

Iter diagnostico nelle epilessie associate a dismorfismi somatici

The diagnosis of the epilepsies associated with somatic malformations

G. CAPOVILLA, F. BECCARIA, M.E. LORENZETTI

Centro Regionale di Epilettologia, U.O. di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Ospedale "C. Poma", Mantova

PAROLE CHIAVE. — Epilessie - Dismorfie
KEY WORDS . — Epilepsy - Malformations

*Per invito
Invited article*

Summary

In recent years many studies focused their attention on genetic substrate of well known and defined epileptic syndromes. In clinical practice we also know many cases in which epilepsy is less or more frequently associated to multiple dysmorphic features of genetic origin. The diagnostic pathway of such situations involves many specialists and needs classical instruments such anamnesis, phenotypic description, visits of specialists, instrumental and laboratory investigations including classical cytogenetic and more recent molecular analysis. The aim of this chapter is to give basically shared back-ground about clinical dysmorphology and epilepsy.

Introduzione

Negli ultimi anni l'interesse scientifico della genetica sulle epilessie si è focalizzato principalmente nella ricerca di markers genetici per quadri nosografici già ben delineati dal punto di vista elettro-clinico. In realtà, esiste anche una lunga serie di condizioni cliniche differenti che associano l'epilessia ad aspetti malformativi multipli, i principali dei quali sono elencati nella Tabella I, anche se la lista dei quadri clinici associati alla parola chiave "epilessia" riportati nel

Tab. I. Sindromi dismorfiche ed epilessia: condizioni di più comune riscontro.

	Caratteristiche cliniche	Alterazione genetica
S. Angelmann	Dismorfismi, microcefalia, ritardo PM e di linguaggio.	Assenza contributo materno 15q11.2
S. Wolf-Hirschorn	Dismorfismi, scarso accrescimento, ritardo PM, anomalie oculari, renali, SNC.	(micro) delezione 4 p
S. Smith-Magenis	Dismorfismi, ritardo PM, ipoacusia, bassa statura, anomalie cardiache, genitourinarie, scheletriche.	Delezione 17q11.2
S. Kabuki	Dismorfismi, bassa statura, ritardo psicomotorio, anomalie cardiache, scheletriche.	???
S. Klinefelter	Alta statura, aspetto ginoide, infertilità.	47, XXY
S. X-fragile	Ritardo PM, macrorchidismo, habitus marfanoide	Espansione triplette gene FMR1
S. Pallister-Killian	Dimorfismi, ritardo PM, aree di ipo-iperpigmentazione	Tetrasomia 12 p mosaico 12: i (12)(p10)
S. Seckel	Dismorfismi, scarso accrescimento, microcefalia, ritardo PM, anomalie SNC	Eterogeneità genetica (18p11.31-p11.2; 14q21-q22; 3p22-p24)

data base OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) arriva attualmente a comprendere fino a 334 *entries*.

Alcune di queste si riferiscono ad alterazioni genetiche associate al fenotipo epilessia isolato (ad es. l'epilessia frontale notturna a trasmissione autosomica dominante)^{30 36 37}, altre si riferiscono ad alterazioni cromosomiche con epilessia caratteristica e tratti dismorfici non significativi (ad es. la S. del cromosoma 20 ad anello)^{2 8 9 20 29 33}. Poi, in un 1/4 circa dei casi, si tratta di sindromi dismorfiche note che nel corso dell'evoluzione presentano crisi epilettiche come un sintomo più o meno "obbligatorio", come ad es. la Sclerosi Tuberosa^{12 21}, e talvolta con caratteristiche elettrocliniche peculiari, come ad es. la S. di Angelman^{7 16 34 46 49}. Ancora, vi sono situazioni in cui l'epilessia è comunque più frequente rispetto alla popolazione generale all'interno di un quadro malformativo complesso senza presentare apparentemente caratteristiche di peculiarità elettroclinica, come ad es. la S. di Klinefelter^{15 17 45 50} o la S. di Pallister-Killian^{35 38}. Tale deduzione però può essere anche dovuta sia alla paucità dei casi descritti in letteratura che alla imprecisione con la quale il quadro epilettologico è spesso descritto. Vi è, infine, un gruppo di sindromi dismorfiche in cui l'epilessia si presenta come elemento occasionale la cui frequenza non è dissimile da quella della popolazione generale. L'inquadramento diagnostico del bambino affetto da sindrome malformativa associata ad epilessia poco si discosta dall'iter diagnostico di una qualsiasi sindrome malformativa e rappresenta una costante sfida per molti specialisti: non solo il pediatra, il neonatologo e il genetista clinico, ma soprattutto il neuropsichiatra infantile e talvolta anche il neurologo si trovano interpellati in questo senso. Sebbene sia a tutti chiaro che esistono livelli diversificati di competenza, è altrettanto chiaro che resta indiscutibilmente compito e responsabilità di tutti gli specialisti in questione porre un forte sospetto diagnostico delle patologie più comuni in questo ambito e indirizzare ad approfondimenti specialistici mirati quei pazienti la cui situazione clinica orienta verso una possibile sindrome malformativa.

Affinché tutto questo sia realizzabile è importante che i singoli medici possano acquisire quelle competenze metodologiche di base che consentano loro di selezionare in modo adeguato i pazienti da sottoporre ad approfondimento diagnostico, competenze non particolarmente contemplate negli iter formativi delle varie specialità. Premessa ineludibile di questo processo è la conoscenza di una terminologia comunemente accettata e condivisa, sia per quanto riguarda gli aspetti descrittivi che per quanto riguarda la classificazione nosografica delle alterazioni genetiche responsabili dei vari quadri sindromici. A questo riguardo è esemplificativo il caso della S. di Angelman, comunemente inclusa tra le cromosomopatie nei trattati di epilettologia, a dispetto del fatto che il difetto di base è l'assenza del gene UBE3A di origine materna, quindi una patologia monogenica.

Nella Tabella II sono riportate alcune definizioni utili.

Tab. II. Terminologia clinica.

Malformazione	Difetto morfologico di un organo o di una sua parte derivante da un processo di sviluppo intrinsecamente anormale (rene ad U)
Destutturazione	Difetto morfologico di un organo o di una sua parte, risultante da un danno o da un interferenza intrinseci, che agisce su un processo di sviluppo di per sé normale (embriopatia da talidomide)
Deformazione	Alterazione di forma, aspetto o posizione di una parte del corpo in seguito a forza meccanica estrinseca (piede equino-varo)
Displasia	Anomala organizzazione cellulare dei tessuti (S. di Marfan con displasia tessuto connettivo)
Ipo-iperplasia	Difetto o eccesso di sviluppo, secondario ad una variazione in più o in meno del numero delle cellule (ipoplasia clavicolare in disostosi cleido-cranica)
Ipo-ipertrofia	Difetto o eccesso di sviluppo, secondario ad un aumento o diminuzione delle dimensioni delle cellule (s. di Berardinelli con ipertrofia muscolare e ipotrofia grasso sottocutaneo)
Agenesia	Assenza di una parte del corpo, secondaria all'assenza del progetto (agenesia del corpo calloso)
Aplasia	Assenza di una parte del corpo, secondaria ad un errore nello sviluppo del progetto (aplasia radiale)
Atrofia	Diminuzione di massa di un organo o tessuto, inizialmente normali
Anomalia minore	Variante quantitativa di un carattere antropometrico (epicanto)
Sindrome	Insieme di anomalie multiple (difetti strutturali o funzionali) indipendenti tra loro, ma correlati tra loro dal punto di vista patogenetico e eziologico.
Sequenza	Insieme di anomalie derivanti a cascata da una singola anomalia o fattore meccanico (micrognazia-glossoptosi-palatoschisi: Pierre-Robin)
Associazione	Contemporanea presenza di anomalie multiple, statisticamente correlata, senza rapporto eziologico e/o patogenetico (VATER)

L'obiettivo principale di questo capitolo è proprio quello di fornire un background di conoscenze di base in ambito clinico-dismorfologico nei pazienti epilettici.

Strumenti diagnostici

Gli strumenti a disposizione del genetista clinico, o comunque del medico (neuropsichiatra infantile o neurologo) che si accosta ad un "caso sindromico", sono strumenti di uso comune nella pratica clinica ma il cui impiego va adattato al contesto particolare. Il primo, in ordine logico e cronologico, è naturalmente quello dell'*anamnesi* sia personale che familiare: grande importanza rivestono l'anamnesi gravidica e perinatale (infezioni gravidiche potenzialmente teratogene, MAF, accrescimento intrauterino, ecc.), ma anche lo sviluppo psicomotorio e l'accrescimento staturo-ponderale, l'epoca di insorgenza dell'epilessia e le caratteristiche EEGrafiche; infine l'anamnesi familiare, tradotta nella costruzione di un albero genealogico di almeno tre generazioni, permette di mettere in luce l'eventuale modalità di segregazione genetica. Il secondo strumento da utilizzare, quello che rappresenta l'elemento critico dell'iter diagnostico in genetica clinica, è l'*analisi del fenotipo* del paziente cioè la sua descrizione morfologica accurata, dettagliata e il più possibile oggettiva partendo dal viso attraverso tronco, arti ed estremità senza dimenticare i genitali^{1 3 44}.

Occorre "misurare" tutto ciò che è misurabile: dai parametri più ovvi quali peso, altezza e circonferenza cranica a quelli più particolari quali distanze intercantali, lunghezza dei padiglioni auricolari fino ai dermatoglifi. Nella maggior parte dei casi è proprio l'insieme delle anomalie minori presenti a fornire le indicazioni diagnostiche più preziose. Le immagini radiologiche, da quelle ecografiche a quelle di risonanza magnetica, sono diventate una componente irrinunciabile dell'analisi del fenotipo. Se, infatti, la dismorfologia tradizionale nasce come branca essenzialmente clinica dotandosi di una semeiotica sempre più raffinata alla ricerca di quei segni, anche minimi, che possano indirizzare verso una diagnosi gestaltica del paziente, l'avvento di nuove tecniche di *neuro-imaging* ha sicuramente consentito di evidenziare malformazioni del SNC di esiziale importanza per l'inquadramento diagnostico di una determinata sindrome malformativa (lissencefalia e anomalie tronco-cerebellari nella S. di Walker-Warburg¹⁸, segno del dente molare nella S. di Joubert³¹, anomalie dello sviluppo corticale nella S. di Seckel¹⁰, ecc.). Il terzo strumento diagnostico essenziale è costituito dalle indagini di *laboratorio*¹³. Va detto che è ancora una minoranza il numero di quadri sindromici la cui diagnosi può essere confermata da un test genetico o biochimico mirato e che il sospetto clinico di base orienta l'indagine genetica di conferma più idonea. Ricordiamo ancora, in questo contesto, che le malattie geneticamente determinate possono derivare da alterazioni a carico di due livelli distinti: ano-

malie di numero o di struttura dei cromosomi o anomalie di una singola informazione genica (sequenza genica). Nella pratica quotidiana, di fronte ad un bambino con epilessia e dismorfismi del volto senza un sospetto diagnostico specifico, è importante prima di tutto eseguire un *cariotipo standard* su linfociti di sangue periferico per escludere la presenza di anomalie cromosomiche (ad es. Trisomia 12p). Per aumentare la sensibilità dell'indagine citogenetica si può richiedere un *cariotipo ad alta risoluzione*, quando si pone il sospetto di sindromi da microdelezione non meglio precisate. Si ricorda inoltre l'esistenza di rare condizioni (es S. di Pallister-Killian, tetrasomia 12p; trisomia 8 a mosaico, ecc.) in cui il tessuto di elezione per l'indagine citogenetica non si identifica con i linfociti bensì con altri tipi di cellule in fase di divisione (fibroblasti, amniociti, trofoblasti, ecc.) in quanto l'anomalia cromosomica è presente solo in una percentuale di cellule (mosaicismo).

In una specifica categoria di situazioni sindromiche (sindromi da microdelezione) l'alterazione cromosomica è talmente piccola da non essere dimostrabile con le analisi citogenetiche; la conferma diagnostica è possibile in questi casi mediante l'esecuzione di un'analisi nota con l'acronimo FISH (ibridazione *in situ* con sonda fluorescente). La diagnosi di microdelezione deve poi portare ad escludere la presenza di una condizione di predisposizione in uno dei genitori (traslocazione criptica) con l'esecuzione di FISH in entrambi i genitori. La caratteristica fondamentale di questo genere di indagine è che il suo utilizzo è esclusivamente legato a quelle situazioni in cui è posto uno specifico sospetto diagnostico che deve essere confermato o escluso.

A titolo esemplificativo, se ci si trova di fronte ad un bambino con deficit accrescitivo staturò-ponderale e IUGR, palatoschisi, epilessia ad esordio precoce, profilo ad elmo greco e coloboma oculare, il medico può richiedere esecuzione di FISH della regione cromosomica 4p ... per la conferma diagnostica di S. di Wolf-Hirschorn ^{4 22 28 42}.

Un'ulteriore applicazione della tecnica FISH è rappresentata dalla *ricerca dei riarrangiamenti subtelomerici* ¹⁴. Esiste un'alta concentrazione di geni nelle porzioni terminali (telomeri) dei cromosomi il cui studio citogenetico appare particolarmente difficoltoso. L'esame ci permette di verificare se il paziente in esame mostra o meno un riarrangiamento cromosomico sbilanciato di piccole dimensioni di queste regioni come causa delle sue manifestazioni cliniche. A differenza della precedente tecnica, tale indagine non presuppone la formulazione di una precisa ipotesi diagnostica, ma la complessità ed il costo richiedono una discreta selezione clinica dei pazienti, in genere caratterizzati da ritardo mentale familiare (non altrimenti definito) con o senza epilessia; ritardo mentale +/- epilessia associati a malformazioni maggiori e dismorfismi del volto; quadro sindromico a segregazione familiare anomala. Questa indagine deve essere richiesta quando a fronte di un cariotipo ad alta risoluzione normale permanga un forte sospetto di una condizione sindromica. Per quanto riguarda le *analisi*

*molecolari*⁴⁸, a differenza della citogenetica, il test deve essere rigorosamente preceduto da una specifica diagnosi clinica di cui il gene può essere sconosciuto, mappato (è nota la sua localizzazione cromosomica) o clonato (è nota la sua sequenza in modo più o meno completo). Data l'estrema numerosità delle malattie genetiche, le indagini relative ad una singola condizione vengono solitamente effettuate in pochi laboratori specializzati e sarà compito del clinico individuare la sede idonea per effettuare il test. In caso di *patologie a gene noto* è possibile ricercare le mutazioni più frequenti: ad esempio di fronte ad un bambino con craniostenosi e sindattilia mani e piedi dovranno essere ricercate le alterazioni del gene FGFR2.

In caso di *patologia a gene mappato* l'analisi genetica è possibile solo se esistono altri soggetti affetti nell'ambito della famiglia attraverso un'analisi di *linkage*. Ci sono poi meccanismi genetici particolari evidenziabili attraverso tecniche di biologia molecolare, tra cui ricordiamo:

– la *disomia uniparentale (UPD)*: per alcune regioni del patrimonio genetico la diversa derivazione parentale (materna o paterna) si traduce con un'espressione differenziale dell'informazione genetica. Nella UPD il paziente presenta un doppio contributo proveniente dal medesimo genitore per uno specifico cromosoma o una sua parte e ciò può essere causa di patologia per le alterazioni che comporta nella espressione genica. Ad esempio l'assenza del contributo materno nella regione 15q11.2 causa quel quadro di microcefalia, ritardo di sviluppo, assenza di linguaggio, note dismorfiche ed epilessia noto a tutti con il nome di S. di Angelman;

– le *mutazioni dinamiche*: in questo caso l'incremento nel numero di copie di una determinata sequenza di DNA altera in modo specifico l'espressione del gene. Patognomiconico di questo meccanismo genetico è la S. dell'X fragile dove l'amplificazione progressiva della tripletta CGG del gene FMR1 causa la progressiva espressione di quello spettro fenotipico caratterizzato da ritardo mentale con o senza epilessia, iperattività, habitus marfanoide e note dismorfiche. In questo caso l'indagine molecolare valuta in modo specifico il numero di ripetizioni della sequenza del gene in questione^{19 23 27 47}.

Infine, le prospettive presenti e future riguardano una recente tecnica di analisi comparativa per lo studio dell'intero genoma nota con l'acronimo CGH (*Comparative Genomic Hybridization*). Con questa metodica si analizza la presenza di variazioni submicroscopiche nel patrimonio genetico e si effettua un loro mappaggio simultaneo ad alta risoluzione^{5 6 24-26 32 39-41 43}. Viene pertanto migliorata la frequenza di rilevazione di piccole anomalie cromosomiche (1 Mb) in particolare delle regioni interstiziali, dato che lo studio dei riarrangiamenti subtelomerici copre già le regioni terminali dei cromosomi.

La fase di sintesi

Vi sono casi in cui tutto il momento analitico-clinico anamnestico viene superato dal riconoscimento “a prima vista” del tipo di sindrome plurimalformativa, di solito quando la facies esprime caratteristiche dismorfiche inequivocabili (ad es la S. Down): questa elaborazione diagnostica viene definita gestaltica. Se così non fosse, il medico inizia a sviluppare un processo di diagnosi differenziale partendo dalle problematiche più specifiche del paziente in esame.

In questa fase del lavoro trovano rilevante applicazione alcuni database computerizzati di ausilio diagnostico (OMIM, POSSUM; LDDB) in grado di proporre una lista di potenziali diagnosi sulla base di un elenco di segni clinici inseriti (maggiori e minori). Sia che il clinico abbia posto un sospetto diagnostico in modo gestaltico o attraverso varie fasi di elaborazione dati, si pone il problema della conferma della diagnosi: di tipo laboratoristico (se possibile) oppure di tipo clinico tramite consensus di esperti.

Tutto il percorso diagnostico è schematizzato in Figura 1.

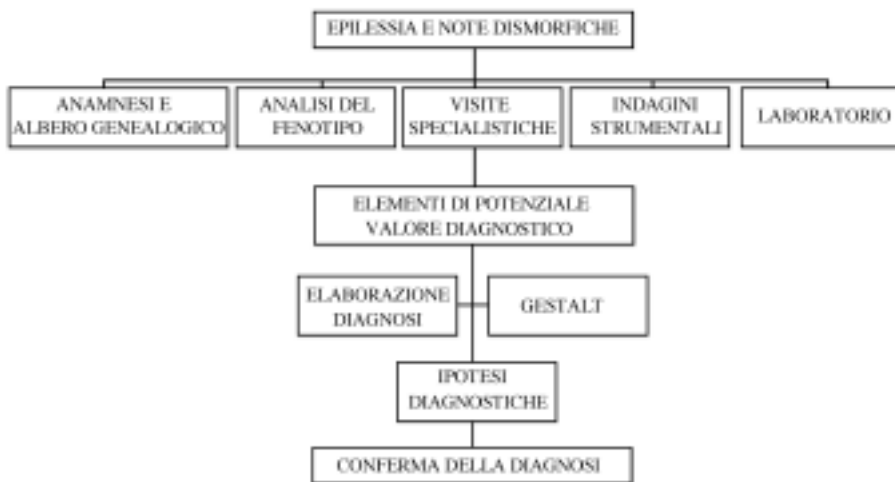


Fig. 1. Il percorso diagnostico.

Conclusioni

La diagnostica clinica delle sindromi malformative è un'arte difficile che richiede esperienza e metodo. La strada per raggiungere la diagnosi di una sindrome presenta diverse diramazioni ed il percorso non è sempre prevedibile. A volte si può giungere direttamente alla conclusione per effetto di una diagnosi gestaltica fatta a colpo d'occhio o in conseguenza di una storia familiare alta-

mente informativa, anche se bisogna stare in guardia dal rischio di deduzioni affrettate. Tale processo ha implicazioni importanti per la prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem* del paziente, oltre che per il futuro riproduttivo della coppia genitoriale, anche se non sempre consente il raggiungimento di conclusioni definitive. Infatti, nonostante il veloce e continuo incremento delle conoscenze e delle disponibilità tecniche offerte dalla citogenetica e dalla biologia molecolare, solo in una minoranza di situazioni l'utilizzo di queste tecnologie, soprattutto in assenza di un sospetto diagnostico mirato, porta il clinico alla diagnosi.

Quando in una sindrome malformativa vi è la presenza di una epilessia, senza, ma più spesso con, ritardo mentale, l'approccio al bambino costituisce nel suo insieme un processo articolato e complesso che richiede il coinvolgimento di più figure specialistiche, ognuna per le proprie specifiche competenze. Il fine è sia quello di giungere ad una diagnosi sindromica passando attraverso una accurata descrizione clinica che di trovare le appropriate strategie assistenziali sia per il follow-up internistico che per la presa in carico riabilitativa, oltre che per il controllo della sintomatologia convulsiva. A questo proposito, va considerato come la raccolta di ampie casistiche omogenee potrebbe essere in grado di permettere, all'interno dei singoli quadri sindromici, l'individuazione di peculiari pattern elettroclinici. Tale processo potrebbe a sua volta favorire sia la diagnosi precoce ma soprattutto l'individuazione di efficaci strategie terapeutiche. Crediamo illuminante, a questo proposito, sia l'esempio della S. di Angelman, sia per gli aspetti diagnostici che terapeutici del tutto peculiari.

Riassunto

Negli ultimi anni si è moltiplicato l'interesse relativo al substrato genetico di sindromi epilettiche note. Oltre a queste esistono molte situazioni in cui l'epilessia si associa con maggiore o minore frequenza ad aspetti malformativi multipli di origine genetica. L'iter diagnostico di queste situazioni è multidisciplinare e prevede il ricorso a strumenti classici quali l'anamnesi, l'analisi del fenotipo, consulenze specialistiche e indagini strumentali e di laboratorio che vanno dalla citogenetica classica alle più recenti metodiche di biologia molecolare. Scopo di questo capitolo è fornire un background di conoscenze di base in ambito clinico-dismorfologico, utile premessa di una auspicabile collaborazione tra dismorfologi, neuropsichiatri infantili ed epilettologi.

Bibliografia

- ¹ Aase J. *Diagnostic dysmorfology: an approach to the child with congenital anomalies*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- ² Augustin PB, Parra J, Wouters CH, Joosten P, Lindhout D, van Emde Boas W. *Ring chromosome 20 epilepsy syndrome children: electroclinical features*. *Neurology* 2001;57:1108-11.

- 3 Bankier A, McGill JJ, Danks J. *Dysmorphology: problems in nomenclatura*. *Dysmorph Clin Genet* 1988;2:24-50.
- 4 Battaglia D, Zampino G, Zollino M. *Electroclinical patterns and evolution of epilepsy in the 4p- syndrome*. *Epilepsia* 2003;44:1183-90.
- 5 Bauters M, Van Esch H, Marynen P, Froyen G. *X chromosome array-CGH for the identification of novel X-linked mental retardation genes*. *Eur J Med Genet* 2005;48:263-75.
- 6 Bejjani BA, Saleki R, Ballif BC, Rorem EA, Sundin K, Theisen A, et al. *Use of targeted array-based CGH for the clinical diagnosis of chromosomal imbalance: is less more?* *Am J Med Genet* 2005;134:259-67.
- 7 Boyd SG, Harden A, Patton MA. *The EEG in early diagnosis of Angelman's (happy puppet) syndrome*. *Eur J Pediatr* 1988;147:508-13.
- 8 Biraben A, Odent S, Lucas J. *Chromosome 20 en anneau et épilepsie: diversité des crises étudiées en vidéo-EEG. Un mécanisme sous-cortical d'épileptogénèse est-il au premier plan?* *Epilepsies* 2001;13:9-15.
- 9 Canevini MP, Sgro V, Zuffardi O, Canger R, Carozzo R, Rossi E, et al. *Chromosome 20 ring: a chromosomal disorder associated with a particular electroclinical pattern*. *Epilepsia* 1998;39:942-51.
- 10 Capovilla G, Lorenzetti ME, Montagnini A, Borgatti R, Piccinelli P, Giordano L, et al. *Seckel's syndrome and malformations of cortical development: report of three new cases and review of the literature*. *J Child Neurol* 2001;16:382-6.
- 11 Colleaux L, Rio M, Heuertz S, Moindrault S, Turleau C, Ozilou C, et al. *A novel automated strategy for screening cryptic telomeric rearrangements in children with idiopathic mental retardation*. *Eur J Hum Genet* 2001;9:319-27.
- 12 Cusmai R, Chiron C, Curatolo P, Dulac O, Tran-Dihn S. *Topographic comparative study of magnetic resonance imaging and electroencephalography in 34 children with tuberous sclerosis*. *Epilepsia* 1990;31:747-55.
- 13 de Vries BB, Pfundt R, Leisink M. *Diagnostic genome profiling in mental retardation*. *Am J Hum Genet* 2005;77:606-16.
- 14 de Vries BB, Winter R, Schinzel A, von Ravenswooi J, Arts C. *Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes*. *J Med Gen* 2003;403:85-98.
- 15 Elia M, Musumeci SA, Ferri R. *Seizures in Klinefelter's syndrome: a clinical and EEG study of five patients*. *Ital J Neurol* 1995;16:231-8.
- 16 Galvan-Manso M, Campistol J, Connil J, Sanmarti FX. *Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of Angelman syndrome*. *Epileptic Disord* 2005;7:19-25.
- 17 Genton P, Medina MT, Roger J, de Medina M, Mattei MG, Guerrini R. *Syndrom de Klinefelter (dygénése gonadique avec cayotype 47, XXY) et épilepsie: 5 observations*. *Boll Lega It Epil* 79/80:69-70.
- 18 Guerrini R, Carozzo R. *Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex*. *Am J Med Genet* 2001;106:160-73.
- 19 Incorpora G, Sorge G, Sorge A, Pavone L. *Epilepsy in fragile X syndrome*. *Brain Dev* 2002;24:766-9.
- 20 Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K, Kubota H, Tanaka M, Yagi K, et al. *Ring chromosome 20 and non convulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome*. *Brain* 1997;120:939-53.
- 21 Jeavons PM, Bower BD. *Infantile spasm*. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology. The epilepsies*. Amsterdam, North Holland: vol. 15, 219-234.
- 22 Kagitani-Shimono K, Imai K, Otani K, Kamio N, Okinaga T, Toribe Y, et al. *Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-)*. *Epilepsia* 2005;46:150-5.
- 23 Kluger G, Bohm I, Laub MC, Waldenmaier C. *Epilepsy and fragile X gene mutations*. *Pediatric Neurology* 1996;15:358-60.
- 24 Lugtenberg D, de Brouwer AP, Kleefstra T. *Chromosomal copy number changes in patients with non-syndromic X-linked mental retardation detected by array CGH*. *J Med Genet* 2005;16.
- 25 Mao R, Pevsner J. *The use of genomic microarrays to study chromosomal abnormalities in mental retardation*. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11:279-85.
- 26 Miyake N, Shimokawa O, Harada N. *BAC array CGH reveals genomic aberrations in idiopathic mental retardation*. *Am J Med Genet* 2006;140:205-11.

- 27 Musumeci SA, Colognola RM, Ferri R, Gigli GL, Petrella MA, Sanfilippo S, et al. *Fragile X syndrome: a particular epileptogenic EEG pattern*. *Epilepsia* 1988;29:41-7.
- 28 Parmeggiani A, Gobbi G, Guerrini R, Poggioni D, Giovanardi Rossi P. *Epileptic seizures in patients with 4p-syndrome*. *Epilepsia* 1993;34(Suppl 2):177.
- 29 Petit J, Roubertie A, Inoue Y, Genton P. *Non-convulsive status in the ring chromosome 20 syndrome: a video illustration of 3 cases*. *Epileptic Disorders* 1999;1:237-41.
- 30 Picard F, Scheffer IE. *Recently defined genetic epilepsy syndromes*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence*. 4th Ed. John Libbey Eurotext Ltd 2005, pp. 519-535.
- 31 Romano S, Boddaert N, Desguerre I. *Molar tooth and superior vermian dysplasia: a radiological, clinical and genetic study*. *Neuropediatrics* 2006;37:42-5.
- 32 Rosenberg C, Knijnenburg J, Bakker E. *Array CGH detection of micro rearrangements in mentally retarded individuals: clinical significance of imbalances present both affected children and normal parents*. *J Med Genet* 2006;43:180-6.
- 33 Roubertie A, Petit J, Genton P. *Chromosome 20 en anneau: un syndrome épileptique identifiable*. *Rev Neurol* 2000;156:149-53.
- 34 Sahoo T, Peters SU, Madduri NS, Glaze DG, German JR, Bird LM. *Microarray-based comparative genomic hybridisation testing in deletion-bearing Angelman Syndrome patients: genotype-phenotype correlations*. *J Med Genet* 2005;23.
- 35 Sanchez-Carpintero R, McLellan A, Parmeggiani L. *Pallister-Killian syndrome: an unusual cause of epileptic spasms*. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:776-9.
- 36 Scheffer IE, Bathia KP, Lopes-Cendes I. *Autosomal dominant frontal epilepsy epilepsy misdiagnosed as sleep disorder*. *Lancet* 1994;343:515-7.
- 37 Scheffer IE, Bathia KP, Lopes-Cendes I. *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder*. *Brain* 1995;118:61-73.
- 38 Schinzel A. *Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome)*. *J Med Genet* 1991;28:122-5.
- 39 Schoumans J, Anderlid BM, Blennow E, Teh BT, Nordenskjold M. *The performance of CGH array for the detection of cryptic constitutional chromosome imbalance*. *J Med Genet* 2004;41:198-202.
- 40 Schoumans J, Nielsen K, Jeppesen I, Anderlid BM, Blennow E, Brøndum-Nielsen K, et al. *A comparison of different metaphase CGH methods for the detection of cryptic chromosome aberrations of defined size*. *Eur J Hum Genet* 2004;12:447-54.
- 41 Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid BM, Nordenskjold M. *Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array CGH)*. *J Med Genet* 2005;42:699-705.
- 42 Sgrò V, Riva E, Canevini MP, Colamaria V, Rottoli A, Minotti L, et al. *4p- syndrome: a chromosomal disorder associated with a particular EEG pattern*. *Epilepsia* 1995;36:1206-14.
- 43 Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L. *Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features*. *J Med Genet* 2004;41:241-8.
- 44 Spranger JW, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry BR, Opitz JM, et al. *Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group*. *J Pediatr* 1982;100:160-5.
- 45 Tatum WO, Passaro EA, Elia M, Guerrini R, Gieron M, Genton P. *Seizures in Klinefelter's syndrome*. *Pediatr Neurol* 1998;19:275-8.
- 46 Viani F, Romeo A, Viri M. *Seizure and EEG patterns in Angelman syndrome*. *J Child Neurol* 1995;10:467-71.
- 47 Wisniewski KE, French JH, Fernando S, Brown WT, Jenkins EC, Friedman E, et al. *Fragile X syndrome: associated neurological abnormalities and developmental disabilities*. *Ann Neurol* 1985;18:665-9.
- 48 Xu J, Chen Z. *Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;117:15-24.
- 49 Zori RT, Hendrickson J, Woolven S, Whidden EM, Gray B, Williams CA. *Angelman syndrome: clinical profile*. *J Child Neurol* 1992;7:270-80.
- 50 Zuppinger K, Engel E, Forbes AP, Mentooth L, Claffey J. *Klinefelter's syndrome: a clinical and cytogenetic study in 24 cases*. *Acta Endocrinol* 1967;54:5-48.