



CDKL5缺乏症患者评估和治疗的国际共识建议

萨姆·阿明*, 玛丽·莫纳汉¹, 安吉尔·阿莱多-塞拉诺², 纳迪亚·巴希-布森³, 理查德·F·坎⁴, 安格斯·J·克拉克⁵, J·海伦·克罗斯⁶, 斯科特·德马雷斯特⁷, 奥林·德文斯基⁸, 珍妮·唐斯^{9,10}, 埃莉亚·佩斯塔娜·奈特¹, 希瑟·奥尔森¹², 卡罗尔-安妮·帕特里奇¹³, 格雷厄姆·斯图尔特⁴, 玛丽娜·特里维萨诺¹⁵, 萨米尔·祖贝里^{6,17}和蒂姆·本克¹⁸

OPEN ACCESS

编辑人：

国立台湾大学

李旺佐

台湾医院

审查者：

以色列Sheba医疗

中心Bruria Ben-Zeev

胡安熊，中

南大学，中国

德国海德堡大

学医院Steffen Syrbe

*通信：

萨姆·阿

明

@samamin@nhs.net

专业板块：

本文提交给

儿科神经病学，神经

病学前沿杂志一节

收到：2022年2月12日

接受时间：2022年4月5日

出版日期：2022年6月20日

引文：

Amin S, Monaghan

M, Aledo-Serrano A, Bahi-Buisson

N, Chin RF, Clarke AJ, Cross

JH, Demarest S, Devinsky O, Downs

J, Pestana Knight EM, Olson

H, Partridge C-A, Stuart

G, Trivisano M, Zuberi S和Benke Ta

(2022) 评估和管理CDKL5缺乏症患者的

国际共识建议。 前面。 神经。

13:874695。 土井：

10.3389/fneur.2022.874695

¹儿科神经科，英国布里斯托尔皇家儿童医院，²癫痫项目，西班牙马德里鲁伯国际医院神经科，³儿科神经科，Necker Enfants Malades，法国巴黎巴黎大学⁴皇家儿童医院，英国爱丁堡大学，英国爱丁堡，⁵威尔士大学医院，英国卡迪夫大学，英国卡迪夫，⁶发育神经科学，UCL NIHR BRC大奥蒙德街儿童健康研究所，英国伦敦，⁷儿科和神经科，科罗拉多大学医学院，科罗拉多儿童医院，美国奥罗拉 美国纽约西澳大利亚大学Telethon儿童研究所，澳大利亚西澳大利亚州珀斯，⁸科廷大学物理治疗和运动科学学院，澳大利亚华盛顿州珀斯，⁹克利夫兰美国俄亥俄州克利夫兰克利夫兰诊所学习医学院癫痫中心¹⁰癫痫和临床神经生理学科，美国马萨诸塞州波士顿波士顿儿童医院神经科¹¹CDKL5英国萨默塞特英国¹²布里斯托尔心脏研究所布里斯托尔皇家儿童医院布里斯托尔大学布里斯托尔，英国，¹³罕见和复杂癫痫科，Bambino Gesù儿童医院神经科学部，¹⁴英国格拉斯哥皇家儿童医院儿科神经科学研究组¹⁵英国格拉斯哥大学医学、兽医和生命科学学院¹⁶科罗拉多大学医学院儿科、药理学、神经学和耳鼻喉科，科罗拉多儿童医院，美国科罗拉多奥罗拉

CDKL5缺乏症(CDD)是一种罕见的X连锁显性疾病，可导致发育性癫痫性脑病(DEE)。发病率为1:40000到1:60000之间。CDKL5的致病变异导致婴儿期癫痫发作和严重的神经发育迟缓。在婴儿期和儿童期，患有CDD的人会受到认知、运动、视觉、睡眠、胃肠和其他功能的损害。

在这里，我们提出的建议，国际医疗保健专业人士，经验丰富的CDD管理，以解决这些个人的多系统和整体需求。使用Delphi方法，一个匿名的调查管理的国际和多学科专家临床医生和研究人员小组。为了提供概要建议，共识被先验地设定为超过70%的答复同意。在没有大型、为治疗提供明确证据的基于人群的研究，我们提出了临床管理的建议，受这一提议的共识阈值的影响。

我们相信这些建议将有助于规范、指导和改善CDD患者接受的医疗保健。

关键词：CDKL5缺乏症，细胞周期素依赖性激酶样5，发育性和癫痫性脑病，护理指南，共识方法，德尔菲法

介绍

CDKL5缺乏症(CDD)是一种罕见的X连锁显性疾病(1, 2), 有许多别名, 包括发育性癫痫性脑病2(DEE2)(3, 4)。它是由CDKL5基因的功能缺失变异引起的

(5)与具有20个外显子(6, 7)的XP22.13基因对应。该基因编码细胞周期素依赖激酶样5(CDKL5)蛋白, 以前被称为丝氨酸-苏氨酸激酶9(STK9)(8)。CDKL5首先由Montini等人绘制。(9)随后Kalscheuer和同事在2003年(6)看到了对其描述的基因组结构的更新。正是在这个时候, CDKL5被报道为X连锁婴儿痉挛(ISSX)的第二个原因, 首次突出了这种临床综合征的遗传异质性。进一步的遗传学报告接踵而至, 描述CDKL5变异体是引起疾病的原因, 但在遗传学和临床上也不同于Rett综合征(10-12)。

作为一种X连锁显性疾病, CDD更多见于女性, 女性与男性的比例从4:1(2)到12:1(13)不等。雄性被描述为表现出更严重的表型。据估计, 活产率在1:40,000至1:60,000之间, 约为Dravet综合征(1:20,000-1:50,000)(14, 15)频率的三分之一或Rett综合征(1:10,000)(16)频率的四分之一。它在10-20%的女性早发性癫痫患者中被检测到, 在生命的前6个月内表现为早发性癫痫, 应该作为儿童、女性和男性的鉴别诊断的一部分, 表现为严重的早发性癫痫(17)。

CDD表现为广泛的表型, 包括智力残疾, 言语、粗大和精细运动能力(18)、睡眠、胃肠功能(19)和视力障碍。大约75%的人有皮质视觉障碍(20, 21)。癫痫发作通常出现在婴儿早期, 具有广泛的症状, 并且往往难以治疗(22, 23)。已经提出了识别和诊断的标准来指导临床医生(2)。CDD基因变异的基因型、表型相关的证据正在出现(24)。循证指南最近被建议用于另一种Dee, Rett综合征

(25)但是目前缺乏证据, 也没有发表共识来指导CDD的临床管理。鉴于CDD广泛的表型、独特的特征和罕见性, 需要一份描述全面护理的初步文件来帮助专家和初级保健从业者护理被诊断患有CDD的个人。因此, 我们回顾了文献, 并使用共识方法来建立CDD的临床管理建议。

方法

研究设计: 德尔菲法。

文献回顾和初步指南发展: 我们进行了文献搜索, 并考虑了CDD的死亡率、发病率、诊断、治疗和监测。我们使用medline/pubmed和Cochrane库执行搜索。

主要的搜索词是: “CDKL5”和“细胞周期依赖激酶样5”。其他相关的搜索词, 如与感兴趣的主题相关, 也与主要搜索词一起搜索。

对Cochrane库(26)的搜索没有产生以两个主要搜索词中的任何一个为特征的文章。搜索medline(Pubmed)(27), 在标题或摘要中搜索两个主要搜索词中的任何一个, 得到了452篇文章。搜索词“CDD”没有使用, 以避免与共用缩写无关的术语或条件, 如“宫颈退行性疾病”(CDD)。为了给调查的问题提供信息, 通过过滤主要搜索词结果(n=452)来审查每个主题的证据, 以确定标题或摘要中包括的感兴趣的主题(图1)。

基于这些发现, 我们确定了84个问题在德尔菲过程中需要考虑。这些项目询问CDD的所有方面, 包括初步评估、诊断、治疗选择、随访和监测。

这些问题由一个核心委员会提出, 并由一个小组委员会审查。家庭和照顾者也对设计的审查做出了贡献。德尔福的结果是由来自美国、欧洲和英国的CDD不同方面的专家组成的委员会进行分析的。患者倡导团体也是这一过程的一部分。

德尔菲共识法: 德尔菲流程为提供最佳临床护理提供共识指导。重要的是要仔细挑选参与者。共识过程中的一个潜在陷阱是, 当问题涉及没有证据基础的问题时, 尽管缺乏具体知识, 但一些答复者可能会提供答案。因此, 至关重要, 答复者必须是该领域的专家。一般认为参与Delphi过程的受试者15-20人就足够了, 但受试者人数越多, 反应越均匀, 结果越好。一些论文引用了共识阈值甚至可以被接受为51%, “与大多数其他德尔菲研究保持一致”(28), 另一些论文建议共识阈值应该更高或需要一致同意, 这取决于正在做出的决定的严重性(29)。对德尔菲方法的评论描述了共识阈值的不同性质, 但都注意到有一个预先定义的共识阈值水平的重要性, 以避免作者在评论答复时的偏见(30)。对于这个项目, 先验共识被定义为所有领域70%的协议。

邀请了普通儿科医生、儿科神经科医生、眼科医生、发育儿科医生、遗传学家、骨科医生、成人神经科医生、康复临床医生、专职保健专业人员、胃肠病学家和营养学家参加。所有被调查的人都来自

缩写: CBD, 大麻二酚; CDD, CDKL5缺乏症; CDKL5, 细胞周期蛋白依赖性激酶样5; 发育性癫痫性脑病; 双能X线吸收法; 弥散张量成像; 心电图, 心电图; 脑电图; 核磁共振成像; Sudep, 癫痫猝死。

美国、欧洲和英国。临床医生是通过CDD诊所和卓越中心确定的，研究人员是通过出版物确定的。这些调查是在2020年8月至2021年1月的6个多月内进行的。每周向响应者发送一次电子提醒。47名专家对调查作出了答复。应答者为儿科神经科医生(n=30)、癫痫科医生(n=10)、遗传学家(n=2)以及一名普通儿科医生、一名发展/社区儿科医生和一名联合卫生专业人员。47名受访者中有两人没有描述他们的专长。在他们目前的专业中，经验丰富的专业人员更喜欢经验丰富的专业人员，58%(n=27)的专业人员超过15年，其次是34%(n=16)的专业人员超过5年。专业人员在管理CDD方面的经验参差不齐；不到一半的人管理<5个个体(n=22, 47个)。8%)紧随其后的是近五分之一管理过6-10个人(n=9, 19人)。6%)其中近三分之一(32%)管理了超过10例CDD患者(n=15)。虽然CDD暴露情况参差不齐，但大多数被调查的专业人员(n=46, 97.9%)在管理DEES方面有显著(>20人)经验。核心和小组委员会的许多成员在管理CDD患者方面拥有丰富的专业知识，在其执业国家领导其国家卓越中心。

结果

该调查载有与CDD目前做法有关的问题，并已发送给答复者。如果答复者认为他们没有相关的经验可以回答，选择“我没有资格回答”或“我不知道”，则排除了这些答复，以评估有经验的答复者对每个特定主题的意见一致程度。提到“基线”的问题是指在哪里已经诊断出CDD，但基因检测除外(CDD被视为基因诊断)。

基因筛查与咨询

ACMG(美国医学遗传学和基因组学学院)指南规定，遗传咨询应“在基因检测的所有阶段提供”。

调查

在诊断确定之前，对所有患有DEE的人进行基因检测是一致的(45例, 97.8%)。当被问及何时提供遗传咨询时，没有达成共识；在“基因检测前”(17项, 44.8%)和“基因检测后”(21项, 55.2%)的回答几乎相等。回答这个问题的遗传学家之间没有达成一致。

神经学评估

临床管理

CDD是一种与DEE相关的疾病。癫痫发作通常以痉挛的形式出现，脑电图显示有或无心律失常(2, 11, 20, 31, 32)，强直性发作和运动亢进(混合)发作(20)。此外，个人

可能出现低张(33)。CDKL5突变的男性儿童被认为受到更严重的影响，癫痫(婴儿)痉挛和脑萎缩的频率更高(34)。

调查

关于儿科神经科医生的正式评估，97.6%(40份答复)的受访者认为应该在基线时看到个人，然后定期看到个人。当被问及个人是否应该在基线和定期接受儿科癫痫专家的检查时，回答是相同的，95.2%(40个回答)同意。

虽然癫痫猝死(SUDEP)据报道发生在CDD患者中，但来自大型队列研究的数据表明，CDD人群中SUDEP的频率低于Dravet综合征或SCN8A-DEE，考虑到这些疾病的频率(35-37)。由于数据有限，CDD患者的年度SUDEP风险仍不确定。

调查

受访者被问及家庭是否应该在基线时被告知SUDEP。答复以赞成为主(86.5%, 32个回答)，达到共识门槛。

调查

回答者被问及哪些实验室测试应该在基线进行。混合反应包括：“血细胞计数”(18例, 64.3%)、“维生素D”(18例, 64.3%)和“尿素和肌酐”(16例, 57.1%)。25%(7个回答)认为不应该常规进行血液测试。同样，当被问及哪些应该每年进行一次时，最主要的回答是“血细胞计数”、“维生素D”(各有16个回答, 各占59.3%)和“尿素和肌酐代谢概况”(14个回答, 占51.9%)。这些基本特征和维生素D水平的优势表明，这些测试的目的不是为了诊断，而是为了降低相关共病的风险，如胃肠功能障碍或活动能力下降，并伴有骨折风险，就像其他DES一样。有7名受访者认为不应进行年度化验要求(25.9%)。

神经影像学

在神经影像学方面，关于CDD相关发现的非定量报告有限。一项研究(38)报告了20名女孩中13名的“皮质萎缩”，与白质中T2信号增加有关，尤其是在一些颞叶。

调查

被调查者被问及是否所有的人都应该在基线上进行大脑MRI扫描，对于那些以前没有接受过MRI调查的人来说。回答确实达成了共识，70.3%(25个回答)回答“是”。作为后续，回答“是”的人被问及是否所有人都应该在基线时进行DTI大脑MRI扫描。目前DTI是一个研究兴趣的领域，没有报告

与CDD有关的出版物。大多数人认为这是必要的；“否”（76.7%，23次回答）。

脑电图的临床表现及应用

CDD患者通常在生命的前4个月出现癫痫性痉挛，随后表现为癫痫性脑病（32，38，39）。第一年的电临床表现包括一种特殊的癫痫发作模式，“延长”全身性强直-阵挛事件，持续2-4分钟，包括强直-振动收缩，随后是阵挛期，伴有一系列痉挛，逐渐过渡到重复的远端肌阵挛发作（40）。癫痫发作期间的脑电图表现为双侧、同步的初始平坦，随后是重复的尖波和尖峰。不典型的低心失常常见于婴儿期，在老年人中发展为多灶性异常（38）。典型的脑电图发现随着时间的推移而发展，在年幼的婴儿中并不明显。这可能反映了婴儿皮层组织的功能有限，而皮层组织是传播和维持放电所必需的，与连合不成熟的半球间传导受限（41，42）。早期EEG表现可以从正常背景到中度减慢，伴有叠加的局灶性或多局灶性发作间放电，很少出现突发抑制模式（40）。在对3岁以上儿童的随访中，大约一半在继续服用抗癫痫药物时癫痫发作缓解，另一半持续顽固性痉挛，通常与多灶性和肌阵挛发作相关（38，39）。

调查

大多数（86.0%，37）受访者支持在基线时进行脑电图检查，而不考虑临床癫痫发作。大多数（76.9%，30）受访者倾向于在治疗前进行脑电图以捕捉癫痫痉挛。对于不太典型的癫痫样事件，受访者被问及是否应该重复脑电图来捕捉和分类临床意义不明确的咒语。回答是赞成的，97.6%的人建议这样做（40个回答）。当被问及需要多长时间的脑电图时，没有达成共识。主导反应为“常规（2 h内）”（18例，占51.4%）。反应的变化可能反映了延长脑电图的可用性。

癫痫管理。抗癫痫药物和生酮饮食的使用

与CDD相关的癫痫发作通常出现在婴儿早期，具有广泛的症状，并且往往难以治疗（22，23）。CDD最常见的发作类型是癫痫性痉挛（通常没有心律失常）和强直性发作（20）。目前还不清楚癫痫性痉挛中有多大比例可归因于CDD，但一项研究在73例癫痫性痉挛患者中发现了3例CDKL5的病理变异（43）。其他癫痫发作类型包括无张力、不典型失神、局灶性运动成分、肌阵挛、典型失神和强直阵挛（44）。在CDKL5中有病理变异而没有相关的癫痫发作是极其罕见的，但已有报道（22），尽管这不太可能影响CDD被认为是一种DEE。

癫痫痉挛的治疗包括癫痫控制、副作用和长期神经发育结果等方面。奥卡拉汉等人。进行了一项多中心、开放标记的随机对照试验，以研究口服强的松龙（10毫克，每天4次）或肌肉注射四聚乳酸（0.5毫克（40 IU），每隔一天），以及口服维加巴特林（100毫克/公斤，每天）（45）的效果。18个月时的主要结果，独立评估，是神经发育结果和癫痫发作频率。虽然这项研究的重点不是与CDD相关的癫痫痉挛，但它发现早期癫痫控制是18个月时更好的发育和癫痫结局的预测因素。联合治疗组早期癫痫发作得到控制，令人惊讶的是，在18个月时，两组（联合治疗或单独激素治疗）在发育或癫痫结局方面没有统计学上的显著差异。作者解释了这种不一致的建议，即那些对激素治疗没有反应的人会迅速接受额外的维加巴特林，因此接受联合治疗。此外，任何与联合治疗早期停止癫痫发作相关的发育改善，都可能受到维加巴特林潜在的负面副作用的破坏，如嗜睡和视野缺陷，如英国国家儿童处方中列出的。研究评估神经发育和癫痫发作的结果将欢迎与CDD相关的癫痫痉挛的个人，鉴于报告更糟糕的癫痫发作结果与激素治疗的CDD个人。一项研究（22）评估了与CDD基因型有关的癫痫发作变量，发现在问卷完成的中位年龄为5岁时，以前接受过皮质类固醇治疗的人比从未接受过治疗的人癫痫发作更频繁，而与癫痫痉挛史无关。

观察抗癫痫药物治疗CDD相关癫痫的疗效的研究经常显示，尽管使用了不同作用机制的药物，但对各种抗癫痫药物的反应往往只是暂时的和经常矛盾的（加重）（23）。在一项研究中，对39名CDD患者（23）服用抗癫痫药物的效果进行了研究，丙戊酸钠治疗12个月后的有效率最高，但仍然很低，为9%（3人），而苯妥英、菲巴酸、卡马西平和氯硝西泮治疗12个月后的有效率很低。药物反应被定义为在开始使用新的抗癫痫药物之前的4周内，与基线期的4周相比，在前4周内减少了50%以上。在这项研究中，类固醇/ACTH在3个月时有19%（5）的应答率，但在12个月时有0%的应答率。同样，Vigabatrin在3个月时有32%（8）的应答率，但在12个月（23）时只有4%（1）的应答率。对于有局灶性癫痫活动的早发性癫痫患者，有证据支持使用钠通道阻滞剂，如奥卡西平、卡马西平和拉科沙米（46）。

在癫痫相关的治疗中，最初的明显获益和随后的抗癫痫药物疗效随时间的推移而丧失

CDD被描述为“蜜月效应”(2, 22)。在CDKL5疾病数据库(22)中登记的163名CDD癫痫患者的照顾者报告中, 对抗癫痫药物对癫痫发作的影响进行了分析, 首次描述了这一点。研究发现, 不到一半(43%, 71/163)的照顾者报告说有超过2个月的癫痫发作自由。典型的蜜月期的中位发病时间为2年(74%, 52/70), 中位持续时间为6个月(84%, 59/70)。

调查

被调查者被要求对他们与CDD相关的癫痫痉挛的第一、第二、第三和第四线疗法进行排名。尽管维加巴特林、类固醇和这些药物的联合使用的标准治疗最具特色, 但对于第一、第二、第三或第四线建议的任何治疗都没有共识。在一线治疗中, 37.5%(15个反应)赞成联合治疗(类固醇和维加巴特林), 35%(14个反应)赞成单用类固醇, 27.5%(11个反应)赞成单用维加巴特林。没有应答者建议使用生酮饮食作为一线治疗选择。同样, 在二线治疗方案中也没有一致意见, 但在类固醇、维加巴特林、这些药物的组合或生酮饮食中, 近四分之一(23.1%, 9个反应)选择生酮饮食作为二线治疗方案。生酮饮食也是越来越多的选择(17例(54.8%)和10例(41%)。7%的第三线和第四线治疗偏好。受访者认为生酮饮食是癫痫早期管理的第二或第三线治疗选择, 很少有其他癫痫, 如SLC2A1突变(47), 促使这种早期考虑。

林等人。(48)研究了生酮饮食治疗CDD相关难治性癫痫的应用。他们发现, 在尝试生酮饮食的大约一半CDD患者中, 约59%的患者在癫痫发作频率、持续时间或强度方面有所改善。然而, 生酮饮食的个体中没有一个没有癫痫发作。这种缺乏完全解决癫痫发作, 加上饮食的副作用, 导致长期坚持不良(中位持续时间17个月)。在一项关于CDD患者生活质量领域的研究中, 20%的患者(25人中的5人)目前正在进行生酮饮食(49)。

调查

受访者被问及, 一旦癫痫痉挛的一线治疗失败, 是否应该立即进行生酮饮食治疗。大多数人的反应是混合的(23个反应, 53.5%)赞成。这种反应可能被解释为鼓励在一线治疗已证明不足以控制癫痫痉挛的最快时刻开始生酮饮食, 并且该饮食可能是二线药物选择的补充(将这种细微差别与前面的调查反应区分开来)。

虽然几项关于使用CBD治疗耐药癫痫的研究显示了有希望的结果, 但很少为性能提供具体的结果

在CDD亚群中(50)。德文斯基等人。(51)进行了一项开放标签研究, 探讨CBD在儿童期起病的严重、耐治疗的癫痫患者中的应用, 包括CDD和其他疾病。在CDD患者中, 每月抽搐发作的中位频率从基线(66.4[n=17], IQR:25.9-212.0)下降到第12周(35.8[n=11], IQR:8.9-141.6), 这在统计学上有显著性意义($P=0.032$)。为了正式评估基于大麻的产品在CDD中的安全性和有效性, 需要在更大的人群样本中进行进一步的安慰剂对照随机试验。

调查

对于CDD中的癫痫是否应给予CBD(Epidiolex)治疗已达成共识。92.6%(25份答复)赞成, 7.4%(2份答复)反对。这反映了对《生物多样性公约》在医药用途上的日益积极的看法, 包括在寻求减轻具有多种耐药癫痫病因的儿童人群的癫痫发作负担方面(52, 53)。

Ganaxone是一种合成的神经类固醇Allopregnanolone的甲基衍生物, 它作为GABA_A受体的高亲和力变构调节剂。Ganaxone已经被用于癫痫试验, 包括癫痫痉挛、癫痫持续状态和原钙粘蛋白19相关的癫痫(2)。万寿菊研究(NCT03572933)是第一个3期随机安慰剂对照试验, 评估了与CDD相关的难治性癫痫患者的加纳索龙辅助治疗。在治疗期间, 与基线相比, 服用加那索龙的患者主要运动发作频率中位数减少30.7%, 而安慰剂组减少6.9%($P=0.0036$, Wilcoxon秩和检验)。Ganaxolone显示出改善趋势, 但在关键次要终点上没有达到统计学意义。86%的甘那索酮患者和88%的安慰剂患者发生了不良事件。Ganaxolone的耐受性普遍良好, 治疗臂的停药率<5%, 嗜睡是最常见的不良事件(36%的患者)(54)。

调查

受访者被问及是否应该提供甘那索龙(如果有的话)(取决于监管机构的批准)。一致的答复是“是”(27个答复, 100%), 达到协商一致的门槛。FDA刚刚批准加纳索龙(Ztalmy; Marinus Pharmaceuticals)用于治疗2岁及以上患者与CDD相关的癫痫发作。

癫痫外科

对迷走神经刺激(VNS)治疗CDD难治性癫痫的效果进行了研究(55)。在222例CDKL5变异的患者中, 有38例, 相当于1/6或17%以前或现在使用过VNS。69%(25/36)报告了癫痫控制的改善, 其中68%(17/25)的发作频率、72%(18/25)的持续时间和60%(15/25)的发作强度的改善。10例患者中无1例VNS消失, 1例VNS终止。

调查

被调查者被问及如果癫痫发作对药物难治，是否应该考虑个人进行VNS插入。以赞成为主(89.7%，35次)。

不能切除的、耐药的癫痫发作在半球间扩散，即泛化的患者，可考虑进行胼胝体切开术。在一项关于胼胝体切开术在癫痫手术中效果的Meta分析中，分析了来自58项研究的1,742名儿童和成人的胼胝体切开术的影响，表明55.3%的胼胝体切开术与跌落发作自由有关，18.8%(56)的胼胝体切开术与完全癫痫发作自由有关。对于完全无癫痫发作的患者，这有利于病因包括婴儿痉挛(OR3.86, 95% CI 1.13-13.23)、MRI正常(OR4.63, 95% CI 1.75-12.25)和癫痫持续时间<15年(OR2.57, 95% CI 1.23-5.38)的患者。有趣的是，无论是侧向脑电图异常的存在还是选择完全或部分胼胝体切开术对结果都没有显著影响，与跌落发作患者的分析不同，跌落发作与改善预后有关。

调查

被调查者被问及，如果癫痫发作对药物难以治疗，是否应该考虑个体进行胼胝体切开术。最主要的回应是71.0%赞成(22个回应)，达到了共识的门槛。

刻板印象与运动障碍

据报道，80%的个体存在手的刻板印象，并可对59%的女性和12.5%的男性CDD患者的功能性手运动产生负面影响(1)。Olson和他的同事(未发表)描述了CDD患者的自我刺激性手部运动综合征和重复性交叉腿。持续性、偶尔严重的舞蹈运动障碍、静坐不动、肌张力障碍和帕金森病特征的未量化发作已被报道，可能是在癫痫控制改善的暂时时期暴露出来的，或可能是抗癫痫药物综合治疗的继发性(2)。

调查

受访者被问及是否应该在基线时对个人进行运动障碍筛查。答复是：“是”(39个答复，100%)，取得共识。受访者还被问及是否应该在每年定期的临床预约中对个人进行运动障碍筛查，100%的人支持(38个回答)。受访者100%赞成运动障碍如果造成问题就接受治疗。当被问及什么是最合适的选择时，主要的回答是：“加巴喷丁”(15个回答，62.5%)、“可乐定”(13个回答，54.2%)和“苯二氮卓类”(10个回答，41.7%)。

国际登记处

随着对CDD治疗的重视，前瞻性、随机和双盲临床试验被考虑

对确定统计意义至关重要，因此需要国际合作(57)。

调查

当被问及是否应该让个人参加国际注册或其他研究时，100%的人赞成(46个回答)。

神经心理学评估

调查

当被问及个人是否应该在基线(已经做出诊断的地方)进行神经心理学评估时，有59.4%的回答是赞成的(19个回答)。同样，当被问及个人是否应该定期进行神经心理学评估时，回答是“是”(26个回答，68.4%)。这没有达到意见一致的门槛。

睡眠学

据报告，超过85%的CDD患者存在与睡眠相关的困难，有时被称为“通宵派对”，其中高达58.5%的患者有夜间醒来的问题(1,2,19)，男性患者受影响更严重(19)。在CDD的个体和小鼠模型中都有睡眠呼吸暂停的记录(58,59)。报告睡眠困难的几率在5-10岁年龄组高于5岁以下年龄组(19)。

调查

在我们的调查中，受访者被问及个人是否应该在基线时评估他们的睡眠。最主要的答复达到了共识的门槛，92.3%(36个答复)赞成。同样，当被问及个人是否应该每年评估睡眠时，也有85.7%(30个回答)的受访者表示赞成。当受访者被问及哪种或几种药物可以帮助睡眠时，最主要的回答是“褪黑素”(35个回答，53.8%)没有达到推荐首选的共识门槛，但比第二个最受欢迎的回答是“可乐定”(16个回答，24.6)更受欢迎。

治疗评估和干预

神经康复评估

神经康复服务，有时指神经发育或神经残疾服务，是CDD患者护理的一部分。评估功能和对治疗的反应对于指导和解释CDD治疗的未来研究结果是很重要的(60)。一个协作的专业和照顾者为基础的标准化评估方法设计使用四个周期的德尔菲过程，CDD临床严重程度评估(CCSA)。这涉及来自国际CDKL5研究卓越中心基金会(COE)联盟和美国国立卫生研究院的RETT综合征，MECP2复制障碍和RETT相关障碍自然史研究联盟的临床医生(U54 HD061222；ClinicalTrials.gov:NCT00299312/NCT02738281)。初步共识是由临床医生、研究人员、工业界、患者咨询小组和儿童父母提供的。CCSA审查了53个项目，报告了27个项目

由家长和26名临床医生报告。根据FDA的要求(62、63)，它最近被开发(61)和验证，以使其能够用于评估结果措施。

最终的CCSA将是对运动、认知、行为、视觉、语言和自主功能领域的50%临床医生评估。另外50%将是家长主导的评估，补充临床医生评估的设计和结构。CCSA的目的是支持研究的设计和解释，CDD的循证管理选择和识别当前患者的需求。具体的项目捕捉功能水平在总的运动、手功能、沟通和行为领域。

调查

我们询问个人是否应该在基线时转诊到神经康复服务，以评估设备需求，诊断或改善行动能力和手功能问题，并防止挛缩。91.9%的受访者(34份回应)对此表示支持。同样，当被问及是否应该为同样的目的每年向个人提供神经康复服务时，92.1%(35个回答)支持。

发展评估

CDD与包括智力残疾在内的全球发育迟缓有关。大多数人都严重受损。在一项研究(18)中，收集了在国际CDKL5疾病数据库注册的108名女性和16名男性的数据。超过一半的女性可以坐在地板上，近四分之一的女性可以走10步。大多数女性和少数男性能够拿起一个大的物体。那些具有晚期截断变异体的人比那些没有功能性蛋白的人表现出更好的能力水平。随后的研究扩大了基因型-表型的相关性(20)。

这项工作也是使用来自同一国际CDKL5疾病数据库(24)的扩大队列进行的。这项研究观察了385名CDD患者的基因型-表型发现。然后，他们评估了13个复发CDKL5变异体的基因型-表型关系，并将其与以前分析的历史变异组进行了比较。发育评分和严重程度评估采用CDKL5发育评分(CDS)和适应的CDKL5临床严重程度评估(CCSA)。具有错义变异体P. ARG178TRP的个体适应CCSA的平均值最高，发育评分的平均值最低。他们还发现，p. arg559*和p. arg178gln产生了严重的表型，而p. arg134*、p. arg550*和p. glu55argfs*20产生了较温和的表型。这项研究确定了变异和表型之间的趋势，并更新了历史性的基因型-表型报告。

消退，如果遇到，往往与癫痫控制的恶化和癫痫性脑病的推定效应有关(1, 18, 32, 33, 64)。在女孩中，走路的比例为22%，在5岁时抓地力的比例为49%，在任何时候抓地力的比例都只有13%(18, 65)。

调查

我们询问CDD患者是否应该进行发育评估，100%的人赞成(44个回答)，75%的人(24个回答)建议“诊断后不久”达到共识的门槛。几乎所有(95.3%, 41个回答)的被调查者认为应重复进行发展状况评估。几乎所有人(92.3%, 36个回答)都认为评估应该在关键的发展阶段和过渡时期进行，建议在婴儿期(0-3岁)、学龄前期(3-6岁)、中学前期(6-9岁)、青少年期(12-16岁)、成年早期(18-25岁)以及以后需要时进行。

眼科

CDD与皮质视觉损害(CVI)相关，约75%有皮质视觉损害(20)。

调查

受访者被问及个人是否应该在基线时进行详细的视力评估。回答：“是”(38个回答，100%)。同样，被调查者认为个人应该进行年度视力评估，所有人都赞成(29个回答，100%)。当被问及CDD患者是否应该被推荐给熟悉皮质性视力障碍的眼科专家进行评估时，回答强烈(100%，37个回答)支持。对于熟悉CVI的眼科专家的管理，也有97.1%(34个回答)赞成。

言语和语言评估及交流辅助工具

作为全球发育迟缓和相关的皮质视觉损害的一部分，患有CDD的个人在交流方面存在困难(18)。在一项研究(65)中，发现不到一半的人在6岁时就能胡言乱语(43/97, 44%)，不到四分之一的人在7岁时能说单字(17/105, 16%)。只有7.5%的女性能够用完整的句子说话(18)，而男性使用先进交流方法的可能性比女性低80%(或0.17, 95%CI 0.04-0.71)。对交流能力最高的人进行评估和分类后发现，26%的人能够使用口语、手语和抽象符号，其次是39%的人能够使用复杂的手势、发声和具体的符号，33%的人只能使用简单的交流(如肢体语言、早期声音、面部表情和简单的手势)。虽然言语困难可以表现出自闭症的其他特征，在严重的全球发育迟缓的情况下，这种诊断很少被做出(2)。

关于CDD患者使用非语言交流辅助工具的研究很少。奥尔森等人未发表的数据回顾了开关和基于眼睛凝视技术的通信辅助设备等设备的使用。他们发现，在那些未受或轻度受皮质视觉障碍影响的人中，这种设备为一些CDD患者提供了帮助。最近的一项系统审查调查了以下方面的结果和吸收障碍：

使用眼睛凝视辅助技术的儿童复杂残疾人群 (66)。 这项分析回顾了世界卫生组织《国际功能、残疾和健康分类框架》中眼睛凝视技术的使用情况。 有11篇文章适合审查, 其中8篇评估了沟通, 6篇报告了加强沟通的结果。 审查强调了方法质量差和/或证据水平低, 限制了审查的结果, 并反映出需要进一步公布和高质量的证据。

调查

当被问及是否应该对患有CDD的个人进行检查和评估, 以增加和辅助通信设备, 如开关、触摸板或眼睛凝视设备时, 受访者一致支持 (41个回答, 100%)。

矫形、物理治疗和职业治疗评估

矫形方面的担忧是低张症的潜在后果, 并可导致脊柱侧弯, 68.5%的人受影响10年 (1, 19)。

调查

当被问及个人是否应该进行腕部和脊柱X光检查时, 大多数回答是: “如果有临床问题” (31个回答, 77.5%), 达到了共识所需的阈值。 被调查者不赞成CDD患者在基线时进行常规骨科 (专家外科医生) 检查, 主要的回答是不赞成 (22个回答, 73.3%)。 同样, 当被问及个人是否应该进行例行的年度骨科检查时, 回答倾向于不赞成 (15个回答, 53.6%)。 当被问及CDD患者是否应该接受骨量减少筛查 (如手腕X线或DEXA扫描) 时, 无论是否反映了担忧 (例如, 与活动能力下降或生酮饮食有关), 主要的回答是: “如果临床表明” (28个回答, 82.4%)。

对于脊柱侧弯和骨量减少的筛查和治疗方法的共识指南对于CDD是没有的, 但是对于Rett综合征最佳骨健康的常规治疗的共识已经发展, 并且可能与CDD患者相关, 直到更高水平的证据出现 (25, 67-69)。

傅等人。 提供了913例典型Rett综合征女性的观察资料。 他们发现251名参与者 (27%) 出现了严重的脊柱侧弯, 其中113人在随访评估中出现了严重的脊柱侧弯, 168人 (18%) 进行了手术矫正。 本研究建议当脊柱弯曲度达到25°时实施脊柱支撑, 希望能延缓或最大限度地减少进一步的进展。 超过40°, 作者强烈提倡外科干预。 每一项研究都建议对这两个问题进行年度评估, 以及管理和转诊的指导方针。

调查

当被问及患有CDD的个人应该接受物理治疗 (PT) 评估时, 一致同意在

基线 (在已经做出诊断的情况下), 97.8%的受访者支持 (44份回应)。 同样, 97.8% (44份答复) 认为CDD患者应该定期获得治疗。

调查

当被问及是否应该在基线时 (在已经做出诊断的情况下) 对个人进行职业治疗 (OT) 评估时, 回答强烈支持 (38个回答, 92.7%)。 同样, 当被问及CDD患者是否应该为持续的问题定期获得OT时, 回答强烈支持 (42个回答, 100%)。

教育的

患有CDD的个体面临着沟通困难和皮质视觉障碍等困难。 干预措施, 如视觉注意追踪器, 可能有助于告知更广泛的团队教育干预措施是否提供益处 (70)。

调查

当被问及是否应该为视力障碍提供教育便利时, 97.6% (41份答复) 表示赞成。 在更广泛的范围内, 当被问及是否应该在基线时审查正式教育计划中提供的教育支持时, 92.1% (35个答复) 表示赞成。 同样, 受访者认为应该每年对这些问题进行一次审查, 94.9%的人 (37次回应) 赞成。

全身性

助剂学

据报道, 五名CDD患者出生时头围正常, 在随后的2年中发展为产后小头畸形 (64)。 类似地, 在20个CDD (33) 个体中有11个 (55%) 被描述为头部生长减慢。 小头畸形与增加的功能损害程度有关 (71)。

调查

当被问及是否应该在基线时检查头围、体重和身高时, 受访者表示赞成; 分别为100% (46例)、97.8% (45例) 和97.6% (42例)。 同样, 当被问及是否应该每年检查身高和体重时, 100% (43个回答) 赞成。 胃肠道管理包括营养评估和管理

CDD患者可能会出现吞咽困难, 需要胃造瘘 (2)。 有证据表明, 胃造口管饲对有神经功能障碍的儿科患者可能降低死亡风险, 尽管与增加严重肺炎的风险有关 (72)。 欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学学会为评估和治疗有神经功能障碍的儿童胃肠和营养并发症而制定的指南, 建议在无效的口服喂养不安全的情况下使用肠管喂养, 最好在营养不良发展之前, 并建议胃造口术是提供长期管的胃内通道的首选方式

为这个种群提供食物。除了影响生长的营养困难外，胃造瘘管可以改善照顾者的生活质量，协助液体和/或生酮饮食的管理，并且通过遵守药物和/或生酮饮食，可以减轻癫痫的负担(73, 74)。对CDKL5疾病数据库中的患者的回顾发现，20.7%的人完全通过胃造口或鼻胃管喂养(19)，但在美国(75)的患者分析后，CDD患者中的患病率可能高达43%（154人从卓越中心的数据中识别，40人从NIH的Rett自然史和相关疾病数据库中识别）。在一项关于CDD患者生活质量领域的较小研究中，多达56%（14/25来自CDKL5国际注册中心的调查）进行了胃造口术（49）。

调查

被访者被问及是否应在每年每次就诊时评估便秘、吞咽空气和反酸等胃肠道并发症。强烈赞成（43例，97.7%）。当被问及个人是否应该被转诊到胃肠专家时，回答是赞成的（92.0%，23个回答）。当被问及个人是否应该被推荐给营养专家时，回答也是赞成的（30个回答，96.8%）。当被问及何时应该正式评估吞咽协调性（即由语言和语言专家）时，大多数人认为应该是，“只有在有担忧的情况下”（25个回答，61.0%）。被调查者更强烈地支持在基线（已经做出诊断）时为个人提供非正式的言语治疗评估（38份答复，92.7%）。同样，大多数人认为非专业喂养，应在年度临床回顾中评估吞咽情况（36例，90.0%）。受访者被问及何时应该考虑胃造口术，回答在选择中达成共识（包括“当体重或BMI不适当地稳定或尾巴”或“当吞咽被认为不安全”）（31名受访者，72.1%）。三分之一的受访者（14人，32.6%）认为这应该限于“当吞咽被认为不安全时”。

呼吸评估

CDD的呼吸异常包括13.6%的过度通气，26.4%的屏气和22.6%的误吸（19）。受访者被问及是否应该在基线时定期对所有人进行正式的呼吸检查，包括睡眠研究。然而，没有共识，铅反应是“只有在临床表明”（28个反应，66.7%）。同样，当被问及个人是否应该被转诊给肺科/呼吸科临床医生时，81.0%的人报告“只有在临床表明的情况下”（34个回答）。然而，当受访者被问及是否应该在每年每次诊所就诊时对呼吸障碍（包括过度换气、屏气和其他情况）进行非专家评估时，领先的回答达到了共识的门槛，90.5%（38个回答）支持。

心血管评估

CDD儿童的父母可能担心心律失常的风险，在一项护理人员调查中，在29名接受心电图（ECG）调查的CDD患者中，有11人报告心律失常（76）。尽管父母有心律失常的报告，但缺乏关于CDD患者心律失常发生率的数据[来自国际CDKL5基金会卓越研究中心发表的93人队列的已发表的评论(2)]。

调查

当被问及是否应该在基线时（在已经做出诊断的情况下）对个人进行心脏问题的常规筛查时，最常见的回答是：“是”（26个回答，78.8%），符合共识阈值。类似地，当被问及个人是否应该在基线（已经做出诊断的地方）进行心电图时，被引用最多的回答是“是”（31个回答，86.1%）达到共识。然而，当被问及个人是否应该进行常规的年度心电图时，缺乏共识，主要的回答是“是”（19个回答，63.3%）。同样，当受访者被问及是否应该在基线（已经做出诊断的地方）进行超声心动图检查时，最多的回答是：“不”（15个回答，57.7%），更少的回答（11个回答，42.3%）。再者，当被调查者被问及个人是否应该进行例行的年度超声心动图检查时，主要的回答是：“否”（23例，占88.5%）。最后，当被问及个人是否应该由心脏病专家进行例行的年度心脏病学检查时，最主要的回答是“不”（17个回答，73.9%）。

皮肤病学

调查

受访者被问及个人是否应该在基线（已经做出诊断的地方）进行压疮和皮肤破裂的例行检查。引导反应是有利的（38个反应，90.5%）。当被问及个人是否应该在他们的年度诊所审查中定期进行皮肤检查时，回答同样是赞成的（38个回答，95%）。

泌尿道护理

调查

当受访者被问及是否应该定期检查膀胱相关问题（如尿潴留和尿路感染）时，94.1%的受访者认为这是合适的（32个回答）。

听力学

调查

所有被调查者都赞成CDD患者以自动听觉脑干反应（AABR）筛查的形式进行听力学评估（100%，36次应答）。

牙科护理

调查

所有被调查者都赞成在诊断CDD时进行基线和定期牙科检查(100%，40次答复)。

金融

调查

受访者被问及是否应该在诊断CDD时和每年在临床审查期间探索财政支持选项作为基线评估。答复率100%，分别为43份和39份，均为赞成。

未达到协商一致门槛的领域摘要

虽然在目前的研究中没有就遗传咨询的时间达成共识，但ACMG为遗传检测之前和之后的遗传咨询提供了建议(77)。

值得注意的是，对于癫痫治疗领域主要被视为癫痫性脑病的情况，在抗癫痫药物的第一、第二或第三线选择上没有共识。这可能反映了不同的临床医生的偏好或临床医生个性化的管理，以满足其患者的特殊需求和不同的癫痫类型。然而，维加巴特林、类固醇和这三种药物的联合治疗最有优势，支持联合治疗作为治疗癫痫痉挛的一线(37.5%，15例应答)。

达到协商一致门槛的领域摘要

下表(表1)概述了调查中符合预先确定的70%共识状态要求的答复及其建议的时间点(“基线”、“每年”或“如果临床表明”)。

确定了许多领域的协商一致建议。其中大多数是在基线时完成的。强调整体护理，如监测系统功能和教育需求，建议对某些领域进行审查，不仅在基线时，而且每年进行审查，如果临床表明。这些措施包括监测生长情况，需要定期审查进食和吞咽情况，以及对呼吸困难进行非专业筛查。

在基线时鼓励进行全面的神经学评估。一致建议CDD患者由一名有癫痫管理经验的儿科神经科医生进行复查，临床医生讨论以告知家庭SUDEP的风险，完成基线MRI和脑电图，考虑癫痫手术，筛查运动障碍的存在，在CDKL5国际登记处登记，并对个人的睡眠进行复查。尽管文献中关于使用新型抗癫痫药物治疗CDD的证据有限，但仍鼓励对癫痫相关的药物提供加那索龙和依地立克(Epidiolex)

对于CDD，如果临床表明，分别取决于FDA和EMA的批准以及法律和监管要求。

讨论

CDD是一种使人虚弱的情况，迫切需要进一步制定管理办法。为了取得这些必要的进展，需要大规模的国际合作努力，在充分有力的临床试验中评估潜在的有效干预措施。进展将在很大程度上取决于国际医疗和科学专业人员、受影响家庭、行业和供资组织之间的合作(57)。作者组的广泛经验包括那些在CDD管理方面具有直接经验的人，包括临床相关CDD严重程度评估工具(78)的作者。我们希望，这项调查增加了目前有关临床护理方面的知识基础，并提供了一个有用的拟议护理标准，由商定的共识领域阐明。这些建议可以支持缺乏CDD经验的临床医生，并作为进一步研究的催化剂，旨在提高CDD循证管理的能力。

检验的局限性

在调查中，有时会得到不完整的答复。每个问题少于47个回答。这可能是在选择现有备选办法方面的困难(例如，在没有选择首选的一线、二线或三线抗癫痫药物的“其他”备选办法的情况下)或在线调查的技术困难。

对于答复者没有这方面的经验、回答“我没有资格回答”或“我不知道”的答复，分析将其排除在外，这导致纳入分析的答复数量减少。对于某些技术问题，例如是否应该在基线时进行带有DTI的MRI(8名受访者选择“不知道/感觉不强烈”，6名受访者选择“我没有资格回答”)，以及对于研究兴趣的发展领域，例如是否应该为CDD患者的癫痫提供CBD(Epidiolex)，6名受访者选择“不知道/感觉不强烈”，7名受访者选择“我没有资格回答”，这是值得注意的。

某些答案提供了专业自由裁量权，并可能受到个人解释的影响，例如，在使用骨量减少筛查测试时，主要的反应是“如果临床表明”，但在这种情况和其他情况下的适应症(如活动能力差、骨折、高度速度差、骨畸形)没有直接说明。

我们邀请受访者就调查中未涉及的CDD管理领域提供补充反馈。虽然调查的设计和进行在开始时得到了广泛的支持，但我们承认有些细节可能被忽略了，因此我们在调查结束时邀请各方就任何遗漏的地方提出意见和建议。几乎没有回应(47人中有4人)可能表明

表1对CDD患者的管理建议，并建议完成时间。

	基线	每年	如果临床表明
基因检测	应向所有患有DEE的人提供基因检测，以确认诊断。		
神经学的			
临床管理	一位儿科神经科医生的回顾（如果没有） 同一专业）癫痫专家。 家庭应该被告知癫痫 的意外猝死。	由儿科神经科医生和（如果不是同一个专业） 癫痫专家进行的审查。	
神经影像学	个人应该进行脑部核磁共振扫描。		
脑电图	脑电图（无论临床癫痫状态如何）。		对临床意义不明确的咒语，应反复进行脑电图 捕捉和分类。
抗癫痫药物			应向癫痫患者提供 甘那索龙，如果有的话。 同样，CBD （Epidiolex）应提供给患有CDD的癫痫患者， 前提是这符合法律和 监管要求。
癫痫外科	VNS应考虑个人 癫痫发作难治时插入 去药物治疗。 如果癫痫发作对药物治疗难治， 个人应考虑进行胼胝体切开术。		
刻板印象与运动障碍	个人应该进行运动障碍筛查，如果造成问题， 应该进行治疗。	个人应该进行运动障碍筛查，如果造成问题， 应该进行治疗。	
国际登记处	所有患有CDD的人都应向 在其他研究的国际登记处注册		
睡眠学	个人应该由他们的临床医生评估他们的睡眠。		
治疗评估和干预		个人应该由他们的临床医生评估他们的睡眠。	
神经康复	转介神经康复服务 评估设备需求，诊断导致活动能力或手功能 受损的问题，并防止挛缩。	转诊到神经康复服务，以评估设备需求，诊断 导致活动能力或手功能受损的问题，并防止挛 缩。	
发展			应在下列期间评估发展情况： 婴儿期（0-3岁）、学龄前期（3-6岁）、中 学前期（6-9岁）、青春期（12-16岁）、成 年早期（18-25岁）及以后视需要而定。
眼科	个人应该有一个详细的 视力评估。 个人应由熟悉这种情况的眼科医生 评估和管理皮质视力损害。		
通信	应向个人提供演讲机会 治疗评估和评估增强和辅助通信辅助设备， 如开关，触摸板或眼睛凝视辅助设备。		
骨科			如果有髌关节和脊柱X线 临床问题。 如果有临床问题，骨量减 少的筛查试验（如手腕X线或DEXA扫描）
物理治疗（PT）	个人应接受PT评估。		对任何正在进行的问题定期访问PT。
作业疗法	应向个人提供OT评估。		对任何正在进行的问题访问OT。

(续)

表1续

	基线	每年	如果临床表明
教育的	应该审查正式的教育计划。 应该审查正式的教育计划。 教育住宿应		如果有视力障碍。
全身性			
助剂学	头围、体重和身高的评估。	头围、体重和身高的评估。	头围、体重和身高的评估。
胃肠道管理包括营养评估和管理	对便秘、吞咽空气及其他胃肠道并发症的评估 酸回流。 个人应该被转介到胃肠专家以及营养专家。 非专家喂养和吞咽应在临床检查中进行评估。	便秘、吞气、反酸等胃肠道并发症的评估。 非专家喂养和吞咽应在临床检查中进行评估。	当体重稳定或体重指数不适当时，或当吞咽被认为不安全时，应考虑胃造口术。
呼吸系统	一种非专业的呼吸评估，以筛查呼吸障碍，包括过度换气、屏气或其他情况。	一种非专业的呼吸评估，以筛查呼吸障碍，包括过度换气、屏气或其他情况。	转诊给肺科/呼吸科临床医生。
心脏病学	筛查心脏问题，这应该包括心电图。		
皮肤病学	个人应进行例行皮肤检查 治疗压疮和皮肤破裂。		
泌尿外科	应定期检查膀胱相关问题（例如，评估尿潴留和尿路感染）	个人应该有一个常规的皮肤检查压力溃疡和皮肤破裂。 应定期检查膀胱相关问题（例如，评估尿潴留和尿路感染）。	
听力学	个人应该进行听觉脑干反应 (AABR) 筛查形式的听力学评估。		
牙科护理	个人应进行牙科检查	个人应该进行牙科检查。 金融	应

探讨财政支助备选办法。 应探讨财政支助备选办法。

大多数人认为调查是充分的。 在答复中，反馈意见包括需要探讨获得支助团体的机会和与其他家庭的联系。 另一位回应者质疑镶嵌现象是否应该在遗传咨询中讨论。 这一反应可能与CDD患者的躯体嵌合现象(79, 80)或CDKL5种系嵌合现象的报道有关，这是在一个有两个CDD女儿的家系中描述的，该家系发现有相同的CDKL5变异体(C. 283-3_290del)，父母在所有组织中检测出CDKL5变异体阴性(81)。

进一步的评论包括提及调查中没有描述的妇科需求。 回应者询问，如果月经出现问题，临床医生是否应该考虑筛查性早熟或参考妇科。 这一建议涉及CDD整体护理中尚未解决的妇科方面，但也可能涉及CDD(82)中描述的性早熟。

考虑到有关CDD的文献越来越多，其中一名受访者建议个人是否应该有一个“预期护理计划”，以及是否应该至少每年对此进行审查。 这反驳了另一个反馈：一种担忧是，对可能“详尽”的管理建议清单过于指令性可能会加剧父母的焦虑（如果他们觉得自己或那些照顾孩子的人没有实现这一目标的话）。 治疗CDD的临床医生可能需要决定是“预见性”还是相反，更多

“问题驱动”以及哪种方法可能更适合个人及其家庭。

与其他旨在就CDD的理解和管理达成共识的工作一样，我们的项目缺乏一个客观的“黄金标准”，而是通过有限的公开数据、德尔菲共识和专家意见选择主题和子主题问题来设计。 在缺乏高水平证据的情况下，德尔菲共识被认为是最佳的可用指导。 我们认识到，尽管我们有共同的经验，但我们每个人都受到这些经验的限制，在患者经验的广度、潜在的治疗方法和结果方面，该领域仍有许多需要学习的地方。 “专家”的概念与CDD等罕见疾病相当相关。

鉴于这些不足，有几个问题需要进一步的讨论和研究。 虽然我们的小组模棱两可，但ACMG关于在基因检测的所有阶段都应该提供遗传咨询的指导方针(77)似乎是最谨慎的。 同样，脊柱侧凸和骨量减少的方法类似于Rett综合征(25, 67-69)的方法也应该提供。 所有治疗都有潜在的重大发病率和死亡率的风险，应该与家庭仔细审查，以便做出知情的治疗决定。 解决抗癫痫药物使用的完整算法，包括随年龄和癫痫类型的变化，超出了我们的方法范围，但应该被认为是完全独立的

努力。 尽管文献表明有明显的药物耐药性(22)，但仍应考虑CDD癫痫治疗的标准方法，包括避免多药治疗。 与此相一致，我们的调查表明，药物和手术选择可能提供给他们药物抵抗癫痫患者，由于其他原因，也应该提供给他们CDD患者。 直到最近，还没有强有力的证据支持在这一人群中进行任何特定的治疗干预，包括类固醇、手术或任何其他特定的抗癫痫药物。 然而，在Ganaxolone的大型国际安慰剂对照试验之后，FDA刚刚批准Ganaxolone (Ztalmy; Marinus Pharmaceuticals) 用于治疗与CDD相关的发作，在2岁及以上的患者中。

家庭应该是决策过程的一部分，并提供临床医生的经验和更广泛的社区和文献。 我们的方法是，罕见疾病的管理应该是一项“团队运动”。 这项研究是由频繁的电子邮件相互讨论引起的

增加我们集体经验的潜在方法； 我们鼓励市民加入我们。

数据可用性声明

研究中的原创贡献包括在文章/补充材料中，进一步的询问可以向相应的作者提出。

作者来稿

所有列出的作者都对该作品做出了实质性的、直接的和智力上的贡献，并批准其出版。

供资

Ho由NINDS K23 NS107646-04, Pi Olson支持。 结核病得到科罗拉多儿童医院基金会神经学研究庞齐奥家庭主席的支持。

参考文献

1. 费尔S, 威尔逊M, 唐斯J, 威廉姆斯S, 穆尔吉亚A, 萨托里S, 等人。 CDKL5障碍是一个独立的临床实体与早发性脑病有关。 *EUR J Hum Genet.* (2013) 21: 266-73。 土井: 10.1038/ejhg.2012.156
2. 奥尔森●赫, 德马雷斯特●圣, 佩斯塔纳-奈特-埃姆, 斯旺森-莱斯, 伊克巴尔●斯, 拉尔●德, 等人。 细胞周期素依赖性激酶样5缺乏症: 临床回顾。 *小儿神经病。* (2019) 97: 18-25。 土井: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.015
3. Paciorkowski Ar, Seltzer Le, Neul JL. 发育性脑病 (2017)。 土井: 10.1016/B978-0-323-37101-8.00032-1
4. Rosas-Vargas H, Bahi-Buisson N, Philippe C, Nectoux J, Girard B, N'Guyen Morel M.A, Gitiaux C, 等人。 CDKL5核定位损害是重症婴儿脑病的一个原因。 *J. Med. 热内。* (2008) 45: 172-78。 土井: 10.1136/jmg.2007.053504
5. Hector Rd, Kalscheuer VM, Hennig F, Leonard H, Downs J, Clarke A, 等人。 变异: 提高我们对一种罕见的神经疾病的理解。 *神经基因。* (2017) 3:E200。 土井: 10.1212/NXG.0000000000000200
6. Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, Hollway G, Schwinger E, Kübart S, et al. 丝氨酸/苏氨酸激酶9基因的中断导致严重的X连锁婴儿痉挛和智力低下。 *我是J Hum Genet.* (2003) 72: 1401-11。 土井: 10.1086/375538
7. Fichou Y, Nectoux J, Bahi-Buisson N, Chelly J, Bienvenu T. 是严重脑病相关CDKL5基因的一个亚型, 包括一个序列高度保守的新外显子, 在脑中特异性表达。 *J. 哼。 热内。* (2011) 56: 52-57。 土井: 10.1038/jhg.2010.143
8. Scala E, Ariani F, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Longo I, et al. CDKL5/STK9在婴儿痉挛型Rett综合征变异体中发生突变。 *J Med Genet.* (2005) 42: 103-7。 土井: 10.1136/jmg.2004.026237
9. Montini E, Andolfi G, Caruso A, Buchner G, Walpole SM, Mariani M, et al. XP22区新丝氨酸-苏氨酸激酶基因的鉴定与鉴定。 *基因组学。* (1998) 51: 427-33。 土井: 10.1006/geno.1998.5391
10. Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greife M, Hoffmann K, Moser B, Raynaud M, et al. X连锁细胞周期素依赖性激酶样5 (CDKL5/STK9) 基因的突变与严重的神经发育迟缓有关。 *我是J Hum Genet.* (2004) 75: 1149-54。 土井: 10.1086/426460
11. 维文LS, 克里斯托杜卢J, 威廉姆森SL, 朋友KL, 麦肯齐Old, 阿彻H, 等人。 CDKL5的突变导致严重的神经发育障碍, 伴有婴儿痉挛和智力低下。 *我是J Hum Genet.* (2004) 75: 1079-93。 土井: 10.1086/426462
12. White R, Ho G, Schmidt S, Scheffer IE, Fischer A, Yendle SC, et al. RETT综合征及相关疾病的细胞周期素依赖性激酶样5 (CDKL5) 突变筛查。 *双胞胎嗜热内特。* (2010) 13: 168-78。 土井: 10.1375/twin.13.2.168
13. 早发性癫痫性脑病遗传原因的诊断方法。 *儿童神经病。* (2016) 31: 523-32。 土井: 10.1177/0883073815599262
14. 瑞典的Rosander C, Hallböök T. Dravet综合征: 一项基于人群的研究。 *Dev Med 儿童神经。* (2015) 57: 628-33。 土井: 10.1111/dmcn.12709
15. 吴YW, 沙利文J, 麦克丹尼尔SS, 梅斯勒MH, 沃尔什Em Li SX, 等人。 Dravet综合征在美国人群中的发病率。 *小儿科。* (2015) 136:E1310-5。 土井: 10.1542/peds.2015-1807
16. Fehr S, Bebbington A, Nassar N, Downs J, Ronen GM, De Klerk N, et al. 澳大利亚 Rett 综合征的诊断趋势。 *Pediatr Res.* (2011) 70: 313-9。 土井: 10.1203/PDR.0b013e3182242461
17. 西蒙兹JD, 祖贝里SM, 斯图尔特K, 麦克莱伦A, 奥里根M, 麦克劳德S, 等人。 儿童期遗传性癫痫的发病率和表型: 一项前瞻性的基于人群的全国家队列研究。 *大脑。* (2019) 142: 2303-18。 土井: 10.1093/brain/awz195
18. 费尔S, 唐斯J, 何G, 德克勒克N, 福布斯D, 克里斯托杜卢J, 等人。 CDKL5障碍儿童和成人的功能能力。 *Am J Med Genet A.* (2016) 170: 2860-9。 土井: 10.1002/ajmg.a.37851
19. Mangatt M, Wong K, Anderson B, Epstein A, Hodgetts S, Leonard H, 等人。 CDKL5障碍的患病率和共病发作与Rett综合征不同。 *孤儿院J罕见的dis.* (2016) 11:39。 土井: 10.1186/s13023-016-0418-y
20. Demarest St, Olson He, Moss A, Pestana-Knight E, Zhang X, Parikh S, et al. CDKL5缺乏症: 基因型、癫痫、皮质视力损害 and 发育之间的关系。 *癫痫。* (2019) 60: 1733-42。 土井: 10.1111/epi.16285
21. 布洛克D, 菲德尔A, 托马斯J, 华雷斯-科伦加E, 本克塔, 德马雷斯特。 CDKL5缺乏症脑视觉损害与发育成就相关。 *儿童神经病。* (2021) 36: 974-80。 土井: 10.1177/08830738211019284
22. Fehr S, Wong K, Chin R, Williams S, De Klerk N, Forbes D, et al. CDKL5障碍的癫痫变量及其与基因型和功能能力的关系。 *神经病学。* (2016) 87: 2206-13。 土井: 10.1212/WNL.0000000000003352
23. Müller A, Helbig I, Jansen C, Bast T, Guerrini R, Jähn J, 等人。 回顾性评价抗癫痫药物和生酮饮食对39例CDKL5相关癫痫患者的低远期疗效。 *EUR J儿科神经。* (2016) 20: 147-51。 土井: 10.1016/j.ejpn.2015.09.001

24. Mackay Ci, Wong K, Demarest St, Benke Ta, Downs J, Leonard H. 利用国际数据集探讨CDKL5缺乏症的基因型-表型关系。 克萊恩●热内。(2021) 99: 157-65。 土井: 10.1111/cge.13862
25. Fu C, Armstrong D, Marsh E, Lieberman D, Motil K, Witt R, et al. 关于在整个生命周期内管理雷特综合症的共识指南。 BMJ儿科学开放。(2020) 4:E000717。 土井: 10.1136/bmjpo-2020-000717
26. 科克伦评论。 可在线查阅, 网址: <http://www.cochranelibrary.com> (2022年3月17日访问)。
27. “PubMed” PubMed。 可在线查阅, 网址: <http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> 政府。
28. Loughlin KG, Moore LF. 使用Delphi在儿科部门实现一致的目标和活动。 J Med Educ. (1979) 54: 101-6。 土井: 10.1097/00001888-197902000-00006
29. Keeney S, Hasson F, McKenna H. 咨询神谕: 在护理研究中使用Delphi技术的十个教训。 J adv nurs. (2006) 53: 205-12。 土井: 10.1111/j.1365-2648.2006.03716.x
30. 什么是德尔菲研究? 基于EVID的NURS. (2020) 23: 68-9。 土井: 10.1136/ebnurs-2020-103303
31. Artuso R, Mencarelli Ma, Polli R, Sartori S, Ariani F, Pollazzon M, et al. Rett综合征早发性发作变异: 临床诊断标准的界定。 大脑开发。(2010) 32: 17-24。 土井: 10.1016/j.braindev.2009.02.004
32. 阿彻HL, 埃文斯J, 爱德华兹S, 科利J, 纽伯里-埃科布R, 奥卡拉汉F, 等人。 CDKL5突变导致女性患者的婴儿痉挛、早发性癫痫和严重智力低下。 J Med Genet. (2006) 43: 729-34。 土井: 10.1136/jmg.2006.041467
33. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, Milh M, Boddaert N, Girard B, 等人。 识别CDKL5突变女孩的关键临床特征。 大脑。(2008) 131: 2647-61。 土井: 10.1093/brain/awn197
34. 梁建斯, 黄宏, 王建斯, 陆建福。 CDKL5突变的男女孩之间的表型表现。 大脑开发。(2019) 41: 783-9。 土井: 10.1016/j.braindev.2019.05.003
35. 库珀女士, 麦金托什A, 克伦普顿●德, 麦克马洪JM, 施耐德A, 法雷尔●K, 等人。 Dravet综合征的死亡率。 癫痫研究(2016) 128: 43-7。 土井: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006
36. Johannesen KM, Gardella E, Scheffer I, Howell K, Smith DM, Helbig I, 等人。 SCN8A相关癫痫的早期死亡率。 癫痫案(2018) 143: 7981。 土井: 10.1016/j.eplepsyres.2018.04.008
37. Verducci C, Hussain F, Donner E, Moseley BD, Buchhalter J, Hesdorffer D, 等人。 北美SUDEP注册表中的SUDEP: 癫痫的全谱。 神经病学。(2019) 93:E227-36。 土井: 10.1212/WNL.0000000000000778
38. Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N, Rio M, Afenjar A, Gérard M, 等人。 CDKL5突变患者癫痫的三个阶段。 癫痫。(2008) 49: 1027-37。 土井: 10.1111/j.1528-1167.2007.01520.x
39. Mei D, Marini C, Novara F, Bernardina BD, Granata T, Fontana E, 等人。 早发性癫痫性脑病女孩中涉及CDKL5基因的XP223基因组缺失。 癫痫。(2010) 51: 647-54。 土井: 10.1111/j.1528-1167.2009.02308.x
40. 梅拉尼F, 梅D, 皮萨诺T, 萨瓦斯塔S, 弗朗佐尼E, 法拉利AR, 等人。 CDKL5基因相关的癫痫性脑病: 一岁时的电临床表现。 Dev Med儿童神经。(2011) 53: 354-60。 土井: 10.1111/j.1469-8749.2010.03889.x
41. 赫希e, 维勒兹a, 塞拉尔f, 马顿b, 格林斯潘a, 马拉福斯a, 等人。 良性新生儿家族性惊厥的电临床征象。 安内尔。(1993) 34: 835-41。 土井: 10.1002/ana.410340613
42. Guerrini R, Parrini E. Rett综合征癫痫, 以及CDKL5和FOXG1基因相关脑病。 癫痫。(2012) 53: 2067-78。 土井: 10.1111/j.1528-1167.2012.03656.x
43. Boutry-Kryza N, Labalme A, Ville D, de Bellescize J, Touraine R, Prieur F, 等人。 73例婴儿痉挛综合征患者队列的分子特征。 EUR J Med Genet. (2015) 58: 51-8。 土井: 10.1016/j.jmg.2014.11.007
44. Devinsky O, King L, Schwartz D, Conway E, Price D. 芬氟拉明对CDKL5缺乏症惊厥发作的影响。 癫痫。(2021) 62:E98-E102。 土井: 10.1111/epi.16923
45. 奥卡拉汉FJK, 爱德华兹SW, 阿尔贝尔FD, 科尔纳纳博尔哈M, 汉考克E, 约翰逊A1等。 维加巴特林与激素治疗的比较
- 婴儿痉挛的单独治疗(ICISS): 一项开放标签、随机对照试验的18个月结果。 柳叶刀儿童青少年健康。(2018) 2: 715-25。 土井: 10.1016/S2352-4642(18)30244-X
46. Aledo-Serranoá, Gómez-Iglesias P, Toledano R, Garcia-Peñas JJ, Garcia-Morales I, Anciones C, 等人。 钠通道阻滞剂治疗CDKL5缺乏症的癫痫: 来自多中心队列的发现。 癫痫行为。(2021) 118: 107946。 土井: 10.1016/j.yebeh.2021.107946
47. Leary Ld, Wang D, Nordli Dr Jr, Engelstad K, de Vivo DC. GLUT-1缺乏综合征的发作特征和脑电图特征。 癫痫。(2003) 44: 701-7。 土井: 10.1046/j.1528-1157.2003.05302.x
48. 林志, 黄克, 何立生, 柏金安, 唐斯杰, 伦纳德H. 生酮饮食治疗CDKL5障碍的难治性癫痫: >100例患者的经验。 癫痫。(2017) 58: 1415-22。 土井: 10.1111/epi.13813
49. Tangarorang J, Leonard H, Epstein A, Downs J. 了解CDKL5缺乏症个体生命质量领域的框架。 Am J Med Genet A. (2019) 179: 249-56。 土井: 10.1002/ajmg.a.61012
50. Dale T, Downs J, Olson H, Bergin AM, Smith S, Leonard H. 大麻治疗儿童难治性癫痫: 以CDKL5缺乏症为中心的综述。 癫痫研究(2019) 151: 31-9。 土井: 10.1016/j.eplepsyres.2019.02.001
51. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel Ad, Filloux F, 等人。 高纯度CBD(Epidiolex®;)在CDKL5缺乏症和Aicardi, DUP15q和Doose综合征患者中的开放标记使用。 癫痫行为。(2018) 86: 131-7。 土井: 10.1016/j.yebeh.2018.05.013
52. 埃利奥特J, 德让D, 克利福德T, 科伊尔D, 波特BK, 斯基德莫尔B, 等人。 以大麻为基础的产品治疗小儿癫痫: 一项最新的系统评价。 癫痫发作。(2020) 75: 18-22。 土井: 10.1016/J.Cepcure.2019.12.006
53. Perucca E. 大麻素治疗癫痫: 终于有确凿的证据了? J癫痫Res(2017) 7:61-76。 土井: 10.14581/jer.17012
54. 奈特E, 阿明S, 巴希-布森N, 本克塔, 克罗斯JH, 德马雷斯特ST等。 甘纳索龙治疗CDKL5缺乏症患者的安全性和有效性: 一项随机、安慰剂对照的3期试验的双盲期结果。《柳叶刀神经》(2022) 21: 417-27。 土井: 10.1016/S1474-4422(22)00077-1
55. 林志, 黄克, 唐斯杰, 贝宾顿克, 德马斯特斯, 伦纳德H. 迷走神经刺激治疗CDKL5缺乏症的难治性癫痫。 癫痫研究(2018) 146: 36-40。 土井: 10.1016/j.eplepsyres.2018.07.013
56. Chan ay, Rolston JD, Lee B, Vadera S, Englot DJ. 耐药性癫痫患者胼胝体切开后癫痫结局的发生率和预测因素: 一项Meta分析。 神经外科。(2018年)。 土井: 10.3171/2017.12.JNS172331
57. Kadam SD, Sullivan BJ, Goyal A, Blue ME, Smith-Hicks C. Rett综合征和CDKL5缺乏症: 从实验到临床。 国际货币科学。(2019) 20: 5098。 土井: 10.3390/jms20205098
58. Hagebeuk Eeo, Duran M, Abeling Nggm, Vyth A. Poll-Rett综合征血浆和脑脊液中的BTS-腺苷蛋氨酸和S-腺苷同型半胱氨酸以及补充亚叶酸的影响。 j继承元数据库。(2013) 36: 967-72。 土井: 10.1007/s10545-013-9590-6
59. Martire V, Alvente S, Bastianini S, Berteotti C, Silvani A, 等人。 CDKL5缺乏导致小鼠睡眠呼吸暂停。 J Sleep Res.(2017) 26: 495-97。 土井: 10.1111/jsr.12512
60. 布罗德●梅, 特斯勒●勒, 克里斯滕森●特。 定性研究和内容有效性: 基于科学和经验开发最佳实践。 Qual Life Res(2009) 18: 1263-78。 土井: 10.1007/s1136-009-9540-9
61. 萨尔达里斯J, 魏森伯格J, 佩斯塔纳-奈特E, 马什埃德, 苏特B, 拉贾拉曼R, 等人。 临床医生报告的CDKL5缺乏症严重程度测量项目的内容验证。 儿童神经病。(2021) 36: 998-1006。 土井: 10.1177/08830738211019576
62. Bjorner JB, Gandek B, Cole J, Kosinski M. 对FDA行业文件指南草案的回应: 患者报告的结果测量: 用于医疗产品开发以支持标签声明 (Docket 2006D-0044)。 人口和定量健康科学出版物。 检索自 https://escholarship.umassmed.edu/qhs_pp/611
63. Leidy NK, Vernon M. 对患者报告结果的看法。 药物经济学。(2008) 26: 363-70。 土井: 10.2165/00019053-200826050-00002

64. Russo S, Marchi M, Cogliati F, Bonati Mt, Pintaui M, Veneselli E, et al. CDKL5基因的新突变, 预测效应和相关表型。神经遗传学。(2009) 10: 241-50。土井: 10.1007/s10048-009-0177-1
65. Fehr S, Leonard H, Ho G, Williams S, De Klerk N, Forbes D, et al. 在CDKL5障碍中, 发育里程碑的实现是有差异的。J Neurodev disord。(2015) 7: 2。土井: 10.1186/1866-1955-7-2
66. 完美E, 霍斯金E, 诺耶克S, 戴维斯TC。一个系统的回顾, 调查结果测量和吸收障碍时, 儿童和青少年的复杂残疾使用眼睛凝视辅助技术。德夫●神经●雷哈比勒。(2020) 23: 145-59。DOI:10.1080/17518423.2019.16 000 66
67. Killian JT, Lane JB, Lee HS, Skinner SA, Kaufmann WE, Glaze DG等人。Rett综合征的脊柱侧凸: 进展、共病和预测因素。小儿神经病。(2017) 70: 20-5。土井: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.032
68. 唐斯J, 伯格曼A, 卡特P, 安德森A, 帕默GM, 罗伊D, 等人。基于专家共识和临床证据的Rett综合征患者脊柱侧弯管理指南。脊椎。(2009) 34:E607-17。土井: 10.1097/BRS.0b013e3181a95ca4
69. 杰斐逊A, Leonard H, Siafarikas A, Woodhead H, Fyfe S, Ward LM等人。基于专家共识和现有证据的Rett综合征骨健康管理临床指南。PLOS 一号。(2016) 11:E0146824。土井: 10.1371/journal.pone.0146824
70. Benson-Goldberg S, Erickson K. 眼睛追踪器、数字图书馆和印刷参考: CDKL5中的单个案例研究。里斯德夫迪萨比勒。(2021) 112: 103913。土井: 10.1016/j.ridd.2021.103913
71. 库特里-弗伦奇C, 阿姆斯特朗D, 萨比J, 戈尔曼C, 莱恩J, 傅C, 等人。RETT自然史研究中四种发育性脑病核心特征比较。安内尔。(2020) 88: 396-406。土井: 10.1002/ana.25797
72. Lin JL, Rigdon J, Van Haren K, Buu M, Saynina O, Bhattacharya J, et al. 神经功能缺损儿童胃造瘘管置入: 相关的发病率和死亡率。儿童神经病。(2021) 36: 727-34。土井: 10.1177/08830738211000179
73. 霍华德●C, 麦肯●WL, 康诺利●A, 基根M, 科夫兰●D, 韦伯●DW。经皮内镜胃造瘘治疗难治性癫痫及拒绝服药。拱迪斯孩子。(2019) 104: 690-2。土井: 10.1136/大主教-2018-315629
74. Hosain Sa, La Vega-Talbott M, Solomon Ge. 生酮饮食在小儿癫痫患者胃造口喂养中的应用。小儿神经病。(2005) 32: 81-3。土井: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.006
75. 奥尔森●何、丹尼尔●茨、哈维●伊、斯旺森●莱、格林●卡、丹尼●阿姆等人。CDKL5缺乏症的神经治疗现状和新出现的治疗方法。J Neurodev disord。(2021) 13:40。土井: 10.1186/s11689-021-09384-z
76. Amin S, Majumdar A, Mallick AA, Patel J, Scatchard R, Partridge CA等人。在一个CDKL5患者的国际队列中, 照顾者对癫痫治疗、生活质量和共病的看法。河马。(2017) 21: 130-5。土井: 10.1016/j.ejpn.2017.04.1141
77. Gregg Ar, Aarabi M, Klugman S, Leach NT, Bashford Mt, Goldwasser T, 等人。更正为: 在怀孕和先天受孕期间筛查常染色体隐性遗传和X连锁条件: 美国医学遗传学和基因组学学院(ACMG)的实践资源。热内特医学。(2021) 23: 2015。土井: 10.1038/s41436-021-01300-z
78. Demarest S, Pestana-Knight Em, Olson He, Downs J, Marsh Ed, Kaufmann We等人。CDKL5缺乏症的严重程度评估。小儿神经病。(2019) 97: 38-42。土井: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.017
79. Masliah-Plachon J, Auvin S, Nectoux J, Fichou Y, Chelly J, Bienvenu T. 作为癫痫性脑病的CDKL5突变的体细胞嵌合在雄性身上。AM J Med Genet A。(2010) 152A:2110-1。DOI:10.1002/AJMG.A. 33037
80. 加藤T, 森田N, 永濑H, 西山M, 丰岛D, 中川T, 等人。下一代鉴定一个CDKL5突变的体细胞嵌合性测序。大脑开发。(2015) 37: 911-5。DOI:10.1016/J.BrainDev.2015. 03.002
81. Hagebeuk Eeo, Marcelis Cl, Alders M, Kaspers A, De Weerd Aw. 两个CDKL5突变的兄弟姐妹: 基因型和表型评估。儿童神经病。(2015) 30: 1515-9。土井: 10.1177/0883073815573317
82. Saletti V, Canafoglia L, Cambiaso P, Russo S, Marchi M, Riva D. 一名CDKL5突变性早熟儿童。AM J Med Genet A。(2009) 149A:1046-51。土井: 10.1002/ajmg.a.32806

利益冲突: 为Marinus、UltraGenyx、Avexis、Anavex和Newron提供JD咨询; 任何报酬都给了电视儿童研究所。MM作为一名儿科研究员, 与由工业界资助的调查员发起的研究(PTC治疗学)合作。EP是Marinus Pharmaceuticals的顾问委员会成员, 并为Biomarin Pharmaceuticals和Zogenix提供咨询。JC曾担任GW Pharma、Zogenix、Vitaflor、Ovid、Marinus和Stoke Therapeutics研究的研究员。她曾是GW制药、BioCodex、Zogenix和Nutricia的发言人和顾问委员会成员; 所有酬金都已付给她的部门。她的研究得到了大奥蒙德街医院国家健康研究所(NIHR)生物医学研究中心的支持。她担任UCL大奥蒙德街儿童健康研究所的捐赠主席; 她持有NIHR、EPSRC、Gosh慈善机构、ERUK、滑铁卢基金会和大奥蒙德街医院生物医学研究中心。SA获得了GW制药公司、诺瓦蒂公司、PTC治疗公司、波士顿科学公司、纽迪希亚公司、UCB、Biomarin、Livanova、Medtronic、Desitin、Ipsen、CDKL5英国公司、TSA和国家健康研究所的资助。Ho从Takeda Pharmaceuticals和Zogenix获得关于临床试验设计的咨询费, Ovid Therapeutics获得关于临床试验结果的咨询费, Marinus Pharmaceuticals获得关于CDKL5缺乏症的咨询费, 并为FOXG1研究基金会提供咨询。TB为Ovid、GW制药、国际雷特综合征基金会、Takeda、Neurogene、UltraGenyx、Zogenix、Grintherapeutics、Alcyone、Acadia、Neuren和Marinus提供咨询; 阿卡迪亚、Ovid、GW制药、Marinus和RSRT的临床试验; 所有报酬都已付给他的部门。

其余的作者宣称, 这项研究是在没有任何可能被解释为潜在利益冲突的商业或财务关系的情况下进行的。

出版商注: 本文所表达的所有主张仅为作者的主张, 并不一定代表其附属组织或出版商、编辑和审稿人的主张。本文中可能评估的任何产品, 或其制造商可能提出的索赔, 都不由出版商担保或认可。

版权所有2022阿明、莫纳汉、阿莱多-塞拉诺、巴希-布森、钦、克拉克、克罗斯、德马雷斯特、德文斯基、唐斯、佩斯塔纳●奈特、奥尔森、帕特里奇、斯图尔特、特里维萨诺、祖贝里和本克。这是一篇开放访问的文章, 根据创造性的公地归因许可证(抄送者)允许在其他论坛上使用、分发或复制, 但须归功于原作者和版权所有人, 并按照公认的学术惯例引用本刊的原始出版物。任何不符合本条款的使用、分发或复制都是不允许的。