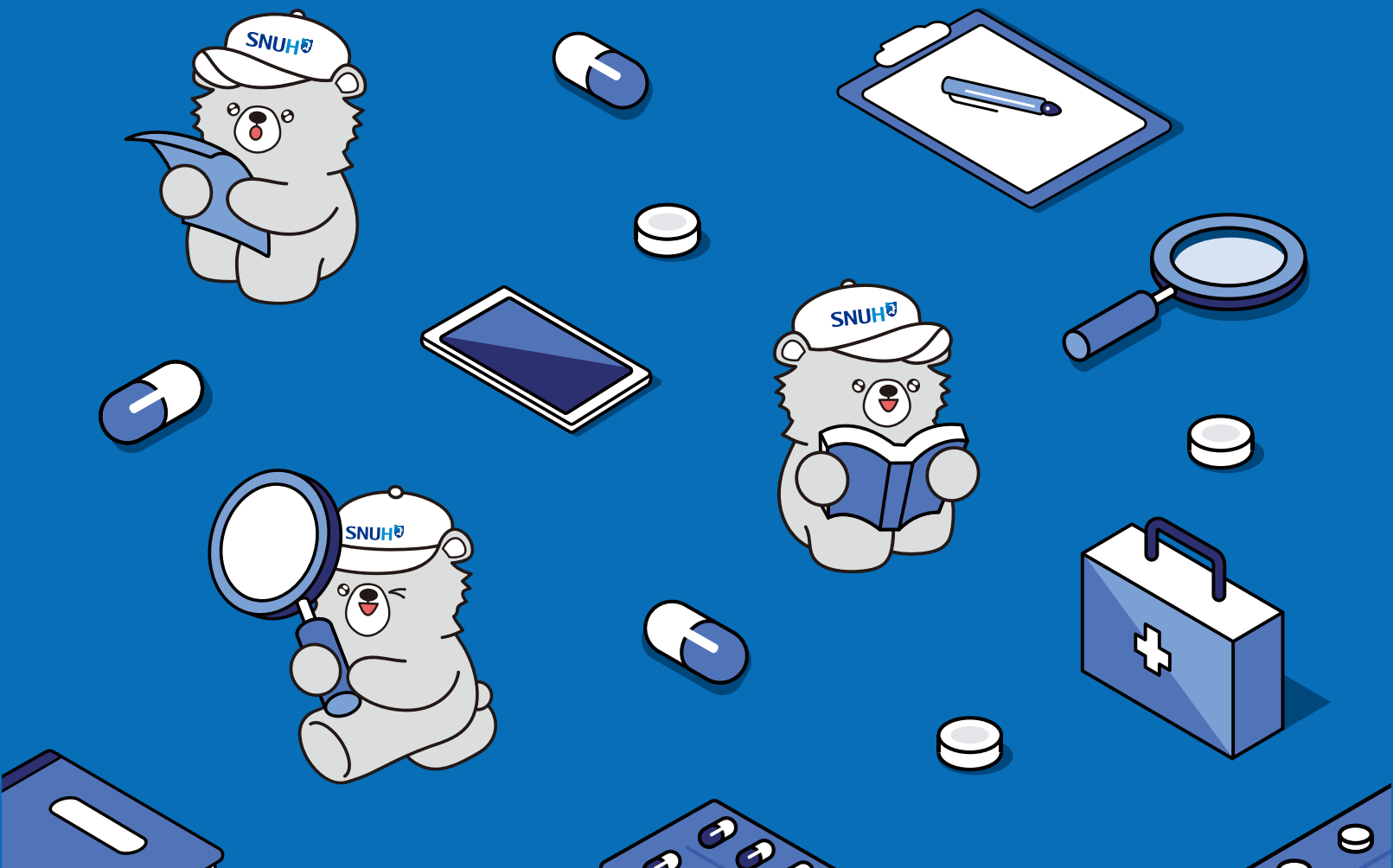


CDKL5 연관 질환

(CDKL5-related disorder)

희귀질환자와 가족을 위한 안내 책자





CDKL5 연관 질환
(*CDKL5*-related disorder)
희귀질환자와 가족을 위한 안내 책자

목 차

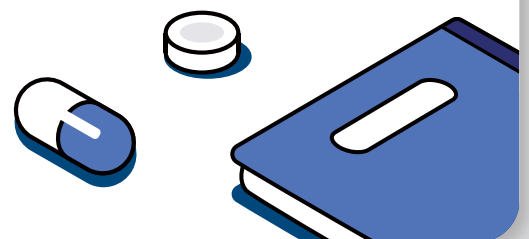
1	<i>CDKL5</i> 연관 질환 이해하기	03-06
2	<i>CDKL5</i> 연관 질환의 진단 및 유전	07
3	<i>CDKL5</i> 연관 질환의 치료	08
4	산정특례제도	09
5	자주하는 질문과 답	10-11

CDKL5 연관 질환 이해하기

CDKL5는 우리가 가지고 있는 약 20,000개의 유전자 중 한 유전자의 이름으로, 이 유전자의 이상이 발생하는 경우 경련 발작을 비롯한 다양한 증상을 동반하는 신경발달 질환을 앓게 됩니다. 증상의 종류, 증상의 시작 시기, 임상 경과 등이 매우 다양하며, 이를 통틀어 원인이 되는 CDKL5 유전자의 이름을 따서 CDKL5 연관 질환이라고 명명되었습니다. 이 질환은 전 세계적으로 4만~6만 명당 한 명 꼴로 발생하는 희귀질환이며, 2004년 처음 자세히 알려지기 시작하였습니다. 환자의 첫 증상은 보통 생후 6개월 전후에 시작되는 발작인 경우가 많으며 이외에 발달지연, 행동장애 등을 동반합니다. 유전자가 X 염색체에 위치하게 되므로, 남자에서 좀 더 심한 임상양상을 보이는 경우가 많습니다. 자세한 임상 증상에는 아래와 같은 것들이 있습니다.

✓ 발작

발작은 CDKL5 연관 질환을 앓고 있는 환자들에서 가장 많이 나타나는 첫 증상입니다. 첫 경련은 주로 생후 3-6개월 이내 나타나는 경우가 많으며 일부 환자에서는 발열 시 나타나기도 해 초기에는 열성 경련과의 감별이 필요할 수 있습니다. 그러나 대부분의 환자에서는 첫 발작 후 곧 반복적인 비열성, 비유발 발작이 나타나 항경련제 치료를 필요로 하게 됩니다. 경련의 형태는 부분발작, 전신발작, 2차성 전신 강직-간대 발작, 뇌전증 연속 등 매우 다양하며 단일 항경련제에 잘 반응하지 않는 난치성 뇌전증으로의 진행이 종종 관찰됩니다.



CDKL5 연관 질환 이해하기

☑ 운동발달, 언어발달, 인지기능

대부분 환자에서 영, 유아 시기부터의 발달 지연을 보입니다. 운동 발달의 경우 대근육과 소근육 발달 모두에서 지연을 보이며 이후 중등도 및 중증의 인지기능, 운동 기능장애가 동반됩니다. 따라서 많은 경우 돌 이전부터의 재활치료와 이후 지속적인 언어치료, 인지치료 등을 필요로 합니다. 또한 일부 CDKL5 연관 질환 환자는 특징적으로 이미 도달한 발달 지표들의 퇴행을 보이는 경우도 있습니다. 다수의 환자가 의미 있는 수준에서 손을 사용하거나 스스로 걷는 것이 어려울 수 있습니다. 손을 가운데 모아 비비는 손의 상동 행동, 숨을 크게 쉬는 행동, 이를 가는 행동 등 여러 상동 행동이 다양한 정도로 나타날 수 있습니다.

☑ 행동문제

많은 환자들에서 중증의 인지기능 장애와 함께 과잉행동장애, 주의력 결핍 등이 나타납니다. 사회적 반응이 떨어지는 경우가 있으며, 전반적인 수용 인지기능이 호전되는 정도에 비해 표현 언어 발달이 느린 경우가 많습니다. 만 4-5세 이후 공격적 행동이나 정서 장애가 나타날 수 있고, 이러한 경우 전문 상담이 필요합니다. 더 나이가 들면서는 오히려 점차 주변에 무관심해지고 자극에 대한 반응이 떨어지는 경우도 있습니다. 앞서 언급한 것과 같이 여러 형태의 상동행동, 숨 몰아쉬기를 비롯한 호흡 불안정 증상이 나타나는 경우, 발작과 감별이 어려울 수 있으므로 소아 신경과 전문의의 진료 및 상담이 필요합니다.

CDKL5 연관 질환 이해하기

✓ 성장과 영양

환자는 출생 시 키와 몸무게는 평균 범위이나, 출생 후 점차 또래에 비해 몸무게 증가가 느리고 키와 머리둘레도 작은 편으로 성장하는 경우가 많습니다. 영, 유아기부터 근육 힘이 떨어지는 경우가 많아 빠는 힘이 약하거나, 역류 증상이 흔합니다. 위역류 증상이 지속되면서 몸무게 증가가 되지 않는 경우에는 원활한 영양 공급을 위해 비위관 삽입, 위루관 수술 등이 필요한 경우가 있습니다. 이와 관련하여 정기적인 신체계측치 확인, 영양 상담을 권하며, 식이 진행이 원활하지 않을 시 소아 소화기분과 진료가 필요합니다.

✓ 수면장애

수면장애는 CDKL5 연관 질환 환자에서 흔히 관찰되는 증상 중 하나입니다. 수면장애의 경우 잠이 들기까지 시간이 오래 걸리거나, 낮과 밤의 수면 패턴이 역전되거나 한 두 시간 주기로 수면과 각성을 반복하는 등의 증상이 포함되며, 한 환자에서도 여러 가지 증상이 악화와 호전을 반복할 수 있습니다. 일반적인 수면 패턴에서 장기간 벗어나는 경우, 수면유도호르몬인 멜라토닌 등을 투여해 볼 수 있으며 첫 투여 전 전문의 선생님과의 상담을 권합니다.

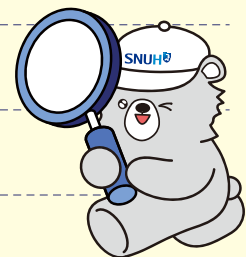
CDKL5 연관 질환 이해하기

기타

많은 환자가 소아 시기 중심 근육의 힘이 떨어지기 때문에 자라면서 척추측만증이 흔히 관찰됩니다. 척추측만증이 있는 경우 소아정형외과 전문의의 정기적인 진료가 필요하며, 그 중증도에 따라 필요시 수술적 치료나 보조기 착용으로 교정할 수 있습니다.

< CDKL5 연관 질환에서 발생할 수 있는 주요 증상 >

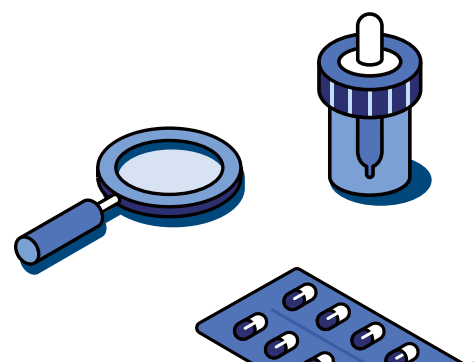
- 생후 초기에 발생하는 경련 발작
- 중증도의 초기 발달 지연
- 언어 발화 장애
- 시각 장애
- 중증도의 근무력증
- 보행 장애
- 손의 상동행동
- 이갈이
- 자율신경계 이상
- 위식도 역류, 식이 장애
- 수면 장애
- 척추측만증



CDKL5 연관질환의 진단 및 유전

CDKL5 연관 질환의 진단은 앞서 나열된 여러 임상 양상을 바탕으로 의심할 수 있으며, 최종적으로 유전자 검사를 통해 진단하게 됩니다. 생후 3-6개월 이내에 발생하는 발작, 발달 지연, 목적이 뚜렷한 손 운동 기능의 손실, 발달의 퇴행, 소두증 등을 보이는 환자에서 이 질환을 의심할 수 있으며, CDKL5 유전자 검사를 시행하여 확진합니다. CDKL5 유전자의 돌연변이가 확인된 경우, 이를 바탕으로 질환의 경과와 예후에 대한 상담, 치료방침 결정 및 가족 상담 등을 시행하게 됩니다. CDKL5 연관 질환은 남녀 모두에서 발생 가능하나, 유전자가 성염색체인 X 염색체에 위치하고 있기 때문에 성별에 따라 질환의 중증도가 달라질 수 있습니다. 일반적으로 남자 환자에서 증상이 더 심하게 나타납니다.

CDKL5는 레트 증후군의 원인 유전자인 MECP2와 마찬가지로 뇌에 광범위하게 분포하여 발현되어 신경 세포의 분화와 발달에 영향을 주는 것으로 알려져 있습니다. 아직까지 CDKL5 변이가 정확히 어떤 기전을 통해 발달성 간질성 뇌전증을 일으키는지, 레트 증후군의 임상 양상과 유사한 증상을 일으키는지에 대해서는 자세히 알려진 바는 없으나, 신경 세포의 분화, 발달, 성숙에 영향을 주는 다양한 유전자의 발현 조절에 이상을 야기하여 발달장애와 뇌전증을 동시에 유발하는 것으로 추측하고 있습니다.



CDKL5 연관 질환의 치료

CDKL5 연관 질환의 치료는 환자에서 보이는 여러 증상을 조절하는 대증적 치료입니다. 대부분의 환자가 어려서부터 경련 발작을 보이므로 이에 대해 항경련제를 투여합니다. 대부분의 경우 한두 가지의 항경련제로 완전히 조절되지 않는 경우가 많아 여러 개의 항경련제를 병용하거나 부가적으로 식이 요법(케톤 생성식이), 미주 신경 자극술 등의 치료를 병행하기도 합니다. CDKL5 유전자 변이가 확인된 경우, GABA 채널에 관련된 약물이 조금 더 도움이 될 수 있다고 알려져 있습니다.

행동장애가 의심되는 경우 소아정신과 진료가 필요할 수 있으며 행동에 대한 상담뿐 아니라 필요한 경우 약물 치료를 병행합니다. 수면장애 증상이 일정 기간 이상 지속된다면 수면유도호르몬인 멜라토닌의 투여에 대해 전문의 선생님과 상담할 수 있습니다. CDKL5 연관 질환 환자의 경우 특이적으로 이상 움직임을 보이는 경우가 빈번한데, 이를 경련과 감별하기 위해 비디오 뇌파 모니터링이 필요할 수 있습니다.

대부분의 환자가 영유아 시기부터 전반적 발달 지연을 보이므로, 연령의 발달단계에 필요한 여러 종류의 재활치료와 특수 교육이 필요합니다. 영, 유아시기에는 대근육 발달을 위한 물리 치료가 주가 되는 경우가 많고, 이후 소근육 발달을 위한 작업치료, 장기적으로는 언어와 인지기능 발달을 위한 특수 교육이 필요하겠습니다. 다만 이러한 치료는 환자의 증상과 발달 상태에 따라 그 효과에 차이가 있어 환자의 상태에 따라 다르게 적용하게 되므로, 정기적인 평가 및 전문가와의 상담이 지속적으로 필요합니다.

산정특례제도

☑ 희귀질환자 산정특례 대상

CDKL5 연관 질환은 본인일부부담금 산정특례에 관한 기준 법령에 따라 최근 희귀질환 산정특례 대상으로 지정되었습니다. 특히 이 질환은 그 중에서도 ‘극희귀질환’으로 지정되어 있어 희귀질환 또는 유전자 클리닉이 설치되어 있는 상급종합병원 이상 요양기관으로서 국민건강보험공단에 등록기관 신청을 하여 승인을 받은 요양기관의 담당 의사를 통해 등록이 가능하며, 해당 기관 정보는 질병관리청에서 운영하는 헬프라인 웹사이트(<https://helpline.kdca.go.kr/>)에서 확인하실 수 있습니다. 등록을 위한 신청서를 교부 받아 관련 서류를 구비하신 후 주민등록지 관할 보건소에 제출하시면 됩니다. 해당 극희귀질환 산정특례로 등록된 후에는 CDKL5 연관 질환과 연관된 진료(입원 및 외래)의 경우 요양급여비용 총액의 10%를 본인이 부담하면 되며 이러한 혜택은 등록일부터 5년 동안 유효합니다. 해당 질병은 생애 주기 전반에 걸쳐 지속되는 병이므로 5년의 유효기간의 만료일이 도래하기 전에 지정의 선생님께 재의뢰하여 지속적인 대상 등록 연장이 가능합니다. 연장 시 혜택은 연장일로부터 5년간 유효합니다.

☑ 장애진단

CDKL5 연관 질환을 가지고 있는 경우, 증상의 중증도에 따라 뇌전증장애, 뇌병변장애, 언어장애 또는 인지장애로 구분되어 등록을 할 수 있습니다. 환자의 뇌전증 유무와 경련 조절 정도, 언어, 인지 장애의 정도, 뇌병변 장애의 정도에 따라 장애등급이 결정됩니다. 장애등급을 받기 위해선 환자의 증상과 연관이 있는 장애 진단서를 병원에서 발급받아야 하는데, 6개월 이상 진료한 의료기관의 신경과, 신경외과, 정신과, 재활의학과 또는 소아 신경과 전문의에게 상의 후 진단서를 받으실 수 있습니다. 장애 등급의 중증도는 발급된 의사의 소견을 참고하여 장애인복지법 시행규칙에 의거하여 판정을 받게 됩니다. 자세한 정보는 복지포털 (<https://wis.seoul.go.kr/handicap/registProc.do>) 사이트를 참고해주시기 바랍니다.

자주하는 질문과 답

Q1. 발작 이외에 *CDKL5* 연관 질환 환아에서 발생할 수 있는 증상들은 어떤 것들이 있나요?

CDKL5 연관 질환 환자의 경우 레트 증후군과 유사한 임상 증상을 보여 특이한 손 움직임, 이 갈기, 수면 장애, 과호흡, 발달 지연 및 발달 퇴행 증상이 특징적으로 나타납니다. 또한, 또래에 비해 성장이 더디고 수면에도 문제가 있을 수 있습니다.

Q2. *CDKL5* 연관 질환과 레트 증후군의 차이는 무엇일까요?

CDKL5 유전자 변이로 진단되는 경우 기존의 레트 증후군 환자 보다 경련 증상이 더 빈번히 나타나는 경우가 많습니다. 따라서 다른 레트 증후군 환자 보다 경련 의심 증상이 자주 나타나는 경우 소아신경과 전문의의 진료를 받는 것이 추천됩니다.

Q3. *CDKL5* 연관 질환을 일으키는 *CDKL5* 유전자의 돌연변이는 부모로부터 유전된 것인가요?

CDKL5 연관 질환을 일으키는 *CDKL5* 유전자의 변이는 대부분 부모에게 물려받은 것이 아닌 새로운 돌연변이(de novo mutation)로 발생합니다. 부모의 생식 세포가 분열하면서 무작위로 발생하는 돌연변이가 *CDKL5* 유전자에 발생하여 수정이 된 경우입니다. 다만 전체 환자의 5% 이내에서 석임증(mosaicism, 모자이시즘) 형태로 존재하는 부모의 변이가 자식 세대로 대물림된 사례가 드물게 보고되고 있어 추가 자녀 계획이 있는 경우 전문가와의 유전 상담이 반드시 필요합니다.

자주하는 질문과 답

CDKL5 유전자는 X 염색체에 위치한 유전자로 성염색체 우성 형태로 발현됩니다. 남성은 발현을 상쇄할 유전자쌍이 없기 때문에 우성이나 열성 형질에 관계없이 X 염색체의 유전자는 거의 모두 발현됩니다. 따라서 일반적으로 질환의 중증도가 여성에 비해 더 높습니다. 우성 질환으로 여자에서도 나타날 수 있으나 남자에 비해 중증도가 낮을 가능성이 높습니다.

Q4

첫째 아이가 *CDKL5* 연관 질환으로 진단받았어요. 둘째를 계획 중인데, 임신을 해도 괜찮을지 걱정돼요.

CDKL5 연관 질환은 대부분 생식 세포에서 발생하는 새로운 돌연변이에 의해 발생하기 때문에, 다음 임신에서 *CDKL5* 연관 질환이 다시 발생할 확률은 매우 낮습니다. 다만 일부 무증상 부모가 보유한 석임증 형태의 변이에 의한 유전 사례 보고가 있으므로, 임신 전 전문 유전상담 클리닉에서 충분한 상담을 권하며 필요시 산전 검사를 받으셔야 합니다.

Q5.

***CDKL5* 연관 질환에 적용할 수 있는 새로운 치료제 또는 관련 연구는 어떤 게 있을까요?**

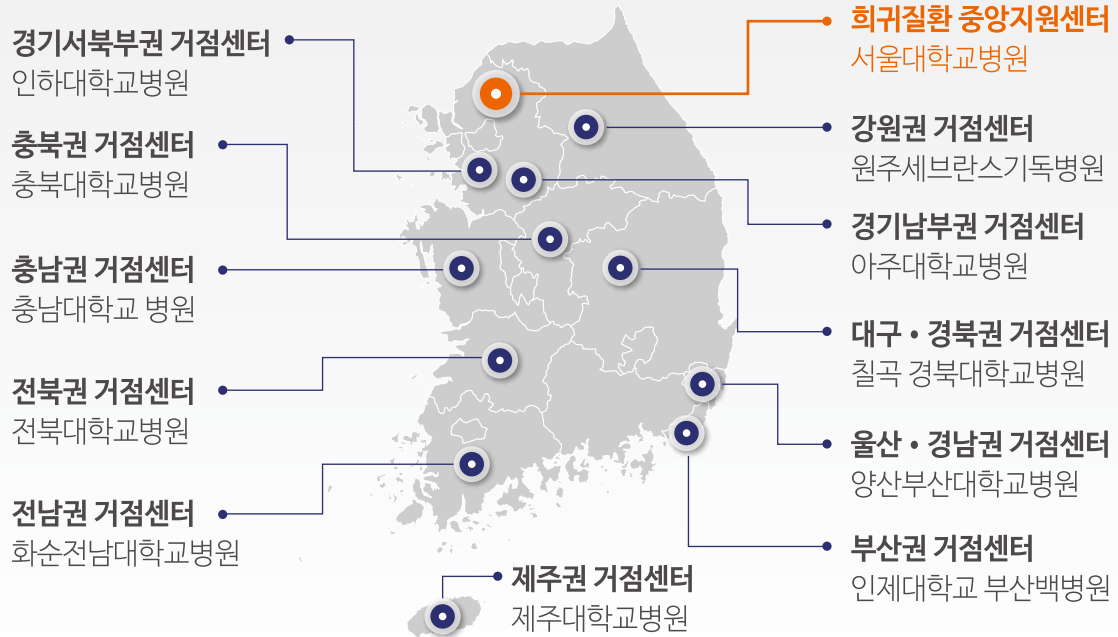
CDKL5 연관 질환에서 보이는 중증의 신경발달이상을 근본적으로 치료하기 위한 연구는 많이 진행되고 있으나 현재까지 신약 관련 소식은 없습니다. 대증적 치료로, *CDKL5* 연관 질환을 포함한 난치성 뇌전증 환자들을 위한 치료제 개발은 전 세계적으로 많은 연구가 진행되고 있으므로 새로운 뇌전증 치료제가 도입되면 뇌전증에 대한 치료제 선택의 폭은 더 넓어질 것으로 기대하고 있습니다.

참고문헌

<https://www.omim.org/entry/300203>
Swaiman's Pediatric Neurology, Sixth Edition
Lamb, Yvette N. "Ganaxalone: First Approval." *Drugs* (2022): 1-8.



서울대학교병원 희귀질환센터(희귀질환 중앙지원센터) 및 전국 11개 권역별 거점센터 지도



희귀질환 중앙지원센터 및 권역거점센터에서는 보다 빠르고
정확한 진단과 치료를 위해 최선을 다하고 있습니다.

서울대학교병원 희귀질환센터(중앙지원센터)

03080 서울특별시 종로구 대학로 101, 본관 1층 희귀질환센터
Homepage. <https://raredisease.snuh.org/>

개발/감수자 명단

개발 조재소

감수 채종희, 임병찬, 김수연

발행일 2022년 10월

Support / Design & Development / Print



※ 본 책자는 국민건강증진기금의 지원으로 제작되었습니다.