

วัตถุประสงค์ หาความไวในการตรวจคัดกรองในผู้ป่วย (clinical sensitivity) ของการตรวจคัดกรองการผ่าเหล่าของจีนซีดีเคแอลไฟฟ์ในผู้ป่วยเด็กไทย โรคลมชักชนิดคือต่อการรักษาที่เริ่มมีอาการในวัยทารกและไม่ทราบสาเหตุ

วิธีวิจัย ตรวจคัดกรองการผ่าเหล่าของจีนซีดีเคแอลไฟฟ์ในผู้ป่วยเด็กไทย โรคลมชักชนิดคือต่อการรักษาที่เริ่มมีอาการในวัยทารกและไม่ทราบสาเหตุ ด้วยวิธี multiplex ligation-dependent probe amplification และตรวจลำดับดีเอ็นเอ และนำผลการศึกษานี้รวมกับการศึกษาอื่นที่ใกล้เคียงเพื่อหา clinical sensitivity เมื่อตรวจคัดกรองการผ่าเหล่าของจีนนี้ในผู้ป่วยที่มีลักษณะแบบเดียวกับประชากรศึกษา

ผลการศึกษา ตรวจคัดกรองการผ่าเหล่าในเด็กเข้าเกณฑ์ศึกษา 30 คน (หญิง 18 ชาย 12) อายุเฉลี่ยขณะเริ่มชัก 6.1 เดือน (พิสัยควอไทล์ 4.0, 8.0) เกือบ 50% ชักแบบ infantile spasms และ 20% มีการเคลื่อนไหวมือซ้ำๆ ตรวจพบการเปลี่ยนแปลงลำดับเบส คือ c.2854C>T (p.R952X) ซึ่งไม่เคยมีรายงานมาก่อน ในเด็กหญิง 1 คน ซึ่งมีระดับสติปัญญาบกพร่องรุนแรง อาการชักหลายชนิดแต่ไม่มีอาการของกลุ่มอาการ Rett (clinical sensitivity ของการคัดกรองในเพศหญิงจากการศึกษานี้ 5.5%) ตรวจสมาชิกครอบครัว 3 คน พบมีการเปลี่ยนแปลงลำดับเบสตำแหน่งเดียวกับผู้ป่วย โดยมารดามีระดับสติปัญญาบกพร่องเล็กน้อย (IQ 58) พี่สาวต่างบิดาสติปัญญาปกติ (IQ 100) และชายปกติ (ไม่ได้ตรวจ IQ) มีประวัติพี่ชาย 2 คนของผู้ป่วยเสียชีวิตไม่ทราบสาเหตุหลังเกิดไม่นาน แบบแผนของ X-inactivation ในมารดาและพี่สาวผู้ป่วยเป็นแบบสุ่ม พบใน 713 อัลลีลของประชากรควบคุม

อภิปราย การหยุดการสร้างโปรตีน และความชุกที่ไม่ถึง 1% ในประชากรควบคุม ทำให้คิดถึงการผ่าเหล่าประวัติครอบครัวที่เพศชายเสียชีวิตทำให้คิดถึงโรคที่มีการถ่ายทอดแบบ X-linked dominant เมื่อนำผลการศึกษานี้รวมกับการศึกษาที่ใกล้เคียง พบ clinical sensitivity ขึ้นกับเกณฑ์ที่ใช้คัดเลือกผู้ป่วย คือ อายุขณะเริ่มชัก โดย clinical sensitivity เท่ากับ 4.7, 8.0, 11.0 และ 14.3% เมื่อคัดกรองการผ่าเหล่าในเพศหญิงที่เป็นโรคลมชักไม่ทราบสาเหตุคือต่อการรักษาและเริ่มมีอาการชัวก่อนอายุ 12, 9, 6 และ 3 เดือนตามลำดับ นอกจากนี้ การศึกษานี้ ผู้ป่วยมีการผ่าเหล่าใน exon 20 และมีอาการแสดงไม่รุนแรง สอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่า การผ่าเหล่าที่ C-terminal มักมีอาการแสดงที่รุนแรงน้อย

Purposes: To screen CDKL5 mutation in Thai children with cryptogenic infantile intractable epilepsy and review the yields of CDKL5 screening in particular groups of epilepsy.

Methods: Children with cryptogenic infantile intractable epilepsy were screened for CDKL5 mutation using multiplex ligation-dependent probe amplification and DNA sequencing. The screening yields were reviewed by combining the results of studies using similar inclusion criteria in performing CDKL5 screening.

Results: Thirty eligible children (18 girls and 12 boys) with median seizure onset of 6.1 months (interquartile range 4.0, 8.0) were screened for CDKL5 mutation. Almost 50 per cent had infantile spasms and 20% had stereotypic hand movements. A novel p.R952X was identified in a girl making the screening yield among females 5.5% in this study. The proband had severe mental retardation, multiple types of seizures without Rett-like feature. Her mother had mild intellectual disability (IQ= 58), but her half sister has normal IQ (IQ =100) despite having the same gene alteration. The proband also had two brothers dying shortly after birth with no definite cause. The X-inactivation pattern of the mother and half sister was random.

Discussion: The protein truncation was suggestive of pathogenic mutation, and male lethality in family led to the suspicion of X-linked dominant disease. This alteration was found in <1% of our 713 control alleles. Together with this study, combining results of studies showed clinical sensitivities of pathogenic mutation among females having cryptogenic intractable seizures with onset before age 12, 9, 6 and 3 months were 4.7, 8.0, 11.0 and 14.3% respectively.