

Febril Nöbet Artı (FN⁺) ve Febril Nöbeti Olan Çocukların Fenotipik Özellikler ve Aile Öyküsü Yönünden Karşılaştırılması

Comparison of Phenotypic Features and Family Histories of Children with Febrile Seizures Plus (FS⁺) and Febrile Seizures

Semra KURUL, Eray DİRİK

Epilepsi 2003;9(3):128-132

Amaç: Febril nöbetler çocukluk çağının en sık nöbet tipidir. Yeni tanımlanmış bir epilepsi sendromu olan FN⁺ altı yaşından sonra da febril ve afebril konvulsiyonlar ile süren heterojen bir hastalıktır. Bu çalışmada FN⁺lı çocuklar febril nöbetli çocuklarla fenotipik özellikler ve aile öyküsü yönünden karşılaştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Scheffer ve Berkovic tarafından önerilen ölçütlere göre FN⁺ tanısı konan 35 çocuk (23 erkek, 12 kız; ort. yaş 9; dağılım 7-13) cinsiyet, nöbet başlama yaşı, nöbet özellikleri ve aile öyküsü yönünden incelendi ve febril nöbeti olan 35 çocuk (20 erkek, 15 kız; ort. yaş 8.2; dağılım 7-12) ile retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında cinsiyet dağılımı, nöbet başlangıç yaşı, aile öyküsünde febril ve afebril nöbetlerin sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. İki grupta da birçok bireyin etkilendiği geniş pedigrîye rastlanmadı.

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları FN⁺lı çocukların fenotipik özelliklerinin oldukça heterojen olduğunu ve her zaman febril nöbeti olan çocukların fenotipik özelliklerinden ayırt edilemeyeceğini düşündürdü.

Anahtar Sözcükler: Başlangıç yaşı; çocuk; elektroensefalografi; epilepsi/sınıflandırma/genetik; pedigrî; fenotip; nöbet, febril/tanı/genetik.

Objectives: Febrile seizures are the most common seizure type in childhood. Febrile seizures plus (FS⁺) is a recently identified epilepsy syndrome characterized by febrile and afebrile seizures that may persist beyond age six years. We compared phenotypic features and family histories of children with FS⁺ and febrile seizures.

Patients and Methods: Thirty-five children (23 boys, 12 girls; mean age 9 years; range 7 to 13 years) with a diagnosis of FS⁺ according to the criteria proposed by Scheffer and Berkovic were retrospectively evaluated with respect to sex, age of seizure onset, seizure characteristics, and family history and compared with 35 children (20 boys, 15 girls; mean age 8.2 years; range 7 to 12 years) with febrile seizures.

Results: No significant differences were found between the two groups with respect to sex, age of seizure onset, and the occurrence of febrile and afebrile seizures in family members. None of the pedigrees had multiple affected members.

Conclusion: The results of this study suggest that phenotypic characteristics of children with FS⁺ are quite heterogeneous and do not always differ from those of children with febrile seizures.

Key Words: Age of onset; child; electroencephalography; epilepsy/classification/genetics; pedigree; phenotype; seizures, febrile/diagnosis/genetics.

Dergiye geliş tarihi: 6 Haziran 2003 Düzeltme isteği: 25 Eylül 2003 Yayın için kabul tarihi: 3 Ekim 2003

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı.

İletişim adresi: Dr. Semra Kurul, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, 35340 İnciraltı, İzmir.
Tel: 0232 - 412 36 36 Faks: 0232 - 259 97 23 e-posta: skurul@hotmail.com

Febril nöbet (FN) çocukluk çağında en sık görülen nöbet türüdür. Altı yaşından küçük çocuklarda sıklığının %2-5 olduğu bildirilmektedir.^[1,2] Uluslararası epilepsiler ve epileptik sendromlar sınıflandırmasına göre FN'ler, intrakraniyal enfeksiyon dışında bir enfeksiyona bağlı ateş sırasında ortaya çıkan ve genellikle jeneralize tipte olan yaşa bağımlı bir durum olarak sınıflandırılmıştır.^[3] Bu tanım FN sendromu olarak kabul edilmektedir. Febril nöbet geçiren çocukların %2-7'sinde yaşamlarının ileri döneminde epilepsi geliştiği bildirilmektedir.^[4] Febril nöbetlerin etyolojisi açık değildir. İkiz ve aile çalışmaları hastalığın kalıtsal özelliği ile ilgili güçlü kanıtlar ortaya koymuştur. Çoğu olguda kompleks bir genetik geçiş olduğu kabul edilmekle birlikte, bazı kalabalık multijenerasyonel ailelerde bağlantı analizleri ile otozomal dominant geçiş türü ortaya konmuştur. Böyle ailelerde 8q13-21 bölgesinde FEB1 ve 19p üzerinde FEB2 adı verilen iki gen bulunmuştur.^[5,6] Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalarda FN'lerin aynı hasta veya akrabalarında jeneralize epilepsi veya diğer tiplerde nonfebril nöbetlerle görülebileceği bildirilmiştir. Scheffer ve Berkovic^[7] 1997'de, ILAE tarafından tanımlanan FN sendromunun dışında FN⁺ şeklinde belirttikleri ayrı bir sendrom tanımlamışlardır. Araştırmacılar FN⁺'nin aynı ailede değişik şekillerde ortaya çıkabileceğini ve klinik sunumlarının (i) altı yaşından önce sadece febril nöbetlerin olması; (ii) altı yaşından önce oluşan febril nöbetlerin daha sonra da devam etmesi ya da altı yaşından önce afebril jeneralize tonik-klonik nöbetlerle birlikte görülmesi; (iii) altı yaşından önce oluşan febril nöbetlere afebril absans, miyoklonik veya atonik gibi diğer tipte jeneralize ya da parsiyel nöbetlerin eşlik etmesi şeklinde olabileceğini bildirmişlerdir.

Sonraki araştırmalarda FN⁺'nin inkomplet penetranlı otozomal dominant bir hastalık olduğu bildirilmiş ve FN⁺ için bazı gen yerleşimleri ortaya konmuştur. Bunlar 19q13 üzerindeki bir sodyum kanal subünit geni olan SCN1B, 2q21-33 üzerindeki bir diğer sodyum kanal subünit geni olan SCN1A ve 5q34 üzerindeki tip A χ -aminobütirik asit reseptörünün χ -2 subünitini kodlayan bir genidir.^[8-11] Çoğu genetik araştırmada, FN'lerin fenotipik özellikleri ile ilgili çalışmaların genetik heterojenitenin aydınlatılmasında vazgeçilmez olduğu ve FN'lerin genetik temellerinin ancak aile öyküleri ile birlikte değerlendirmeye alınan geniş olgu serilerinin dikkatli

fenotipik analizleri ile çözümlenebileceği bildirilmiştir.^[12]

Bu çalışmada FN⁺'lı olguların fenotipik özellikleri ve FN sendromlu olgular ile karşılaştırıldığı aile öyküsü yönünden özellik gösterip göstermedikleri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Nörolojisi Bölümü'nde FN tanısıyla izlenen hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya alınacak olgular 1999-2003 tarihleri arasındaki hastane kayıtlarından seçildi; adres bilgilerine ulaşılabilen olgular telefon ile aranarak, olgu ve aile hakkında detaylı ve güvenilir bilgi verebilecek aile fertleri görüşmeye davet edildi. İndeks olgu ve aile fertlerindeki FN sendromu, 6 ay ile 5 yaş arasında intrakraniyal enfeksiyona bağlı olmayan ateş yüksekliği sırasında ortaya çıkan nöbet olarak kabul edildi.^[3] Fokalite gösteren, 24 saat içinde veya aynı febril hastalık sırasında birden fazla tekrar eden ve 10 dakikadan uzun süren febril nöbetler "komplike" olarak kabul edildi. "Afebril nöbet" ise febril bir hastalıkla ilişkili olmayan, kendiliğinden, non-provoke epileptik nöbet olarak tanımlandı.^[13]

Scheffer ve Berkovic'in^[7] tanımlamasına uyularak, altı yaşından önce febril nöbetleri olup altı yaşından sonra da febril nöbet geçirmeye devam eden ya da altı yaşından önce febril nöbetlerle birlikte afebril tonik-klonik, absans, miyoklonik veya atonik gibi jeneralize ya da parsiyel nöbetleri olan olgular FN⁺ olarak kabul edildi. Bu olgularda FN'lerin altı yaş üzerinde de devam etme şartı olmasından dolayı, bu nöbetlerin ortaya çıkması için yeterli zamanın geçirilmiş olmadığı dikkate alınarak, çalışma sırasında sekiz yaşını doldurmamış olan olgular değerlendirmeye alınmadı. Ayrıca, indeks olgu veya FN öyküsü pozitif olan aile fertlerine ait bilgilerin eksik veya güvenilmez olarak değerlendirildiği olgular; önceden afebril nöbet geçirmiş olgular ve santral sinir sistemi anomalisi olan olgular çalışmaya alınmadı. Bu şekilde, çalışma ölçütlerine ve FN⁺ tanımına uyan 35 olgu (23 erkek, 12 kız; ort. yaş 8.97±2.08; dağılım 7-13) çalışma grubunu oluşturdu; bu tanıma uymayan FN sendromlu 35 olgu (20 erkek, 15 kız; ort. yaş 8.24±1.14; dağılım 7-12) ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. Olgularda yaş, cinsiyet, ilk FN yaşı, geçirilen FN sayısı, nöbet tipi, basit veya komplike FN ölçütlerinin varlığı ve altı yaşından

önce afebril nöbetlerin geçirildikleri yaş, nöbet sayısı ve tipi ile aile öyküsü pozitif olan olgularda ailedeki birey ya da bireyler için yukarıdaki özelliklerin tümü kaydedildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U- ve Wilcoxon rank sum testleri kullanıldı. Grup oranlarının karşılaştırılması Pearson ki-kare testi ile veya beklenen değerlerden biri 5'ten küçük ise Fisher exact testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı ve değerlendirme sırasındaki yaş ortalaması bakımından anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubundaki olguların fenotipik özellikleri ve aile öyküleri Tablo 1'de özetlendi. İlk FN geçirme yaş ortalaması açısından FN⁺ (17.11±13.86 ay; dağılım 6-60 ay) ve FN (21.68±9.80 ay; dağılım 8-48 ay) grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.116$). Aile öyküsü yönünden değerlendirildiğinde, FN⁺ grubunda 13 olgunun (%37.1) ailesinde FN, üçünün (%8.5) ailesinde afebril nöbet öyküsü; kontrol grubunda ise yedi olgunun (%20) ailesinde FN, birinin (%2.8) ailesinde afebril nöbet öyküsü vardı. Ancak bu farklılıklar anlamlı değildi ($p=0.122$).

Her iki grupta, ailede birinci ve ikinci derece akrabalarda febril veya afebril nöbet yönünden etkilenmiş iki birey vardı; Scheffer ve Berkovic'in^[7] tanımladığı şekilde, çok sayıda etkilenmiş bireyin olduğu aile ağacına rastlanmadı.

TARTIŞMA

Çocukluk çağının en sık nöbet tipi olan FN'lerin kesin etyolojisi halen bilinmemektedir. Hastalığın genetik temeli günümüzde kuşku götürmez bir şekilde kabul edilmekle birlikte, bu alandaki çalışmalar genetik temelin büyük bir heterojenite gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bunun nedeni FN'lerin kalıtımının monogenik olmayıp, oldukça kompleks bir şekil izlemesidir. Bu özellik, monogenik kalıtmı hastalıklarla karşılaştırıldığında, etyolojiye ışık tutacak olan bağlantı analizi çalışmalarının yapılmasını güçleştirmektedir. Bununla birlikte, çok sayıda bireyin etkilenmiş olduğu multijenerasyonel geniş ailelerin kompleks kalıtım türü gösteren hastalıkların genetik temelinin aydınlatılmasında çok değerli kaynaklar oldukları ileri sürülmekte, böyle ailelerin fenotipik özel-

liklerinin araştırılmasının genetik araştırmalara temel teşkil edeceği bildirilmektedir.^[1,2,12]

ILAE tarafından 1989'da nöbet tipi, nöbet başlangıç yaşı, EEG paternleri gibi özellikler temel alınarak nöbet fenotiplerinin epilepsiler ve epileptik sendromlar şeklinde sınıflandırılması epileptolojide çok önemli bir gelişme sağlamıştır.^[2,3] Ancak bu sınıflandırmada bazı fenotiplerin yer almadığı görülmüş; bunlardan birinin FN ile başlayan bazı jeneralize epilepsiler olduğu bildirilmiştir. Scheffer ve Berkovic'in^[7] 1997'de tanımladığı FN⁺, FN'lerin özel bir alt grubu olarak değerlendirilmektedir. Bu araştırmacılar FN⁺'yı dört kuşakta 25 bireyin etkilendiği bir ailede tanımlamışlardır. Bu pedigrinde en sık rastlanan fenotip, çocukluk çağında ortalama bir yaşında başlayan tekrarlayan FN'lerin, bilinen FN sendromundan farklı bir şekilde, altı yaşından sonra da devam etmesi veya altı yaşından önce afebril nöbetlerle birliktelik göstermesidir. Yazarlar tanımlanan olgularda nöbetlerin ortalama 11 yaşında kaybolduğunu bildirmişlerdir. Diğer fenotiplerde ise, FN⁺'ya absans, miyoklonik nöbetler, atonik nöbetler ve en ağır durum olarak miyoklonik-astatik nöbetler eşlik etmektedir. Bu ailedeki genetik geçişin otozomal dominant olduğu bildirilmiştir.^[14] İlk kez 1997'de bildirilmesinden sonra FN⁺'lı 15 aile daha tanımlanmış ve geçişin yaklaşık %60 penetranslı otozomal dominant olduğu, ancak sporadik olguların görüldüğü kompleks kalıtımın da rol oynayabileceği bildirilmiştir.^[15] Sonraki çalışmalar ile voltaj kapılı sodyum kanallarının β ve α_1 subünit genleri ve GABA_A reseptörü χ_2 subünit genlerinin FS⁺ jeneralize epilepsiden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, FN⁺'lı olguların çoğunda sorumlu genin ortaya konamadığı da belirtilmektedir.^[2] Bazı araştırmacılar, tek ve geniş birkaç pedigrinde bağlantı analizi çalışmaları ile gösterilen bu "özel" mutasyonların FN'lerin etyolojisinde kesin rolü olduğuna dair kanıt olmadığını; bu pedigrilerdeki fenotiplerin yaş, nöbet tipi, nöbetin bitiş yaşı gibi değişkenler açısından büyük farklılık gösterdiklerini ileri sürmüşlerdir.^[12]

Çalışmamızda, Scheffer ve Berkovic'in^[7] bildirdiği tanıma uygun olarak FN⁺'lı ve bu tanıma uymayan FN sendromu olan olgular karşılaştırılmış, iki grup arasında cinsiyet, FN başlama yaşı ve aile öyküsü yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Febril veya afebril nöbet sıklığının FN⁺ grubundaki olguların ailelerinde biraz daha fazla olduğu dikkat çekmiş, ancak bu fark anlamlı bulunma-

mıştır. Ayrıca, FN⁺ grubundaki olguların hiçbirinin ailesinde Scheffer ve Berkovic'in^[7] tanımladığı şekilde otozomal dominant geçiş türünü destekleyen çok sayıda etkilenmiş bireyin olduğu multijenerasyonel pedigrkiye rastlanmamıştır. Olgu sayısının azlığının ya da aileden alınan bilgilerin yetersizliğinin buna neden olabileceği düşünülebilir. Ancak literatürde, Scheffer ve Berkovic'in^[7] tanımladığına benzer şekilde bazı nadir pedigriler-

deki genetik bulgulara rağmen FN sendromlarının olasılıkla bunların dışında genetik özellikler gösterdiğini savunan çalışmalar da vardır.^[12] Çalışmamızın sonuçlarının bu bilgiler ışığında yorumlanmasının uygun olduğu düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda, Scheffer ve Berkovic'in^[7] tanımladığı şekilde jeneralize epilepsi ve FN⁺ birlikteliği dışında parsiyel nöbetli bazı olguların da olduğu dikkat çekmiştir. Bu olgular tekrarlayıcı feb-

TABLO 1

FN⁺lı olguların fenotipik özellikleri, aile öyküleri ve EEG bulguları

Olgu	Değerlendirme sırasındaki yaş	İlk FN yaşı (ay)	FN tekrarı	FN tipi	FN ⁺ 6 yaş ↑ FN	FN ⁺ 6 yaş ↓ aFN	Nöbet tipi	Aile öyküsü	EEG bulgusu
1 - Erkek	7.5	36	1	Basit	-	+(6 yaş)	Atonik	FN	Diffüz
2 - Erkek	7	7	4	Basit	-	+(5.5 yaş)	Absans	FN	Diffüz
3 - Kız	8	9	1	Basit	-	+(3 yaş)	JTK	FN	Diffüz
4 - Erkek	7	10	3	Basit	-	+(5 yaş)	JTK	FN	Diffüz
5 - Kız	8	60	2	Basit	-(6.5 yaş)	-	Atonik	FN	Normal
6 - Erkek	9	9	10	Komplike	+(7 yaş)	-	KPN	-	Fokal
7 - Erkek	8	6	5	Komplike	+(8 yaş)	-	KPN	-	Fokal
8 - Erkek	7	7	8-10	Komplike	+(6.5 yaş)	-	JTK	-	Diffüz
9 - Kız	12	6	4	Basit	+(8 yaş)	-	JTK	-	Diffüz
10 - Erkek	13	7	4	Basit	+(12 yaş)	-	JTK	-	Diffüz
11 - Kız	10	30	1	Komplike	-	+(4 yaş)	JTK	-	Diffüz
12 - Erkek	8	8	2	Basit	-	+(2 yaş)	Atonik	-	Normal
13 - Erkek	9	7	3-4	Basit	-	+(4 yaş)	JT	aFN	Diffüz
14 - Erkek	8	48	2	Basit	-	+(5.5 yaş)	JTK	-	Diffüz
15 - Erkek	13	24	10 ↑	Basit	+(8 yaş)	-	KPN	-	Diffüz
16 - Kız	7	13	2	Basit	-	+(2 yaş)	JTK	-	Diffüz
17 - Kız	8	24	2	Basit	+(6 yaş)	-	KPN	-	Normal
18 - Erkek	13	8	2	Basit	-	+(6 yaş)	Atonik	-	Normal
19 - Erkek	8	30	1	Basit	-	+(4 yaş)	KPN	-	Fokal
20 - Kız	10	6	10 ↑	Basit	-	+(4 yaş)	JTK	aFN	Diffüz
21 - Kız	7	48	1	Basit	-	+(4.5 yaş)	Atonik	-	Normal
22 - Erkek	13	24	10 ↑	Basit	+(9 yaş)	-	JTK	-	Diffüz
23 - Kız	7	6	2	Basit	-	+(2 yaş)	JTK	aFN	Normal
24 - Erkek	7.5	8	5	Basit	+(6.5 yaş)	-	JTK	FN	Normal
25 - Kız	9	15	1	Basit	-	+(5 yaş)	JTK	FN	Normal
26 - Erkek	7	24	2	Basit	+(6.5 yaş)	-	JTK	-	Normal
27 - Kız	9.5	8	1	Komplike	+(8.5 yaş)	-	JTK	-	Normal
28 - Erkek	9	9	3	Basit	+(7 yaş)	-	JTK	-	Normal
29 - Erkek	8	6	4	Basit	+(7 yaş)	-	JTK	-	Diffüz
30 - Erkek	9	8	1	Komplike	+(8 yaş)	-	JTK	-	Normal
31 - Kız	9	13	10 ↑	Basit	-	+(4 yaş)	JTK	FN	Diffüz
32 - Erkek	7	8	10	Komplike	+(6.5 yaş)	-	JTK	FN	Diffüz
33 - Erkek	10	24	3	Basit	+(7.5 yaş)	-	JTK	FN	Diffüz
34 - Erkek	13	19	6-7	Basit	-	+(6 yaş)	KPN	-	Fokal
35 - Erkek	7.5	24	5	Basit	+(6.5 yaş)	-	JTK	FN	Diffüz

FN: Febril nöbet; aFN: Afebril nöbet; JTK: Jeneralize tonik klonik; JT: Jeneralize tonik; KPN: Kompleks parsiyel nöbet.

ril nöbetlerle ilişkisi iyi bilinen temporal lobe nöbetleri açısından klinik ve EEG bulguları açısından değerlendirilmiş ve böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Ancak olguların bu açıdan izlemlerinin gerekli olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışma bulguları, FN'lerin bir alt grubu olarak değerlendirilen FN'nin homojen bir genetik geçiş türü göstermeyebileceğini ve genetik temellerinin anlaşılması için FN'li olguların izlenmesine devam edilerek fenotipik özelliklerinin tanımlanmasının gerekliliğini düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Shinnar S. Febrile seizures. In: Swaiman KF, Smith SA, editors. Pediatric neurology, 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1999. p. 676-82.
2. Camfield P, Camfield C, Kurlmann G. Febrile seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd ed. London: John Libbey. 2002. p. 145-52.
3. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
4. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology* 1979;29:297-303.
5. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* 1996;33:308-12.
6. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, O'Donovan CA, Orr HT, Anderson VE, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet* 1998;7:63-7.
7. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479-90.
8. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998;19:366-70.
9. Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, Rosenberg-Bourgin M, Prud'homme JF, Baulac M, et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 1999;65:1078-85.
10. Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, Richards M, Dibbens L, Desai RR, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001;68:859-65.
11. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2 -subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001;28:49-52.
12. Pal DK, Kugler SL, Mandelbaum DE, Durner M. Phenotypic features of familial febrile seizures: case-control study. *Neurology* 2003;60:410-4.
13. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 1996;47:562-8.
14. Picard F, Scheffer IE. Recently defined genetic epilepsy syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd ed. London: John Libbey. 2002. p. 481-93.
15. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999;45:75-81.