar y calmar al paciente.

Terapia ocupacional

La terapia ocupacional es una profesión sanitaria que, a través de la valoración de las capacidades y problemas físicos, psíquicos, sensoriales y sociales del afectado, pretende, con un adecuado tratamiento, capacitarle para alcanzar el mayor grado de independencia posible en su vida diaria, contribuyendo a la recuperación de su enfermedad y/o facilitando la adaptación a su discapacidad. Con esta terapia, se pretende buscar el mayor grado de

autonomía cuando el afectado se alimenta, se viste, escribe, agarra lápices de colores, se pone una chaqueta o los zapatos, abre una puerta, o se pasa el cinturón en un asiento.

Fisioterapia

La terapia física ayuda a mantener, mejorar y restaurar el movimiento, la actividad, y la salud de los pacientes. Esto permite que personas de todas las edades tengan una funcionalidad óptima y una mejor calidad de vida. Esto es importante para asegurar una buena gestión postural para prevenir la escoliosis y deformidades en las articulaciones, desarrollar o mantener las habilidades de transición, aumentar la capacidad motora, estimular el uso de las manos, mejorar el conocimiento del cuerpo, reducir el dolor muscular y aumentar la seguridad en las respuestas.

Habla y lenguaje

El apoyo a la capacidad de comunicación de las personas afectadas es vital para mejorar la concentración y desarrollar métodos eficaces de comunicación. Para ello se debe hacer uso de la comunicación aumentativa, aunque existen muchas modalidades de comunicación que pueden resultar positivas. En este momento los sistemas de tecnología interactiva como el *eye gaze* se utilizan para facilitar que las personas diagnosticadas con CDKL5 se puedan comunicar. La comunicación también puede resultar útil en la evaluación de la función cognitiva. Parte del trabajo de los logopedas consiste en identificar las dificultades en la alimentación y proporcionar asesoramiento sobre las texturas de los alimentos y bebidas o utensilios adaptados para evitar la neumonía aspirativa.

Rehabilitación visual

El objetivo de la rehabilitación visual es maximizar el uso de la visión funcional. La terapia Visual es un programa individualizado diseñado para corregir el motor visual y deficiencias cognitivas de percepción. Los afectados tienen una gran variedad de usos de la visión debido a los diversos grados de ceguera cortical que presentan. Esta terapia ofrece procedimientos exhaustivos destinados a mejorar la capacidad del cerebro para interpretar correctamente la información visual. Puede ayudar en la mejora de habilidades tales como:

- Alineación del ojo.
- Seguimiento ocular.
- Procesamiento visual.
- Coordinación ojo-mano.



OPCIONES DE TRATAMIENTO

Fármacos antiepilépticos (FAE)

La epilepsia en el síndrome por deficiencia de CDKL5 suele ser difícil de controlar. Sin embargo, existe una gran variabilidad, ya que en algunas personas se consigue una libertad de crisis con un solo fármaco a dosis bajas.

Es frecuente que los pacientes necesiten combinaciones de fármacos, de diferente cantidad, siendo fundamental en todos los casos tener en cuenta un equilibrio entre el control de las crisis epilépticas y la aparición de efectos adversos.

Tratamiento con corticoides (ACTH)

Los tratamientos con esteroides bajo la supervisión directa de un neurólogo/epileptólogo han mostrado cierta eficacia para aquellos que tienen espasmos infantiles.

Dieta cetogénica

La dieta cetogénica es eficaz en algunos afectados. Es una opción válida, tanto con alimentación oral, como con sonda nasogástrica o gastrostomía. Esta dieta debe ser recomendada por un neurólogo e implementada por un experto en nutrición, teniendo en cuenta los frecuentes problemas gastrointestinales en esta entidad.

Estimulador del nervio vago

El estimulador vagal es un dispositivo que se implanta de forma subcutánea y produce una corriente eléctrica que se dirige al cerebro utilizando el nervio vago como canal de transmisión. La estimulación del nervio vago se puede utilizar en combinación con fármacos antiepilépticos, siendo eficaz en un grupo pequeño de afectados.

Neurocirugía

La neurocirugía no suele ser recomendable en personas con síndrome por deficiencia de CDKL5, debido a que no se trata de una epilepsia lesional en la que la que una resección pueda ser de utilidad. Sin embargo, en casos muy seleccionados existen cirugías paliativas que pueden ser utilidad.



BASES DE DATOS INTERNACIONALES DEL SÍNDROME POR DEFICIENCIA

La base de datos internacional de CDKL5 es una herramienta de investigación de vital importancia, en la que a todas las familias afectadas por esta entidad se les anima a participar. Con los datos recopilados se puede entender mejor este síndrome, ayudando a progresar en el conocimiento de sus manifestaciones y posibles tratamientos. En la actualidad existen dos bases de datos:

- *Telethon Kids* en Australia, dirigida por la Dra. Hellen Leonard desde el año 2012: <http://cdkl5.childhealthresearch.org.au>
- *Orphan Disease Center*, dirigida por la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania: <https://ppl.pulseinfoframe.com/registrations/>

La divulgación y la docencia son fundamentales, ya que sólo con una mayor concienciación y conocimiento por parte de los médicos aumentará el número de casos diagnosticados y así el acceso a mayor investigación y nuevas terapias.

La participación de las familias es una de las piedras angulares, tanto en el movimiento asociativo, como en el clínico y científico.



DIANAS TERAPÉUTICAS PARA EL SÍNDROME POR DEFICIENCIA CDKL5

Existen numerosas vías de tratamiento en desarrollo que ya están en el horizonte a corto o medio plazo para mejorar la calidad de vida de afectados y familiares:

- Tratamiento sintomático: Desarrollo de nuevos fármacos y/o estudio específico de fármacos ya comercializados para su utilización en esta entidad.
- Terapias génicas o de reemplazo: Estas terapias en vías de desarrollo en CDKL5 y otras alteraciones genéticas. La idea es introducir el gen o la proteína mal producida, a través de un vector (virus) o mediante infiltraciones periódicas. Los resultados por ahora son prometedores, pero aún preclínicos (en laboratorio).

AGRADECIMIENTOS

“Queremos agradecer a IFCR y a CDKL5 UK la elaboración de esta guía y su cesión con el fin de traducirla al español. Para ello hemos contado con la colaboración de:

Traducción al español: *Alvaro Sansano López*

Ampliación de Contenidos y recapitulación de imágenes:

M^o José Esteban Martín, Muntsa Minguell Bascañana, Patricia Gil Luque, Sandra López Cabeza.

Asesores de la edición en español:

MD PhD Ángel Aledo Serrano. Unidad de Epilepsia, Hospital Ruber Internacional de Madrid

PhD. Ana Mingorance Jiménez de la Espada. Directora de desarrollo en Loulou Foundation

PhD. Francisca Castellano García. Neuropsicóloga y Logopeda.

Edición y Montaje: *Ángel Monserrat Delpalillo, desdecerographic*

Gracias por vuestras magníficas aportaciones.”



Asociación de
Afectados de **CDKL5**

www.aacdkl5.org

Patrocina



Obra Social "la Caixa"