

Convulsioni in corso di gastroenterite lieve

GIOVANNI CRICHIUTTI, IVONA POSKURICA, ALBERTO ORIOLES

Clinica Pediatrica, DPMSC, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

Questa è una piccola novità, sia sul piano clinico (un fenomeno raro, quando arriva, incompreso, in genere sottovalutato) sia sul piano delle conoscenze fisiopatologiche. Apre una finestrina. Merita.

Dagli anni Ottanta sono comparse in letteratura sporadiche descrizioni di franca encefalite/encefalopatia correlata a infezione da rotavirus¹⁻⁵. Nel contempo, in Giappone inizialmente ma con successiva estensione ad altri Paesi, sono state riportate varie casistiche di bambini che in corso di gastroenterite manifestano crisi convulsive senza alcuna altra sintomatologia neurologica, denominate ormai correntemente convulsioni con gastroenterite (*Convulsions With Gastroenteritis* o CWG). Recenti studi hanno affrontato il problema della patogenesi e dei rapporti fra questi due tipi di presentazione⁶⁻⁷. Presentiamo una breve review sull'argomento e tre casi, fra la decina da noi osservati negli ultimi anni, che ci sembrano particolarmente emblematici.

Nel 1982 Morooka descriveva per primo una serie di bambini con un quadro clinico caratterizzato da convulsioni afebrili in corso di gastroenterite per lo più lieve, senza alterazioni cliniche o laboratoristiche associate che potessero spiegarle. Da allora questa associazione è stata ben riconosciuta e frequentemente riportata in Giappone e anche in altri Paesi asiatici⁶⁻¹⁰, mentre in Europa e Occidente in generale vi sono state solo recenti e occasionali segnalazioni¹¹⁻¹³.

Tale minor attenzione è da attribuire in parte verosimilmente a un certo scetticismo derivante dal fatto che si tratta di una diagnosi di esclusione poiché non si conosce un possibile meccanismo eziopatogenetico comune e

CONVULSIONS WITH MILD GASTROENTERITIS

(*Medico e Bambino* 2010;29:165-169)

Key words

Gastroenteritis, Convulsions, Rotavirus

Summary

Convulsions with mild gastroenteritis (CWG) in small children have been frequently reported in the Japanese medical literature since 1982 but only recently mentioned in western countries. Although the diagnosis is one of exclusion, some peculiar clinical features suggest a common pathophysiological mechanism, albeit unknown. Nevertheless its benign clinical evolution without treatment renders knowledge of this association worthwhile for paediatricians. Three cases that seem particularly significant of this clinical entity are presented and the relevant literature is briefly reviewed.

dall'altra all'apparente diversa incidenza fra le popolazioni asiatiche (anche all'interno delle stesse) e quelle occidentali^{7,10,13}.

L'eziologia degli episodi gastroenteritici è di tipo virale non specifico (si escludono ovviamente le shigellosi), anche se circa la metà dei casi è dovuta al rotavirus. Sono infatti documentati casi da Norwalk-like virus, astrovirus ecc.^{9,10} ma la ricerca fecale può anche risultare negativa (*Tabella I*). Da segnalare anche una certa stagionalità che ripercorre quella del virus scatenante (*Figura 1*).

Il grado di severità della disidratazione è per definizione lieve (< 5%) e gli esami ematochimici devono essere normali, escludendosi quindi, per quanto comprensibile, i classici fattori scatenanti su base metabolica o elettrolitica (ipoglicemia, disionemia ecc.).

Sono interessati in genere bambini piccoli (6-36 mesi), pur essendo descritti occasionalmente casi anche al di

fuori di questi limiti di età e si tratta sempre di bambini perfettamente normali al di fuori delle crisi, sia dal punto di vista neurologico che neuroradiologico ed elettroencefalografico. Le crisi insorgono in media 2-3 giorni dopo i sintomi gastroenterici ma possono anche precederli⁹. Sono manifestazioni più spesso brevi che, pur potendo rimanere singole, nella maggioranza dei casi tendono a ripetersi durante la fase acuta in cluster anche numerosi, talora configurando un vero e proprio stato epilettico.

Si tratta di crisi spesso descritte come generalizzate all'esordio, con arresto psicomotorio, subcianosi, sguardo fisso che può però deviare da un lato o assumere più francamente una morfologia focale complessa con clonie a un emisoma. Peculiare è inoltre la frequente associazione di pianto/irritabilità riportata da diversi Autori⁵.

L'EEG evidenzia in genere una focalità che può essere variabile anche

EZIOLOGIA VIRALE DEI CASI DI CWG DIAGNOSTICATI DAL 2000 AL 2006 AL ST. MARY'S HOSPITAL (KURUME, GIAPPONE)

Virus	Età dei pazienti in mesi
Rotavirus (n=30)	23,0+/-8,7 (8 - 43)
Norovirus (n=9)	16,7+/-2,7 (12 - 20)
Sapovirus (n=2)	
Adenovirus (n=2)	
Coxsackievirus A4 (n=1)	
Non detected (n=4)	
Non determined (n=16)	17,9+/-6,6 (3 - 33)

Da voce bibliografica 9

Tabella I

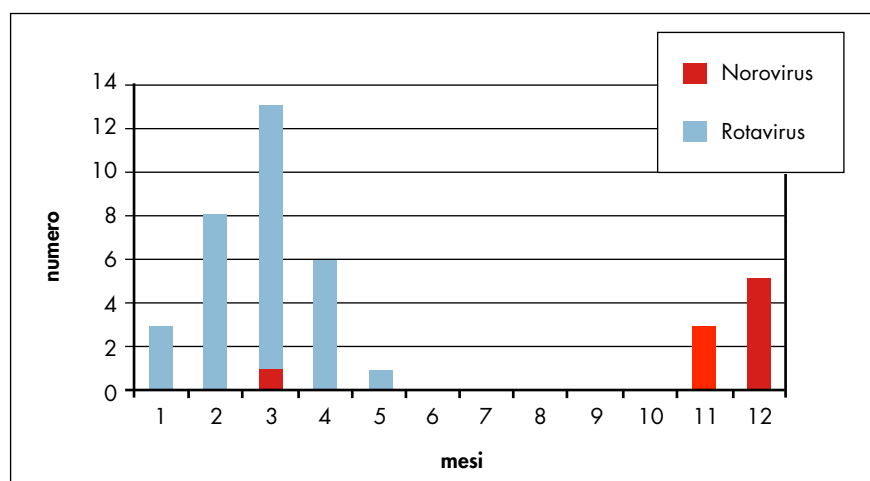


Figura 1. Distribuzione per mese ed eziologia virale in bambini con CWG (da voce bibliografica 9).

all'interno dello stesso caso con eventuale generalizzazione secondaria¹⁴⁻¹⁶.

Le caratteristiche delle CWG sono riassunte in *Tabella II*.

L'insieme di queste caratteristiche, in una fascia d'età in parte coincidente, può ricordare le manifestazioni descritte nel capitolo delle convulsioni infantili benigne¹⁷.

Una recidiva in occasione di un secondo episodio gastroenterico a distanza è segnalata nel 9% dei casi¹⁰, ma la prognosi è considerata benigna in quanto l'evoluzione in epilessia è sostanzialmente assente anche senza terapia profilattica: vengono dunque considerate *situation-related seizures* (alla stregua delle convulsioni febbrili).

Nonostante la benignità del quadro però non sempre è facile dominare le crisi in fase acuta con i consueti antiepilettici, mentre è curiosamente se-

gnalata una maggior responsività a farmaci meno attuali come lidocaina e clorale idrato, o a basse dosi di carbamazepina (5 mg/kg)^{9,18,19}.

CASI CLINICI

Caso 1

Bambina di 2 anni. Tre giorni prima del ricovero ha presentato alcune scariche diarroiche di modesta entità con 3 episodi di vomito, in presenza di normale idratazione per os. A domicilio è sempre stata apiretica. Il giorno del ricovero ha presentato un episodio convulsivo caratterizzato da scosse generalizzate, revulsione dei bulbi oculari, trisma e scialorrea della durata di 1-2 minuti e risoluzione spontanea. Viene inviata dal pediatra curante anche nell'ipotesi che una precedente

CARATTERISTICHE DELLE CONVULSIONI IN CORSO DI GASTROENTERITE

- Bambini precedentemente sani in età per lo più dai 6 mesi ai 3 anni che presentano convulsioni in apiressia, con manifestazioni prevalentemente generalizzate
- In corso di episodio diarroico (talora lo precedono), per lo più di lieve entità, spesso in periodo invernale
- Convulsioni per lo più brevi, ma ripetute, talora in veri e propri cluster pluriquotidiani
- Esami ematici e liquorali normali, così come il tracciato EEG intercritico
- Ricerca fecale del rotavirus, spesso (ma non necessariamente) positiva
- Prognosi eccellente, con normale sviluppo psicomotorio
- Possibilità di recidive in caso di altro episodio diarroico

Tabella II

storia di episodi etichettati come spasmi affettivi nascondesse in realtà una natura epilettica.

All'arrivo in reparto presenta altri 2 episodi convulsivi generalizzati, di durata minore e sempre senza segni di lato, che non vengono trattati. All'esame obiettivo si presenta in buone condizioni generali, vigile, reattiva, senza segni clinici di disidratazione o di irritazione meningea, obiettività cardio-respiratoria e neurologica normali. Lo sviluppo psicomotorio appare normale.

L'anamnesi rivela una normale storia perinatale. Gli episodi, etichettati in precedenza come spasmi affettivi, erano stati studiati anche con ECG ed ecocardiogramma, risultati normali.

Gli esami ematici (glicemia, calcemia, elettroliti, indici di flogosi) risultano essere nella norma. Non viene eseguita la rachicentesi. Coprocoltura e ricerca del rotavirus sono negative. EEG intercritico nella norma.

Durante la degenza la bambina rimane in buone condizioni generali. Le scariche diarroiche si risolvono spontaneamente e non presenta più episodi convulsivi. Dimessa senza terapia antiepilettica, non ha più avuto ricadute a 4 anni di distanza.

Caso 2

Bambina di tre mesi con storia familiare e perinatale non significative.

Viene trasferita da altro ospedale per l'insorgenza di alcune crisi apparentemente generalizzate, caratterizzate all'inizio da arresto psicomotorio e *staring* talora con deviazione a destra dello sguardo, seguiti da franca fase clonica di durata breve.

All'ingresso l'obiettività e l'EEG intercritico sono normali. Vengono osservate ripetutamente crisi analoghe a quelle descritte, alcune delle quali vengono registrate in video-EEG, dimostrando un'origine della scarica critica a insorgenza prevalentemente a sinistra, ma talora simmetrica o addirittura a destra. Inizialmente ci si trattiene dal trattare le crisi nell'ipotesi di una forma di convulsioni infantili benigne, ma la frequenza ingravescente degli episodi rende ragionevole intervenire con una terapia che viene avviata con fenobarbital ev con rapida risoluzione clinica.

La risonanza magnetica e gli esami ematici risultano nella norma. Liquor nella norma. Nel corso del ricovero sono segnalati tre episodi di vomito e una scarica liquida. La ricerca fecale del rotavirus risulta positiva. Un certo grado di astenia, forse di natura farmacologica, si risolve spontaneamente e gradualmente.

A questo punto matura l'ipotesi di CWG e pertanto, dopo un paio di mesi, la terapia viene sospesa a scalare senza che vi siano ricadute epilettiche. Dopo un anno lo sviluppo psicomotorio della bambina risulta essere nella norma.

Caso 3

Bambina di 31 mesi con storia perinatale nella norma, crescita e sviluppo psicomotorio regolari. Nessuna malattia, salvo *exanthema subitum* a sei mesi. Si segnala emicrania nel padre, la madre è stata trattata per un'epilessia fino a 13 anni. Uno zio materno aveva avuto convulsioni febbrili, un cuginetto delle crisi afebrili sempre in corso di episodi infettivi.

Tre giorni prima del ricovero presenta febbre (39,5 °C) a risoluzione spontanea in 24 ore, ma seguita da diarrea (senza muco o sangue) e vomito. Viene somministrato domperidone (30

mg) e tre ore dopo manifesta quattro episodi parossistici della durata di circa 20", caratterizzati da irrigidimento del tronco e degli arti, sguardo fisso, stridore e deviazione a destra della bocca, seguiti da torpore e marcata irritabilità.

Portata al nostro reparto, si presenta lievemente disidratata, ben vigile e reattiva, ma piuttosto irritabile e con fluttuante lieve atassia della marcia. Non sono presenti altri segni neurologici.

Normali gli esami ematici: emocromo, glicemia, azotemia, calcio, magnesio, elettroliti, lattato, ammonio; PCR 7,5 mg/l.

Avviata la fleboclisi, la prima ipotesi di un effetto collaterale da domperidone viene smentita dalla ripresa durante la notte di una decina di episodi brevi analoghi a quelli descritti nonostante la somministrazione di diazepam: irrigidimento, deviazione a destra dello sguardo, qualche movimento masticatorio, insorgenti sempre nel tentativo dell'addormentamento e seguiti da pianto e persistente irritabilità. Il giorno successivo trascorre sostanzialmente normale mentre la notte ricompaiono una serie di episodi identici, ancorché meno frequenti, durante uno dei quali viene registrato un tracciato EEG che dimostra, in concomitanza con la crisi, una simmetrica attività rapida aguzza, seguita da rallentamento theta a 5-6 c/s correlata con la risoluzione. Dal giorno successivo gli episodi spariscono assieme alle scariche diarroiche e all'irritabilità.

TAC cerebrale normale, liquor negativo con ricerca di HSV 1-2, CMV ed enterovirus negativa; è negativa anche la ricerca nelle feci di rotavirus, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Clostridium difficile*.

Dimessa senza alcuna terapia, non manifesta alcun disturbo per i sei mesi successivi. Sei mesi dopo, in gennaio, viene nuovamente ricoverata con gli stessi disturbi: la bambina e i membri della famiglia avevano avuto vomito e diarrea nei due giorni precedenti e la sera del ricovero la bambina ha iniziato a presentare numerosi episodi simili a quelli noi noti (irrigidimento, *staring* con deviazione a destra dello sguardo, trisma per una durata di circa 30", se-

guiti da pianto e irritabilità). Nonostante la somministrazione di diazepam ev le crisi continuano durante la notte. L'evoluzione si rivela analoga all'episodio precedente, sempre con risoluzione spontanea.

Gli esami ematici e fecali risultano ancora negativi. Al follow-up di cinque anni la bambina appare perfettamente normale, non ha più avuto episodi critici senza aver praticato terapia antiepilettica.

Rimane incerta la spiegazione della lieve atassia segnalata, ma la ricaduta stereotipata di tutta la sintomatologia, in occasione di una diarrea sicuramente di origine diversa, ci permette di escludere la possibilità di un'encefalite.

DISCUSSIONE

La nostra esperienza riproduce sostanzialmente quelle riportate dalla letteratura e definite come CWG: associazione di convulsioni ripetute, non febbrili, senza segni di flogosi neuro-meningea o di danni neuro-lesionali e senza esiti a distanza, con episodi di gastroenterite non grave (quindi senza alterazioni dell'equilibrio idro-salino e del circolo).

Questi eventi sono descritti come relativamente comuni in Giappone e in genere in Asia, mentre sono raramente riportati (ma forse sottostimati) da noi¹³. L'associazione più comune, ma non esclusiva, è con l'eziologia da rotavirus (nel 2,5% di tali infezioni in Giappone)¹⁰.

Assieme a queste osservazioni di CWG sono riportati casi isolati di vere encefaliti da rotavirus¹⁴; peraltro, alcuni dati confermano un certo grado di neurotropismo di questo virus, oltre che il riscontro del virus o di tracce del suo genoma nel liquor in pazienti con gastroenterite e convulsioni (ma anche la sua occasionale presenza nel liquor in corso di gastroenterite in assenza di manifestazioni neurologiche)²⁰, la segnalazione di una fase viremica nei primi giorni dall'esordio della gastroenterite da rotavirus²¹ e la documentazione di una tendenza invasiva extraintestinale da parte di alcuni ceppi²². Questo suggerirebbe in prima battuta una pa-

togenesi neurolesiva diretta da parte del virus: viceversa, la benignità clinica (simile a quella delle convulsioni febbrili), senza altri segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale al di fuori dei brevi episodi convulsivi e senza esiti a distanza, nonché l'assenza di segni flogistici a carico del liquor, non depongono certo in questa direzione, e così la proporzione quasi "inversa" fra gravità dei sintomi gastroenterostinali e comparsa di convulsioni.

Non è chiaro se vi sia un *continuum* tra i casi a chiara estrinsecazione encefalica e i casi di CWG. È un dato di fatto però che non c'è alcuna differenza clinica tra CWG con presenza del virus (rotavirus o altri) nel liquor e quelli senza^{2,23}.

Tutto questo, e la definizione stessa di CWG, rendono assai difficile attribuire le convulsioni in corso di gastroenterite non grave a un meccanismo patogenetico tradizionale, cioè a una neuropatogenicità del rotavirus da una parte o a una sofferenza da squilibrio idro-salino dall'altra.

C'è allora la tentazione di associare questi casi alla riconosciuta categoria delle crisi epilettiche afebrili "parainfettive", che cioè si verificano in concomitanza con infezioni acute al di fuori del SNC, ritenute conseguenza di un transitorio calo della soglia convulsiva in relazione a uno stato infettivo, in soggetti predisposti. Tuttavia, va detto anche che, all'interno delle casistiche che prendono in considerazione questa categoria, i casi associati a gastroenterite presentano delle caratteristiche cliniche e un rischio di evoluzione in epilessia nettamente diversi^{24,25}.

Altre ipotesi danno importanza a un'alterazione funzionale della soglia convulsiva neuronale esercitata specificamente dal rotavirus e da alcuni altri virus enteropatogeni, attraverso meccanismi non invasivi di interazione tra il citoscheletro virale e il citoscheletro neuronale (coinvolgenti, forse, la proteina non strutturale NSP4, oppure la produzione di IL-6 liquorale, di ossido nitrico o di radicali liberi)².

Peraltro, va sottolineato che la fascia di età delle CWG è alquanto più ristretta rispetto a quella delle gastroenteriti da rotavirus e corrisponde invece

a quel tempo di particolare suscettibilità epilettica-convulsiva legata al rapido sviluppo del cervello nei primi anni di vita, di cui sono verosimilmente espressione anche le convulsioni infantili benigne (familiari e non)¹⁷ riassunte nella *Tabella III*, oltre che le stesse convulsioni febbrili. In particolare le caratteristiche cliniche ed EEG delle convulsioni infantili benigne sono simili alle CWG¹⁴.

Da non dimenticare che (come è accaduto nel nostro caso 3, che aveva tra l'altro un'importante familiarità per convulsioni) le CWG recidivano (solo nel corso di successivi episodi di gastroenterite) nel 9% dei casi, il che indica fortemente una sensibilità specifica sia del paziente che dell'agente infettivo.

In sostanza, i dati epidemiologici e clinici suggeriscono che le CWG richiedono una triplice specificità: quella genetica, sottolineata da una disponibilità personale (ricadute) e razziale (razza mongolica), quella dell'agente infettivo (essenzialmente rotavirus e norovirus, che sono comunque le cause più frequenti di gastroenterite virale) e quella dell'età (6-36 mesi).

Tutto questo sembra indicare con molta evidenza che le CWG corrispondono a un'entità ben definita, non confondibile con altre patologie proprie dell'età, con le quali tuttavia presentano tratti in comune e una patogenesi probabilmente in parte simile, avente come base una soglia convulsiva bassa età-correlata e forse sensibile a stimoli diversi^{26,27}.

CONCLUSIONI

Convulsioni afebrili in corso di diarrea spesso lieve, senza alterazioni metaboliche o infiammatorie in grado di giustificarle, sono state frequentemente descritte in Asia, ma più di recente anche in Occidente, come confermato dalla nostra esperienza. Sebbene non vi sia chiarezza su un'ipotesi eziopatogenesi comune, la presentazione clinica lo è nella maggior parte dei casi.

Nonostante la possibile insorgenza drammatica, in forma di crisi in cluster

CLASSIFICAZIONE DELLE CONVULSIONI INFANTILI BENIGNE

- Convulsioni benigne neonatali-infantili familiari
- Convulsioni infantili benigne non familiari
- Convulsioni infantili benigne familiari
- Convulsioni infantili benigne associate a gastroenterite lieve
- Epilessia infantile benigna con punte centrali e al vertice nel sonno

Da voce bibliografica 17

Tabella III

o addirittura di stato epilettico non sempre immediatamente dominabile con la tradizionale terapia sintomatica, è ben documentata la costante evoluzione benigna senza necessità di proflassi farmacologica.

Spesso in questi casi le scariche diarroiche sono modeste, tanto da poter essere trascurate di fronte alla maggior preoccupazione per la drammaticità delle crisi, e questo è un dato che va tenuto presente e ricercato con anamnesi mirata.

Risulta dunque senz'altro opportuna la conoscenza di tale quadro clinico da parte del pediatra sia ai fini della rassicurazione dei genitori di fronte a un evento comunque preoccupante, sia per la sua eventuale discussione con il collega neurologo prima di avviare un lungo trattamento farmacologico che potrebbe essere superfluo.

Indirizzo per corrispondenza:

Giovanni Crichiutti

e-mail:

crichiutti.giovanni@aoud.sanita.fvg.it

Bibliografia

1. Ushijima H, Bosu K, Abe T, Shinozaki T. Suspected rotavirus encephalitis. Arch Dis Child 1986;61:692-4.
2. Shihara T, Watanabe M, Honma A, et al. Rotavirus associated acute encephalitis/encephalopathy and concurrent cerebellitis: Report of two cases. Brain Dev 2007;29:670-3.
3. Goldwater PN, Krowland K, Power R, et al. Rotavirus encephalopathy: Pathogenesis reviewed. J Paediatr Child Health 2001;37: 206-9.

MESSAGGI CHIAVE

□ Vengono presentati tre casi particolarmente espressivi (su una decina osservati nel corso di alcuni anni) di convulsioni non febbrili in corso di gastroenterite lieve.

□ I casi rientrano nella sindrome CWG (*Convulsions With Gastroenteritis*), in cui le convulsioni sono per definizione non febbrili e la gastroenterite per definizione è lieve, dunque senza alterazioni idro-saline o di circolo che giustifichino manifestazioni neurologiche.

□ Questa sindrome è relativamente comune in Giappone e nelle popolazioni mongoliche ed è associata a eziologia virale, prevalentemente rotavirus (circa 2,5 % di tali casi) o norovirus. L'età dei pazienti, con poche eccezioni, è compresa tra 6 e 36 mesi.

□ Gli episodi convulsivi sono in genere brevi e a grappolo, non si accompagnano ad altri segni di interessamento neurologico e non danno esiti a distanza; una ricaduta in corso di successivi episodi di gastroenterite si osserva nel 9% dei casi.

□ Sembra ragionevole attribuirli principalmente, in analogia alle convulsioni febbrili, alla bassa soglia convulsiva propria dell'età (e in alcuni soggetti particolarmente predisposti) e al calo di questa soglia in fase parainfettiva (*situation-related seizures*).

4. Natsume J, Naiki M, Yokotsuka T, et al. Transient splenic lesions in children with "benign convulsions with gastroenteritis". *Brain Dev* 2007;29:519-21.
5. Di Fazio MP, Broun L, Freedman S, Hickey P. Rotavirus-induced seizures in childhood. *J Child Neurol* 2007;22:1367-70.
6. Uemura N, Okumura A, Negoro T, Watanabe K. Clinical features of benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2002;24:745-9.
7. Lynch M, Lee B, Azimi P, et al. Rotavirus and CNS symptoms: Cause or concomitant? *Clin Infect Dis* 2001;33:932-8.
8. Komori H, Wada M, Eto M, Oki H, Aida K, Fujimoto T. Benign convulsions with mild gastroenteritis: a report of 10 recent cases detailing clinical varieties. *Brain Dev* 1995;17:344-7.
9. Kawano G, Oshige K, Syutou S, et al. Benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis: A retrospective study of 39 cases including virological tests and efficacy of anticonvulsants. *Brain Dev* 2007;29:617-22.
10. Abe T, Kobayashi M, Araki K, et al. Infantile convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2000;22:301-6.
11. Narchi H. Benign afebrile cluster convulsions with gastroenteritis: an observational study. *BMC Pediatrics* 2004;4:2.
12. Ben-Ami T, Sinai L, Granot E. Afebrile seizures and rotavirus gastroenteritis: an infrequently recognized association. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46:178-80.
13. Chalouhi C, Bernerias C, Abadie V. Afebrile seizures in gastroenteritis: a Japanese peculiarity. *Arch Pediatr* 2006;13:266-8.
14. Maruyama K, Okumura A, Sofu A, Ishihara N, Watanabe K. Ictal EEG in patients with convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2007;29:43-6.
15. Isik U, Caliskan M. Reversible EEG changes during rotavirus gastroenteritis. *Brain Dev* 2008;30:73-6.
16. Imai K, Otani K, Yanagihara K, et al. 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.
17. Specchio N, Vigeveno F. The spectrum of benign infantile seizures. *Epilepsy Res* 2006;S70:156-7.
18. Enoki H, Yokota T, Nagasaki R, et al. Single-dose chloral hydrate for benign convulsions with mild gastroenteritis. *Epilepsia* 2007;48:1026-8.
19. Hattori H, Yaano T, Hayashi K, et al. Effectiveness of lidocaine infusion for status epilepticus in childhood: A retrospective multi-institutional study in Japan. *Brain Dev* 2008;30:504-12.
20. Iturriza-Gómara M, Auchterlonie A, Zaw W, Molyneaux P, Desselberger U, Gray J. Rotavirus gastroenteritis and CNS infection: Characterization of the VP7 and VP4 genes of Rotavirus strains isolated from paired fecal and cerebrospinal fluid samples from a child with CNS disease. *J Clin Microbiol* 2002;40:4797-9.
21. Sugata K, Taniguchi K, Yui A, et al. Analysis of Rotavirus antigenemia and extraintestinal manifestations in children with Rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2008;122:392-7.
22. Mossel EC, Ramig RF. A lymphatic mechanism of Rotavirus extraintestinal spread in the neonatal mouse. *J Virol* 2003;77:12352-6.
23. Wong V. Acute gastroenteritis-related encephalopathy. *J Child Neurol* 2001;16:906-10.
24. Wei-Ling Lee, Hian-Tat Ong. Afebrile seizures associated with minor infections: comparisons with febrile seizures and unprovoked seizures. *Pediatr Neurol* 2004;31:157-64.
25. Iyadurai S, Troester M, Harmala J, Bodensteiner J. Benign afebrile seizures in acute gastroenteritis: is rotavirus the culprit? *J Child Neurol* 2007;22:887-90.
26. Sakai Y, Kira R, Torisu H, et al. Benign convulsion with mild gastroenteritis and benign familial infantile seizure. *Epilepsy Res* 2006;68:269-71.
27. Zerr DM, Blume HK, Berg AT, et al. Non febrile illness seizures: A unique seizure category? *Epilepsia* 2005;46:952-5.