

PROTOCOLLO REGISTRO

Titolo:	<i>Registro Nazionale della Sindrome di Dravet e altre Sindromi correlate a mutazioni dei geni SCN1A e PCDH19</i>
Codice:	<i>RESIDRAS</i>
Versione:	<i>v.3</i>
Data:	<i>29/01/2024</i>
Promotore:	<i>Associazione Dravet Italia Onlus</i>

Indice

1. Background e razionale	3
1.1 Sindrome di Dravet	3
1.2 Gene SCN1A	4
1.3 Gene PCDH19	5
2. Obiettivi del Registro	7
3. Metodi	8
3.1 Criteri di eleggibilità dei centri	8
4. Popolazione del Registro	9
5. Risultati attesi	10
6. Accordi per la sponsorizzazione e il finanziamento	11
7. Protezione dei dati e Accesso ai dati	11
7.1 Gestione informatizzata del Registro	12
8. Conflitti di interesse	12
9. Condivisione dei Risultati	12
10. Bibliografia	13

1. Background e razionale

Mutazioni dei geni *SCN1A* e *PCDH19* determinano manifestazioni cliniche con un ampio spettro di variabilità e gravità in cui crisi epilettiche precipitate dalla febbre rappresentano una caratteristica principale. Una percentuale ancora non precisata di soggetti, più alta per il gene *SCN1A* e nettamente più bassa per il gene *PCDH19*, sviluppa caratteristiche cliniche che corrispondono alla Sindrome di Dravet, anche conosciuta anche come epilessia mioclonica grave dell'infanzia (SMEI).

1.1 Sindrome di Dravet

La Sindrome di Dravet rappresenta una condizione rara con un'incidenza probabilmente inferiore ad 1 su 40000 (Hurst, 1990) ed esordisce nel primo anno di vita con crisi convulsive, spesso prolungate, soprattutto in corso di febbre, in lattanti fino a quel momento considerati sani.

Fattori che determinano un incremento della temperatura corporea, quali le vaccinazioni o l'immersione in acqua calda possono precipitare le crisi (Guerrini & Dravet 1997). Tra il 1° e il 4° anno di vita possono comparire crisi miocloniche, assenze nel 40-90% dei pazienti, crisi focali nel 50% dei bambini ed eccezionalmente crisi toniche. Circa il 40% dei pazienti va incontro ad uno stato epilettico non convulsivo o "obtundation status" caratterizzato da alterazione di coscienza di grado variabile, con scosse miocloniche erratiche che coinvolgono gli arti e il volto. Questi episodi possono essere molto prolungati, durare dei giorni, fluttuare in intensità cosa che li rende particolarmente insidiosi. Le crisi convulsive tendono ad essere sempre presenti come crisi cloniche o tonico-cloniche generalizzate e crisi unilaterali (Dravet et al, 2005). Circa il 25% dei bambini sono fotosensibili. Lo sviluppo psicomotorio è descritto inizialmente nella norma tuttavia, in seguito all'esordio delle crisi, intorno al secondo anno di vita, diventa evidente un ritardo psicomotorio di grado variabile da lieve a severo (Wolff et al, 2006; Ragona et al, 2011). Sono frequenti disturbi del comportamento con iperattività e tratti autistici. L'esordio precoce di assenze e crisi miocloniche sembra correlare con un rischio più elevato di grave compromissione cognitiva (Ragona et al, 2011). La sindrome comprende uno spettro di condizioni con severità variabile in cui i pazienti condividono la maggior parte ma non tutte le caratteristiche cliniche sovradescritte (Dravet et al, 2005) con fenotipo che varia dal classico fenotipo alla "Dravet borderline" (Oguni et al, 2001).

Gli esami neuroradiologici sono nella norma nella maggior parte dei pazienti ma sono state riportate in modo aneddótico anomalie strutturali quali atrofia cerebrale o cerebellare di vario grado, cisti aracnoidee focali (Fujiwara et al, 2003; Dravet et al, 2005; Striano et al, 2007) e sclerosi

dell'ippocampo (Siegler et al, 2005). Nella storia della malattia, le crisi persistono nell'età adulta ma con frequenza ridotta, raramente prolungate e generalmente limitate al sonno (Jansen et al, 2006), le funzioni motorie e cognitive possono leggermente migliorare ma restano comunque deficitarie. Il tasso di mortalità è intorno al 16/1000 persone-anno (Dravet et al, 2005; Cooper et al, 2016), soprattutto legato a morte improvvisa o incidenti legati a crisi. Quando la storia familiare risulta positiva i familiari affetti più spesso mostrano fenotipi epilettici compatibili con lo spettro delle epilessie generalizzate con crisi febbrili plus (GEFS+) (Singh et al, 1999). Più del 90% dei pazienti con sindrome di Dravet presenta una anomalia del gene *SCN1A* che codifica per la subunità alfa del canale del sodio.

1.2 Gene *SCN1A*

Il gene *SCN1A* (alpha subunit of the voltage gated sodium channel type I) localizzato sul cromosoma 2, costituito da 26 esoni (Escayg et al, 2000) codifica per la subunità alpha del canale del sodio a dipendenza di tipo I. Di tutti i geni noti causa di epilessia, *SCN1A* è clinicamente il più rilevante (Mulley et al, 2005) al momento attuale sono riportate 2334 mutazioni (1193 nei pazienti con Sindrome di Dravet) (<https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/start.php>). La frequenza delle anomalie di *SCN1A* rilevabili nella sindrome di Dravet è superiore al 90%. Nei pazienti con Sindrome di Dravet e mutazione di *SCN1A* (1193), le mutazioni missenso e stopgain rappresentano circa il 54%, le restanti comprendono mutazioni che alterano il sito di splicing (circa il 10%), piccole delezioni o duplicazioni di uno o più nucleotidi (circa il 30%). Delezioni intrageniche di uno o più esoni o dell'intero *SCN1A* e/o di geni contigui si riscontrano in circa il 5-6% di tutti i casi e in circa il 14% dei pazienti che non mostrano mutazioni puntiformi (<https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/start.php>). Duplicazioni e amplificazioni che coinvolgono *SCN1A* sono meccanismi molecolari aggiuntivi e rari (Marini et al. 2009). La maggior parte delle mutazioni sono *de novo*, ma possono essere familiari (Claes et al, 2001; Nabbout et al, 2003; Wallace et al, 2003). Sono state riportate anche mutazioni che determinano mosaicismi somatici e che dovrebbero essere prese in considerazione nel counseling genetico (Depienne et al, 2006; Marini et al, 2006).

Mutazioni mosaico di *SCN1A* potrebbero in parte spiegare la variabilità fenotipica all'interno della stessa famiglia (Guerrini et al, 2010), ma fattori aggiuntivi quali geni modificatori, background genetico o fattori ambientali possono influenzarne l'espressione fenotipica. Mutazioni troncanti, non senso, frameshift e delezioni parziali o dell'intero gene sembrano essere correlabili con una più precoce età di esordio delle crisi (Marini et al, 2007). Le mutazioni missenso che si riscontrano in

circa il 40% dei pazienti con sindrome di Dravet sono localizzate nella regione della proteina che forma il poro. Mentre mutazioni missenso di *SCN1A* che sono localizzate fuori dalla regione del poro sono più frequentemente associate al fenotipo GEFS+ (Meisler & Kearney, 2005).

Mutazione di *SCN1A* si associano anche al 15% dei pazienti con GEFS+, alcuni pazienti con emicrania emiplegica, convulsioni febbrili familiari e pazienti con epilessia con crisi parziali migranti dell'infanzia (epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS)) una severa forma di encefalopatia epilettica ad esordio infantile con esordio delle crisi tra il primo giorno di vita e i 6 mesi. Le crisi sono farmaco-resistenti. Gli individui affetti presentano una regressione dello sviluppo dopo l'esordio delle crisi, severo ritardo di sviluppo e microcefalia progressiva, spesso è presente morte precoce (Freilich et al, 2011; Burgess et al, 2019). Inoltre sono state descritte forme severe di encefalopatia epilettica associate a disordine del movimento e presentazioni neonatali con artrogriposi (Brunklaus et al, 2022).

1.3 Gene *PCDH19*

Il gene *PCDH19* (protocadherin 19), localizzato sul cromosoma X costituito da 6 esoni (Wolverton & Lalande, 2001), codifica per la protocaderina 19, una proteina transmembrana della famiglia delle caderine, molecole di adesione intercellulare calcio dipendenti, che è fortemente espressa nel sistema nervoso centrale dove ha un ruolo nello stabilire connessioni neuronali e nel segnale di trasduzione alle membrane sinaptiche (Dibbens et al, 2008).

Mutazioni di *PCDH19* sono state associate ad epilessia e ritardo mentale limitato alle bambine (EFMR) (Dibbens et al, 2008), un disordine X-linked che sorprendentemente colpisce solo le femmine risparmiando i portatori maschi, ma comparando spesso anche de novo (Marini et al, 2010). È caratterizzata da una presentazione clinica variabile, incluso rallentamento di sviluppo dalla nascita, normale sviluppo psicomotorio seguito da regressione che inizia con l'esordio delle crisi, e normale sviluppo senza regressione (Dibbens et al, 2008, Deprez et al, 2009).

Il deficit cognitivo non è sempre presente e in alcuni pazienti si osservano tratti autistici (Marini et al, 2010; Specchio et al, 2011). L'epilessia legata a mutazioni di *PCDH19* si manifesta in genere entro il primo anno di vita con crisi prevalentemente focali ed in cluster di lunga durata spesso in corso di episodi febbrili (Marini et al, 2010). Le crisi possono essere anche generalizzate tanto che alcune bambine mimano una sindrome di Dravet (Depienne et al, 2009). I maschi che sono eterozigoti per mutazioni del gene *PCDH19* hanno un normale sviluppo cognitivo e non hanno epilessia. Il meccanismo di interferenza cellulare è stato proposto per spiegare la discrepanza tra le manifestazioni cliniche della condizione di eterozigosi (bambine) e l'assenza di manifestazioni nella

emizigosi (maschi) (Depienne et al, 2009). Questo modello suggerisce che se un individuo ha due popolazioni cellulari: una con *PCDH19* mutata ed una senza questa determina la comparsa di un fenotipo patologico. Mentre un maschio con *PCDH19* mutata ha una sola popolazione di cellule mutate e non presenta un fenotipo patologico.

Pertanto pazienti portatori di mutazioni di questi geni (*SCN1A* e *PCDH19*) possono presentare un fenotipo variabile da forme gravi di epilessia e compromissione neurologica a forme meno gravi o possono semplicemente presentare alcune crisi nel corso della vita, senza manifestare alcun segno di compromissione delle funzioni cognitive. L'evoluzione verso forme più gravi o più lievi non è facilmente prevedibile sulla base del tipo di mutazione. Questo crea una grande apprensione nei familiari di un soggetto nel quale, dopo l'esordio di manifestazioni epilettiche precipitate dalla febbre, una indagine genetica rivela una mutazione di uno di questi geni. Al tempo stesso, lo specialista di riferimento può rimanere indeciso sulle strategie terapeutiche da adottare per tentare di ridurre la frequenza delle manifestazioni epilettiche.

La creazione del Registro di malattia è stata promossa dalla Associazione Dravet Italia Onlus (<https://www.dravet.it>) avvalendosi dell'opera di un Comitato Medico Scientifico () e con il supporto di un gestore informatico con lo scopo di creare una banca dati utile a promuovere la ricerca su queste sindromi epilettiche, a supporto di una più adeguata programmazione di percorsi assistenziali.

La possibilità di disporre di dati statistici affidabili riferiti all'intero territorio nazionale è un elemento fondamentale per poter comprendere i fenomeni legati alla distribuzione nello spazio e nel tempo delle malattie. I Registri di Patologia sono in grado di fornire dati epidemiologici specifici relativi a una specifica patologia e per adempiere alla loro funzione debbono poter contare sulla collaborazione di tutte le strutture che operano sul territorio e trovare un punto di coordinamento centrale di raccolta dati in grado di gestire i flussi informativi. Il particolare disegno del Registro permette di venire a conoscenza del più ampio numero di casi, della specifica anomalia genica causativa, del loro ingresso in uno dei diversi trattamenti, di seguire nel tempo l'evoluzione dei trattamenti stessi e l'insorgere delle eventuali complicanze o comorbidità in grado di condizionare l'*outcome* del paziente.

2. Obiettivi del Registro

Una Banca Dati come il Registro, soprattutto per una malattia rara, è ormai considerato da tutto il mondo scientifico uno strumento fondamentale per l'avviamento di progetti di studio e ricerca in accordo con quanto suggerito dai membri del Comitato Medico Scientifico di Dravet Italia Onlus.

Il Registro Nazionale della Sindrome di Dravet e altre Sindromi correlate a mutazioni dei geni *SCN1A* e *PCDH19* ha come obiettivo primario lo sviluppo di un database, basato su una raccolta retrospettiva e prospettica di dati di pazienti pediatrici e adulti, nei centri italiani che aderiranno, per promuovere la ricerca sulle sindromi epilettiche correlate a mutazioni dei geni *SCN1A* e *PCDH19* attraverso la condivisione dei dati (secondo il Regolamento) per le seguenti finalità:

- a) Definire la storia naturale di malattia;
- b) Caratterizzare la variabilità clinica in base ad analisi di correlazione genotipo-fenotipo;
- c) Dati epidemiologici tra cui incidenza e prevalenza delle condizioni in studio e delle possibili complicanze, tra cui il rischio di Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP);
- d) Definire il profilo di efficacia e sicurezza nel lungo termine di trattamenti farmacologici e non, ed i relativi fattori predittivi di efficacia e rischio di affetti avversi (anche tramite PASS post-authorisation safety study - studi di sicurezza post-autorizzazione);
- e) Studiare i fattori genetici che possono influenzare la prognosi.
- f) Identificare parametri clinici e/o ricercare biomarcatori utili ai fini della valutazione dell'efficacia di qualunque strategia/molecola terapeutica si renderà disponibile per la cura/miglioramento dei sintomi.
- g) Favorire progetti di ricerca a livello nazionale ed internazionale.
- h) Analisi e valutazione dell'impatto della malattia sulla qualità di vita dei pazienti e considerazioni di farmaco-economia in termini di costi diretti e indiretti.

Tali dati potranno essere utilizzati a supporto di una più adeguata programmazione dei relativi percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali, con conseguente miglioramento della qualità dei trattamenti e degli *outcomes* dei pazienti, e consentiranno di definire, su larghi numeri, correlazioni fra genotipo e fenotipo.

I dati raccolti nel Registro saranno pertanto accessibili, secondo le leggi vigenti in materia di Protezione dei dati a chi ne formulerà richiesta finalizzata a progetti di approfondimento sanitario o scientifico, adeguatamente documentati, nei quali il Comitato Scientifico riterrà di ravvisare finalità

con tangibile beneficio sulle conoscenze e sul trattamento della malattia previa approvazione del Comitato di Gestione e di Coordinamento.

3. Metodi

In base al DL 18/10/2012 n.179, il Registro è istituito a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, programmazione sanitaria, verifica della qualità delle cure, valutazione dell'assistenza sanitaria e di ricerca scientifica in ambito medico, biomedico ed epidemiologico allo scopo di garantire un sistema attivo di raccolta sistematica di dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici per registrare e caratterizzare tutti i casi di malattie rare (nello specifico, i casi di Sindrome di Dravet e di altre sindromi da mutazioni dei geni *SCN1A* e *PCDH19*).

3.1 Criteri di eleggibilità dei centri

Il Registro sarà alimentato dai centri che abbiano fatto richiesta di accreditamento e che abbiano ottenuto il parere positivo dal proprio Comitato Etico, come previsto dal Comitato di Coordinamento e di Gestione.

L'accesso al Registro è riservato ai soli medici autorizzati appartenenti ai Centri accreditati.

I pazienti saranno invitati a partecipare al Registro durante le visite di routine in ambulatorio, ricovero o day-hospital e saranno coinvolti sulla base dei seguenti criteri diagnostici: Sindrome di Dravet e altre sindromi correlate a varianti dei geni *SCN1A* e/o *PCDH19*.

La partecipazione del paziente è vincolata, dalla firma dei consensi per la partecipazione al registro e per il trattamento dei dati personali.

I dati raccolti comprendono: dati anagrafici, informazioni relative alla storia clinica, epilettologica, farmacologica e alle analisi genetiche effettuate.

Ogni Centro potrà inserire nel Registro solo i dati relativi ai pazienti per i quali hanno ottenuto il consenso al trattamento dei dati.

Il paziente (o chi esercita la patria potestà) dovrà firmare il modulo di consenso presso ogni centro al quale si presenta per consentire la registrazione dei propri dati e la condivisione per le finalità del Registro.

Il sistema segnalerà l'eventuale presenza del paziente nel Registro stesso al momento dell'inserimento, senza mostrare alcun dato inserito.

Il titolare del trattamento dei dati è l'Associazione Dravet Italia Onlus, con sede legale in Via

Carducci, 6 - 37010 Affi (VR), nella persona del suo Legale Rappresentante.

L'Associazione Dravet Italia Onlus ha titolo per incaricare un responsabile esterno dei dati ex articolo 28 GDPR della gestione informatizzata del Database.

Ogni centro accreditato è **responsabile esterno ex articolo 28 GDPR** per l'acquisizione, la comunicazione dei dati e la raccolta dei consensi per la partecipazione dei pazienti al Registro; nonché **titolare autonomo del trattamento** per le finalità sanitarie di cura, diagnosi e prevenzione.

Il modulo di consenso verrà inserito e rimarrà nella cartella clinica del paziente. In caso di cambiamenti alla normativa e/o nella raccolta dati vi sarà inviata opportuna comunicazione affinché i pazienti possano valutare un eventuale ritiro del consenso alla partecipazione.

Sarà rispettata la segretezza e nessuna informazione legata all'identità dei singoli pazienti sarà rilasciata, né pubblicata senza esplicito consenso, eccetto per i casi imposti dalla legge. Quest'obbligo legale esclusivamente del medico riguarda alcune circostanze particolari, come il sospetto di maltrattamento, l'espressione di idee suicidarie, il riscontro di malattie infettive con obbligo di notifica, per le quali viene imposto di informare l'autorità competente.

Le specifiche della struttura e della gestione informatizzata del Registro sono visionabili nell'Allegato 1 - Specifiche Infrastruttura Informatica.

4. Popolazione del Registro

L'inclusione dei pazienti nel Registro non comporterà alcuna modificazione del trattamento, salvo eventuali modificazioni ritenute clinicamente indicate dal medico curante nell'interesse esclusivo della salute del paziente.

Previo ottenimento dei consensi, i pazienti saranno valutati ai tempi di esordio della crisi, e poi in successive visite di follow-up da effettuare entro un anno dalla visita precedente.

Alla prima visita, saranno raccolte informazioni sui dati anagrafici, sull'anamnesi personale e familiare, sulle indagini genetiche, sull'esordio delle crisi e sulla terapia in atto al momento della visita, sui parametri auxologici. Inoltre, in tutte le visite di follow-up saranno raccolte le seguenti informazioni:

1. tipo, frequenza e stop delle crisi, ed eventuali ospedalizzazioni dalla visita precedente;
2. follow-up neurologico: quadro neurologico, quadro cognitivo-comportamentale, valutazioni neuropsicologiche;

3. follow-up parametri auxologici;
4. follow-up di esami specifici come ad esempio EEG, TAC, ECG risonanze etc.
5. dettagli del trattamento farmacologico e non farmacologico (dieta chetogena, stimolatore nervo vago);
6. effetti avversi dei farmaci attraverso visita medica generale e neurologica e intervista non-strutturata; in particolare, verranno inclusi anche follow-up cardiologici per pazienti in trattamento con fenfluramina e o altri esami e follow-up che verranno ritenuti necessari anche in relazione o meno ad altri farmaci.

I pazienti potranno essere visti o contattati in ogni altra occasione al di fuori delle visite programmate, se ritenuto clinicamente indicato dal medico curante. Le visite aggiuntive potranno essere utilizzate per ottenere informazioni utili al Registro.

Tutti i dati saranno introdotti nel database del Registro.

5. Risultati attesi

La possibilità di disporre di dati statistici affidabili riferiti all'intero territorio nazionale è un elemento fondamentale per poter comprendere i fenomeni legati alla distribuzione nello spazio e nel tempo delle patologie in oggetto.

Tale Registro di Patologia dovrà poter fornire dati epidemiologici specifici (tassi di incidenza, misure di prevalenza, tassi di mortalità, sopravvivenza) relativi alla **Sindrome di Dravet e altre Sindromi correlate a mutazioni dei geni *SCN1A* e *PCDH19*** grazie alla collaborazione di tutte le strutture coinvolte nel progetto che operano sul territorio nazionale.

Il particolare disegno del Registro permetterà inoltre di venire a conoscenza in un ampio numero di casi della specifica anomalia genica causativa, della risposta clinica ai diversi trattamenti, di seguire nel tempo l'evoluzione dei trattamenti stessi e l'insorgere delle eventuali complicanze o comorbidità in grado di condizionare l'*outcome* del paziente.

Sarà possibile pertanto ottenere misure di performance clinica al fine di migliorare la qualità dei trattamenti e degli *outcomes* dei pazienti e di definire, su larghi numeri, correlazioni fra genotipo e fenotipo utili ai fini di programmare strategie terapeutiche più mirate.

6. Accordi per la sponsorizzazione e il finanziamento

La sostenibilità economica del Registro è garantita dall'Associazione Dravet Italia Onlus, sia direttamente che tramite accordi con terze parti (comprese industrie profit).

Il Comitato Esecutivo di Valutazione del Registro potrà discutere e stipulare contratti di ricerca con organismi di finanziamento per coprire il lavoro da svolgere. Qualsiasi finanziamento verrà centralizzato presso l'Associazione Dravet Italia Onlus e nessun altro centro potrà essere finanziato a nome di e per il Registro.

I termini dei rapporti con i centri sono riportati negli Accordi specifici, anche in relazione alle situazioni in cui possa generarsi proprietà intellettuale nel corso del lavoro dei gruppi e lo sfruttamento della stessa dev'essere concordato tra le rispettive istituzioni partecipanti.

Qualsiasi proprietà intellettuale derivante dal registro verrà identificata, ove possibile, alla prima occasione. In caso di proprietà intellettuale derivante dal Registro, il Promotore avrà il compito di guidare il processo per il riconoscimento e la protezione della proprietà intellettuale. Ciò comporterà, ove necessario, l'interazione con le altre organizzazioni partner per garantire che la proprietà intellettuale sia adeguatamente protetta e condivisa.

La sostenibilità economica dell'infrastruttura è garantita anche dalla possibilità di permettere l'accesso ai dati da parte di diversi soggetti terzi che ne faranno richiesta e le cui condizioni saranno stipulate all'interno di un accordo scritto, specifico per ciascuno studio che nasca dal Registro e sia approvato dal Comitato Scientifico e dal Comitato Esecutivo.

7. Protezione dei dati e Accesso ai dati

Il Registro Dravet è gestito dall'Associazione dei pazienti denominata "Dravet Italia Onlus" con sede in Italia.

Il database centrale è aggiornato dai medici ricercatori dei centri clinici partecipanti al Registro. Il Registro rispetta le norme previste dal GDPR (ad esempio riguardo la limitazione delle finalità e l'informazione agli interessati sulla necessità del consenso).

Ogni centro possiede i propri dati e ha il diritto di utilizzarli liberamente (come indicato nel modulo di consenso). Ogni centro può estrarre i propri dati direttamente dal Registro RESIDRAS.

L'accesso all'intero set di dati del Registro RESIDRAS è regolato dal Comitato di Coordinamento e

di Gestione secondo il Regolamento.

7.1 Gestione informatizzata del Registro

Si veda ALLEGATO 1.

8.Conflitti di interesse

I membri del Comitato Scientifico e del Comitato di Coordinamento e Gestione saranno tenuti a dichiarare i loro conflitti di interesse al momento di assumere la propria posizione nel Registro, e di dichiarare al Promotore eventuali nuovi conflitti di interesse che dovessero emergere nel corso del loro lavoro.

I membri dovrebbero volontariamente escludere sé stessi dalle decisioni in cui hanno un conflitto di interessi o nel caso in cui possa esserci un conflitto di interessi percepito.

9.Condivisione dei Risultati

Sarà cura del Coordinatore del Registro offrire aggiornamenti che verranno resi pubblici nel sito internet www.dravet-registry.com.

10. Bibliografia

Brunklaus A, Brünger T, et al (2022). The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain*. 145(11):3816-3831.

Burgess R, Wang S, McTague A, et al. The Genetic Landscape of Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures. *Ann Neurol*. 2019;86:821-831.

Claes LR, Del-Favero J, Ceulemans B, et al (2001). De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 68: 1327-1332.

Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2016;128:43-47.

Depienne C, Arzimanoglou A, Trouillard O, et al (2006). [Parental mosaicism can cause recurrent transmission of SCN1A mutations associated with severe myoclonic epilepsy of infancy](#). *Hum Mutat* 27: 389.

Deprez L, Jansen A, De Jonghe P (2009) Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology* 72: 273-281,

Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al (2008). X-linked protocadherin 19 mutations, cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet*, 40, 776-781.

Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al (2005). Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 95: 71-102.

[Escayg A](#), [MacDonald BT](#), [Meisler MH](#), et al (2000). Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 24: 343-345.

Freilich ER, Jones JM, Gaillard WD, et al (2011). Novel SCN1A mutation in a proband with malignant migrating partial seizures of infancy. *Arch. Neurol*. 68: 665-671.

[Fujiwara T](#), [Sugawara T](#), [Mazaki-Miyazaki E](#), et al (2003). Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 126: 531-546.

Guerrini R, Dravet C (1997). Severe epileptic encephalopathies of infancy, in Engel J and Pedley TA (eds) *Epilepsy*, pp.2285–2302. New York, NY

Guerrini R, Cellini E, Mei D, et al (2010). Variable epilepsy phenotypes associated with a familial intragenic deletion of the SCN1A gene. *Epilepsia* 51: 2474–2477.

530-536.

[Hurst DL](#) (1990). Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 31: 397-400.

Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, et al (2006). Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet

- syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 67: 2224-2226.
- Marini C, Mei D, Helen Cross J, et al (2006). Mosaic SCN1A mutation in familial severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 47: 1737-1740.
- Marini C, Mei D, Temudo T, et al (2007). Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia* 48: 1678-1685.
- Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, et al (2009). SCN1A duplications and deletions detected in Dravet syndrome: implications for molecular diagnosis. *Epilepsia* 50: 1670-1678.
- Marini C, Mei D, Parmeggiani L et al (2010). Protocadherin 19 mutations in girls with infantile onset epilepsy. *Neurology*, 75,;646-653
- Meisler MH, Kearney JA (2005). Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* 115: 2010-2017.
- Mulley JC, Nelson P, Guerrero S, et al (2006). A new molecular mechanism for severe myoclonic epilepsy of infancy: exonic deletions in SCN1A. *Neurology* 67: 1094-1095.
- Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S et al (2005). SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 25: 535-542.
- Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, et al (2003). [Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy](#). *Neurology* 60: 1961-1967.
- Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, et al (2001). [Severe myoclonic epilepsy in infants-a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases](#). *Brain Dev* 23: 736-748.
- Ragona F, Dalla Bernardina B, Granata T, et al (2011). Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multi center study of 26 patients. *Epilepsia* 52: 386-392.
- Singh R, Scheffer IE, Crossland K, et al (1999). Generalized epilepsy with febrile seizure plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 45: 75-81.
- Specchio N, Marini C, Terracciano A, et al (2011). Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. *Epilepsia* 52:1251-1257.
- Striano P, Mancardi MM, Biancheri R et al (2007). Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia* 48: 1092-1096.
- Wolverton T, Lalande M (2001) Identification and characterization of three members of a novel subclass of protocadherins. *Genomics* 76: 66-72.
- Wallace RH, Hodgson BL, Grinton BE, et al (2003). Sodium channel alpha1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology* 61: 765-769.
- Wolff M, Cassè-Perrot C, Dravet C (2006). Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 47 Suppl 2: 45-48.