



# Heterogeneidad clínica y molecular en los trastornos relacionados a *CDKL5*



**Autores/adscripción:** Dra. Mirtha Paulatte Martínez Díaz<sup>1</sup>, Dr. Antonio Bravo Oro<sup>2</sup>, Dr. Jorge Luís García Ramírez<sup>2</sup>, Dr. José de Jesús Vázquez Montante<sup>3</sup>, Dra. Berenice Saavedra Milán<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de primer año Neurología Pediátrica Hospital “Dr. Ignacio Morones Prieto” San Luis Potosí <sup>2</sup> Departamento de Neurología Pediátrica Hospital “Dr. Ignacio Morones Prieto” San Luis Potosí, Médico Adscrito <sup>3</sup> Departamento de Genética Médica del Hospital “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí, Medico Adscrito, <sup>4</sup> Departamento de Neurología Pediátrica Hospital del Niño y la Mujer “Dr. Alberto López Hermosa” San Luis Potosí, México.

## ANTECEDENTES

El síndrome por deficiencia de CDKL5 (CDD) es originado por variantes patogénicas en el gen *CDKL5* localizado en Xp22. Inicialmente fue considerado como una forma atípica de síndrome de Rett. Tiene una incidencia de 1: 40.000 - 1: 60.000 nacidos vivos. CDD tiene un patron de herencia ligada al cromosoma X, con un predominio de casos en el sexo femenino (4:1), ya que tiende a ser letal en el sexo masculino en la mayoría de los casos. Dentro del espectro clínico, podemos encontrar pacientes con epilepsia refractaria, hipotonía, disminución de la capacidad motora, cognitiva y conductual. Es una encefalopatía epiléptica temprana, por lo que el principal problema de estos pacientes es la epilepsia refractaria y retraso en el desarrollo.

## OBJETIVOS

Describir la heterogeneidad clínica y molecular de 4 pacientes mexicanos no relacionados con variantes patogénicas de *CDKL5*.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se describen las manifestaciones clínicas y moleculares en cuatro pacientes con variantes patogénicas en el gen *CDKL5*.

## RESULTADOS

Describimos 4 casos con CDD genéticamente confirmados. 3 pacientes del sexo femenino en las que inició la epilepsia a los 3 meses de edad, todas con discapacidad intelectual, el paciente masculino inició con crisis a los 4 años y no presenta retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual, conductas autísticas ni trastornos del sueño.

**Cuadro I.** Manifestaciones clínicas y hallazgos en los estudios moleculares en comparación con los publicados con la literatura

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	CDKL5 <sup>1</sup>
Edad/sexo	F	F	F	M	
Variante patogénica	c.528G>T (p.Trp176Cys)	arrXp22.13 (18,525,214-18,637,171)x1	arrXp22.33 p11.22 (2,709,027-53,088,016)x1	c.1012C>T (p.His338Ty r).	
Edad	3 meses	3 meses	3 meses	9 años	98%
Semiología crisis convulsivas	Tónico clónico (Focal)	Espasmos epilépticos	Tónico clónico (Focal)	Mioclonus abdominal	
FACE	OXC,CBL,TPM	TPM, VGB	AVP,CLN,TPM	LVT, AVP	
Microcefalia	-	-	+	-	20%
Retraso global del desarrollo	+	+	+	-	100%
Hipotonía	+	+	+	-	100%
Conductas autísticas	+	+	+	-	80%
Trastornos gastrointestinales	-	-	-	-	70%
Trastornos del sueño	Sonambulismo	Sonambulismo	Sonambulismo Bruxismo	-	80%
Escoliosis	-	-	-	-	20%
Trastornos respiratorios	-	-	-	+	30%
Hipopigmentación	+	+	+	-	N/D
Dismorfismo	-	-	+	-	5%

AVP: acido valproico; CBL: clobazam, CLN: clonazepam, FAE: fármacos antiepilépticos, OXC: oxcarbazepina, TPM: topiramato, VGB: vigabatrina

## CONCLUSIONES

No existe una correlación genotipo-fenotipo clara en las variantes patogénicas de *CDKL5*. La edad de inicio y los síntomas son variables. Nuestros casos clínicamente tienen un cuadro similar en la edad de inicio y comportamiento de las crisis en las pacientes del sexo femenino. Los reportes en la literatura en hombres son infrecuentes y se ha descrito un fenotipo mas severo, a diferencia de nuestro paciente en el que encontramos crisis convulsivas de inicio tardío sin antecedente de retraso global del desarrollo ni discapacidad intelectual.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Van Bergen NJ, Massey S, Stait T, Ellery M, Reljić B, Formosa LE, et al. Abnormalities of mitochondrial dynamics and bioenergetics in neuronal cells from CDKL5 deficiency disorder. *Neurobiol Dis.* 2021;155(105370):105370.

2. Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, Swanson LC, Iqbal S, Lal D, et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: Clinical review. *Pediatr Neurol.* 2019;97:18–25.

3. Jakimiec M, Paprocka J, Śmigiel R. CDKL5 deficiency disorder-A complex epileptic encephalopathy. *Brain Sci.* 2020;10(2):107.

4. Demarest ST, Olson HE, Moss A, Pestana-Knight E, Zhang X, Parikh S, et al. CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development. *Epilepsia* 2019;60(8):1733–42.

5. Mirzaa GM, Paciorkowski AR, Marsh ED, Berry-Kravis EM, Medne L, Alkhateeb A, et al. CDKL5 and ARX mutations in males with early-onset epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2013;48(5):367–77.

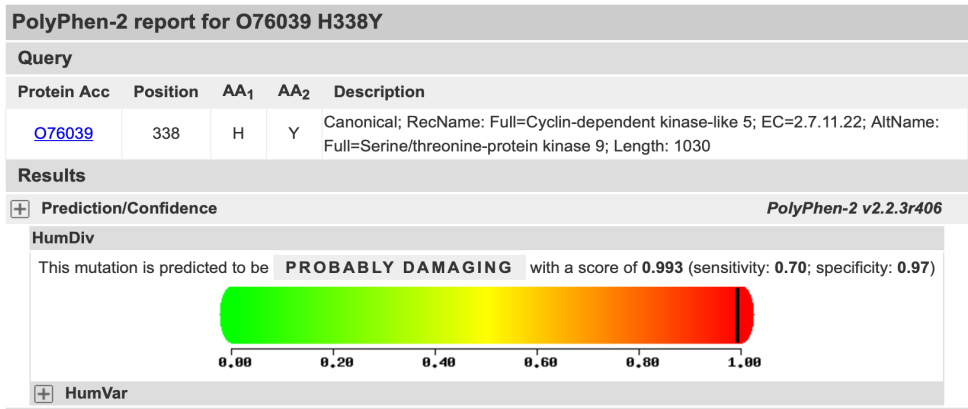


Figura 1. Reporte genético paciente masculino.