

I canali del sodio e la genetica delle Benign Familial Infantile Seizures

Sodium channels and Genetics of Benign Familial Infantile Seizures

F. VIGEVANO, N. SPECCHIO

Unità di Neurologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

PAROLE CHIAVE. — Epilessie benigne - Crisi infantili familiari - Classificazione - Canali del sodio

KEY WORDS. — *Benign epilepsies - Familial infantile seizures - Classification - Sodium channels*

*Per invito
Invited article*

Summary

Benign epilepsies during infancy are a wide topic, which needs both clinical and nosological clarifications. Already in 1963 Fukuyama reported patients with seizures during infancy with a benign outcome. In the late 80's and early 90's Watanabe reported series of infants with complex partial seizures or partial seizures with secondary generalization, with a normal development before onset and a benign outcome. In the same years Vigeveno focused on familial cases: he described several families with seizures with onset around the sixth month of age, and autosomal dominant mode of inheritance. To define this condition, he coined the term "benign familial infantile seizures" (BFIS). Afterwards, studying families with this phenotype, loci on chromosomes 19, 16 and 2 responsible for BFIS were detected. Similar loci were found in families affected by BFIS and subsequent choreoathetosis, and BFIS associated with familial hemiplegic migraine. In most recent years a new form of benign epilepsy has been proposed, with an intermediate onset between the neonatal and infantile age, which was defined with the term benign familial neonatal-infantile seizures (BFNIS). A missense mutation of the $\alpha 2$ subunit which encode for the voltage gated sodium channel of the SCN2A gene has been identified in this entity. This condition could have some clinical and genetic features overlapping with BFIS. Some of these entities have

been included in the last classification proposed by the ILAE and have been differentiated in familial and non-familial forms.

Introduzione

Le epilessie parziali benigne dell'infanzia sono un capitolo interessante e nuovo nelle epilessie in età pediatrica. Attualmente, la classificazione internazionale delle epilessie e sindromi epilettiche¹⁰ comprende solo crisi benigne infantili, le quali sono divise in forme familiari e non familiari. Negli ultimi anni, sono state descritte altre entità cliniche, nonché delle varianti di queste forme. Nel 1963, Fukuyama è stato il primo a descrivere casi con esordio nei primi due anni di vita che erano caratterizzati da un singolo o pochi episodi di convulsioni generalizzate, assenza di chiari fattori etiologici ed *outcome* benigno¹¹. In seguito, sono stati pubblicati altri lavori, nei quali era specificata la localizzazione e la semiologia delle crisi⁴¹⁻⁴³, la prognosi³² e la presenza o assenza di ricorrenza familiare^{38 39}.

Vigevano ed i suoi collaboratori hanno posto attenzione sui casi che mostravano una storia familiare di convulsioni durante l'infanzia, con *outcome* benigno ed ereditarietà autosomica-dominante: loro stessi hanno proposto il termine di Convulsioni Familiari Infantili Benigne (*Benign Infantile Familial Convulsions – BIFC*)³⁸. In seguito, simili casistiche sono state descritte in numerose e differenti aree del mondo^{9 13 21 25 28}, confermandone l'esistenza come di una nuova sindrome epilettica. Quando queste entità cliniche sono state incluse nella lista delle sindromi epilettiche dalla Task Force sulla Classificazione e Terminologia della Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE), è stato suggerito che il termine "crisi" fosse da preferire al termine "convulsione"¹⁰.

Esattamente come le crisi benigne ad esordio neonatale, le crisi benigne ad esordio in epoca infantile sono attualmente divise in forme familiari e forme non familiari¹⁰. Queste due forme, possono, comunque avere delle caratteristiche comuni²⁴.

Gli studi di genetica nelle forme familiari, hanno portato all'identificazione di marker sui cromosomi 19¹⁴, 16⁶ e 2²⁶.

Nel 1997, inoltre, è stata descritta da Szepetowski³⁴ una associazione tra crisi infantili familiari benigne e coreoatetosi parossistica. In questa variante delle forme familiari infantili chiamata Convulsioni Infantili e Coreoatetosi (*Infantile Convulsions and Choreoathetosis – ICCA*) è stato identificato un marker specifico sul cromosoma 16.

Nel 2002 Heron¹⁶, ed in seguito Berkovic², ha proposto una nuova entità sindromica ed ha coniato il termine di "Crisi Neonatali-Infantili Benigne Familiari" (*Benign Familial Neonatal-Infantile Seizures – BFNIS*) descrivendo famiglie con esordio in età intermedia tra le forme neonatali ed infantili.

Considerando che le manifestazioni convulsive sono limitate ad un breve periodo di tempo, da alcuni Autori è stata ipotizzata l'esistenza di fattori etiologici specifici in alcuni casi sporadici, come in casi di convulsioni benigne infantili associate con episodi di diarrea causati da infezioni da rotavirus^{17 19}. Infine, Capovilla, ha descritto una peculiare forma di epilessia benigna nel secondo anno di vita con un tipico pattern EEG di sonno^{4 5}.

Lo scopo di questa review è quello di descrivere le caratteristiche cliniche e gli aspetti genetici delle sole forme di crisi infantili familiari benigne; saranno comunque considerate nella diagnosi differenziale le forme non familiari e le forme di confine.

Benign Familial Infantile Seizures (BFIS)

Vigeveno et al. hanno descritto casi con epilessia benigna durante l'infanzia e con storia familiare di crisi: in tutti i casi vi era un decorso benigno ed una ereditarietà autosomico-dominante. È stato suggerito, pertanto, il termine di "convulsioni infantili familiari benigne"³⁸. Nei successivi anni, casi familiari con ereditarietà autosomico-dominante sono stati descritti da diversi Autori, quindi, confermando l'esistenza della sindrome prima descritta^{9 13 21 25 28}.

La prima serie descritta da Vigeveno et al.³⁸ era costituita da 5 lattanti, 3 femmine e 2 maschi. Tutti riferivano una storia di crisi benigne alla medesima età nei genitori. Sono state riscontrate crisi analoghe in 13 dei loro parenti. L'età d'esordio era compresa tra i 4 ed i 7 mesi nei probandi, mentre nei parenti era tra i 4 e gli 8 mesi, e raggiungeva un picco intorno al sesto mese di vita. L'esordio non è mai avvenuto in epoca neonatale, né dopo l'ottavo mese.

Attualmente questa sindrome è inclusa nell'ultima proposta di classificazione e terminologia della ILAE¹⁰ con il termine di "*Benign Familial Infantile Seizures*".

Le caratteristiche cliniche sono riassunte nella Tabella I. Lo sviluppo psicomotorio di tutti i bambini prima dell'esordio delle crisi è assolutamente normale. Una caratteristica comune a tutti è la presentazione delle crisi in grappolo: in genere si verificano crisi brevi e ricorrenti, con un massimo di 8-10 episodi nell'arco del giorno, che non raggiungono un vero e proprio stato di male epilettico. Le condizioni cliniche nel periodo che intercorre tra le crisi sono normali, talora è riferito, in maniera occasionale, sopore, ma molto probabilmente si tratta di un sintomo causato dai farmaci. Le crisi in genere sono più lunghe nella prima parte del grappolo, durano dai 2 ai 5 minuti, per poi divenire più brevi appena sono impostate le terapie. Il grappolo di crisi può durare da 1 a 3 giorni. La terapia, dal punto di vista teorico, non sarebbe necessaria per questi pazienti, ma a causa della comparsa delle crisi in grappolo potrebbe divenire necessario trattare questi bambini. In aggiunta, una diagnosi corretta e precoce è difficile, in quanto molto spesso, i genitori non sono a conoscenza della storia familiare.

Tab. I. Caratteristiche cliniche ed EEG delle BFIS.

Benign Familial Infantile Seizures

- storia familiare di crisi (età d'esordio simile, tratto autosomico-dominante)
 - normale sviluppo precedente l'esordio
 - non riferiti disturbi neurologici peggiori
 - esordio tra i 4 e 8 mesi
 - crisi in grappolo
 - crisi parziali localizzate nelle aree occipito-parietali
 - semeiologia: arresto psicomotorio, cianosi, deviazione del capo ed occhi da un lato (variabile), contrazione tonica, clonie bilaterali
 - EEG intercritico normale
 - EEG critico: attività rapida che origina nelle aree occipito-parietali
 - EEG post-critico: onde lente parieto-occipitali
 - decorso benigno
-

La serie di pazienti descritti da Vigeveno et al. ha avuto un esordio con crisi semeiologicamente caratterizzate da arresto psicomotorio, lenta deviazione coniugata di sguardo ed occhi da un lato, ipertono diffuso, cianosi e clonie emisomatiche che rapidamente diventano bilaterali sincrone o asincrone. Sebbene le crisi siano stereotipate, la direzione della deviazione di capo ed occhi poteva variare da crisi a crisi nello stesso paziente.

EEG

L'EEG intercritico è normale e non mostra alcun elemento diagnostico. L'EEG intercritico eseguito durante un grappolo di crisi può mostrare onde lente e talora potenziali di punta lateralizzati nelle aree parieto-occipitali.

L'EEG critico mostra una scarica focale caratterizzata da un ritmo reclutante con incremento di ampiezza con esordio nelle regioni parieto-occipitali, che tende a diffondere su tutto l'emisfero e poi coinvolgere tutto il cervello. Nello stesso paziente registrazioni di un grappolo di crisi con esordio talora dall'emisfero destro e talora dal sinistro hanno confermato il dato clinico di una alternanza del lato di esordio. La sede d'esordio delle crisi è sembrata essere una caratteristica distintiva di questa forma rispetto a quella descritta da Watanabe. La re-

gione temporale è apparsa essere la sede di origine delle crisi nei casi diagnostici come “Epilessia parziale benigna dell’infanzia con crisi parziali complesse”⁴¹, mentre nei casi descritti come affetti da “Epilessia parziale benigna dell’infanzia con crisi parziali secondariamente generalizzate” la sede di origine sembra variare⁴³. Nei casi familiari, le crisi originano molto spesso nelle regioni parieto-occipitali, ed il lato di esordio può variare da una crisi all’altra⁴⁰.

BFIS associati ad altri sintomi neurologici

Nel 1997 Szepetowsky et al.³⁴ hanno identificato e descritto in quattro famiglie francesi, l’associazione delle “Crisi Infantili Familiari Benigne” con la coreoatetosi parossistica che tendeva ad apparire in epoche successive, ed hanno proposto una nuova sindrome con il termine di “Convulsioni infantili e coreoatetosi” (*Infantile Convulsion and Choreoathetosis* – ICCA). È stato, inoltre, definito un *linkage* sul cromosoma 16 che segregava con ereditarietà autosomica dominante³⁴. Questa entità clinica è stata, inoltre, confermata da altri Autori^{1 15 22 33 36}.

L’emicrania emiplegica familiare (*Familial hemiplegic migraine* – FHM) è una forma rara di emicrania, con ereditarietà autosomica-dominante, associata con emiparesi¹⁸. La maggior parte delle famiglie descritte, hanno mostrato un *linkage* sul cromosoma 19p13, ed una mutazione missenso del gene *CACNA1A*⁷. In due famiglie con FHM con *linkage* identificato sul cromosoma 1q23, sono state identificate due mutazioni missenso nel gene *ATP1A2*³⁷. Sono state descritte due nuove mutazioni nel gene *ATP1A2*. In particolare, una delle due mutazioni è stata identificata in una famiglia di origine Olandese e Canadese: in questa ultima famiglia, la FHM era associata a convulsioni infantili familiari benigne^{28 35}. Le convulsioni infantili familiari benigne erano seguite, in epoca successiva, da FHM ed è stato dimostrato, attraverso analisi di *linkage*, che cosegregavano sul cromosoma 1q23³⁷. Questi risultati suggeriscono che le convulsioni infantili familiari benigne possono avere un più ampio spettro clinico e possono essere associate con altri sintomi neurologici.

Aspetti genetici delle BFIS

Nelle forme familiari di Convulsioni Infantili Benigne la trasmissione è autosomica-dominante. Per la stretta somiglianza con le forme benigne neonatali i ricercatori hanno inizialmente tentato di individuare il marker sul cromosoma descritto in questa ultima sindrome^{23 29 30}. Nel 1994, Malafosse²⁷ ha dimostrato che le forme infantili benigne non sono una forma allelica delle varianti ad esordio in epoca neonatale, escludendo il marker sul cromosoma 20.

Nel 1997, è stata portata a termine una analisi di *linkage* in cinque famiglie italiane affette da Convulsioni Infantili Familiari Benigne ed è stato map-

pato un locus sul cromosoma 19q12-13.1 tra i markers D19S49 e D19245¹⁴. In seguito, Gennaro et al.¹² hanno condotto una analisi di *linkage* in sette famiglie di origine italiana ed hanno dimostrato la presenza di un *linkage* positivo sul cromosoma 19q in una sola famiglia, dato che suggeriva una eterogeneità genetica tra le famiglie esaminate. Gli studi su casi familiari con ICCA sono particolarmente interessanti. Szepetowski³⁴ ha dimostrato un *linkage* positivo sulla regione pericentromerica del cromosoma 16 nelle famiglie con questa sindrome. Questi risultati sono, poi, stati confermati da Lee et al.²² in una famiglia di origine cinese. Nel 2001 Caraballo et al.⁶ hanno individuato un *linkage* positivo sul cromosoma 16p12-q12, la medesima regione delle ICCA, in sette famiglie con solo BFIS. In realtà vi era un report precedente che descriveva una ampia famiglia con discinesie parossistiche chinesigeniche senza convulsioni infantili, con *linkage* sulla regione ICCA¹. Quindi, Caraballo ha ipotizzato che il cromosoma 16p12-q12 possa essere considerato un locus genico importante, che sottende sia le BFIS, sia le discinesie parossistiche⁶. Weber et al. hanno ottenuto e descritto simili risultati in 14 famiglie con BFIS senza coreoatetosi parossistica⁴⁴. Nel 2001 Malacarne et al.²⁶ hanno mappato un nuovo locus sul cromosoma 2q24 in otto famiglie italiane, quindi, hanno dimostrato una eterogeneità genetica come in altre forme di epilessia idiopatica autosomico-dominante.

Benign Familial Neonatal-Infantile Seizures (BFNIS)

Un esordio di crisi tra l'epoca neonatale e quella infantile è stata riportata da Kaplan e Lacey nel 1983²⁰. L'esordio delle crisi era tra 2 giorni fino a 3,5 mesi²⁰. Gli Autori, pertanto, hanno coniato il termine di crisi neonatali-infantili familiari benigne (*Benign Familial Neonatal-Infantile Seizure* – BFNIS). Nel 2002 Heron¹⁶ ha descritto 2 famiglie con crisi focali con secondaria generalizzazione afebrili con esordio tra 1,9 e 3,8 mesi di vita con ereditarietà autosomico-dominante ed ha individuato una mutazione missenso nel gene SCN2A, che codifica per la subunità $\alpha 2$ del canale del sodio voltaggio dipendente. In seguito, nel 2004² è stata individuata una nuova mutazione missenso del gene SCN2A in altre 5 famiglie simili in aggiunta alla prima famiglia descritta da Kaplan e Lacey: era stata identificata una nuova canalopatia del sodio. La semiologia delle crisi era caratterizzata da manifestazioni motorie focali, con deviazione laterale di capo ed occhi seguita da una fase tonica e poi clonica. La maggior parte delle crisi era relativamente lunga, durando fino a 4 minuti e si presentavano a frequenza variabile. Gli EEG intercritici erano normali, o mostravano alcune scariche epilettiformi nelle regioni posteriori. Nei casi in cui sono state registrate le crisi, queste erano ad esordio focale nelle regioni posteriori. Tutti i pazienti avevano uno sviluppo normale prima e dopo l'esordio del-

Tab. II. BNFIS: Benign non familial infantile seizures. BFIS: Benign familial infantile seizures. BFNIS: Benign familial neonatal infantile seizures. NS: non significativo.

| Genetica | BNFIS Sporadica | BFIS AD | BFNIS AD |
|--------------------------------|----------------------------|--|---------------------|
| Esordio | | | |
| - tipico | - | 5°-6° mese | nel 3° mese |
| - range | - | 3°-9° mese | 2 giorni-7° mese |
| Tipo di crisi | focali talora con SG | focali con SG | focali con SG |
| Ricorrenza | Grappolo | grappolo | grappolo |
| Altri tipi di crisi | - | - | - |
| Altre caratteristiche cliniche | - | Coreoatetosi parossistica, emicrania | - |
| EEG Intercritico | NS | NS | NS |
| Loci cromosomici | - | 16, 19, 2 | 2 |
| Geni | - | SCN2A | SCN2A |

le crisi. Gli Autori hanno concluso che questa mutazione raffigura una nuova canalopatia del sodio, sebbene sia evidente il possibile *overlap* con i casi di BFIS precedentemente descritti.

Recentemente Striano et al.³¹ hanno riportato una nuova mutazione eterozigote c3003 T→A del gene SCN2A in una famiglia italiana con 3 individui affetti su tre generazioni. Tutti i soggetti avevo presentato grappoli di crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione, ed esordio tra i 4 e 12 mesi di vita. È stata posta la diagnosi di BFIS. Nessun individuo ha sviluppato altre crisi in seguito e tutti hanno avuto un normale sviluppo. Questo report ha posto nuove evidenze circa il possibile *overlap* clinico e genetico tra le BFNIS e BFIS.

Discussione

Le differenti forme di epilessia benigna dell'infanzia sono state recentemente riesaminate dalla ILAE nella proposta di classificazione¹⁰, sebbene la loro definizione nosologica tuttora presenti delle difficoltà.

Il primo report sulla possibile esistenza di forme di epilessia benigna durante l'infanzia risale al 1963, quando Fukuyama¹¹ descrisse una serie di lattanti con crisi apparentemente generalizzate e decorso benigno. D'altro canto, le epilessie parziali durante l'infanzia sono state a lungo considerate come a prognosi sfavorevole, ed espressione di un danno cerebrale. In passato, alcuni autori hanno dubitato circa l'esistenza di epilessie parziali idiopatiche nella prima infanzia⁸. Con i lavori di Watanabe et al.⁴¹⁻⁴³, che hanno descritto casi di bambini con crisi parziali complesse e crisi con secondaria generalizzazione, è stata individuata una forma di epilessia con crisi parziali con esordio durante l'infanzia. In seguito, Vigeveno ha posto l'attenzione su casi con simili caratteristiche, ma con una chiara familiarità. Ha, quindi, identificato una specifica forma di epilessia con esordio nel primo anno di vita ed ereditarietà autosomico-dominante³⁸. I meccanismi di ereditarietà, sono stati confermati attraverso analisi di *linkage* di numerose famiglie che hanno portato alla identificazione di loci genici sui cromosomi 19, 16, e 2^{6 14 26 31}.

A questo riguardo, sono state mappate sugli stessi cromosomi altre entità cliniche con caratteristiche cliniche simili a quelle descritte da Vigeveno, ma associate ad altri sintomi neurologici. L'ICCA, nella quale le crisi infantili benigne sono associate a coreoatetosi parossistica³⁴, è stata mappata in diverse famiglie sul cromosoma 16 in una regione molto vicina a quella identificata in famiglie con BFIS.

La distinzione tra le BFIS ed altre forme di epilessia benigna con esordio neonatale (BFNIS) è apparsa chiara sia per la stretta correlazione con l'età, sia per le differenze nell'analisi di *linkage* che hanno mostrato l'esistenza di due geni KCNQ2 e KCNQ3 sui cromosomi 20 e 8, responsabili delle BNFS^{23 29}. Gli studi genetici non hanno dimostrato gli stessi difetti genici nelle famiglie con BFIS, escludendo ogni possibile *overlap* tra queste due forme di epilessia²⁷, le quali sono attualmente chiaramente distinte anche nella proposta di classificazione della ILAE¹⁰.

Nel 2004 una forma di epilessia benigna con esordio intermedio tra le neonatali e le infantili è stata identificata come BFNIS². In questa sindrome è stata inoltre, dimostrata una mutazione del gene SCN2A. L'esordio delle crisi in famiglie affette da BFNIS è riportata tra il 7° giorno ed il 4° mese di vita. Sebbene la mutazione del gene SCN2A è apparsa essere distintiva di queste famiglie, l'età d'esordio e la semiologia delle crisi sembra sovrapporsi con le BFNS e le BFNIS. Noi riteniamo che sia di importanza fondamentale lo studio di nuove famiglie con il quadro clinico suddescritto, con il fine di confermare l'attuale esistenza di una terza forma di epilessia benigna familiare. A questo proposito, recentemente abbiamo descritto una nuova mutazione del gene SCN2A in una famiglia con caratteristiche cliniche di BFIS, dimostrando una sovrapposizione clinica e genetica tra le BFNIS e le BFIS³¹. Va tuttavia ricordato che nelle forme neonatali sembrano essere coinvolti i canali del potassio, mentre in quelle infantili i canali del sodio.

In conclusione, le epilessie benigne dell'infanzia racchiudono un ampio spettro di entità con alcune differenze nell'età d'esordio, negli aspetti genetici, nella semiologia delle crisi e nelle caratteristiche EEG. Nella Tabella II sono state riassunte le principali caratteristiche delle epilessie benigne familiari dell'infanzia.

Potrebbe essere utile raccogliere i casi familiari per gli studi di *linkage*. Lo scopo delle valutazioni genetiche è quello di confermare le mutazioni già identificate e per il counselling genetico. È da considerare la possibilità di nuove mutazioni genetiche responsabili di crisi benigne infantili, quindi è di fondamentale importanza proporre uno studio genetico a queste famiglie.

Questa review potrebbe essere utile per differenziare queste entità, a dare ai colleghi coinvolti nella cura delle epilessie in età pediatrica una buona base per le procedure diagnostiche e per lo studio e l'identificazione di questi casi.

Riassunto

Le epilessie benigne dell'infanzia sono un tema ampio, che richiede chiarificazioni cliniche, nosologiche e di valutazione genetica. Già nel 1963 Fukuyama descrisse pazienti con crisi durante l'infanzia con *outcome* benigno. Negli anni '80 e '90 Watanabe ha pubblicato una serie di bambini con crisi parziali complesse e crisi parziali con secondaria generalizzazione, con normale sviluppo prima dell'esordio e con *outcome* benigno. Negli stessi anni Vigevano ha posto la sua attenzione sui casi familiari ed ha descritto diverse famiglie con crisi con esordio intorno al sesto mese di vita ed ereditarietà autosomico-dominante. Per definire questa condizione ha coniato il termine di crisi infantili familiari benigne. In seguito, studiando famiglie con questo fenotipo, sono stati identificati loci genici sui cromosomi 19, 16 e 2. Simili loci sono stati anche individuati in famiglie affette da BFIS ed in seguito coreoatetosi parossistica, così come da BFIS associate con emicrania emiplegica familiare. Negli anni più recenti è stata proposta una nuova forma di epilessia benigna, con esordio intermedio tra l'epoca neonatale ed infantile, che è stata definita con il termine di crisi neonatali-infantili benigne familiari (BFNIS). In questa entità è stata individuata una mutazione missenso nel gene SCN2A, che codifica per la subunità $\alpha 2$ del canale del sodio voltaggio dipendente. Questa condizione potrebbe avere alcune caratteristiche cliniche e genetiche sovrapponibili con le BFIS. Alcune di queste entità cliniche sono state incluse nell'ultima proposta di classificazione della ILAE e sono state differenziate in forme familiari e forme non familiari.

Bibliografia

¹ Bennett LB, Roach ES, Bowcock AM. A locus for paroxysmal kinesigenic dyskinesia maps to human chromosome 16. *Neurology* 2000;54:125-30.

- 2 Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, Marini C, Guerrini R, Kaplan RE, et al. *Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy*. Ann Neurol 2004;55:550-7.
- 3 Capovilla G, Giordano L, Tiberti S, Valseriati D, Menegati E. *Benign partial epilepsy in infancy with complex partial seizures (Watanabés syndrome): 12 non-Japanese new cases*. Brain Dev 1998;20:105-11.
- 4 Capovilla G, Beccaria F. *Benign partial epilepsy in infancy and early childhood with vertex spikes and waves during sleep: a new epileptic form*. Brain Dev 2000;22:93-9.
- 5 Capovilla G, Beccaria F, Montanini A. *'Benign focal epilepsy in infancy with vertex spikes and waves during sleep'. Delineation of the syndrome and recalling as 'benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep' (BIMSE)*. Brain Dev 2006;28:85-91.
- 6 Caraballo R, Pavék S, Lemaingue A. *Linkage of benign familial infantile convulsions to chromosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome*. Am J Hum Genet 2001;68:788-94.
- 7 Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, et al. *The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel*. N Engl J Med 2001;345:17-24.
- 8 Dulac O, Cusmai R, de Oliveira K. *Is there a partial benign epilepsy in infancy?* Epilepsia 1989;30:798-801.
- 9 Echenne B, Humbertclaude V, Rivier F, Malafosse A, Cheminal R. *Benign infantile epilepsy with autosomal dominant inheritance*. Brain Dev 1994;16:108-11.
- 10 Engel J Jr. *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology*. Epilepsia 2001;42:796-803.
- 11 Fukuyama Y. *Borderland of epilepsy with special reference to febrile convulsions and so-called infantile convulsions*. Seishin-Igaku Clin Psychiat 1963;5:211-23.
- 12 Gennaro E, Malacarne M, Carbone I. *No evidence of a major locus for benign familial infantile convulsions on chromosome 19q12-q13.1*. Epilepsia 1999;40:1799-803.
- 13 Giordano L, Accorsi P, Valseriati D, Tiberti A, Menegati E, Zara F, et al. *Benign infantile familial convulsions: natural history of a case and clinical characteristics of a large Italian family*. Neuroped 1999;30:99-101.
- 14 Guipponi M, Rivier F, Vigeveno F. *Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19*. Hum Mol Genet 1997;6:473-7.
- 15 Hattori H, Fujii T, Nigami H, Higuchi Y, Tsuji M, Hamada Y. *Co-segregation of benign infantile convulsions and paroxysmal kinesigenic choreoathetosis*. Brain Dev 2000;22:432-5.
- 16 Heron SE, Crossland KM, Andermann E, Phillips HA, Hall AJ, Bleasle A, et al. *Sodium-channel defects in benign familial neonatal infantile seizures*. Lancet 2002;360:851-2.
- 17 Imai K, Otani K, Yanagihara K. *Ictal video-EEG recording of three partial seizures in a patient with the benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis*. Epilepsia 1999;40:1455-8.
- 18 International Headache Society. *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain*. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia 1988;8:1-96.
- 19 Ito J, Takahashi Y, Kusunoki Y, Oki J, Chou K. *Convulsions associated with mild acute diarrhea*. Shonika Rinsho Jpn J Pediatr 1988;41:2011-5.
- 20 Kaplan RE, Lacey DJ. *Benign familial neonatal-infantile seizures*. Am J Med Genet 1983;16:595-9.
- 21 Lee WL, Low PS, Rajan U. *Benign familial infantile epilepsy*. J Pediatr 1993;123:588-90.
- 22 Lee WL, Tay A, Ong HT, Goh LM, Monaco AP, Szepetowski P. *Association of infantile convulsions with paroxysmal dyskinesias (ICCA syndrome): confirmation of linkage to human chromosome 16p12-q12 in a Chinese family*. Hum Genet 1998;103:608-12.
- 23 Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T. *Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20*. Nature 1989;337:647-8.
- 24 Lispi ML, Cusmai R, Vigeveno F. *Benign partial epilepsy in infancy: sporadic vs. familial forms*. Ann Neurol 2001;1:102.
- 25 Luovigsson P, Olafsson E, Rich SS, Johannesson G, Anderson VE. *Benign infantile familial epilepsy: three families with multiple affected members in three generations*. Epilepsia 1993;34:18.

- ²⁶ Malacarne M, Gennaro E, Madia F, Pozzi S, Vacca D, Barone B, et al. *Benign familial infantile convulsions: mapping of a novel locus on chromosome 2q24 and evidence for genetic heterogeneity*. *Am J Hum Genet* 2001;68:1521-6.
- ²⁷ Malafosse A, Beck C, Bellet H. *Benign infantile familial convulsions are not an allelic form of the benign familial neonatal convulsions gene*. *Ann Neurol* 1994;35:479-82.
- ²⁸ Callenbach PM, de Coo RF, Vein AA, Arts WF, Oosterwijk J, Hageman G, et al. *Benign familial infantile convulsions: a clinical study of seven Dutch families*. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6:269-83.
- ²⁹ Ryan SG, Wiznitzer M, Hollman C, Torres MC, Szekeresova M, Schneider S. *Benign familial neonatal convulsions: evidence for clinical and genetic heterogeneity*. *Ann Neurol* 1991;29:469-73.
- ³⁰ Singh NA, Charlier C, Stauffer D. *A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns*. *Nat Genet* 1998;18:25-9.
- ³¹ Striano P, Bordo L, Lispi ML, Specchio N, Minetti C, Vigevano F, et al. *A novel SCN2A mutation in family with benign familial infantile seizures*. *Epilepsia* 2006;47:218-20.
- ³² Sugiura M, Matsumoto A, Watanabe K. *Long-term prognosis of generalized convulsions in the first year of life, with special reference to benign infantile convulsions*. *Jpn J Epil Soc* 1983;1:116-21.
- ³³ Swoboda KJ, Soong BW, McKenna C, Brunt ER, Litt M, Bale JF Jr, et al. *Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions. Clinical and linkage studies*. *Neurology* 2000;55:224-30.
- ³⁴ Szepietowski P, Rochette J, Berquin P, Piussan C, Lathrop GM, Monaco AP. *Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16*. *Am J Hum Genet* 1997;61:889-98.
- ³⁵ Terwindt GM, Ophoff RA, Lindhout D. *Partial cosegregation of familial hemiplegic migraine and a benign familial infantile epileptic syndrome*. *Epilepsia* 1997;38:915-21.
- ³⁶ Tomita H, Nagamitsu S, Wakui K, Fukushima Y, Yamada K, Sadamatsu M, et al. *Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus maps to chromosome 16p11.2-q12.1*. *Am J Hum Genet* 1999;65:1688-97.
- ³⁷ Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, Terwindt GM, Haan J, Hoefnagels WA, et al. *Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions*. *Ann Neurol* 2003;54:360-6.
- ³⁸ Vigevano F, Fusco L, Di Capua M. *Benign infantile familial convulsions*. *Eur J Pediatr* 1992;151:608-12.
- ³⁹ Vigevano F, Sebastianelli R, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Lucchini P. *Benign infantile familial convulsions*. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, eds. *Idiopathic Generalized Epilepsies: Clinical, Experimental and Genetic Aspects*. London: John Libbey 1994, pp. 45-9.
- ⁴⁰ Vigevano F. *Benign familial infantile seizures*. *Brain Dev* 2005;27:172-7.
- ⁴¹ Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T, Takaesu E, Aso K, Furune S, et al. *Benign complex partial epilepsies in infancy*. *Pediatr Neurol* 1987;3:208-11.
- ⁴² Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T, Takahashi I, Aso K, Maehara M. *Benign infantile epilepsy with complex partial seizures*. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:409-16.
- ⁴³ Watanabe K, Negoro T, Aso K. *Benign partial epilepsy with secondarily generalized seizures in infancy*. *Epilepsia* 1993;34:635-8.
- ⁴⁴ Weber YG, Berger A, Bebek N. *Benign familial infantile convulsions: linkage to chromosome 16p12-q12 in 14 families*. *Epilepsia* 2004;45:601-9.