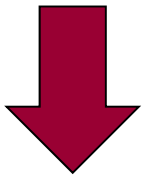
PRRT2 (Proline-rich transmembrane protein 2)
Caso clinico 1

- A.G. 12 mesi
- Unico figlio di genitori non consanguinei sani
- Familiarità positiva per **CF ed emicrania** in linea materna. Familiarità per malformazioni scheletriche in linea paterna (padre con ipoplasia della falange distale del II dito bilaterale con assenza dell'unghia a dx e ipoplasia a sx)
- Diagnosi prenatale di malformazione dell'arto superiore sinistro (difetto in riduzione terminale trasverso)
- Nato a 37 w da parto spontaneo dopo gravidanza normodecorsa. Non segni di sofferenza alla nascita. Parametri staturo-ponderali regolari. CC 36cm (>97°p)
- Riscontro di DIV non emodinamicamente significativo.

PRRT2 (Proline-rich transmembrane protein 2)
Caso clinico 1

- Ad 1 mese di vita episodi singoli di irrigidimento ai 4 arti ed espressione spaventata della durata di pochi secondi con ripresa spontanea. Frequenza plurisettimanale.
- A 3-4 mesi episodi improvvisi di ipotonia, sguardo fisso, pallore della durata di pochi secondi a ripresa spontanea
- Tali episodi si sono poi presentati con maggiore durata nel tempo associati a difficoltà respiratorie, pallore e cianosi periorale.
- EEG in veglia nella norma



episodi parossistici non epilettici (?)

PRRT2 (Proline-rich transmembrane protein 2)
Caso clinico 1

- A 5 mesi episodio di pianto inconsolabile e ipotonia diffusa, seguiti da scialorrea e difficoltà respiratoria della durata di alcuni minuti e successivo stato di sonnolenza.

- Durante il ricovero ulteriore episodio con ipertono e clonie diffuse associato a desaturazione, interrotto con diazepam e.r.
- Episodi subentranti di durata sempre maggiore fino a configurare uno stato di male; inizialmente controllati con midazolam e.v. e poi interrotto con fenitoina e.v.

PRRT2 (Proline-rich transmembrane protein 2)
Caso clinico 1

- EON nella norma e SPM regolare
- EEG in veglia e sonno nella norma.
- RMN encefalo: normale intensità di segnale del parenchima encefalico con regolare pattern di mielinizzazione in relazione all'età. Sistema ventricolare in sede, di mrfologia e dimensioni nella norma. Lieve ampliamento degli spazi liquorali delle convessità in regione frontale.

Epilessia benigna (non familiare) dell'infanzia

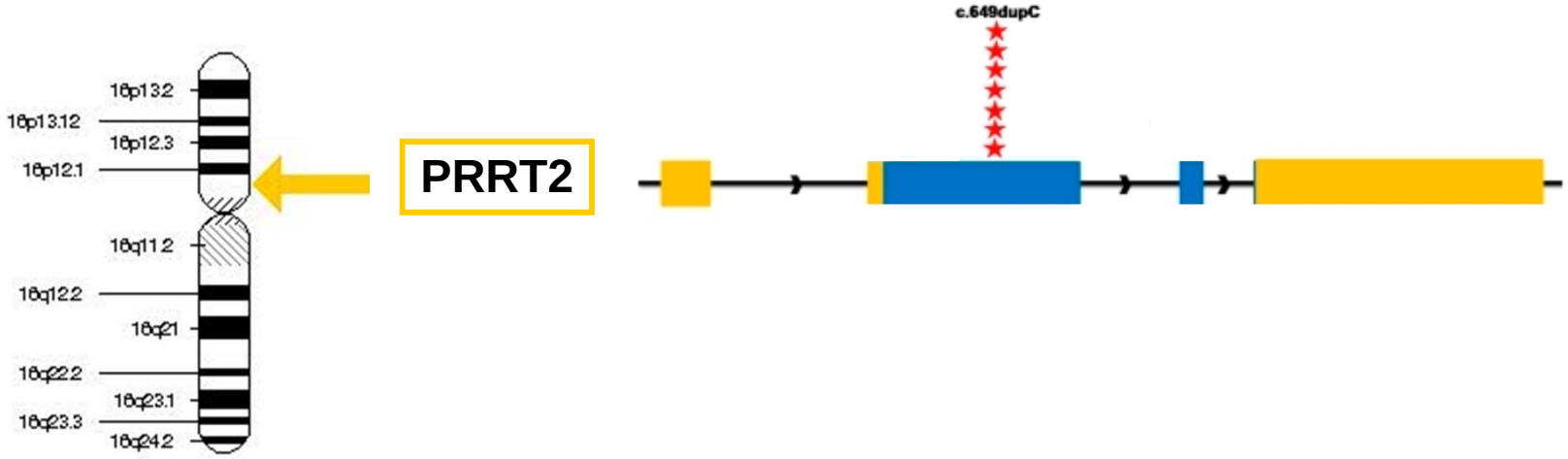
- Terapia con CBZ e clobazam.

PRRT2 (Proline-rich transmembrane protein 2)
Caso clinico 1

Indagini genetiche:

-Array-CGH, KCNQ2, KCNQ3: nella norma

-PRRT2: duplicazione nucleotidica in eterozigosi (c.649dupC), che determina formazione di proteina tronca (p.Arg217Profs*8).



PRRT2 (Proline-rich transmembrane protein 2)
Caso clinico 1

- Dagli 8 ai 10 mesi cluster pluriquotidiani di episodi di caduta del capo, senza altri fenomeni associati.
- Video EEG poligrafico: nella norma

Mioclono benigno dell'infanzia

- Attualmente 12 mesi, SPM e EON regolari
- libero da crisi da quando introdotta terapia antiepilettica (CBZ, clobazam)
- non presenta più episodi di caduta del capo.

PRRT2 (Proline-rich transmebrane protein 2)
Caso clinico 2

- F.E. 3aa 3m
- Unico figlio di genitori non consanguinei sani
- Famigliarità positiva per **CF** in linea paterna (fratello del padre e figlio della sorella del padre) **ed epilessia (?)** in linea materna (figlia di un cugino dell'ava materna).
- Nato a 41 w da parto spontaneo dopo gravidanza normodecorsa. Non segni di sofferenza alla nascita. Parametri staturo-ponderali regolari.
- SPM regolare

PRRT2 (Proline-rich transmebrane protein 2)
Caso clinico 2

- A 5 mesi **cluster di crisi convulsive in apiressia**, caratterizzate da ipertono e tremore diffuso, susseguite per 24 ore a distanza di tre ore l'una dall'altra, con ripresa completa dello stato di coscienza negli intervalli liberi, interrotte dopo terapia infusiva con fenitoina.
- Sopraggiunta nelle ore successive **gastroenterite** di verosimile origine virale.
- EON, LCR chimico-fisico, RMN encefalo: nella norma
- RVS, HSV1, HSV2, VZV, HHV6, CMV, EBV: negativi
- EEG (postcritico): onde delta in sede C-T prevalenti a sinistra. Non franche anomalie patologiche; (intercritico) attività di fondo discretamente organizzata, assenza di asimmetrie.

epilessia familiare benigna dell'infanzia? → **SCN1A** **SCN2A**

epilessia benigna dell'infanzia associata a gastroenterite ?

PRRT2 (Proline-rich transmembrane protein 2)
Caso clinico 2

- A 7 mesi (dopo 2 gg dall'interruzione della profilassi con fenitoina) recidiva di **cluster di crisi convulsive generalizzate in apiressia** a breve distanza l'una dall'altra, interrotte dopo terapia infusiva con midazolam.
- EEG (intercritico): nella norma.

epilessia familiare benigna dell'infanzia

- Terapia profilattica con VPA

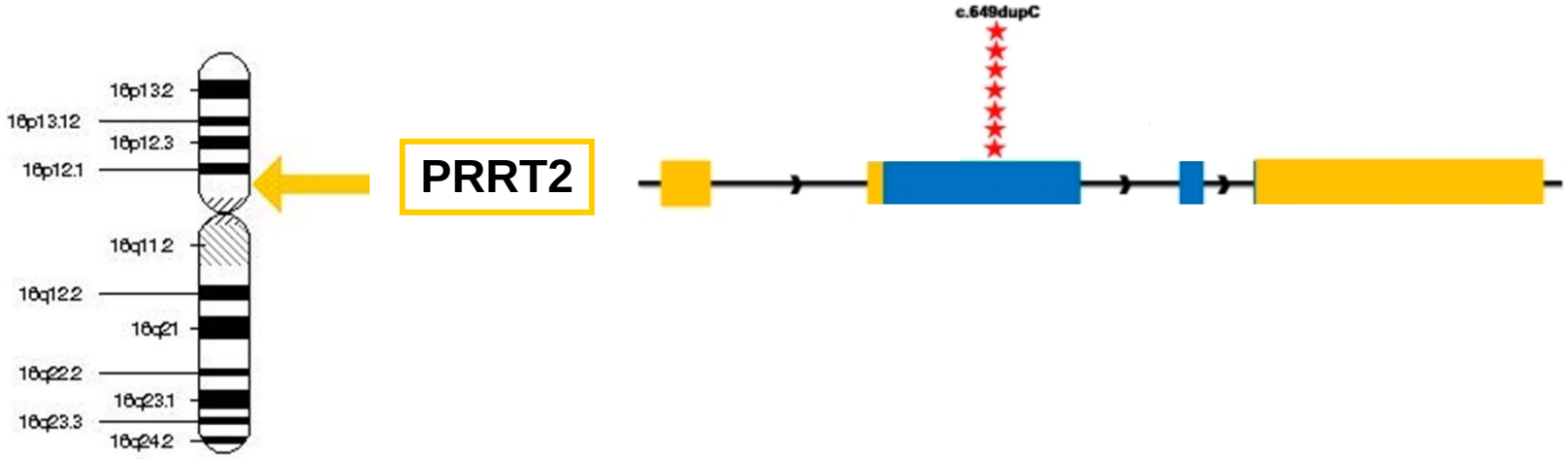
PRRT2

PRRT2 (Proline-rich transmembrane protein 2)
Caso clinico 2

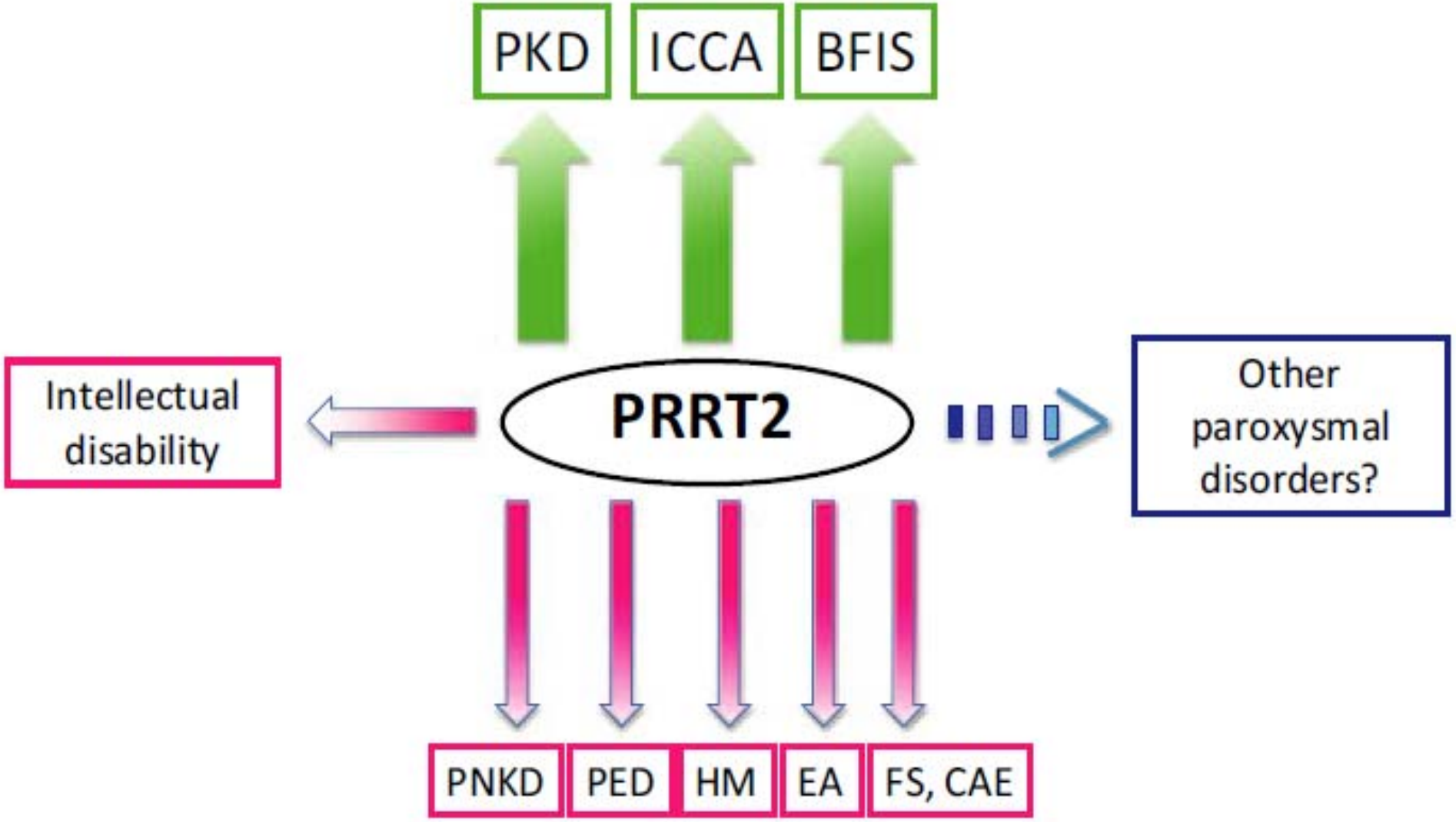
Indagini genetiche:

- SCN1A, SCN2A: nella norma

- **PRRT2: duplicazione nucleotidica in eterozigosi (c.649dupC), che determina formazione di proteina tronca (p.Arg217Profs*8).**



PRRT2 spettro clinico



Meneret et al. Eur J Neurol, 2012.

PRRT2 mutazione biallelica

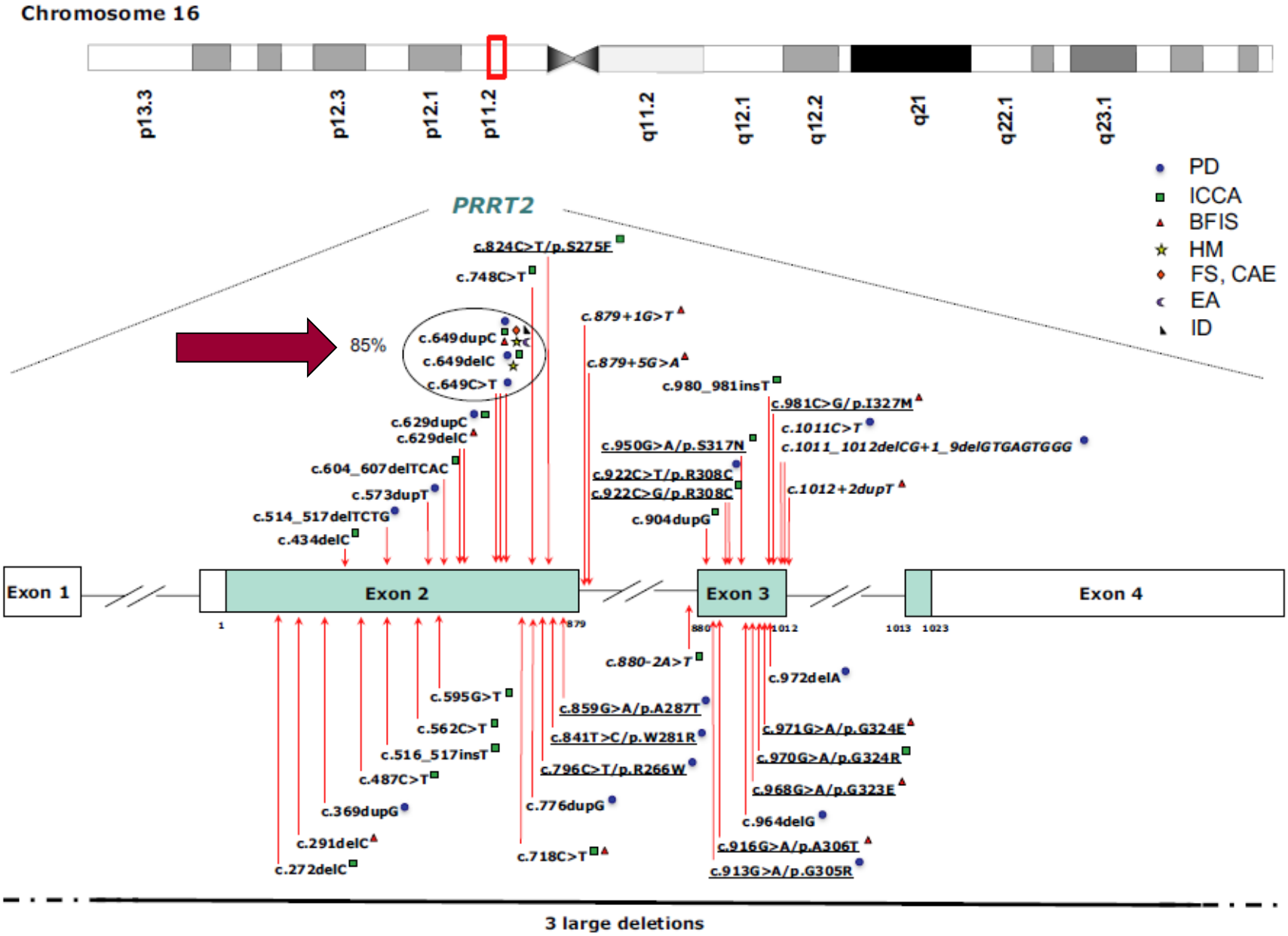
Table 1 clinical, brain MRI and genetic characteristics of our patients

Patient	Sex/age at last follow-up (years)	Consanguinity	Neurological examination (N: normal)	IC/interictal EEG	PNKD	PKD	EA onset/episode number/clinical characteristic/duration	Migraine with or without aura/age of onset	Cognition-learning abilities-behaviour (IQ evaluated using WISC-IV scale)	Brain MRI/age (N: normal)	PRRT2 mutation
1	M/15	No	Coordination difficulties, no ataxia	Status epilepticus at 6 m/normal interictal EEG	From 4 years Duration: 30 s to 2 min, in clusters of 1 h; Daily attacks in childhood; Improvement with carbamazepine but persistence at last follow-up	No	18 months/6 Associated with strabismus, vomiting; Lasting 10 days to 6 weeks	HM/11 years	Borderline IQ with ADHD; clumsiness, learning difficulties; educational support in a normal school	Severe cerebellar atrophy mainly involving the vermis (9 years, 14 years)	c.649dupC/del (*de novo*)
2*	M/20	Yes	N	Focal seizures from 3 m to 3.5 y/normal interictal EEG	From 25 m Duration: 10 s to 5 min; Several attacks per day in childhood despite carbamazepine and phenotoine; Persistence at last follow-up under both drugs	Yes	No	M with aura/19 years	ADHD, learning difficulties, professional education programme for plumbing	N (5 years, 19 years)	c.649dupC/c.649dupC
3	F/15	Yes	Motor tics	Status epilepticus at 3 and 12 m/normal interictal EEG	From 18 m to 3 years Several per day in infancy; Relapse under lamotrigine treatment	No	6 years/2 Following a febrile illness; With headache, vomiting, dysarthria, dyskinesia Lasting 2 weeks	No	Mild mental deficiency behavioural disturbances, specialised education in an institution for mentally disabled children	Mild vermian atrophy (10 years)	c.649dupC/c.649dupC
4	F/25	No	N	Cluster of focal seizures et 3 m, then at 1 y; once a year at last follow-up/normal interictal EEG	From 13 years– preceding visual aura Brief attacks of few seconds several times a day; Long-lasting attack of 10 min 4 times a year under oxcarbazepine; Rare attacks under lamotrigine (200 mg/day) at last follow-up	No	7 years /3 Preceded by 1–2 days of vomiting; Associated with rigidity of the body, distal chorea, swallowing difficulties requiring nasogastric tube feeding; Lasting 5–6 days	M with ophthalmic aura/13 years	Normal IQ/moderate learning difficulties due to behavioural problems; professional education programme for children caregiver	N (21 years)	c.649dupC/c.649dupC
5	F/5.5	Yes	N	Status epilepticus at 3 m, focal seizure at 8 and 16 m/normal interictal EEG	No	No	1 year/4Associated with somnolence, vomiting, pyramidal tract signs; Lasting 2–4 weeks	No	Normal learning abilities	N (5 years)	c.913G>A/c.913G>A

Age of the patients: m, months; y, years. *Patient previously reported by Caraballo. (Caraballo R, Pavek S, Lemainque A, *et al*. 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).
PKD, paroxysmal kinesigenic dyskinesia; PNKD, paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia; EA, episodic ataxia; IC, infantile convulsion; ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; N, normal.

Delcourt M, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015.

PRRT2 : 47 mutazioni



Meneret et al. Eur J Neurol, 2013.

PRRT2 : 54 mutazioni

- Mutazioni nonsense, frame-shift o splice site che portano alla formazione di una proteina tronca o anomala
- 15 mutazioni missense
- 3 ampie microdelezioni 16p11.2

Sequenziamento PRRT2 e analisi CNV

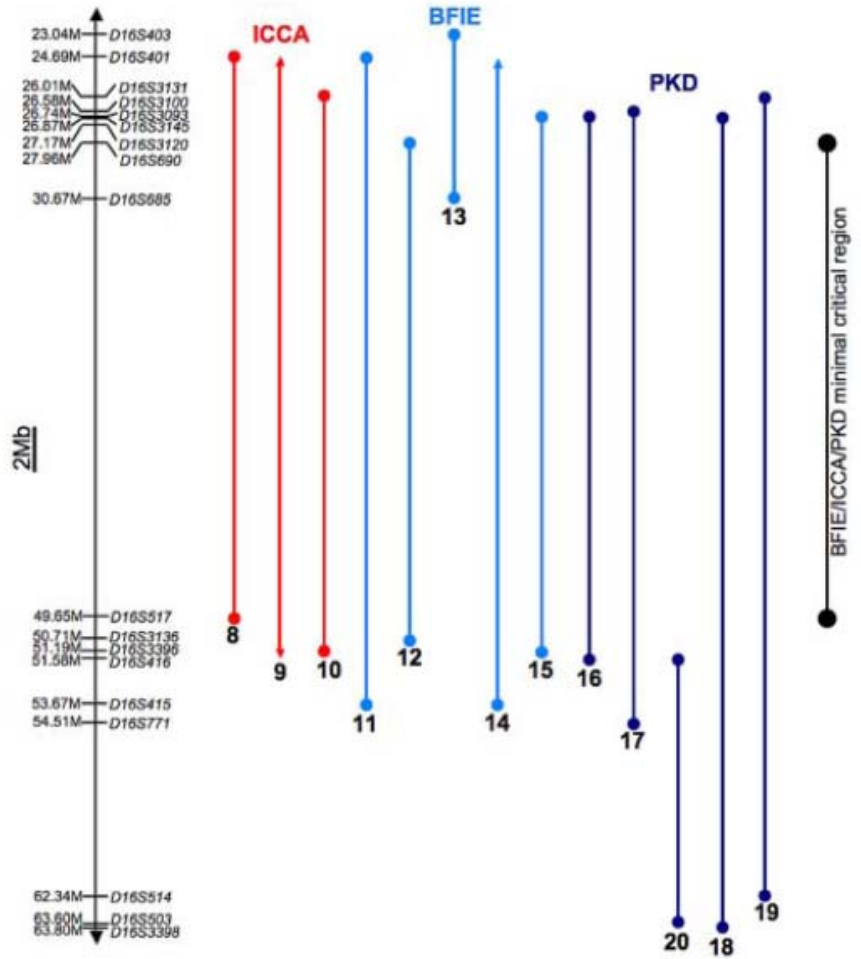
Table 1 Heterozygous mutations reported in *PRRT2* in families and patients with PKD, ICCA, BFIE, and HM

Mutation	Type	Associated phenotype(s)
c.117delA; p.Val41Tyrfs*49	fs	PKD
c.133-136delCCAG; p.Pro45Argfs*44	fs	PKD
c.272delC; p.Pro91Glnfs*24	fs	PKD
c.291delC; p.Asn98Thrfs*17	fs	BFIE
c.369-370insG; p.Ser124Valfs*10	fs	PKD
p.Arg145Glyfs*31	fs	BFIE
c.487C>T; p.Gln163*	ns	ICCA
c.510-511insT; p.Leu171Serfs*3	fs	PKD
c.513-514ins; p.Leu171Leufs*3	fs	PKD
c.514-517delTCTG; p.Ser172Argfs*3	fs	PKD
c.516-517insT; p.E173*	fs	ICCA
c.562C>T; p.Gln188*	ns	ICCA
c.573-574insT; p.Gly192Trpfs*7	fs	ICCA
c.579-580insA; p.Gle194Argfs*6	fs	ICCA
c.595G>T; p.Glu199*	ns	PKD
c.604-607delTCAC; p.Ser202Hisfs*16	fs	PKD
c.629delC; p.Pro210Glnfs*18	fs	BFIE
c.629-630insC; p.Ala211Serfs*14	**fs**	**PKD, ICCA**
c.649C>T; p.Arg217*	**ns**	**PKD, ICCA**
c.649delC; p.Arg217Glufs*12	**fs**	**PKD, ICCA, HM**
c.649-650insC; p.Arg217Profs*8	**fs**	**PKD, ICCA, BFIE, HM**
c.718C>T; p.Arg240*	**ns**	**ICCA, BIS, PKD**
p.Ser248Alafs*65	fs	ICCA
c.748C>T; p.Gln250*	ns	ICCA
c.776insG; p.A260*	fs	PKD
c.796C>T; p.Arg266Trp	ms	PKD
c.824C>T; p.Ser275Phe	ms	ICCA
c.841T>C; p.Trp281Arg	ms	PKD
c.859G>A; p.Ala287Thr	ms	PKD
c.872C>T; p.Ala291Val	ms	PKD
c.879+1G>T	ss	BFIE
c.879+5G>A	ss	BFIE
c.880-2A>T	ss	ICCA
c.904-905insG; p.Asp302Glyfs*38	fs	ICCA
c.913G>A; p.Gly305Arg	**ms**	**PKD**
c.913G>T; p.Glu305Trp	ms	PKD
c.916G>A; p.Ala306Trp	ms	BFIE
c.917C>A; p.Ala306Asp	ms	ICCA
c.922C>T; p.Arg208Cys	**ms**	**PKD**
c.950G>A; p.Ser317Asn	ms	ICCA
c.964delG; p.Val322Trpfs*15	fs	PKS
c.968G>A; p.Gly232Glu	ms	BFIE
c.970G>A; p.Gly324Arg	ms	ICCA
c.971G>A; p.Gly324Glu	ms	BFIE
c.972delA; p.Val325Serfs*12	fs	PKD
c.980-981insT; p.Ile327Ilefs*14	fs	PKD
c.981C>G; p.Ile327Met	ms	BFIE
p.332insGAC	ifi	ICCA
c.1011C>T	ss	PKD
c.1011-1012delCG+1-9del9bp	ss	PKD
c.1012+2insT	ss	BFIE
0.544 Mb deletion at 16p11.2 affecting approximately 30 genes	del	PKD
0.6 Mb deletion at 16p11.2 affecting 27 genes	del	ICCA
0.43 Mb deletion at 16p11.2 affecting 30 genes	del	PKD

Heron et al. J Med Genet, 2013.

PRRT2 : pleiotropia

c.649C>T; p.Arg217*	ns	PKD, ICCA
c.649delC; p.Arg217Glufs*12	fs	PKD, ICCA, HM
c.649-650insC; p.Arg217Profs*8	fs	PKD, ICCA, BFIE, HM



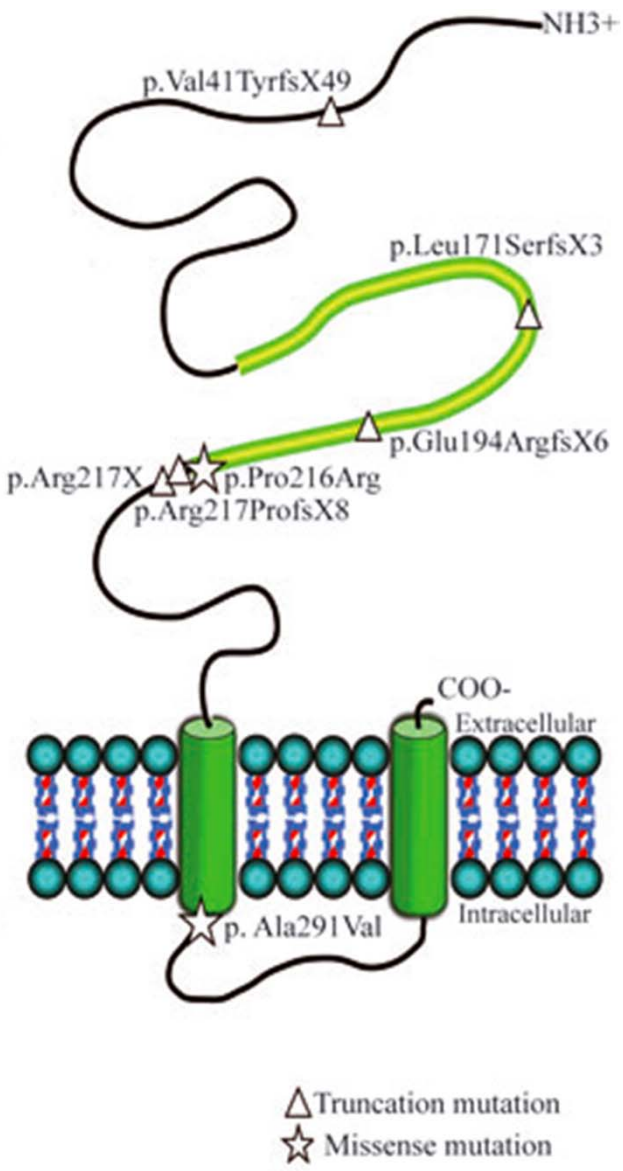
- Estrema eterogeneità genetica e pleiotropia
- Più mutazioni possono dare lo stesso quadro clinico.
- La stessa mutazione può dare origine a più tipologie di quadri clinici.

Manca correlazione fenotipo-genotipo

Heron et al. J Med Genet, 2013.

Proline-rich transmembrane protein 2

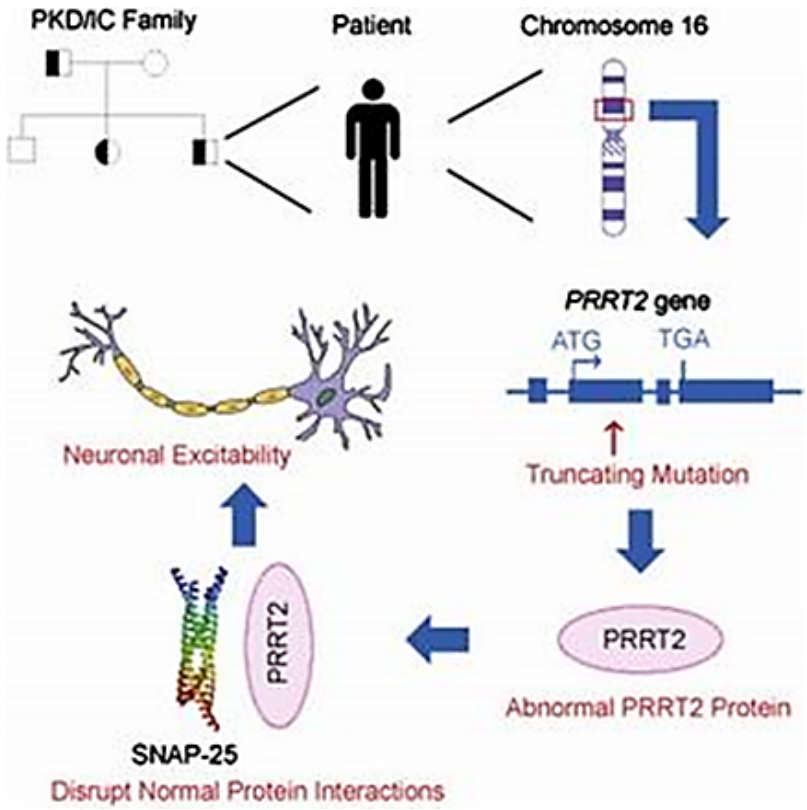
- proteina composta da 340 aa
- ricca di Prolina nella metà N-terminale
- due porzioni transmembrana vicino alla regione C-terminale



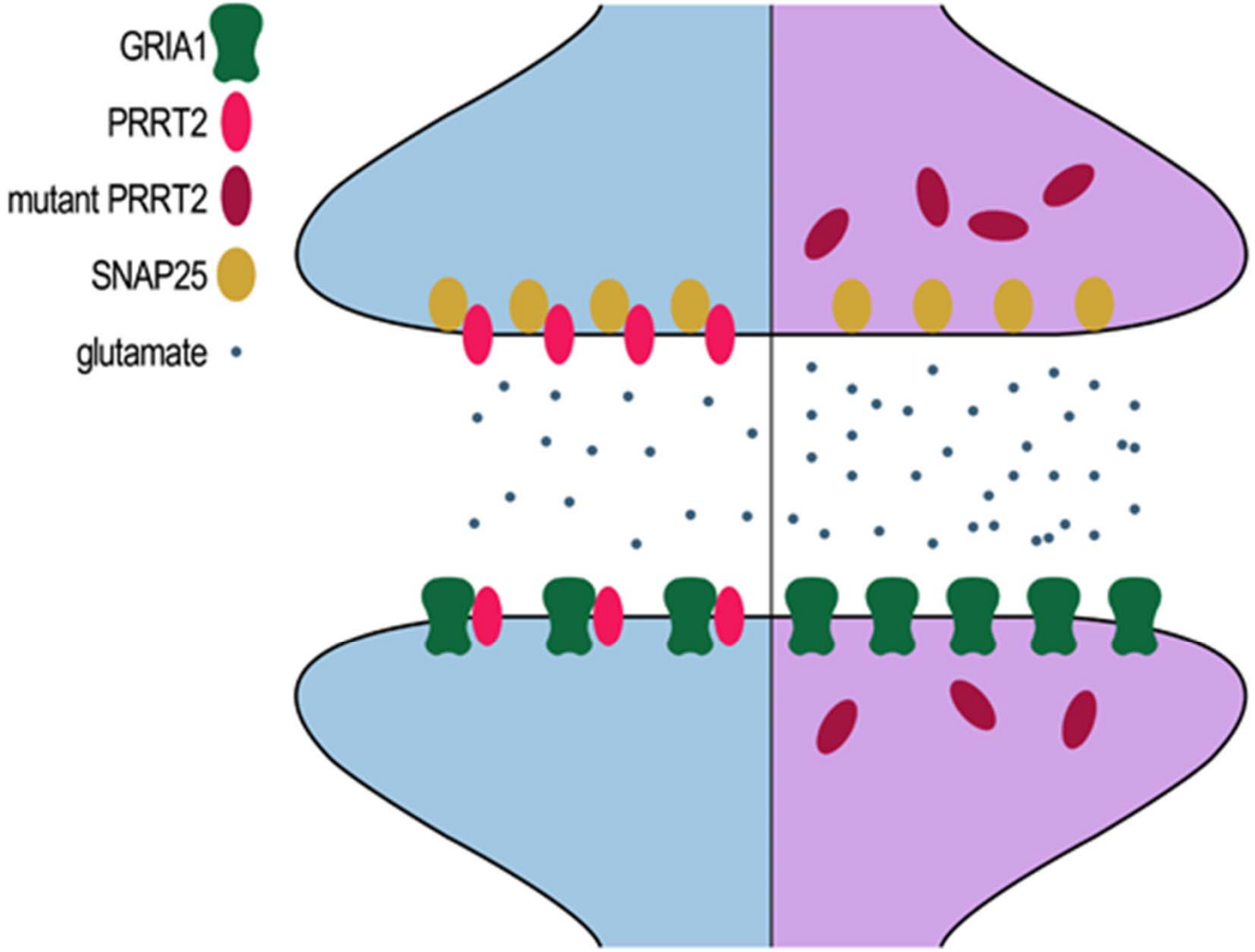
Proline-rich transmembrane protein 2

− altamente espressa nel SNC e nel midollo spinale nel periodo embrionale ed immediatamente post-natale

− interagisce con **SNPA25**, proteina di membrana presinaptica implicata nell'esocitosi dei neurotrasmettitori

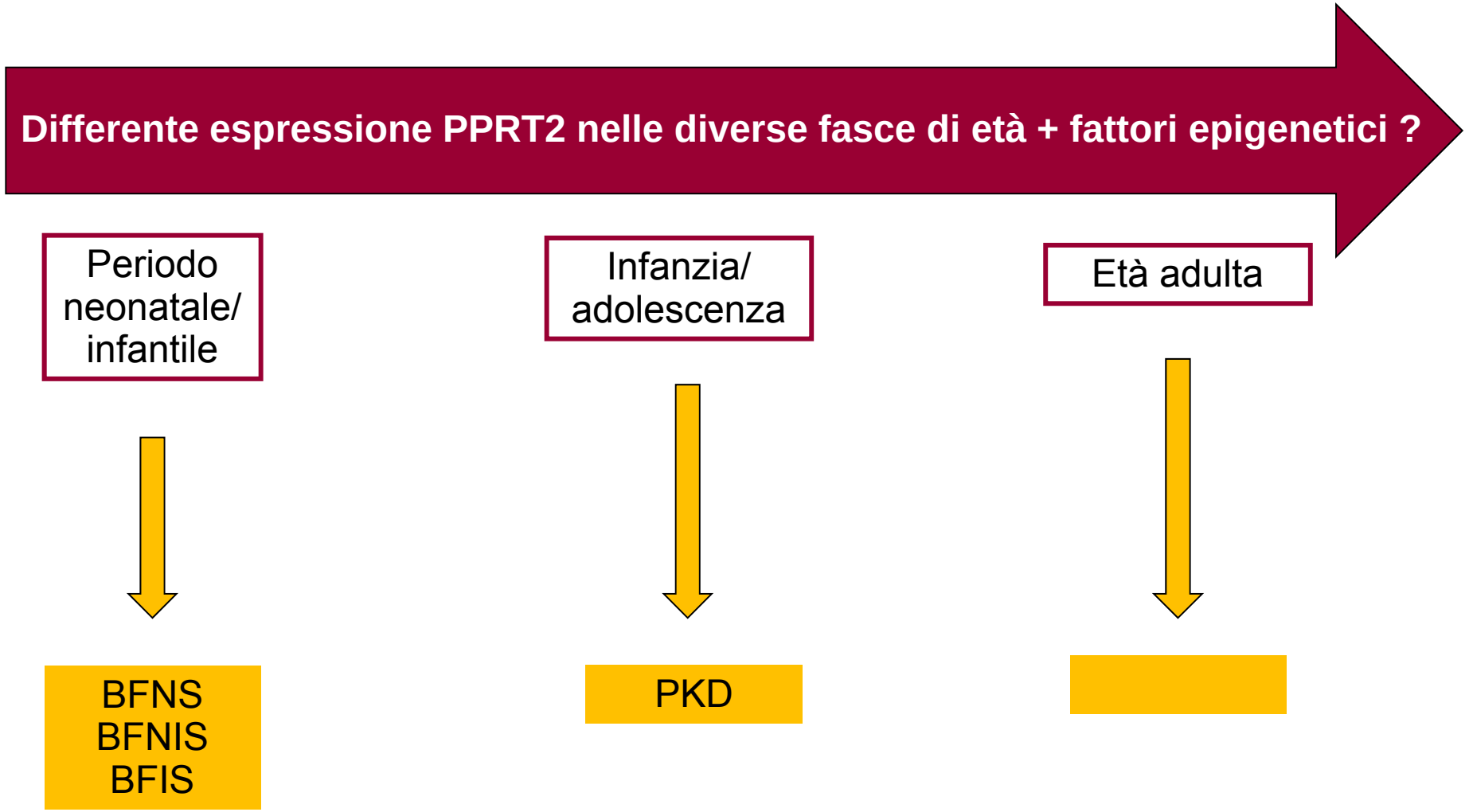


Regolazione glutammato



Li et al. Int J Mol Sci, 2015.

Proline-rich transmembrane protein 2



PRRT2 e BFIS

Family code (origin)	Number of individuals	Age range (years)	Sex	Onset of seizures (m)	Type of seizures	Individuals with seizure clusters	Individuals with febrile seizures	Additional symptoms	*PRRT2* mutation
BFIS1 (G)	7	12–68	5F, 2M	6	GTCS	6	None	None	c.649dupC
BFIS5 (J)	4	5–46	4M	4–6	CPS, GTCS	3	None	None	c.649dupC
BFIS9 (J)	3	6m–26	3F	3–5	CPS, GTCS	3	None	None	c.649dupC
BFIS10 (G)	7	3–70	5F, 2M	4–6	GTCS	1	None	None	c.649dupC
BFIS11 (T)	6	3–30	3F, 3M	3–6	CPS, GTCS	4	1	None	c.649dupC
BFIS12 (G)	6	8–60	4F, 2M	3–16	CPS, GTCS	3	1	None	c.649dupC
BFIS13 (G)	4	17–79	3F, 1M	8	CPS	0	None	None	c.649dupC
BFIS14 (G)	6	4–65	3F, 3M	5–6	CPS, GTCS	3	None	None	c.649dupC
BFIS15 (G)	3	3–65	1F, 2M	4–6	CPS, GTCS	0	None	None	c.649dupC
BFIS17 (G)	1	8m	1M	8	CPS	0	None	None	c.649dupC
BFIS18 (G)	7	9–73	2F, 5M	3–7	AS, CPS, GTCS	0	1	M	c.649dupC
BFIS19 (G)	6	2–42	3F, 3M	4–6	CPS, GTCS	1	None	None	c.629delC
BFIS20 (G)	2	3m–NA	2F	7	CPS, GTCS	1	None	None	c.649dupC
BFIS21 (G)	1 (+1)	9	1F	4	CPS	1	None	None	c.649dupC
BFIS22 (G)	3	7–38	1F, 2M	6–8	CPS	1	None	None	c.649dupC
BFIS24 (G)	3	5m–30	3F	NA	NA	NA	NA	NA	c.649dupC
BFIS25 (G)	2	7m–Na	2M	7	CPS, GTCS	2	None	None	c.649dupC
BFIS26 (G)	1 (+1)	7	1F	5	CPS, GTCS	1	None	None	c.649dupC
BFIS27 (G)	1	3m	1M	3	NA	NA	NA	NA	None
BFIS28 (G)	8	2–56	5F, 3M	2–7y	CPS, GTCS	4	None	None	c.649dupC
BFIS29 (G)	8	3–45	7F, 1M	10–16	AS, CPS, GTCS	3	None	None	None
BFIS30 (G)	1 (+3)	1.5	1F	7	GTCS	1	None	None	c.968G>A
BFIS31 (G)	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	None
BFIS32 (G)	1 (+1)	32	1F	12	NA	0	None	None	None
BFIS34 (G)	2	22–NA	2F	3	NA	NA	NA	NA	c.649dupC
BFIS35 (G)	13	6–75	9F, 4M	3–3y	CPS, GTCS	5	None	M	c.649dupC
BFIS36 (G)	2	11–32	2F	6–11	GTCS	2	None	M	c.649dupC
BFIS37 (G)	1 (+2)	7	1F	NA	GTCS	NA	None	None	c.649dupC
BFIS38 (G)	4 (+1)	10m–41	3F, 1M	3–9	GTCS	1	None	M	c.649dupC
BFIS39 (T)	14	NA	11F, 3M	7	CPS, GTCS	0	None	None	c.649dupC
BFIS41 (T)	2 (+4)	1–26	1F, 1M	11	CPS, GTCS	0	None	None	None
BFIS42 (G)	2	12–NA	2F	6	CPS, GTCS	1	None	None	c.649dupC
BFIS43 (G)	4	2–82	4F	5–9	CPS, GTCS	2	None	None	c.649dupC
BFIS44 (I)	3	6	1F, 2M	6	GTCS	0	None	None	c.291delC
BFIS45 (I)	4	3–71	2F, 2M	5–6	CPS, GTCS	3	None	None	c.649dupC
BFIS46 (I)	3	10–78	2F, 1M	4–5	CPS	2	None	None	c.649dupC
BFIS47 (I)	6	6–38	4F,2M	5–6	CPS, GTCS	3	None	None	c.649dupC
BFIS48 (I)	2	7	2M	4–5	CPS	2	None	None	c.649dupC
BFIS49 (I)	3	11–15	3M	6–8	CPS	1	None	None	c.649dupC
BFIS50 (I)	2	5–6	1F, 1M	5	CPS	1	None	None	c.649dupC
BFIS51 (I)	4	7–46	2F, 2M	4–6	CPS, GTCS	2	None	None	c.649dupC
BFIS52 (I)	2	9–37	2F	6–7	CPS	2	None	None	None
BFIS53 (I)	3	8–69	2F, 1M	7–NA	CPS	1	None	None	c.649dupC
BFIS54 (I)	2	4–35	1F, 1M	6–7	CPS, GTCS	1	None	None	c.649dupC
BFIS55 (I)	8	8–60	3F, 5M	5–6	CPS, GTCS	4	2	1 congenital hemiparesis	c.649dupC
BFIS56 (I)	3	5–35	1F, 2M	3–4	GTCS	0	None	None	None
BFIS57 (I)	5	13–91	5F	6–8	CPS, GTCS	1	None	None	c.649dupC
BFIS58 (I)	3	6–NA	2NA, 1M	7–NA	GTCS	0	None	None	None
BFIS59 (I)	6	8–92	5F, 1M	5–8	CPS, GTCS	1	None	None	c.649dupC
BFIS60 (I)	4	6–59	4M	4–6	CPS	2	1	None	None
BFIS61 (I)	2	7–12	2F	7–8	CPS	2	None	None	c.649dupC
BFIS62 (I)	4	3–32	2F, 2M	NA	NA	NA	None	None	c.649dupC

49 famiglie con BFIS

77% PRRT2 mutations

Iter diagnostico:
1° ricerca mutazione c.649dupC
2° mutazione PRRT2
3° (o subito se familiarità non chiara) SCN2A, KCNQ2, KCNQ3

Schubert et al. Human Mutation, 2012.

PRRT2 ed epilessie familiari benigne del primo anno di vita

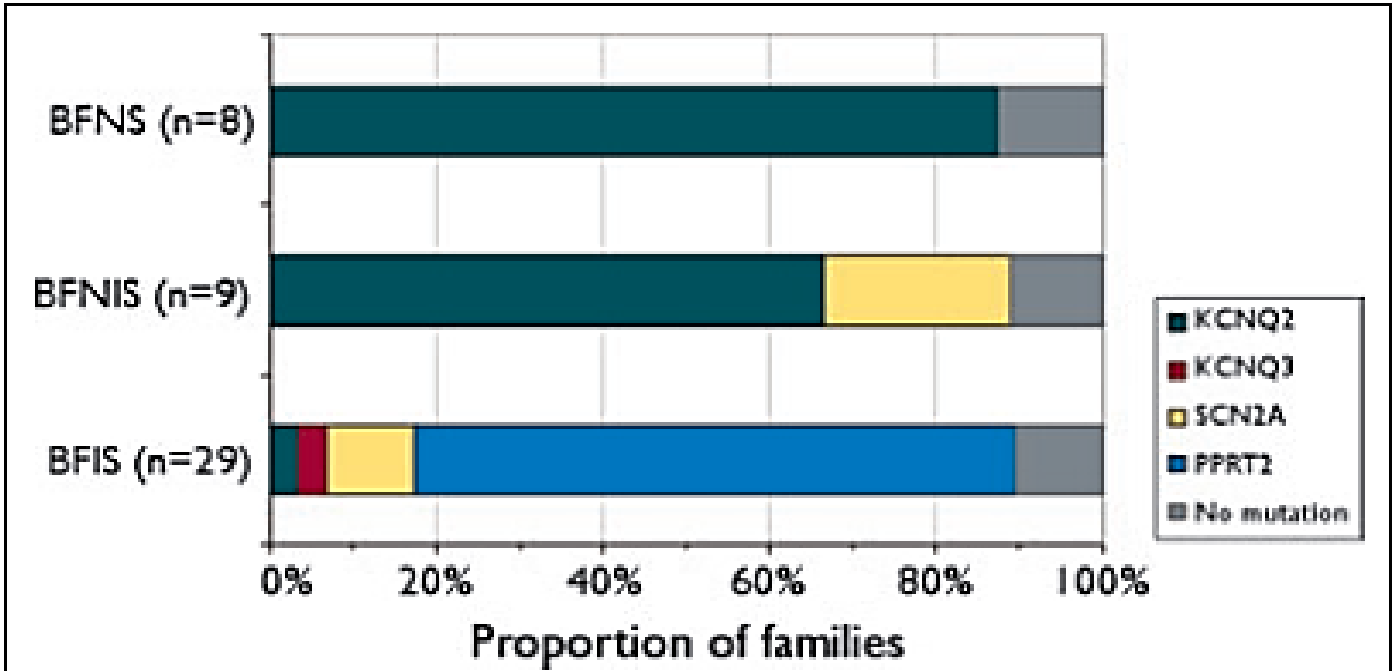


Figure 1.
Detection rate of *KCNQ2*, *KCNQ3*, *SCN2A*, and *PRRT2* mutations in 46 families with familial epilepsy of the first year of life.
Epilepsia © ILAE

Iter diagnostico:
-BFNS e BFNIS →KCNQ2
-BFIS →PRRT2
-(KCNQ3 e SCN2A in II battuta)

Zara et al. Epilepsia, 2013.

Genetica delle epilessie familiari benigne del primo anno di vita

Epilessia	Età media di esordio	Tipo principale di crisi	Evoluzione (benigna/ maligna)	Gene Localizzazione cromosomica Modalità di trasmissione	Funzione della proteina	Note
Crisi Neonatali Benigne Familiari (BFNSs) tipo 1 OMIM #121200	Primi giorni di vita (epoca neonatale)	Crisi toniche pluriquotidiane seguite talvolta da una fase clonica generalizzata. Solitamente crisi brevi e frequenti, talvolta in grappoli caratterizzate da deviazione del capo e degli occhi, *staring*, cianosi.	Benigna (remissione entro l'anno di vita)	KCNQ2 20q13.33 AD	Canale voltaggio-dipendente del potassio, sottofamiglia KQT-like, tipo 2	Anche in EEEI 7 OMIM#613720
tipo 2 OMIM # 121201				KCNQ3 8q24.22 AD	Canale voltaggio-dipendente del potassio, sottofamiglia KQT-like, tipo 3	
Crisi Neonatali-Infantili Benigne Familiari (BFNISs)	Da pochi giorni ai 6 mesi	Tonico/cloniche-focali, atoniche di brevissima durata (meno di 10 sec)	Benigne (remissione spontanea entro il primo anno di vita, nessuna altra crisi nel *follow-up* successivo)	SCN2A 2q24.3 AD	Canali del Sodio voltaggio dipendente, sub unità alfa, tipo 2	Anche in EEEI 11 OMIM #613721
	Da pochi giorni ai 6 mesi	*Clusters* di crisi focali o tonico-cloniche		KCNQ2 20q13.33 AD	Canale voltaggio-dipendente del potassio, sottofamiglia KQT-like, tipo 2	
Crisi Infantili Benigne Familiari (BFISs) tipo 3 OMIM# 607745	Tra i 3 e gli 8 mesi di età	Crisi tonico-cloniche.	Benigna (non modifica della prognosi con FAE)	SCN2A 2q24	Canali del Sodio voltaggio dipendente, sub unità alfa, tipo 2	Anche in EEEI 11 OMIM#613721
tipo 2 OMIM# 605751	Tra i 4 e gli 8 mesi di età	Crisi focali /tonico-cloniche. Alcune sporadiche descrizioni di crisi febbrili al *follow-up* (intorno ai 12-18 mesi)	Benigna (talvolta terapia nel primo anno con CBZ, VPA 0 PB)	PRRT2 16p11.2 AD	Proteina 2 transmembrana ricca di prolina	Con o senza coreoatetosi parossistica OMIM# 602066 Discinesia chinesigenica periodica OMIM#128200
	Tra i 3 e gli 8 mesi di età (6 mesi mediamente)	Crisi focali con generalizzazione secondaria (deviazione del capo e degli occhi, ipertono diffuso e cianosi, seguiti da clonie bilaterali)	Benigna	KCNQ2 20q13.33 AD	Canale voltaggio-dipendente del potassio, sottofamiglia KQT-like, tipo 2	
	tra i 3 e gli 8 mesi di età (intorno ai 6 mesi)	Crisi brevi, della durata di circa 2 min, pluriquotidiane in *clusters*. Spesso focali (ma possono anche essere generalizzate) con ipertono diffuso (associato a scosse agli arti) e deviazione del capo o *staring* con pdc e cianosi	Benigne con completo controllo delle crisi con VPA PB o CBZ. L a terapia può solitamente essere sospesa tra 1-3 anni di età (al *follow-up* non epilessia, né crisi febbrili)	KCNQ3 8q24.22 AD	Canale voltaggio-dipendente del potassio, sottofamiglia KQT-like, tipo 3	

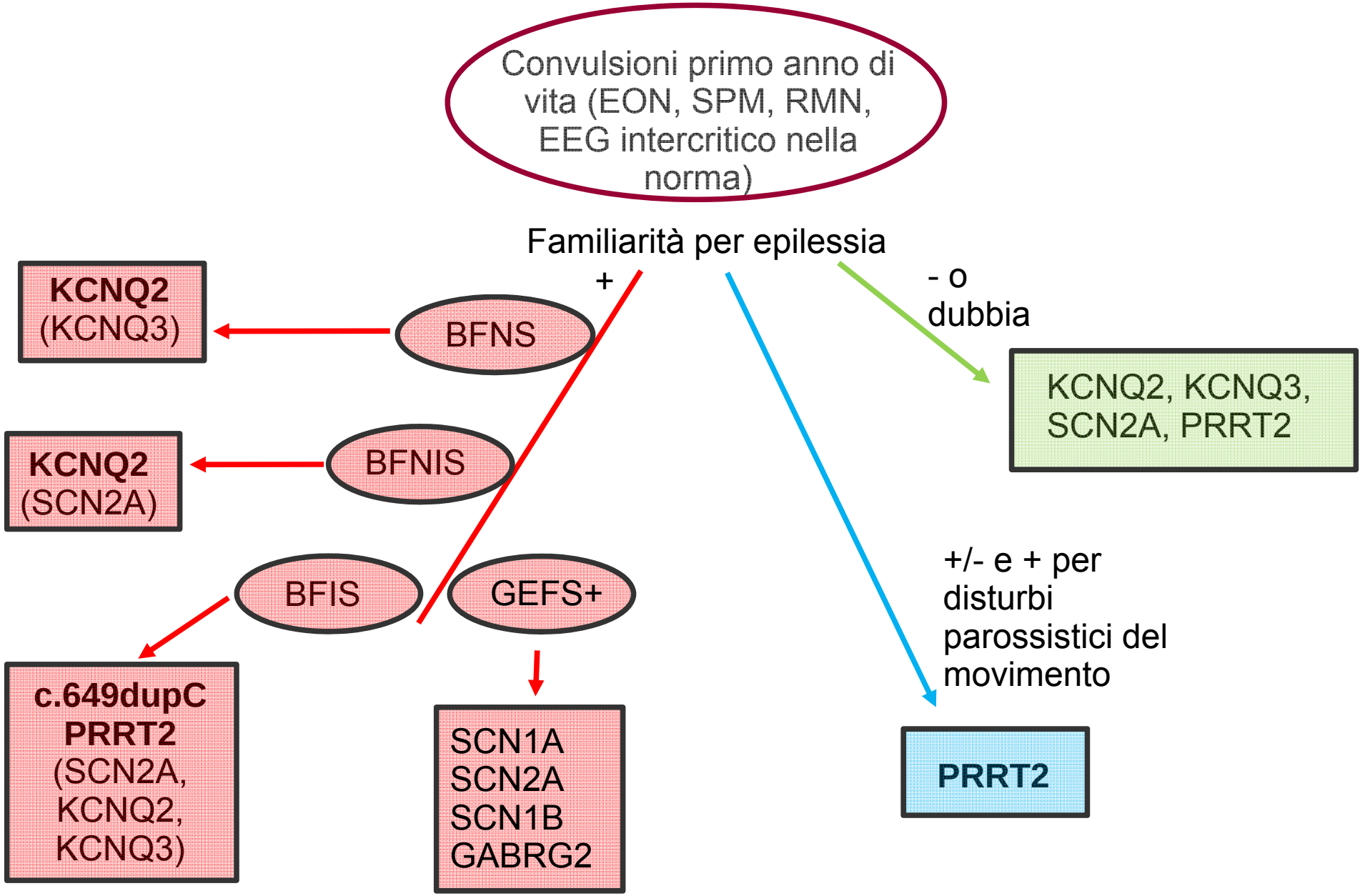
Gobbi et al. Prospettive in Pediatria, 2014.

Genetica delle epilessie familiari del primo anno di vita

Epilessia	Età media di esordio	Tipo principale di crisi	Evoluzione (benigna/ maligna)	Gene Localizzazione cromosomica Modalità di trasmissione	Funzione della proteina	Note
Epilessia Genetica con Convulsioni Febbrili Plus (GEFS+) tipo 2 OMIM# 604403	Crisi tra i 6 mesi ed i 6 anni. Caratteristica persistenza delle crisi febbrili oltre i 6 anni	Ampio spettro di fenotipi (Crisi generalizzate associate a febbre, crisi tonico-cloniche, crisi parziali, assenze)	Generalmente benigna (2-7% dei bambini sviluppano crisi afebbrili nel corso della vita)	SCN1A 2q24.3 AD	Canali del Sodio voltaggio dipendenti, Subunità alfa, tipo 1	Anche in Sindrome Dravet OMIM# 607208 FEB 3A OMIM# 604403 Emicrania emiplegica familiare OMIM#609634
tipo 1 OMIM# 604233				SCN1B 19q13.12 AD	Canali del Sodio voltaggio dipendenti, sub unità beta, tipo 1	
				SCN2A 2q24.3 AD	Canali del Sodio voltaggio dipendente, sub unità alfa, tipo 2	Anche in EEEI 11OMIM #613721
tipo 7 OMIM# 613863				SCN 9A 2q24.3	Canali del Sodio voltaggio dipendenti, sub unità alfa, tipo IX	Anche FEB 3B OMIM#613863
tipo 3 OMIM# 611277				GABR G2 5q34 AD	Recettore del GABAa, sub unità gamma, tipo 2	Anche FEB 8 OMIM# 611277 Epilessia a tipo assenze infantili OMIM# 607681
tipo 5 OMIM# 613060				GABR D 1p36.33 AD	Recettore del GABAa, sub unità delta	Descritto anche nelle Epilessie Idiopatiche Generalizzate e nelle Epilessie miocloniche giovanili OMIM#613060
tipo 4 OMIM#609800				2p2		
tipo 8 OMIM#613828				6q16.3-q 22.31 AD		
tipo 6 OMIM#612279				8p23-p21		

Gobbi et al. Prospettive in Pediatria, 2014.

Flow chart


Convulsioni primo anno di vita (EON, SPM, RMN, EEG intercritico nella norma)
Familiarità per epilessia
+
- o dubbia
KCNQ2 (KCNQ3)
BFNS
KCNQ2 (SCN2A)
BFNIS
BFIS
GEFS+
c.649dupC PRRT2 (SCN2A, KCNQ2, KCNQ3)
SCN1A SCN2A SCN1B GABRG2
KCNQ2, KCNQ3, SCN2A, PRRT2
+/- e + per disturbi parossistici del movimento
PRRT2

Bibliografia

Heron SE, Dibbens LM. Role of PRRT2 in common paroxysmal neurological disorders: a gene with remarkable pleiotropy. J Med Genet 2013;50:133-139.

Meneret A, Gaudebouta C, Riantd F, Vidailheta M, Depiennea C, Rozea E, PRRT2 mutations and paroxysmal disorders. Eur J Neurol 2013;20:872–878.

Guo XN, Lu Q, Zhou XQ, Liu Q, Zhang X, Cui L. Re-evaluation of PRRT2 mutations in paroxysmal disorders. J Neurol 2014;261:951-953.

Delcourt M, Riant F, Mancini J et al. Severe phenotypic spectrum of biallelic mutations in PRRT2 gene. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(7):782-5.

Li M, Niu F, Zhu X, Wu X, Shen N, Peng X, Liu Y. PRRT2 Mutant Leads to Dysfunction of Glutamate Signaling. Int. J. Mol. Sci. 2015;16:9134-9151.

Schubert J, Paravidino R, Becker F, et al. PRRT2 mutations are the major cause of benign familial infantile seizures. Hum Mutat 2012;33:1439–1443.

Zara F, Specchio N, Striano P et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. Epilepsia. 2013;54:425-436.

Gobbi G, Sarajlija J, Leonardi S et al. La genetica delle epilessie e le epilessie genetiche. Prospettiva in Pediatria. 2014;176:226-239.