

# Tidlig epileptisk encefalopati forårsaget af CDKL5-mutation

Helle Hjalmsgrim<sup>1</sup>, Lars Kjærsgaard Hansen<sup>2</sup>, Lilian Bomme Ousager<sup>3</sup> & Rikke Steensbjerre Møller<sup>1</sup>

## KASUISTIK

1) Epilepsihospitalet, Dianalund  
2) H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital  
3) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V01130031

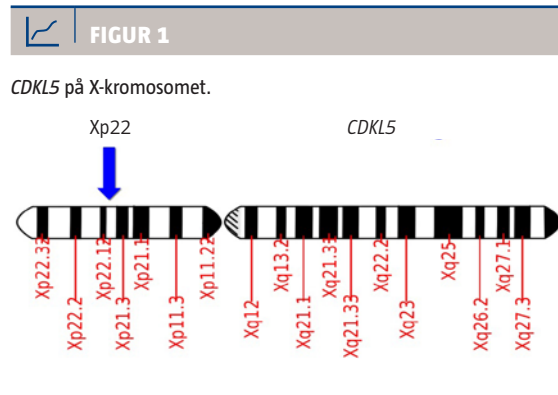
Forandringer i *cyclin-dependent kinase-like 5*-genet (*CDKL5*) i Xp22 er årsag til tidligt indsættende epileptisk encefalopati og symptomer, der kan minde om Retts syndrom (RS). Hos piger med tidligt indsættende anfald og infantile spasmer (IS), hvor neuro-radiologiske undersøgelser og neurometabolisk screening ikke har givet nogen forklaring, kan 15-28% have en forklarende forandring i *CDKL5* [1-3]. Der er ofte anfald i de første leveuger med bl.a. myoklonier og toniske anfald, men normalt interiktalt eeg [4]. Patienterne er også kendetegnet ved hypotoni, udvikling af mikrocefalus og håndapraksi, men der beskrives ikke som ved RS en fase med næsten normal udvikling fulgt af regression og tab af håndmotoriske færdigheder [5]. Patienter med *CDKL5*-forandringer er oftest piger; dog har op til 5% af drenge med tidlig epileptisk encefalopati en *CDKL5*-forandring. Undersøgelse for mikrodeletion ved *array*-komparativ genomisk hybridisering (CGH) og mutation i *CDKL5* må derfor overvejes hos begge køn (Figur 1) [3].

## SYGEHISTORIER

I. Patienten var en pige, der blev født til tiden ved akut sectio efter forsøgt vakuumeekstraktion. Normal Apgarscoren var normal. To dage gammel havde pigen flere krampetilfælde. EEG og MR-skanning af hjernen viste normale forhold. I de næste fem uger var pigen symptomfri. Syv uger gammel havde hun under søvn anfald med trækninger i højre arm, øjendrejning, smasken, tonisk fase og generaliserede trækninger med efterfølgende gråd. Der var mistanke

om reflux. Hun blev uden virkning behandlet med tre antiepileptika, og derefter behandlet med pyridoxin og protonpumpehæmmer, der heller ikke havde nogen effekt. Der blev foretaget tre gange eeg og MR-skanning af hjernen, og man fandt igen normale forhold. Tre en halv måned gammel havde hun 2-12 anfald dagligt. To døgn pH-måling for reflux gav korrelation til halvdelen af anfaldene (toniske). Pigen var svært udviklingshæmmet, men ikke dysmorf og gennemgik omfattende udredning. *Array*-CGH viste en nyopstået deletion på ca. 200.000 basepar på den korte arm af X-kromosomet (del(X) (p22.13) omfattende en væsentlig del af *CDKL5* (Agilent oligoarray 400k, Kromosomlaboratoriet, Rigshospitalet). Ti måneder gammel var pigen anfaldsfri i seks uger på valproat og levetiracetam. Hun fik IS, da hun var knap et år gammel. Eeg viste hysarytmi. Pigens IS var behandlingsresistente gennem det næste år trods behandling med vigabatrin samt kure med binyrebarkhormon, valproat, levetiracetam og rufinamid. En ketogendiet gav derefter anfaldsfrihed i fem måneder.

II. Patienten var en pige, der blev forløst vaginalt til tiden, og apgarscoren var normal. Fire uger gammel blev hun indlagt med anfald, der blev tolket som IS. Eeg, CT og siden MR-skanning af hjernen viste normale forhold. Hun blev ikke anfaldsfri trods behandlingsforsøg med et større antal antiepileptika, og hun gennemgik et omfattende udredningsprogram. Hun var psykomotorisk forsinket i sin udvikling og fik som seksårig en klinisk diagnose: RS. Hun led vedvarende af reflux og luft i maven, hvilket blev tolket som syndromrelaterede vejrtrækningsafvigelse. Det fysiske helbred var fint bortset fra operationskrævende skoliose. Anfaldene fortsatte med varierende intensitet og hyppighed og bestod af fjernhed med varierende trækninger. De kom ofte i forbindelse med indsovning og opvågningen. Anfaldene kunne fremprovokeres af blæst og blev med nogen effekt behandlet med gabapentin. Pigen fik som otteårig påvist en *CDKL5*-mutation, c.215T>A, p.I72N.



## DISKUSSION

Tidlig epileptisk encefalopati er en sjælden, men alvorlig tilstand. Vi beskriver *CDKL5*-forandringer, som

blandt børn med denne lidelse, er relativt hyppige og må overvejes ved anfald, som debuterer tidligt. Senere bør diagnosen overvejes hos især piger, der har intraktable epilepsi og svær udviklingshæmning.

Hos børn med ikkeverificerede kliniske diagnoser som RS og Angelmans syndrom må *CDKL5*-forandringer overvejes. Mutationens lokalisering og betydning for proteinet kan i nogle tilfælde medføre en mildere fænotype med lettere behandlelig epilepsi, bevaret gangfunktion og normalt hovedomfang. Der foreligger ikke anbefalinger om specifik medicinsk behandling af den epileptiske encefalopati. Den genetiske diagnose er værdifuld mht. prognose, genetisk rådgivning og muligheden for reduktion af anden udredning.

## SUMMARY

Helle Hjalgrim, Lars Kjærsgaard Hansen,

Lilian Bomme Ousager & Rikke Steensbjerre Møller:

Early-onset epileptic encephalopathy caused by *CDKL5* mutation

Ugeskr Læger 2014;176:V01130031

Two girls suffering from early-onset epileptic encephalopathy are described. Both girls had changes involving the gene *CDKL5*.

They both had seizures in the first weeks of life and normal EEG interictally. Both developed infantile spasms and severe developmental defect. The epilepsy was difficult to treat.

**KORRESPONDANCE:** Helle Hjalgrim, Epilepsihotellet, Dianalund, Kolonivej 1, 4293 Dianalund. E-mail: hhjl@filadelfia.dk

**ANTAGET:** 12. marts 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 22. juli 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Nemos C, Lambert L, Giuliano F et al. Mutational spectrum of *CDKL5* in early-onset encephalopathies: a study of a large collection of French patients and review of the literature. *Clin Genet* 2009;76:357-71.
2. Mei D, Marini C, Novara F et al. Xp22.3 genomic deletions involving the *CDKL5* gene in girls with early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2010;51:647-54.
3. Liang JS, Shimojima K, Takayama R et al. *CDKL5* alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 2011;52:1835-42.
4. Stalpers XL, Spruijt L, Yntema HG et al. Clinical phenotype of 5 females with a *CDKL5* mutation. *J Child Neurol* 2012;27:90-3.
5. Bahi-Busson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H et al. Key clinical features to identify girls with *CDKL5* mutations. *Brain* 2008;131:2647-61.