

# Registro Nazionale della Sindrome di Dravet e altre Sindromi correlate a Mutazione dei Gene SCN1A e PCDH19

B. Dalla Bernardina<sup>1</sup>, F. Bianchi<sup>2</sup>, I. Brambilla<sup>3</sup> in rappresentanza di RESIDRAS\*

1. Dipartimento Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università di Verona.  
2. Fondazione toscana "G. Monasterio", CNR - Regione Toscana, Pisa.  
3. Associazione Dravet Italia Onlus.

\* U.O.C. Neuropsichiatria Infantile AOUI VR; U.O.C. Neuropsichiatria Infantile Ist. C.Besta MI; U.O.C. Neurologia Pediatrica Meyer FI; U.O.C. Neuropsichiatria Infantile Gemelli Roma; U.O.C. Neuropsichiatria Infantile IRCCS Stella Maris PI; U.O.C. Neuropsichiatria Infantile IRCCS C. Mondino PV; U.O.C. Pediatria Università PD; U.O.C. Neuropsichiatria Infantile Ospedale dei Bambini BS; IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Roma); Neuropsichiatria Infantile IRCCS E.Medeo Conegliano V.; Neuropsichiatria Infantile - Centro Regionale Epilessia San Paolo MI; Neuropsichiatria Infantile A.O.U. Ospedali Riuniti S.O.D. Ancona.



**INTRODUZIONE** La Sindrome di Dravet (SD), le Altre Epilessie correlate a disordine del gene SCN1A e del gene PCDH19, sono condizioni rare, caratterizzate da grande variabilità del fenotipo elettroclinico ed evolutivo e del genotipo. Solo la raccolta in un Registro Nazionale<sup>1</sup> dei dati di un numero elevato di pazienti potrà consentire di migliorarne la conoscenza ed il trattamento. A tale scopo sei Centri Clinici Pilota (\*), con il contributo di Dravet Italia Onlus e CNR Pisa, hanno realizzato un Registro, finalizzato alla raccolta dei dati clinici in un database che consente anche l'implementazione dei follow-up. Prevede l'inserimento dei dati anagrafici, genetici, anamnesi, crisi all'esordio e al follow-up, follow-up neurologico, terapie, eventi avversi e dati EEG. Per i pazienti di cui non sono disponibili dati prospettici, è stata creata una scheda "storica" in cui inserire le informazioni cliniche fondamentali.

## RISULTATI

Al 15 maggio 2016 sono stati inseriti 217 pazienti, (vedi fig. 1) suddivisi in: **137 affetti da Sindrome di Dravet** (66M e 71F, 121 SCN1A+) 63%; **57 Altra Sindrome** correlata a mutazione/delezione SCN1A (26 M e 31 F) di cui 45 GEFS+, 6 epilessia parziale, 5 altre epilessie, 1 encefalopatie epilettiche 26%; **23 correlata a mutazione/delezione PCDH19** (F 23) 11%.

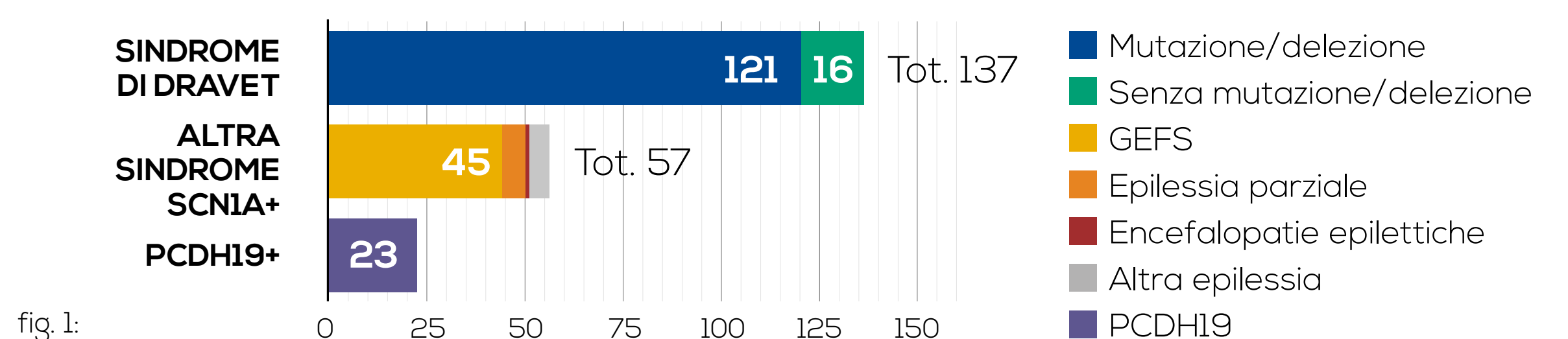


fig. 1:

**GENETICA** Come si osserva nella fig. 2, nella popolazione con Sindrome di Dravet la quota di mutazione missense e di mutazioni troncanti sostanzialmente si equivalgono mentre nel gruppo con Altra Sindrome risultano nettamente prevalenti le mutazioni missense. Anche nel gruppo PCDH19 le mutazioni prevalenti sono missense.

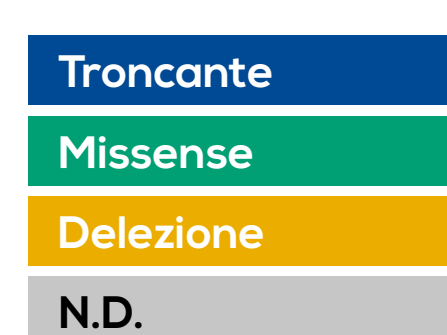
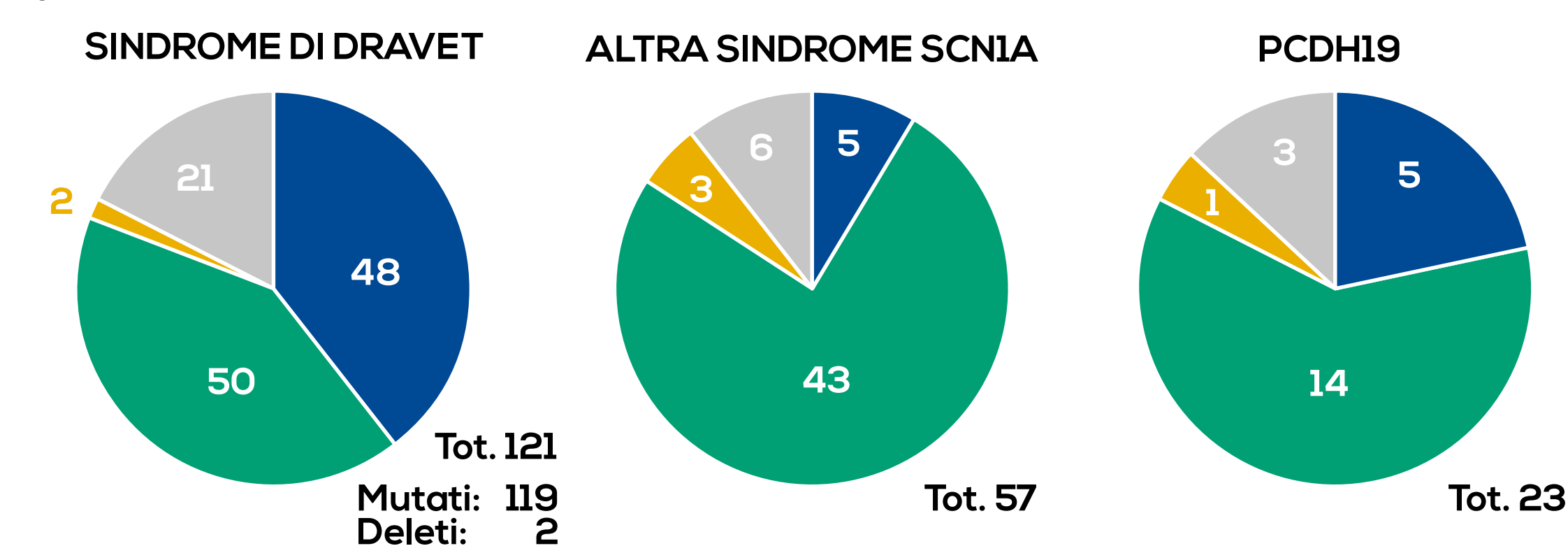
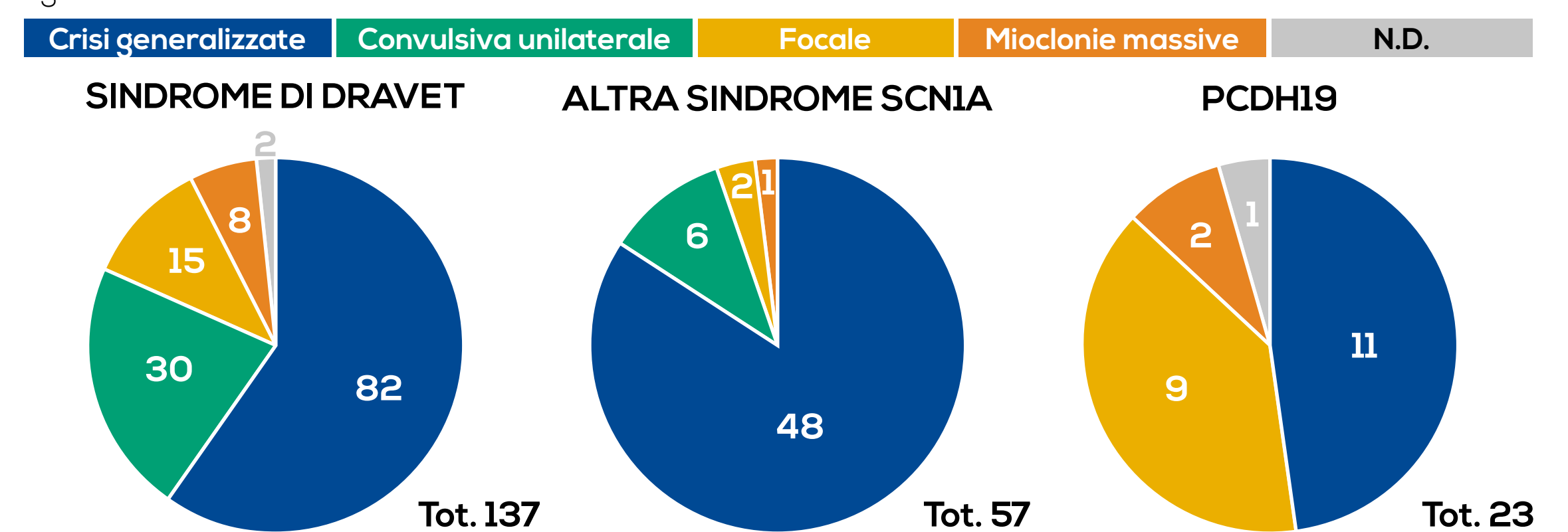


fig. 2:



Date le relative esiguità dell'insieme della casistica, l'elevata variabilità dell'età all'ultima osservazione, l'implementazione, per il momento, solo parziale dei follow up, non è ad oggi possibile effettuare alcuna significativa analisi di correlazione dei dati che possa risultare statisticamente significativa. A documentazione tuttavia del buon funzionamento del database e delle potenzialità del Registro riportiamo le "fotografie" rispettivamente della semiologia delle Crisi all'esordio (fig. 5), della terapia (fig. 6) e del quadro cognitivo (fig. 7) all'ultima visita.

fig. 5:



Come atteso nella SD predominano le crisi generalizzate ed unilaterali, nelle Altre Sindromi SCN1A quelle generalizzate e viceversa nei casi di PCDH19 è elevata anche la quota delle crisi parziali.

fig. 6:

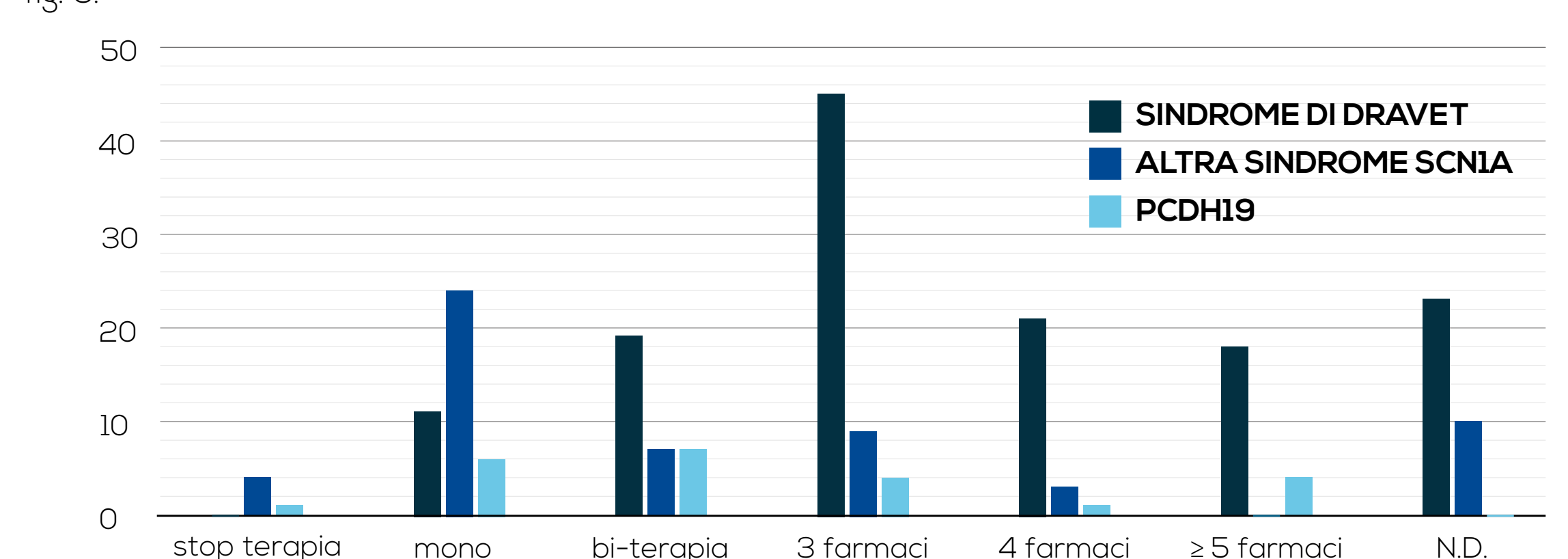
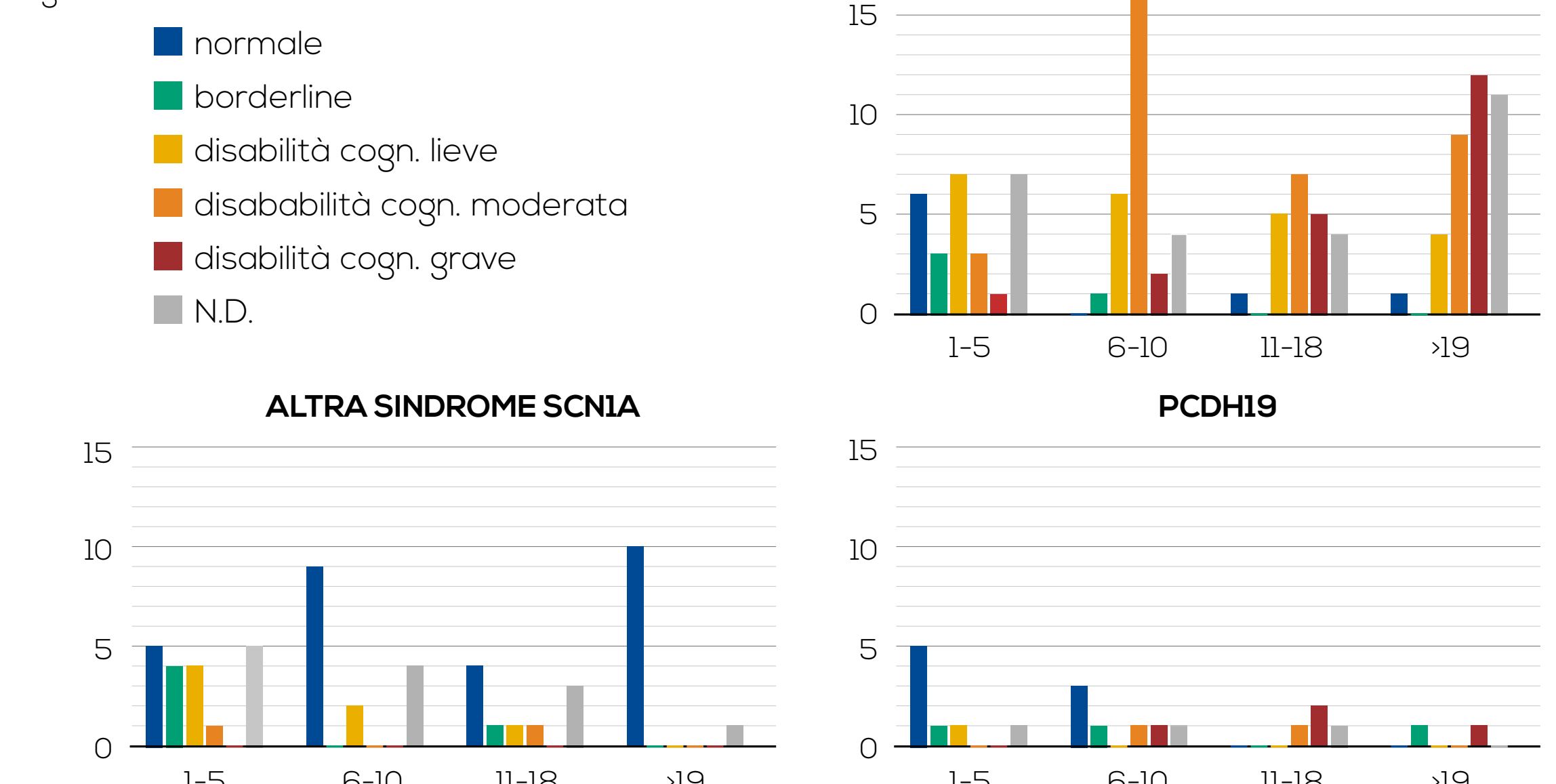


fig. 7:



**ETÀ ALL'ULTIMA OSSERVAZIONE** La quota di soggetti delle diverse forme è suddivisa in maniera omogenea nelle diverse fasce d'età considerate. In particolare per quanto concerne la popolazione con Sindrome di Dravet esiste una quota consistente di soggetti adulti (>19).

**ETÀ ALLA DIAGNOSI** Come illustrato nella fig.3, la quota maggiore di diagnosi più precoci si osserva nella Sindrome di Dravet (fig. 4); la maggior incidenza di diagnosi più tardive che si osservano nelle altre forme si giustificano in parte con il più recente riconoscimento di una ben definita entità (PCDH19) ed in parte con la più tardiva insorgenza delle manifestazioni cliniche significative dal punto di vista diagnostico (Altra sindrome correlata SCN1A).

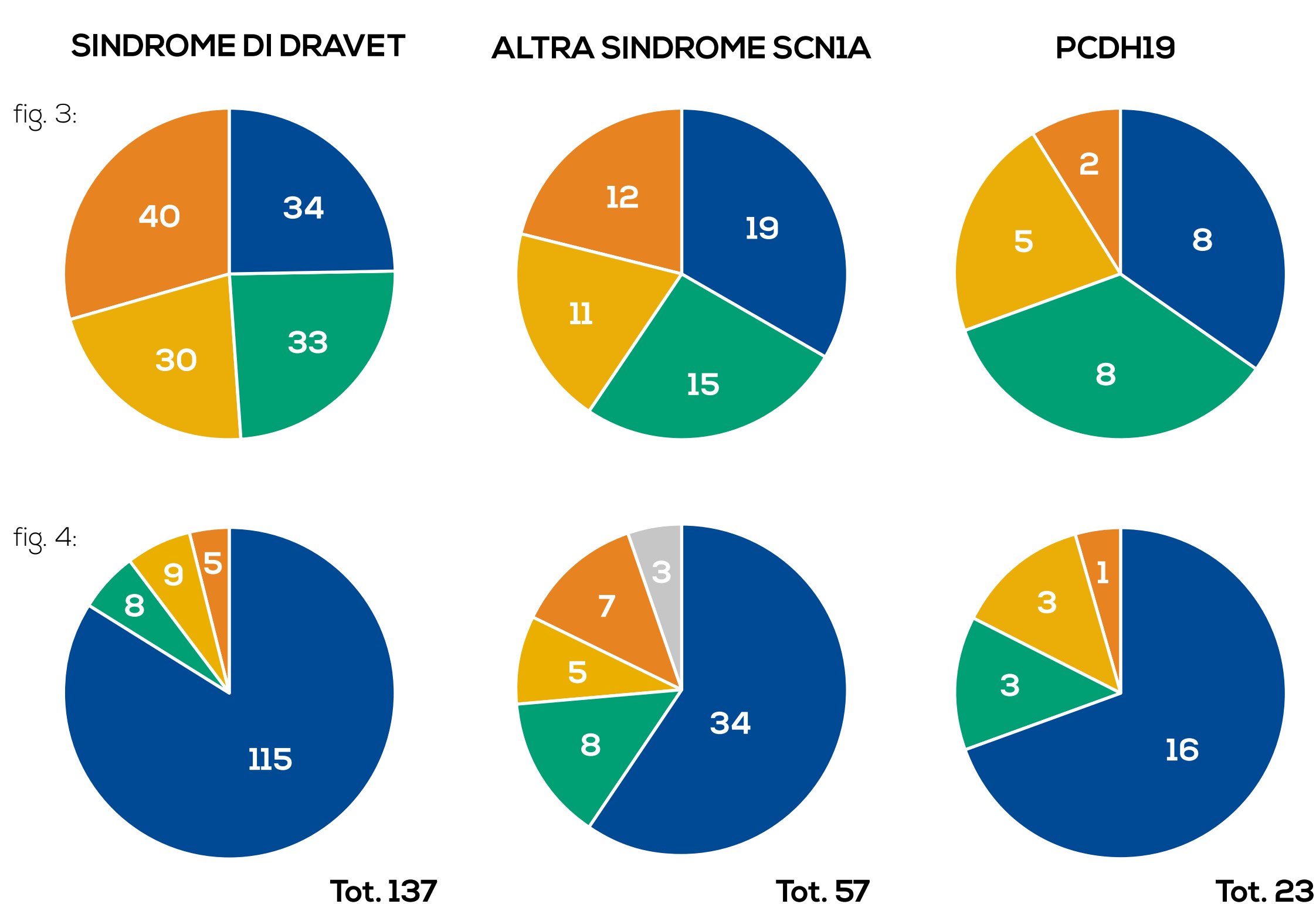


fig. 3:

fig. 4:

**CONCLUSIONI** L'analisi preliminare effettuata ha consentito di confermare il buon funzionamento del Registro e la sua potenziale evoluzione non solo in un Registro Nazionale ma eventualmente anche in una successiva piattaforma Europea. In base ai più recenti dati epidemiologici disponibili<sup>2,3</sup> la quota di soggetti con SD attualmente inserita rappresenterebbe circa il 10% degli affetti attesi in Italia. Viceversa, non ci sono ad oggi dati epidemiologici riguardanti l'Epilessia legata ad alterazione del gene PCDH19. Appare pertanto ovvia l'importanza di un progressivo incremento della popolazione inserita con il contributo del maggior numero di centri possibili. Ad oggi 14 sono i centri accreditati (●) ed altri 9 in fase di accreditamento (●).

## BIBLIOGRAFIA

1. EUCERD Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection 5 June 2013
2. Bayat, A., Hjalgrim, H. and Møller, R. S. (2015), The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: A population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia*, 56: e36-e39.
3. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX, Kuzniewicz MW. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics*. 2015 Nov;136(5):e1310-5. Epub 2015 Oct 5.