

Variante patogénica en el gen *PCDH19* en una paciente con epilepsia y discapacidad cognitiva

Pathogenic variant in the *PCDH19* gene in a patient with epilepsy and cognitive disability

Viviana Venegas Silva^a, Elisa García Venegas^b, M. Gabriela Repetto Lisboa^c,
Eva Barroso Ramos^d, Pablo Lapunzina Badia^d

^aUnidad de Neuropediatría, Departamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago

^bInterna de Medicina, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo

^cCentro de Genética y Genómica, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo

^dINGEMM-Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital Universitario La Paz Madrid

Recibido: 14 de noviembre de 2019; Aceptado: 29 de abril de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las epilepsias de etiología genética son emergentes en la práctica neuropediátrica. Algunas epilepsias genéticas son más reconocidas, pero las epilepsias asociadas a la mutación *PCDH19* son escasamente reportadas, a pesar de lo cual, se manifiestan con características clínicas fácilmente reconocibles.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este caso clínico ilustra la historia natural de una epilepsia genética, cuyo diagnóstico, evolución y complicaciones permiten al lector valorar la importancia del diagnóstico precoz para establecer estrategias terapéuticas que favorezcan la calidad de vida de pacientes y sus familias

Resumen

La asociación de casos familiares de epilepsia y discapacidad intelectual (DI) en mujeres fue reportada en 1971. El año 2008, se identificó el rol de variantes patogénicas del gen *PCDH19* en algunas familias. La enfermedad se presenta con crisis febriles en cluster, DI y rasgos autistas. La mayoría se debe a variantes *de novo*, pero hay algunos casos heredados por un modo peculiar de transmisión ligada X. **Objetivo:** Comunicar el caso de una paciente con epilepsia portadora de una variante patogénica en el gen *PCDH19*, revisando la historia natural de la enfermedad y la evidencia disponible para su manejo. **Caso Clínico:** Paciente femenina, con antecedentes de embarazo y período perinatal normal. A los 6 meses, estando febril, presentó crisis focales motoras en cluster que repitieron a los 14, 18, 21 meses y 3 años siempre asociadas a fiebre, presentando incluso estatus epiléptico. Mantiene biterapia con topiramato y ácido valproico, completando 13 años sin crisis. El estudio del gen *SCN1A* no

Palabras clave:

Epilepsia;
PCDH19;
autismo;
discapacidad intelectual

Correspondencia:
Viviana Venegas Silva
vivi.venegas.s@gmail.com

mostró anomalías y el estudio del gen *PCDH19* reveló una variante patogénica en heterocigosis, “*de novo*”. La paciente ha evolucionado con DI y alteraciones conductuales severas que requieren atención de salud mental. **Conclusiones:** Las variantes patogénicas *PCDH19* tienen expresión fenotípica variada. El diagnóstico genético debe sospecharse con la clínica. La morbilidad psiquiátrica a largo plazo puede ser incapacitante.

Abstract

The association of family cases of epilepsy and intellectual disability in women was reported in 1971. In 2008, the role of pathogenic variants of the *PCDH19* gene in some families were identified. The disease presents with febrile seizure clusters, intellectual disability, and autistic features. Most cases are due to *de novo* variants, however, there are some inherited cases, with an atypical way of X-linked transmission. **Objective:** To report the case of a patient with epilepsy carrier of a pathogenic variant of the *PCDH19* gene, reviewing the natural history of this condition and the available evidence for its management. **Clinical Case:** Female patient, with normal history of pregnancy and perinatal period. At 6 months, while febrile, she presented focal motor seizure clusters that repeated at 14, 18, 21 months and 3 years old, always associated with fever, even presenting status epilepticus. She is on therapy with topiramate and valproic acid, achieving 13 seizure-free years. The analysis of the *SCN1A* gene showed no abnormalities and the study of the *PCDH19* gene revealed a *de novo* heterozygous pathogenic variant. The patient evolved with intellectual disability and severe behavioral disorders that require mental health team support. **Conclusions:** *PCDH19* pathogenic variants have varied phenotypic expression. The genetic diagnosis should be guided with the clinical features. Long-term psychiatric morbidity can be disabling.

Keywords:

Epilepsy;
PCDH19;
autism;
intellectual disability

Introducción

La asociación entre epilepsia y discapacidad intelectual (DI) en mujeres, fue reportado por Juberg (1971) en 15 casos con relación familiar directa (hermanas y primas paternas), con un patrón de herencia ligado al X¹. El gen *PCDH19* fue posteriormente implicado, identificándose variantes patogénicas en seis familias, incluyendo la familia original reportada por Juberg². Las manifestaciones clínicas corresponden a una encefalopatía epiléptica que asemeja al síndrome de Dravet (MIM#607208)³.

El síndrome de Dravet (SD) se presenta en lactantes sanos en el primer año de vida, con crisis tónico clónicas unilaterales o generalizadas gatilladas por fiebre. Posteriormente presentan crisis mioclónicas y ausencias atípicas. El desarrollo psicomotor se deteriora progresivamente durante el segundo año de vida, persistiendo la susceptibilidad a presentar crisis con fiebre, con frecuentes estatus convulsivos. Las crisis persisten a pesar de tratamiento anticonvulsivante apropiado, incluso en politerapia. Se produce principalmente por mutaciones heterocigotas del gen *SCN1A*, que codifica la subunidad alfa del canal de sodio voltaje dependiente. Las variantes patogénicas *PCDH19* son la segunda causa genética más frecuente^{4,5} y se expresa como un síndrome epiléptico característico, también de inicio precoz, con crisis febriles en cluster, DI y rasgos autistas⁶. Dada su presentación predominan-

te en mujeres, se le ha llamado Epilepsia en Mujeres con Retardo Mental (*Epilepsy in females with mental retardation* - EFMR) y recientemente se ha propuesto la denominación “*Girls’ Clustering Epilepsy*” (GCE) (MIM#300088)⁷.

El gen *PCDH19* (MIM#300460) se localiza en el cromosoma Xq22.1-3. Codifica para protocadherina-19, una proteína transmembrana de la familia de moléculas de adhesión celular dependientes de calcio, importantes en la migración neuronal y formación de conexiones sinápticas durante el desarrollo cerebral². Una reciente revisión sistemática concluye que un inicio temprano de crisis asocia DI más severa, y fenotipo conductual más adverso. No se ha descrito asociación entre el tipo o localización de mutación *PCDH19* y la edad de inicio de crisis, las cuales son característicamente precipitadas por fiebre⁷.

Existen “períodos críticos” del desarrollo, durante los cuales el cerebro sufre cambios cruciales para el desarrollo del comportamiento y procesos cognitivos⁸. La corteza frontal está involucrada en múltiples funciones cognitivas⁹, por lo que alteraciones funcionales frontales se expresan con síntomas cognitivos y conductuales¹⁰. Las primeras crisis epilépticas por mutación de *PCDH19* ocurren a una edad promedio de 10 meses, coincidiendo con un periodo de incremento del metabolismo de la glucosa cortical frontal¹¹, asociado a un rápido desarrollo de nuevas sinapsis en los primeros años de vida y un aumento en la sustancia gris

cortical¹². Las lesiones frontales presentan déficit en el funcionamiento ejecutivo (atención), así como trastornos psiquiátricos, como esquizofrenia, depresión y Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)⁹. La actividad epiléptica durante los primeros 12 meses de vida puede entonces interrumpir este desarrollo neuronal provocando una disfunción cognitiva⁷.

Las variantes patogénicas *PCDH19* presentan penetrancia incompleta, variabilidad fenotípica y principalmente ocurren *de novo*. En los casos heredados, esta condición se expresa en mujeres heterocigotas quienes son clínicamente afectadas. Los varones con mutación hemisigota no se ven afectados, independiente de su condición de portador^{1,2,13}. No se ha reportado epilepsia en varones, pero se plantea un fenotipo conductual especial en portadores, reportándose personalidades rígidas, intereses restringidos y rasgos obsesivos, lo que también ha sido frecuente de observar en las pacientes¹⁴. Además en ellos se ha descrito diferentes grados de DI y autismo¹⁵⁻¹⁷, y se ha reportado crisis epilépticas de severidad variable y alteraciones conductuales en hombres mosaico¹⁸⁻²⁰. Se desconoce la causa de la variabilidad clínica relacionada con el sexo.

Con el objetivo de ilustrar la historia natural de esta condición tan poco frecuente y las dificultades que se presentan en su diagnóstico diferencial, así como en su evolución, se presenta el siguiente caso clínico.

Caso Clínico

Paciente femenino de 16 años, que inicia crisis epilépticas a los 6 meses de vida. Su desarrollo psicomotor fue normal hasta el inicio de la enfermedad. No tiene antecedentes perinatales relevantes y no hay historia familiar de epilepsia. Tiene 1 hermana sana y padres sanos, no consanguíneos.

A los 6 meses de edad, cursando con fiebre (39°C) y durante el sueño, presentó súbito grito, compromiso de conciencia y clonías de extremidad inferior izquierda de menos de 5 min de duración. En el servicio de urgencia (SU) tuvo 3 crisis focales, por lo que se inició fenobarbital (FBB) hospitalizándose para estudio. El electroencefalograma (EEG) evidenció frecuente actividad epileptiforme interictal (AEI) frontocentral izquierda, con propagación hacia áreas homólogas contralaterales. Evoluciona con recurrencia de crisis focales motoras y algunos eventos de interrupción de actividad, con parpadeo rítmico bilateral, hipertonia generalizada y desaturación, de segundos de duración. Los EEG a las 48 h y día 6, fueron normales, así como la resonancia magnética (RM) de cerebro con protocolo de epilepsia. El estudio infectológico y metabólico no mostró anormalidades (aminoácidos en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), estudio de ácidos orgánicos y neurotransmisores de LCR). Dada la recurrencia de

crisis, se inició Acido Valproico (AV), sin respuesta, por lo que se administró Fenitoína (PHT) y Midazolam (MDZ), con lo cual cedieron. Egresó con AV, manteniéndose 4 meses sin crisis. Luego de suspensión transitoria de AV, presentó seis crisis generalizadas tónicas breves y recurrentes. Posteriormente, a los 14 meses y a los 18 meses de edad presentó crisis tónico-clónico generalizadas (CTCG) repetidas en contexto de fiebre. Evolucionó con estatus convulsivo TCG que se manejó con carga de PHT e infusión de MDZ. EEG registró AEI frontal sincrónica bilateral, y control a las 48 hrs, lentitud difusa de actividad cerebral basal. Se asoció AV-Clobazam (CLB), quedando en biterapia al alta.

A los 21 meses presentó estatus convulsivo febril (CTCG), que revirtió con manejo de UCI. A los 3 años, durante un nuevo cuadro febril, presentó dos CTCG, manejadas con Lorazepam (LRZ). Tras esta hospitalización se asoció AV-Topiramato (TPM), esquema que mantiene hasta la actualidad, sin repetir crisis con esta asociación, completando 13 años de seguimiento. Tiene EEG posteriores normales y RM cerebro control normal.

Con respecto al neurodesarrollo, test de Bayley a los 16 meses presentaba un retraso, con una escala mental 76 (85-115) y motora 86 (85-115). A los 27 meses, tiene escala mental < 50 (17 meses) y motora 61 (21 meses). PEP-R (3,5 años) mostró retraso significativo, con score 1,6 años con mejor desempeño en motricidad fina y mayor dificultad cognitivo/verbal. Evolucionó con escaso lenguaje, discapacidad cognitiva severa y alteraciones conductuales, con conductas repetitivas y reacciones catastróficas ante la frustración, lo que afecta en forma importante la dinámica social e integración escolar. Si bien ha evolucionado sin crisis epilépticas, el trastorno de conducta ha sido la principal dificultad, recibiendo tratamiento con Aripiprazol y apoyo por equipo de salud mental.

Dada la asociación de crisis recurrentes y fiebre, se planteó síndrome de Dravet, realizándose estudio del gen *SCN1A* en el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) en Madrid, con PCR, estudio de mutaciones puntuales y secuenciación Sanger, estudio de deleciones y duplicaciones MLPA, con resultados normales. Posteriormente se amplió el estudio genético, con secuenciación de regiones codificantes y regiones de transición exón-intrón del gen *PCDH19*, que detectó una mutación de tipo cambio de sentido (*missense*): c.1019A>G; p.(Asn340Ser) (chrX:99662577T>C, hg19) en heterocigosis, en el gen *PCDH19* (NM_001184880.2). El estudio de ambos padres fue negativo, por lo que se concluyó que se trataba de una mutación *de novo*. Esta variante está clasificada como patogénica, según la guía de categorización de variantes ACMG²¹.

Discusión

Se describe un caso femenino con crisis en cluster de difícil manejo inicial, DI y dificultades psiquiátricas en la evolución a largo plazo debida a una variante patogénica p.(Asn340Ser) en el gen *PCDH19*. El perfil clínico de este caso orientaba a una etiología genética, por lo que se realizó una búsqueda dirigida a genes específicos según protocolo de aquel momento. Actualmente se utilizan paneles con múltiples genes simultáneos para el diagnóstico de precisión en pacientes con epilepsia de etiología genética.

La epilepsia debida a alteraciones en el gen *PCDH19* presenta una reducción o remisión de crisis en la adolescencia, en relación con el inicio puberal y la producción de neuroesteroides^{14,22,23}. En el caso presentado, de forma no habitual, las crisis fueron controladas con politerapia a los 3 años de edad. Sin embargo, los síntomas conductuales y cognitivos han permanecido, incrementándose con la edad, siendo la característica más distintiva e incapacitante en algunos pacientes^{24,25}.

Las diferencias y similitudes con SD se presentan en tabla 1. El caso presentó un debut más temprano que lo habitualmente reportado en la literatura, describiéndose entre los 6 a 36 meses (promedio: 14 meses)¹⁴. En la mayoría (90%), las crisis son inducidas o empeoradas por fiebre, como en el caso presentado. Los chillidos o gritos de miedo pueden ser una manifestación característica de las crisis en estos casos, asociando mirada fija, detención de actividad motora o sacudidas clónicas bilaterales²⁶. Los tipos más comunes de crisis convulsivas son focales o generalizadas, tónicas, clónicas o tónicas-clónicas y con menor frecuencia otros tipos de crisis, como ausencias atípicas, miocló-

nicas o atónicas²⁷. Las crisis suelen ser breves, en cluster, lo que fue una característica de la presentación de crisis de la paciente. Las descripciones de los EEG están escasamente reportados, sin un patrón anormal consistente. La actividad puede ser normal, lentitud focal o generalizada y/o AEI⁶. El tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAEs) en los primeros años de vida es complejo, ya que las crisis suelen ser refractarias. Su frecuencia y farmacoresistencia disminuye durante el curso de la enfermedad. En este caso, se objetivó una favorable respuesta a PHT, a diferencia del SD, donde el uso de bloqueadores de canales de sodio tiende a empeorar las crisis. En un estudio multicéntrico retrospectivo (25 centros de 12 países), se describió la respuesta con distintos FAEs en 58 pacientes con variantes patogénicas del gen *PCDH19*²⁸ luego de 3 meses de uso, concluyéndose que los tratamientos más efectivos fueron clobazam (CLB) y bromuros (BR), en comparación con otros FAEs que fueron significativamente menos eficaces. Sin embargo, fue un estudio retrospectivo, basado en reportes parentales y donde casi todos los pacientes estaban con politerapia, lo que dificultaba evaluar la efectividad de cada FAE por separado. Además, el carácter cíclico de esta condición –crisis ante eventos febriles con intervalos libres de crisis durante meses– impidió distinguir el efecto de un FAE versus remisión espontánea por curso natural.

El uso intermitente de benzodicepinas rectal, bucal o intravenoso ha sido útil en el control de cluster de crisis en algunos pacientes²⁶. Por otro lado, en estudios que examinaron elementos reguladores de los genes asociados con *PCDH19* demostraron que el 22% de ellos poseen sitios reguladores de progesterona y estrógenos, siendo algunos de particular interés dada su

Tabla 1. Principales diferencias entre pacientes con epilepsia asociada a mutación *SCN1A* (SD) y mutación *PCDH19* (EFMR)

Variable	<i>SCN1A</i>	<i>PCDH19</i>	Referencia
Sexo (Femenino)	+	+++	Depienne, 2009 ³
Edad de inicio	5-8 meses	6-36 meses	Dravet, 2011 ³⁵ Scheffer, 2008 ¹⁴
Discapacidad intelectual	+++	++	Scheffer, 2008 ¹⁴
Trastornos neuropsiquiátricos	++	+++	Kolc, 2019 ⁷
Semiología de crisis	Clónica/Hemiclónica/Mioclónica	Focal motora tónica e hipomotora	Depienne, 2009 ³
Crisis prolongadas	+++	+	Trivisano, 2016 ³⁶
Cluster de crisis	+	+++	Marini, 2010 ²²
Latencia en recurrencia de crisis	2 m	10 m	Trivisano, 2016 ³⁶
Fotosensibilidad	+++	+	Depienne, 2009 ³
Agravación de crisis con bloqueadores de sodio	+++	+	Lotte, 2016 ²⁸
Remisión de crisis con la edad	Se mantiene refractaria	Remiten en la adolescencia	Marini, 2010 ²²

SD: Síndrome Dravet ; EFMR: Epilepsia en mujeres asociada a retardo mental

función en la neuroesteroidogénesis, incluida la síntesis de alopregnanolona, un neuroesteroide derivado de la progesterona que actúa como modulador alostérico positivo en receptores GABAA, desarrollándose protocolos de investigación actual en su uso en pacientes pediátricos con *PCDH19* y en estatus convulsivo con resultados promisorios²⁹.

La RM de cerebro es habitualmente normal, tal como en el caso presentado. Sin embargo, también se ha descrito esclerosis mesial temporal asociada a estatus febril³⁰, al igual que malformaciones del desarrollo cortical, incluyendo displasia cortical focal, por lo que esta condición no contraindica la opción quirúrgica en epilepsias refractarias focales. En modelos animales se ha investigado como las variantes patogénicas en *PCDH19* pueden afectar la migración neuronal, con interrupción de la organización columnar en ratones³¹ y aumento de la proliferación celular en modelo de pez cebra (*zebrafish*)³². En cuanto a pronóstico postquirúrgico, habría una potencial evolución positiva en cuanto a la frecuencia de crisis, pero con persistencia de dificultades en la cognición y conducta, que están determinadas por la condición genética subyacente³³.

La DI está presente en el 75% de casos, la que puede ser de grado variable³⁴. El desarrollo descrito puede seguir 3 vías: desarrollo normal durante la infancia con regresión luego de aparición de crisis epilépticas, como ocurrió en este caso; desarrollo normal desde el nacimiento sin regresión; o retraso desde el nacimiento, manteniendo retraso en la adultez. En cuanto a la morbilidad psiquiátrica, es frecuente observar rasgos autistas (presente en aproximadamente 60% de los casos)²⁷, problemas de conducta, agresividad, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, ansiedad y TOC^{7,34}. En la paciente presentada, las dificultades adaptativas, la rigidez, perseverancia y la agresividad, limitan el grado de participación e integración de ella y su familia en actividades sociales. En adolescentes y adultos se ha reportado depresión, desorden bipolar, esquizofrenia, psicosis entre otras enfermedades mentales. También se han descrito trastornos del sueño, trastornos del tono muscular, déficit motor, trastorno del lenguaje, trastorno de integración sensorial, retraso en erupción dental y disfunción autonómica²⁷.

Conclusiones

Las variantes patogénicas en *PCDH19* en mujeres, o en hombres en mosaico, se manifiestan con un espectro clínico variado. La presentación más habitual son crisis febriles en cluster de inicio precoz, con DI de grado variable. La presentación en sexo femenino y la remisión temporal de las crisis es otro rasgo característico. En el largo plazo, son frecuentes los trastornos psiquiátricos, que determinan un deterioro en la calidad de vida más allá de las crisis epilépticas *per se*. No se ha descrito un esquema de FAEs ideal, pero a pesar del difícil control de las crisis en los primeros años de vida, estas declinan en frecuencia y severidad hacia la adolescencia. Dado que la presentación clínica puede confundirse con otras encefalopatías epilépticas como el SD, que implica un manejo terapéutico diferente, en la actualidad se recomienda utilizar estudios genéticos con paneles que incluyan entre otras a ambas condiciones genéticas.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Juberg R, Hellman D. A new familial form of convulsive disorder and mental retardation limited to females. *J Pediatr*. 1971;79:726-32.
- Dibbens L, Tarpey P, Hynes K, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet*. 2008;40:776-81.
- Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in *PCDH19* resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet*. 2009;5:1-12.
- Depienne C, Leguern E. *PCDH19*-related infantile epileptic encephalopathy: an unusual X-linked inheritance disorder. *Hum Mutat*. 2012;33:627-34.
- Duszyk K, Terczynska I, Hoffman-Zacharska D. Epilepsy and mental retardation restricted to females: X-linked epileptic infantile encephalopathy of unusual inheritance. *J Appl Genet*. 2015; 56:49-56.
- Trivisano M, Pietrafusa N, Terracciano A, et al. Defining the electroclinical phenotype and outcome of *PCDH19*-

- related epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia*. 2018;59:2260-71.
7. Kolc K, Sadleir L, Scheffer I, et al. A systematic review and meta-analysis of 271 *PCDH19*-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Mol Psychiatry*. 2019;24:241-51.
 8. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000;108(Suppl 3):511-33.
 9. Chayer C, Freedman M. Frontal lobe functions. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2001;1:547-52.
 10. Chugani HT, Phelps ME. Maturational changes in cerebral function in infants determined by FDG positron emission tomography. *Science*. 1986;231:840-3.
 11. Chugani HT. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Preventive Medicine*. 1998;27:184-8.
 12. Gilmore JH, Lin W, Prastawa MW, et al. Regional gray matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain. *The Journal of Neuroscience*. 2007;27:1255-60.
 13. Ryan S, Chance P, Zou C-H, Spinner N, Golden J, Smietana S. Epilepsy and mental retardation limited to females: an X-linked dominant disorder with male sparing. *Nat Genet*. 1997;17:92-5.
 14. Scheffer I, Turner S, Dibbens L, et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain*. 2008;131:918-27.
 15. Van Harsseel J, Weckhuysen S, van Kempen M, et al. Clinical and genetic aspects of *PCDH19*-related epilepsy syndromes and the possible role of *PCDH19* mutations in males with autism spectrum disorders. *Neurogenetics*. 2013; 14:23-34.
 16. Piton A, Gauthier J, Hamdan FF, et al. Systematic resequencing of X-chromosome synaptic genes in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2011; 16:867-80.
 17. Tarpey P, Smith R, Pleasance E, et al. A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet*. 2009; 41:535-43.
 18. Thiffault I, Farrow E, Smith L, et al. *PCDH19*-related epileptic encephalopathy in a male mosaic for a truncating variant. *Am J Med Genet A*. 2016; 170:1585-9.
 19. Terracciano A, Trivisano M, Cusmai R, et al. *PCDH19*-related epilepsy in two mosaic male patients. *Epilepsia*. 2016; 57:51-5.
 20. Pérez D, Hsieh D, Rohena L. Somatic Mosaicism of *PCDH19* in a male with early infantile epileptic encephalopathy and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2017; 173:1625-30.
 21. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17:405-24.
 22. Marini C, Mei D, Parmeggiani L, et al. Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. *Neurology*. 2010;75: 646-53.
 23. Specchio N, Marini C, Terracciano A, et al. Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. *Epilepsia*. 2011; 52:1251-7.
 24. Depienne C, Trouillard O, Bouteiller D, et al. Mutations and deletions in *PCDH19* account for various familial or isolated epilepsies in females. *Hum Mutat*. 2010;32: 1959-75.
 25. Dimova P, Kirov A, Todorova A, Todorov T, Mitev V. A Novel *PCDH19* Mutation Inherited From an Unaffected Mother. *Pediatr Neurol*. 2012; 46:397-400.
 26. Marini C, Darra F, Specchio N, et al. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of *PCDH19* gene-related epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53:2111-9.
 27. *PCDH19* alliance ¿Qué es la epilepsia femenina *PCDH19*? Sitio web: <https://www.pcdh19info.org>. Visitado el: 15-08-2019.
 28. Lotte J, Bast T, Borusiak P, et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with *PCDH19* mutations. *Seizure*. 2016; 35:106-10.
 29. Maguire J. Neurosteroid Deficiency Associated with Epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2016;16(2):108-9.
 30. Huang CC, Chang YC. The long-term effects of febrile seizures on the hippocampal neuronal plasticity - Clinical and experimental evidence. *Brain & Development*. 2009;31 383-7.
 31. Hayashi S, Inoue Y, Hattori S, et al. Loss of X-linked Protocadherin-19 differentially affects the behavior of heterozygous female and hemizygous male mice. *Scientific Reports*. 2017;7: 1-15.
 32. Cooper SR, Emond MR, Duy PQ, Liebau BG, Wolman MA, Jontes JD. Protocadherins control the modular assembly of neuronal columns in the zebrafish optic tectum. *The Journal of Cell Biology*. 2015;211:807-14.
 33. Kurian M, Korff, C, Ranza E, et al. Focal cortical malformations in children with early infantile epilepsy and *PCDH19* mutations: case report. *Dev Med Child Neurol*. 2017;60:100-5.
 34. Camacho A, Simón R, Sanz R, Viñuela A, Martínez-Salio A, Mateos F. Cognitive and behavioral profile in females with epilepsy with *PCDH19* mutation: Two novel mutations and review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2012;24:134-7.
 35. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011;52:3-9.
 36. Trivisano M, Pietrafusa N, di Ciommo V, et al. *PCDH19*-related epilepsy and Dravet Syndrome: Face-off between two early-onset epilepsies with fever sensitivity. *Epilepsy Research*. 2016;125:32-6.