

Süt Çocukluğu Döneminin Epilepsi Sendromları

Meral Özmen

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Epilepsi sendromu tanımı farklı nedenlerle ortaya çıkan fakat nöbet tipleri, EEG paterni; başlama yaşı ve prognoz yönünden ortak tipik özellikler içeren epilepsi durumları için kullanılır.

Süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan epilepsi sendromları şöyle sıralanabilir:

- Erken infantil epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu)
- Erken miyoklonik ensefalopati
- West sendromu
- Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi
- Süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi (Dravet sendromu)
- Selim ailevi infantil nöbetler
- Selim infantil parsiyel epilepsi
- Yer değiştiren foküslü infantil parsiyel nöbetler (Migratuar parsiyel nöbetler)

Ohtahara sendromu ve erken miyoklonik ensefalopati hayatın 0-3 ayı içinde ortaya çıkar, fakat genellikle yenidoğan döneminde başladığı için o dönemin epilepsi sendromları içinde ele alınır.

West Sendromu

Pediyatrik yaş grubunda görülen epilepsiler içinde % 4-10 sıklıkta görülen ve ilk yaşta görülen epilepsilerin % 25'ini oluşturan bir epileptik ensefalopatidir. West tarafından 1841' de tanımlanmıştır. İnsidansı bin canlı doğumda 0.16-0.5 arasında değişmektedir. West sendromu (WS) 0-4 yaş arasında herhangi bir zamanda görülebilir fakat %90 olguda 1 yaşından önce ve en sık 3-7 ay arasında ortaya çıkar.

West Sendromu üç ana özelliği ile tanınır:

1.İnfantil spazmlar, 2.Psikomotor gerileme, 3.Hipsaritmi

İnfantil spazmlar fleksör (%34-42), ekstansör (%19-23), yada en sık olarak aynı hastada her ikisinin de görüldüğü karışık (%42-50) tipte olabilirler. Tipik spazmlar vücudun iki tarafında tüm kas gruplarını genellikle simetrik tutan, 2-5 saniye süren fleksör/ekstansör kasılmalar şeklinde tek tek, çok defa 5-30 saniye arayla seriler halinde gelir. Çoğu uyku ile ilişkilidir ve uyanma anında veya hemen sonra görülür. Tipik spazmlara birçok olay; otonomik değişiklikler (yüzde kızarma, siyanoz, solukluk, terleme, taşikardi vb), vokalizasyon (bağırma, ağlama, gülme), hıçkırık, solunum hızında değişme, göz yaşarması, göz hareketleri gibi eşlik edebilir. Video-EEG ile yapılan çalışmalarda tipik spazmlardan başka, semptomatik etiyolojili olgularda saptanan, izole kas gruplarında (yüz, göz, boyun, omuz gibi) minimal kasılmalarla seyreden "subtle spazm" diye adlandırılan birçok atipik spazmlar tanımlanmıştır. Subtle spazmlar sadece boyun fleksiyonu, omuz silkme, göz açma veya kapama, nistagmus, gözleri aşağı veya yukarı döndürme, yüz kaslarında kasılma (es-neme, sırtma...), ve tam hareketsiz kalma şeklinde olabilmektedir. Bu türden atipik spazmları tanımak çok zordur, kolaylıkla gözden kaçabilir. O nedenle aynı tipte tekrarlayıcı nitelikte hareketler gözlenen yada gelişimsel duraklama olan her süt çocuğunda WS akla gelmelidir. Böyle olgularda tanı video-EEG kaydı ile konulabilir. Psikomotor gerilemede vizüel agnozi ve kognitif bozulma en belirgin-dir. Kognitif bozulma hem epileptik nöbetler, hem de hipsaritmi ile ilişkilidir.

Hipsaritmi WS'unda interiktal dönemde kaydedilen tipik elektroensefalografi (EEG) tablosudur. Hastanın yaşı, uyku/ uyanıklık hali ve altında bulunan beyin patolojisi ile değişir.

Uyanık halde hipsaritmi: diffüz düzensiz yüksek voltajlı yavaş dalgalara karışan multifokal dikenler, çoklu dikenler, keskin dalgalara ile karakterizedir.

Uyku halinde hipsaritmi: peryodik, generalize düzensiz yavaş dalga, diken dalga paroksizmaları olarak belirir.

%25 olguda görülen, her iki hemisferde asimetrik beliren hipsaritmi veya bir hemisferde beliren hemihipsaritmi tablosuna asimetrik / fokal beyin lezyonu olan olgularda rastlanır.

Hipsaritmi tablosu yavaş dalga uykusunda en belirgin olur, REM uykusunda tamamen kaybolur. Ayrıca %40 olguda, özellikle büyük süt çocuklarında ve sendromun ileri dönemlerinde hipsaritmi paterninde varyasyonlar (modifiye hipsaritmi) görülebilir.

İktal EEG bulguları çok değişik tipte olabilir. Video-EEG çalışmalarında 11 farklı iktal patern tanımlanmıştır. En sık senkron yüksek voltajlı yavaş veya keskin yavaş dalga börtlerini takiben zemin aktivitesinde birkaç saniye voltaj supresyonu kaydedilir. Spazm tipi ile iktal EEG paterni arasında korelasyon saptanmamıştır.

WS'nun patogenezi tam bilinmemekle birlikte, santral sinir sisteminin matürasyon düzeyinin önemli rolü olduğuna, beyin matürasyonu yaşından geri olan bebeklerde beyinde hasar meydana getiren herhangi bir olayın WS'una neden olabileceğine inanılmaktadır. WS'u olgularının yaklaşık 1/3' ünde (%17-38) bilinen veya şüphe edilen bir etiyoloji saptanamaz, kriptojenik/ idiyopatik olarak belirtilir. Semptomatik WS olgularının çoğundan pre-perinatal nedenler (beyin anomalileri /displazileri, perinatal komplikasyonlar, neonatal hipoglisemi /infeksiyon, metabolik hastalıklar ...) sorumludur. Kraniyal görüntüleme %70-80 hastada bulgu gösterir. Bu oran 78 olgumuzda yapılan kraniyal MRG değerlendirmesinde % 82 olarak bulunmuş, % 32'sinde serebral malformasyon saptanmıştır. Hasta-

ların %4-5'inde ailevi olgular bildirilir. Aile içindeki tekrarların ya genetik geçişli sendromlar, yada gebelik ve doğum sırasında beyin hasarına zemin yaratan faktörlerin devam etmesi sonucunda olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ailevi idiyopatik WS olguları da bildirilmiştir.

WS'unda tipik spazmları tanımak zor değildir ancak yine de abdominal kolik, irkilme (startle) yanıtları, bebeğin normal refleksleri ile karıştırılabilir. Selim infantil miyoklonus, selim miyoklonik epilepsi, Ohtahara sendromu ve erken miyoklonik ensefalopati tabloları ile ayırıcı tanı gerektirir fakat klinik ve EEG özellikleri ile ayırt etmek zor değildir. Tüm WS olgularında dikkatli bir etiyolojik araştırma (öykü, klinik muayeneler, görüntülemeler, metabolik inceleme, gerektiğinde genetik inceleme) esastır. Bu hem prognozunun hem de genetik danışma olasılığının doğru değerlendirilmesi için önemlidir.

WS'nun tıbbi tedavisinde ilk tercih ilaç hakkında henüz görüş birliği yoktur. ACTH veya steroid, vigabatrin, yüksek doz pridoksin, pridoksin+valproat ilk sıralarda kullanılan tedavilerdir. ACTH tedavisi düşük dozlarda dahi en iyi yanıt alınan, yan etkileri önemli olmakla birlikte iyi bilinen, izlenebilen ve giderilebilen bir tedavidir. Vigabatrinin etkinliği birçok çalışmada ACTH'a yakın oranlarda, tu-beroz sklerozlu WS olgularında daha da iyi bulunmuştur. Ancak vigabatrinin yüksek dozda uzun süre kullanılması hastaların yaklaşık yarısında görme alanında daralmaya yol açmaktadır. Süt çocuğunda bu muayenenin olanaksız olması vigabatrinin uzun süre kullanılmasını kısıtlamaktadır. ACTH ve vigabatrine alternatif olarak yüksek doz pridoksin ve / veya valproat, topiramet, lamotrijin, klona-zepam, nitrazepam, zonisamid kullanılabilir fakat daha az etkilidirler. Hastaların küçük bir grubunda özellikle fokal bulgu saptananlarda cerrahi tedavi yararlı olabilir.

WS hastalarının tedavisinde sistematik bir yaklaşımla, mümkün olan en kısa zamanda, etkili olmayan bir tedavi modelinde uzun zaman kaybedilmeden diğerine geçilerek, nöbetlerin kontrol altına alınması ve hipsaritminin giderilmesi hedeflenmelidir. Prognozu ön planda etiyoloji ile ilişkilidir. Kriptojenik / idiyopatik etiyoloji, geç başlangıç ve tedaviye hızlı yanıt iyi prognozla ilişkilidir. Tüm olguların % 50'sinde spazm 2 yaşından önce kaybolur, %70' inde ağır mental gerilik, davranış bozukluğu (otistik ,hiperaktif..), diğer tür epilepsiler , %25-50 Lennox- Gastaut sendromu (LGS) gelişir. Sadece % 5- 10 olgu normal veya normale yakın zeka gelişimi gösterebilir.

Süt Çocukluğunun Selim Miyoklonik Epilepsisi

Dravet ve Bureau tarafından ilk 1981'de tanımlanmıştır. Üç yaş altındaki epilepsi hastalarının % 2'sinde, ilk yaş içindeki epilepsi hastalarının % 1.3'ünde selim miyoklonik epilepsi (SME) bildirilir.

Nörolojik gelişimi normal olan 6ay-2yaş arası bebeklerde, bilateral kısa miyoklonik nöbetlerle başlar. Miyokloniler vücudun üst yarısında daha belirgindir, başta ani fleksiyon ve kollarda yukarı veya yanlara ekstansiyon şeklinde görülür. Poligrafik EEG kayıtlarında o anda absans yada tonik nöbetlerin hiçbir zaman olmadığı gösterilmiştir. Miyokloniler gün içinde herhangi bir zamanda tek jerkler halinde veya birkaç saniye süren seriler halinde olabilir. Gözler geriye dönebilir ancak bilinç hiçbir zaman tam kaybolmaz, sadece, çok nadiren, bacaklar etkilendiği zaman çocuk yere düşer. Her nöbet EEG' de generalize diken dalga yada çoklu diken dalga deşarjları ile birlikte belirir. Uyanık halde çekilen interiktal EEG genellikle normaldir, subklinik deşarj nadiren görülür. Buna karşın uyuklama hali, uykunun başlangıcı deşarjları aktive eder (klinik nöbet olmayabilir), ancak farmakolojik sedasyon altında yapılan EEG kayıtları da normal bulunabilir, çünkü bu durumlarda uykunun başlangıcı kaydedilemez. Hastaların % 20'sinde EEG de fotosensitivite görülür.

Süt çocukluğunun SME olgularının %20-25'inin ailesinde epilepsi ve/veya febril konvülziyon öyküsü alınır. Yakın zamanda geniş bir ailede otozomal resesif geçiş gösteren 8 SME olgusu bildirilmiş ve geni 16. kromozoma (16p13) haritalanmıştır. SME bu yaşta görülen birçok nonepileptik (hiperekpleksia, uyku miyoklonileri, selim infantil miyokloni) ve epileptik (West sendromu, ağır miyoklonik epilepsi, miyoklonik astatik epilepsi, LGS) paroksizmal olaylardan klinik ve EEG özellikleri ile ayırt edilebilir.

Bu hastalarda valproat tedavisi ile nöbet kontrolü çok iyidir, sadece bazı hastalarda ileri çocukluk döneminde tonik-klonik nöbetler bildirilir. Ancak SME olgularını %20-40'ında öğrenme güçlüğü bulunur. Hastaların bu bakımdan yakın izlenmesi gerekir. Ayrıca bu sorun sendromun "selim" terimi ile ilgili kuşku doğurmaktadır.

Süt Çocukluğunun Ağır Miyoklonik Epilepsisi

Dravet tarafından 1978'de tanımlanmış, zamanla kendine özgü elektro-klinik özellikleri olan bir epilepsi sendromu olduğu anlaşılmıştır. ILAE tarafından bu sendroma "Dravet sendromu" adı önerilmiştir. Prevalansı 20000 bebekte 0.5-1 olarak hesaplanmaktadır.

Dravet sendromu (DS) ilk yaşın ortalarında (2-10 ay), genellikle febril, generalize yada taraf değiştiren unilateral klonik uzun nöbetlerle başlar. Ateşle tetiklenme giderek azalır ve 2-3 yaşında nöbetler artık ateşsiz olmaya başlar ama yinede nöbetlere yakın bir infeksiyon veya aşı öyküsü alınır. Sıcak su banyoları da nöbetleri tetikleyebilir. İkinci yaşta diğer nöbet tiplerine miyoklonik nöbetler eklenir ve yüz, ekstremiteler veya aksiyal kaslarda jerkler halinde gelen hafif miyoklonilerden düşme ataklarına yol açan şiddetli generalize miyoklonilere kadar değişebilir. Miyokloniler genelde uyanınca olur ama ışık, sıcak banyo ve göz kapama ile tetiklenir. Status epileptikus sık gelişir, ya konvülfif yada nonkonvülfif, miyoklonilerle birlikte uyuklama halinde seyredir, ateş veya uygun olmayan ilaçlar statusu tetikleyebilir. Atipik absans, versiv, kompleks parsiyel nöbetler gibi diğer tip nöbetler 1-4 yaş arasına ortaya çıkarlar. Bazı olgularda nöbetler başlangıcından beri ateşsiz olabilir, bazı olgularda da miyoklonik nöbetler olmayabilir. Bu olgular eğer diğer özellikleri uyarsa yine DS tanımı içine alınmaktadır. Ancak tonik nöbetler genellikle görülmediğinden varsa ayırıcı tanı önerilmektedir. DS diğer erken başlangıçlı epilepsi sendromlarından klinik seyri ve EEG bulguları ile ayırt edilebilir.

DS olgularında nöbet başlangıcından önceki nörolojik gelişim normaldir ve ilk 1-2 yıl normal seyredebilir ama nöbetler sıklıkça

psikomotor gelişim yavaşlar, dil ve zeka gelişimindeki gecikme giderek artar, ataksi ve pramidial bulgular gelişir.

İnteriktal EEG ilk yılda genellikle normaldir, nadiren spontan veya ışık uyarısı ile beliren diken dalga deşarjları görülebilir. Epileptiform EEG bulguları 2-3 yaşlarında belirir; börtler halinde generalize çoklu dikenler, çoklu diken yavaş dalgalar veya diken yavaş dalgalar görülür. Deşarjlarla birlikte miyokloni olabilir, olmayabilir. Zemin aktivitesi normal, düzensiz olabilir, 4-5Hz monomorf teta ritmi gösterebilir. Bu hastaların metabolik incelemeleri, kranial görüntülemeleri normal bulunur. Genetik faktörler önemli rol oynar. Ailede febril /afebril konvülsiyon öyküsü %25-64 olguda bulunur, yaklaşık % 50' si febril konvülsiyon (FK) veya FK+ olgularıdır. DS olgularında da, generalize epilepsi febril nöbet + (GEFS+) spektrumunda bulunduğu gibi, nöronal sodyum kanal a-subunit (SCN1A) geninde mutasyonlar saptanmıştır. DS'nun artık GEFS+ spektrumunun en ağır fenotipi olduğu kabul edilmektedir.

Tedavide nöbetler standart antiepileptik ilaçlara nadiren yanıt verir. Valproat ve benzodiazepinler en yararlı ilaçlardır. Stiripentol bu iki ilaç grubunun etkisini artırabilir. Status riski fazla olduğundan aileye uzayan nöbetlerde rektal diazepam uygulamasının öğretilmesi çok yararlı olur. Topiramet, zonisamid, bromür ve miyoklonik nöbeti olmayan olgularda vigabatrin alternatif ilaçlardır. Karbamazepin, fenitoin ve lamotrijinin nöbetleri artırdığı gözlenmiştir. DS'nin prognozu kötüdür. Miyokloniler 5 yaşından önce, kompleks parsiyel nöbetler 5 yaşından sonra kaybolur, fakat generalize veya sekonder genarilize tonik-klonik nöbetler ısrar eder. Nöropsikolojik gelişim prognozu her zaman kötüdür, sık nöbetler ve status atakları kognitif gelişimi engeller.

Selim Ailevi İnfantil Konvülsiyonlar

İlk defa 1992 de Vigevano ve arkadaşları tarafından; 4-6 ay arasında başlayan iyi seyirli parsiyel nöbetlerle karakterize ve ailede süt çocukluğu dönemine ait selim nöbet öyküsü olan olgular için bu tanım kullanılmıştır .

Bu bebeklerde nöbetler günde 4-10 kez olabilen kümeler halinde gelir ve 2-4 gün sürer. Nöbet anında; psikomotor aktivite duraklar, bilinç bozulur, baş ve gözler yavaşça bir tarafa döner, genel hipertoni ve vücudun bir yarısında (unilateral) başlayarak generalize olan klonik jerkler gelişir. Nöbet başlangıç yeri ve tutulan taraf nöbetten nöbete değişebilir. Nöbetler kısa sürer, 5 dakikayı geçmez. İnteriktal EEG nöbet kümelerinden önce ve sonraki dönemlerde normaldir. İktal EEG'de progresif olarak aynı tarafa ve karşı hemisfere yayılan ve amplitüdü yükselen fokal deşarjlar (yavaş dalgalar, sonra dikenler, çoklu dikenler, keskin dalga kompleksleri) gösterir.

Otozomal dominant geçiş gösteren bu sendromda 19. kromozom ile bağlantı bildirilmiştir. Prognozu iyidir. Nöbetler standart anti-epileptik ilaçlarla kolay kontrol altına alınır. Nörolojik gelişim normal ilerler. Bazı olgularda, sıklıkla 10 yaş civarında paroksizmal distoni geliştiği bildirilmiş ve bu hastalarda 16. kromozom ile bağlantı gösterilmiştir.

Selim İnfantil Parsiyel Epilepsi

Watanabe ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Aynı sendrom daha önce "kompleks parsiyel nöbetli selim infantil epilepsi" olarak bildirilmiş ve daha sonra sekonder generalize nöbetler nedeniyle "süt çocuğunda sekonder generalize nöbetlerle seyreden selim parsiyel epilepsi" olarak değiştirilmesi önerilmiştir.

Bu sendromda nöbetler 3 ile 20 ay arasında başlar, genellikle kümeler (1-10 kez/gün) halinde birkaç gün sürer ve 1-2 ay aralarla tekrar görülür. Nöbet motor duraklama ve sabit bakma ile başlar, basit otomatik semptomlar (ağız, baş, kol, bacak hareketleri), hafif konvülsif hareketler (yüz, göz veya ekstremitelerde kloniler, başta/gözlerde bir tarafa dönme, ekstremitelerde tonik kasılma gibi) eklenir ve sonunda generalize olur. İktal EEG bulguları selim ailevi infantil epilepsideki iktal bulgulara benzer. Nöbet kümelerinden önce ve sonra yapılan interiktal EEG kayıtları normal bulunur.

Ailede nöbet öyküsü yoktur. Kranial görüntüleme, metabolik testler gibi tüm incelemeler normal bulunmaktadır. Nöbetler kolay kontrol altına alınır. Yenidoğan döneminde nöbeti olmayan, nörolojik gelişimi, interiktal EEG ve kranial görüntüleme bulguları normal olan olguların % 75'den fazlasında iyi prognoz bildirilmektedir.

Migratuar Parsiyel Nöbetler

Coppola ve arkadaşlarının 1995 de tanımladığı yaşa özgü bir epileptik ensefalopati tablosudur. Nöbetler ilk 6 ay içinde, çoğunlukla 2-4 ay arasında ortaya çıkar. Önceden normal olan bebekte başlangıçta seyrek gelen fokal nöbetler haftalar içinde sıklaşarak, hemen hemen sürekli multi fokal beliren tedaviye dirençli nöbetler halinde devam eder.

EEG paterni zamanla gelişir. Başlangıçta interiktal EEG bulguları normalden multi- fokal dikenler içeren yavaş zemin aktivitesine kadar değişir. Epileptiform deşarjlar her alanda görülebilir ama temporal ve rolandik bölgelerde en belirgindir. Hastalık ilerledikçe EEG bulguları daha kötüleşir. İktal EEG paterni genellikle hep aynıdır; komşu korteks alanlarına doğru sürekli ilerleyen ve bir hemisferden diğer hemisfere yer değiştiren, yavaş ritmik aktivite gösterir. Farklı odaklardan çıkan deşarjlar birbiri ile çakışabilir. Her deşarjın süresi 1-4 dakika arasında değişmektedir.

Elektro-klinik olarak tanımlanabilen ve ailevi olmayan bu tablonun etiyolojisi bilinmemektedir. Bildirilen tüm olgularda başlangıçta kranial görüntüleme ve diğer tüm incelemelerin sonuçları normal bulunmuştur. Üç olguda yapılan nöropatolojik incelemelerde; bir olguda bulgular tamamen normal, ikisinde temporal loblarda volüm azalması ve mezial temporal skleroz bulunmuştur.

Prognozu kötüdür. Sık nöbetler tüm kazanılmış becerilerin kaybına neden olur, baş büyümesi durur, ağır hipotoni gelişir. Yoğun antiepileptik tedaviye direnç gösterir, mortalite oranı %30 civarındadır. Nöbetlerde 1-2 yaşından sonra kısmen azalma sağlanabilmekte ama yine de kognitif ve motor gelişimdeki ağır kayıplar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Nordli DR. Infantile seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2002; 43(suppl3):11-6.
2. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms /West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003;20 (6): 408-25.
3. Ohtsuka Y, Kobayashi K, Ogino T, Oka E. Spasms in clusters in epilepsies other than typical West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 473-81.
4. Aydınli N, Çalışkan M, Özmen M, Tonguç E. Neuroradiologic aspects of West syndrome. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 211-6.
5. Mikati M, Lepejian GA, Holmes GL. Medical treatment of patients with infantile spasms. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(2):61-70.
6. Vigeveno F, Clio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasm: a randomised, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-4.
7. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain Dev* 2001; 23: 688-691.
8. Fejerman N. Benign myoclonic epilepsy in infancy. In: wallace SJ, Farel K (eds) *Epilepsy in Children*, 2nd edn. London; Arnold, 2004: 153-5.
9. Lin Y, Itomi K, Takada H, et al. Benign myoclonic epilepsy in infants: video-EEG features and long-term follow-up. *Neuropediatrics* 1998; 29 (5): 268-71.
10. Zara F, Gennaro E, Stabile M, et al. Mapping of a locus for a familial autosomal recessive idiopathic myoclonic epilepsy of infancy to chromosome 16p13. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1552-7.
11. Dravet C, Bureau M, Guerrini R, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy. In: Roger et al, (eds) *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 2nd edn. London; John Libbey, 1992: 75-88.
12. Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, et al. Severe myoclonic epilepsy in infants-a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev* 2001; 23: 736-48.
13. Ceulemans BPGM, Claes LRF, Lagae LG. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: From febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 236-43.
14. Vigeveno F, Fusco L, di Capua M, et al. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 608-12.
15. Szeptowski P, Rochette J, Berguin P, et al. 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.
16. Watanabe K, Negoro T, Aso K. Benign partial epilepsy with secondary generalised seizures in infancy. *Epilepsia* 1993; 34: 635-8.
17. Coppola C, Plouin P, Chiron C, et al. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995; 36: 1017-24.
18. Gross-Tsur V, Ben-Zeev B, Shalev RS. Malignant migrating partial seizures in infancy. *Pediatric Neurol* 2004; 31 (4): 287-90.