

Classificazione delle epilessie della International League Against Epilepsy: *position paper* della Commissione ILAE per la Classificazione e la Terminologia

^{1,2,3}Ingrid E. Scheffer, ¹Samuel Berkovic, ⁴Giuseppe Capovilla, ⁵Mary B. Connolly, ⁶Jacqueline French, ⁷Laura Guilhoto, ^{8,9}Edouard Hirsch, ¹⁰Satish Jain, ¹¹Gary W. Mathern, ¹²Solomon L. Moshé, ¹³Douglas R. Nordli, ¹⁴Emilio Perucca, ¹⁵Torbjörn Tomson, ¹⁶Samuel Wiebe, ¹⁷Yue-Hua Zhang, e^{18,19}Sameer M. Zuberi

Epilepsia, 58(4):512–521, 2017
doi: 10.1111/epi.13709

RIASSUNTO

La classificazione delle Epilessie della Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) è stata aggiornata per includere nuovi concetti e informazioni derivanti dall'aumento delle conoscenze nella comprensione delle epilessie e dei meccanismi sottostanti, a seguito dei progressi scientifici che si sono verificati dopo il 1989, anno della precedente classificazione ufficiale. La classificazione dell'epilessie deve essere aggiornata e dinamica, per potersi adeguare ai cambiamenti del modo di pensare; d'altra parte deve essere solida ed applicabile in tutte le aree geografiche del mondo. Il suo principale utilizzo è nella diagnosi dei pazienti, ma è fondamentale anche per la ricerca sull'epilessia, per lo sviluppo di terapie antiepilettiche e per favorire la comunicazione in tutto il mondo. La nuova classificazione deriva da una bozza di documento resa disponibile per commenti nel 2013, che ha incorporato i numerosi commenti ricevuti da molti esperti di epilessia in tutto il mondo attraverso numerosi giri di consultazione. La classificazione è organizzata in tre livelli, a partire dal tipo di crisi (dove si presume che il paziente abbia crisi epilettiche come definito dalla nuova Classificazione della ILAE delle crisi del 2017). Dopo la diagnosi del tipo di crisi, il passo successivo è la diagnosi del tipo di epilessia. Questa include la diagnosi di "epilessia focale", "epilessia generalizzata", "epilessia combinata" (generalizzata e focale), e un gruppo definito come "epilessia di tipo sconosciuto". Il terzo livello è quello della sindrome epilettica, in cui è possibile effettuare una diagnosi sindromica specifica. La nuova classificazione include l'eziologia in ogni suo livello ed enfatizza la necessità di considerare l'eziologia a ogni passaggio diagnostico, poiché questo spesso può avere delle implicazioni significative per il trattamento. L'eziologia è suddivisa in sei sottogruppi, selezionati sulla base delle potenziali implicazioni terapeutiche. È stata introdotto il nuovo termine di "encefalopatia epilettica e dello sviluppo". Il termine benigno è sostituito dai termini auto-limitante e farmacoresponsivo, da usare dove è appropriato. Si spera che questa nuova struttura della classificazione possa contribuire a migliorare la cura, l'assistenza e la ricerca per l'epilessia nel 21° secolo

PAROLE CHIAVE: Classificazione, Sindromi epilettiche, Terminologia, Eziologia.



Dr. Ingrid E. Scheffer chairs the ILAE Task Force on the Classification of the Epilepsies.

Accettato il 21 gennaio 2017; pubblicazione *Early View* 8 marzo 2017.

¹Department of Medicine, The University of Melbourne, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australia; ²Department of Paediatrics, Royal Children's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; ³Florey Institute, Melbourne, Victoria, Australia; ⁴Child Neuropsychiatry Department, Epilepsy Center, C. Poma Hospital, Mantova, Italy; ⁵Department of Pediatrics, British Columbia's Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ⁶Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, New York, U.S.A.; ⁷Department of Neurology, Federal University of São Paulo; University Hospital, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁸University Hospital INSERM U 964, Strasbourg, France; ⁹ID EE, Lyon, France; ¹⁰Indian Epilepsy Centre, New Delhi, India; ¹¹Departments of Neurosurgery, Psychiatry and Biobehavioral Medicine, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; ¹²Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, U.S.A.; ¹³Division of Neurology, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, U.S.A.; ¹⁴C. Mondino National Neurological Institute and Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia, Pavia, Italy; ¹⁵Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ¹⁶Departments of Clinical Neurosciences and Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ¹⁷Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing, China; ¹⁸Paediatric Neurosciences Research Group, Fraser of Allander Neurosciences Unit, Royal Hospital for Children, Glasgow, United Kingdom; e¹⁹School of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom

Corrispondenza: Ingrid E. Scheffer, Epilepsy Research Centre, 245 Burgundy St, Heidelberg, Vic. 3084, Australia. E-mail: scheffer@unimelb.edu.au

Traduzione italiana a cura di Lucia Fusco, Tiziana Granata, Carla Marini. Revisione della traduzione: Paolo Tinuper, Federico Vigeveno.

PUNTI CHIAVE

- La ILAE presenta una Classificazione delle Epilessie con una struttura revisionata e progettata per essere usata insieme alla classificazione dei tipi di crisi
- Livelli di diagnosi: tipo di crisi, tipo di epilessia (focale, generalizzata, combinata generalizzata e focale, di tipo sconosciuto) e sindrome epilettica
- Una diagnosi eziologica deve essere presa in considerazione da quando il paziente si presenta per la prima volta e ad ogni fase del percorso diagnostico; l'epilessia di un paziente può essere classificata in più di una categoria eziologica
- Il termine "benigno" è sostituito dai termini auto-limitantesi e farmacoresponsivo da usare dove appropriato
- Il termine "encefalopatia di sviluppo ed epilettica" può essere applicato in toto o in parte a seconda delle necessità

La Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) sin dal suo inizio nel 1909 si è occupata di proporre e rimodellare la classificazione delle epilessie, che ha avuto uno slancio nei primi anni '60 con i nuovi concetti di classificazione proposti da Henri Gastaut.¹⁻³ Il dibattito intenso e l'acquisizione di nuove conoscenze nelle due decadi successive hanno portato alla stesura della "Classificazione delle Epilessie e delle Sindromi Epiletiche" del 1985,⁴ considerata una pietra miliare, che è stata in seguito modificata e ratificata dalla assemblea generale della ILAE nel 1989.⁵ La Classificazione del 1989 è stata applicata in tutto il mondo e ha avuto un forte impatto sulla cura e ricerca dell'epilessia. Il presente lavoro si basa sullo sforzo compiuto per più di un secolo da molti esperti dei quali riconosciamo e apprezziamo il contributo fondamentale per lo sviluppo della classificazione delle epilessie.

Sebbene molti concetti delineati nella classificazione ILAE del 1989 rimangano tuttora validi, è diventato sempre più chiaro che è necessaria una revisione che tenga conto delle scoperte scientifiche che nelle ultime decadi hanno cambiato radicalmente la nostra comprensione delle epilessie e il nostro approccio alla diagnosi e alla gestione del paziente con epilessia.

La classificazione dell'epilessia è lo strumento clinico chiave nella valutazione di un individuo che si presenta con le crisi. Essa influenza ogni consultazione clinica, ma il suo ruolo si estende ben oltre il contesto clinico e coinvolge la ricerca clinica e di base e lo sviluppo di nuove terapie. La classificazione ha molti scopi: fornire una struttura per comprendere il tipo di crisi che sono presenti, quali altri tipi di crisi si potrebbero verificare nello stesso soggetto, i possibili fattori scatenanti le crisi e spesso la loro prognosi. La classificazione fornisce anche informazioni sul rischio di co-morbidità: difficoltà di

apprendimento, disabilità intellettiva, sintomi neuropsichiatrici come i disturbi dello spettro autistico e il rischio di mortalità come la morte improvvisa nell'epilessia (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP). Inoltre la classificazione spesso guida la scelta della terapia antiepilettica.

La classificazione delle epilessie si è notevolmente evoluta dalla prima stesura negli anni '60.⁶⁻⁹ Le numerose nuove versioni della classificazione riflettono i progressi raggiunti nella comprensione dei diversi fenotipi e dei sottostanti meccanismi, basati sui maggiori contributi della ricerca clinica e di base di tutto il mondo. Queste conoscenze sono integrate nei molti aspetti dell'assistenza clinica e portano a progressi nello sviluppo di trattamenti innovativi, siano esse terapie farmacologiche o dietetiche, approcci chirurgici o sviluppo di dispositivi medicali. La classificazione sarà sempre un processo dinamico, soggetta a revisione continua per includere le nuove conoscenze acquisite attraverso la ricerca di questo eterogeneo gruppo di malattie. Verosimilmente la continua evoluzione consentirà ulteriori progressi nella cura e nella assistenza dei pazienti.

La classificazione genera un appassionato dibattito in parte perché è costruita sulla combinazione dei complessi concetti che stanno alla base della diagnosi di epilessia, in parte perché rappresenta uno strumento cruciale per la nostra pratica quotidiana. La classificazione è basata sulle opinioni di esperti epilettologi ed esperti in discipline correlate provenienti da tutto il mondo. Non vi sono dubbi sul fatto che l'obiettivo deve essere una classificazione basata su evidenze scientifiche, tuttavia al momento attuale le nostre conoscenze non sono ancora sufficienti per costruire una classificazione impostata su basi scientifiche rigorose.⁹ Le proposte attuali pertanto si basano sulla combinazione delle più recenti conoscenze scientifiche con le opinioni di esperti di alto livello, a livello mondiale.

Quando un paziente si presenta con crisi, il clinico procede attraverso diversi passaggi per giungere ad una diagnosi. Il primo passo, preliminare alla classificazione del tipo di epilessia, è definire se l'evento è una crisi epilettica o un fenomeno di altra natura: sincope convulsiva, parosonia, disturbo del movimento o altro evento non epilettico. (<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>). Questo passaggio è preliminare alla classificazione del tipo di epilessia, ed è qui dato come acquisito.

Nel processo di classificazione, il clinico inizia classificando il tipo di crisi (vedi per questo argomento il documento associato che tratta la nuova classificazione del tipo di crisi).¹⁰ In un secondo tempo può essere classificato il tipo di epilessia e, in molti casi, la specifica sindrome epilettica. La ricerca della eziologia è un processo altrettanto importante, che deve essere compiuto in ogni fase del processo diagnostico. Sia la classificazione del tipo di crisi epilettiche che la classificazione del tipo di epilessia tengono conto dei risultati delle indagini elettroencefalografiche (EEG), degli studi di

neuroimmagine e degli altri esami che esplorano l'eziologia sottostante. Qui, presentiamo la prima importante Classificazione delle Epilessie dopo la precedente Classificazione ILAE ratificata nel 1989.

METODI

In passato, i documenti ufficiali della ILAE su questioni fondamentali quali la terminologia, la definizione e la classificazione delle crisi e dell'epilessia richiedevano la ratifica dell'Assemblea Generale attraverso il voto dei rappresentanti delle sezioni ILAE dei vari paesi.⁵ Questo approccio non è più ottimale, dal momento che non consente l'adeguato coinvolgimento dei numerosi di esperti di epilessia presenti in tutto il mondo, oggi possibile con la diffusione di mezzi di rapida comunicazione.

Per questo, nel 2013 la ILAE ha stabilito un nuovo processo per la realizzazione e l'approvazione dei documenti ufficiali su argomenti che richiedono l'adozione di un linguaggio comune o una serie di definizioni (ad esempio, la definizione dell'epilessia, la classificazione).¹¹ Questo processo è altamente dinamico e prevede la produzione iniziale del documento da parte di un gruppo di esperti selezionati dalla Lega, la sua pubblicazione sul sito web ILAE con la richiesta di commenti e critiche da parte di tutti gli interessati, cui segue la nomina di un secondo gruppo di esperti per la revisione e l'inserimento dei commenti. Parallelamente, avviene il processo di "peer review" da parte della rivista a cui il documento è sottoposto per la pubblicazione (<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf>).

Il processo di revisione della presente Classificazione è iniziato nel 2010 (prima che venisse applicata la procedura sopra descritta) quando è stata pubblicata una prima proposta di classificazione e terminologia.⁹ In questo documento si enfatizzava l'impiego di una terminologia trasparente, in cui le parole avessero un significato appropriato e chiaro. La pubblicazione del 2010 ha provocato ampie discussioni e numerosi commenti.¹²⁻²⁹ L'esecutivo ILAE ha poi nominato una nuova Commissione sulla classificazione e terminologia con il compito di produrre una classificazione revisionata secondo la procedura delineata per i documenti ufficiali della ILAE. La Commissione ha presentato il documento iniziale nel 2013. La pubblicazione online del documento con l'invito a discutere (Supporting Information for Scheffer et al.³⁰) ha suscitato un appassionato dibattito, con 128 commenti ricevuti da 43 paesi. La risposta è stata così ampia e i commenti su concetti importanti così conflittuali che il gruppo incaricato di rivedere i commenti pubblici ha deciso che per garantire il più alto livello possibile di accordo era necessario un ulteriore dibattito pubblico. La via seguita dal panel per sollecitare un ulteriore coinvolgimento e per rispondere ai commenti ricevuti è descritta in un articolo pubblicato su *Epilepsia Open* nel 2016, nel quale venivano ancora richiesti ulteriori commenti.³⁰ Questi ulteriori commenti ed opinioni sono

stati presi in considerazione nella stesura dell'attuale documento che definisce la Classificazione delle Epilessie nel 2017

CLASSIFICAZIONE DELLE EPILESSIE

La nuova Classificazione delle Epilessie è una classificazione strutturata su livelli multipli, per permettere di classificare l'epilessia in situazioni cliniche diverse (Fig. 1). La grande variabilità di risorse disponibili nel mondo rende necessaria una classificazione su diversi livelli per consentire al clinico di fare la diagnosi sulla base delle risorse disponibili. Dove possibile, dovrebbe essere formulata una diagnosi a tutti e tre i livelli ed identificata l'eziologia.

Tipo di crisi

Il punto di partenza della struttura della classificazione è il tipo di crisi; si presume che il clinico abbia già fatto una diagnosi definitiva di crisi epilettiche, pertanto non viene considerato un algoritmo diagnostico per distinguere gli eventi epilettici da quelli non epilettici. La classificazione del tipo di crisi è in accordo con la nuova nomenclatura del documento di accompagnamento.¹⁰ Sulla base delle caratteristiche di esordio, le crisi vengono classificate in focali, generalizzate e ad esordio sconosciuto. In alcune situazioni, in mancanza di EEG, video e studi di immagine, la classificazione basata sul Tipo di Crisi è il livello più elevato possibile per la diagnosi. In altri casi, le informazioni possono non essere sufficienti per una diagnosi di un livello più elevato, come accade per esempio quando un paziente ha avuto una singola crisi.

Tipo di epilessia

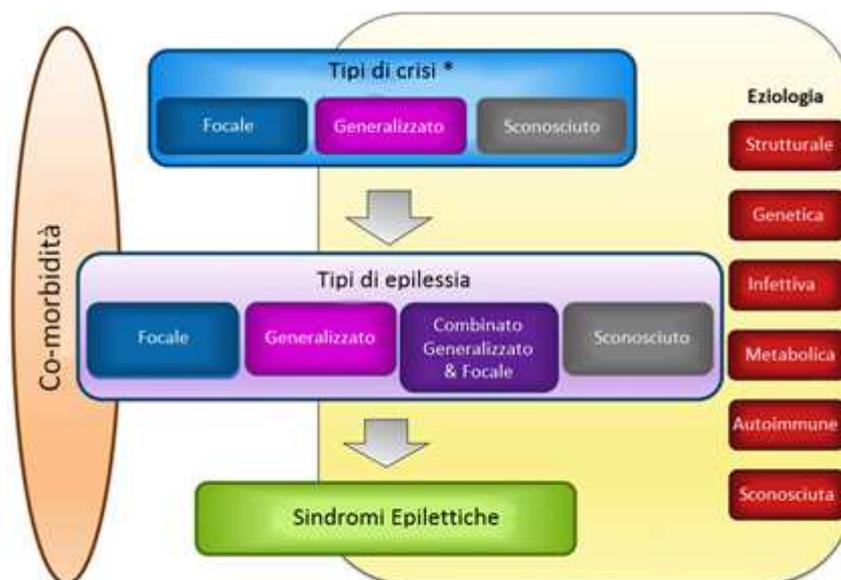
Il secondo livello di diagnosi è quello del Tipo di Epilessia, e dà per assunto che il paziente abbia una diagnosi di epilessia basata sulla definizione del 2014.³¹ Oltre alle ben definite Epilessie Generalizzate e Focali, vengono inserite due nuove categorie: "Epilessia Combinata Generalizzata e Focale" ed "Epilessia di Tipo Sconosciuto". Molte epilessie includono diversi tipi di crisi

In caso di diagnosi di Epilessia Generalizzata, l'EEG del paziente mostra tipicamente anomalie di punta-onda generalizzate. Le persone con epilessie generalizzate possono avere vari tipi di crisi, tra cui assenze, crisi miocloniche, crisi atoniche, crisi toniche e crisi tonico-cloniche. La diagnosi di epilessia generalizzata si basa sulle caratteristiche cliniche, supportate dalla presenza delle tipiche scariche intercritiche all'EEG. Nel caso di un paziente con crisi tonico-cloniche generalizzate e un EEG normale, la classificazione richiede cautela. In questo caso per la diagnosi sono necessarie ulteriori evidenze come per esempio la presenza di crisi miocloniche o di una storia familiare significativa.

Le Epilessie Focali comprendono crisi focali o multifocali, così come crisi che interessano un emisfero. Si possono riconoscere vari tipi di crisi focali, tra le quali crisi focali con o senza compromissione del contatto, crisi focali

Figura 1.

Struttura della classificazione delle epilessie. *Indica l'esordio della crisi. Epilepsia © ILAE



motorie e non motorie, e crisi focali che evolvono in crisi tonico-cloniche bilaterali. L'EEG intercritico mostra tipicamente anomalie epilettiformi focali, ma la diagnosi deve basarsi su criteri clinici ed essere supportata dai risultati dell'EEG.

Esiste un nuovo gruppo di epilessie, definite come "Epilessie Combinate Generalizzate e Focali", dal momento che alcuni pazienti presentano sia crisi generalizzate che focali. Anche in questo caso, la diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche, supportata dai reperti EEG. La documentazione EEG delle crisi è utile ma non essenziale. L'EEG intercritico può mostrare sia anomalie epilettiformi focali che anomalie generalizzate, tuttavia l'attività epilettiforme non è indispensabile per formulare la diagnosi. La sindrome di Dravet e la sindrome di Lennox-Gastaut sono due esempi comuni di condizioni in cui si verificano entrambi i tipi di crisi.

La diagnosi del tipo di Epilessia può anche essere il livello diagnostico più elevato raggiungibile dal clinico quando non è possibile diagnosticare una Sindrome Epiletica specifica. Di seguito alcuni esempi: è frequente la situazione di un bambino o di un adulto con epilessia del lobo temporale non lesionale, in questo caso la diagnosi è di epilessia focale a eziologia sconosciuta. Un altro esempio è quello di un bambino di 5 anni che presenta crisi generalizzate tonico-cloniche e anomalie di punta-onda generalizzate all'EEG: in questo caso la diagnosi è certamente quella di Epilessia Generalizzata, anche se non è possibile la classificazione in una sindrome ben definita. Un terzo esempio è lo scenario, meno comune, di una donna di 20 anni che presenta sia crisi focali con alterazione del contatto che crisi di assenza, con anomalie epilettiformi sia focali sia generalizzate all'EEG e normale Risonanza Magnetica: in questo caso la diagnosi è di Epilessia Combinata Generalizzata e Focale.

Il termine "Epilessia di Tipo Sconosciuto" è usato per descrivere pazienti che hanno una Epilessia ma il clinico non è in grado di definire se il Tipo di Epilessia è focale o generalizzato per mancanza di sufficienti informazioni.

Questo potrebbe essere dovuto a motivi diversi: EEG non disponibile o EEG non informativo (per esempio perché normale). Se il Tipo-Tipi di Crisi sono sconosciuti, allora anche il Tipo di Epilessia può essere sconosciuto per analoghe ragioni, sebbene tipo di crisi e tipo di epilessia possano non essere sempre concordanti. Ad esempio, il paziente potrebbe aver avuto diverse crisi tonico-cloniche simmetriche senza caratteristiche focali ed EEG normali. Quindi l'esordio delle crisi è sconosciuto e il paziente ha un'epilessia di tipo sconosciuto.

Sindrome epiletica

Il terzo livello è la diagnosi di Sindrome Epiletica. Una sindrome epiletica è definita dalla associazione di specifiche caratteristiche che comprendono tipi di crisi e di reperti dell'EEG e delle neuroimmagini. Spesso le sindromi hanno caratteristiche età-dipendenti: età di esordio ed eventualmente di remissione, fattori scatenanti le crisi, le variazioni circadiane e talora la prognosi.^{4,5} Essa può anche essere connotata da co-morbidità specifiche, quali la presenza di disabilità intellettiva e disturbi psichiatrici, nonché peculiari caratteristiche EEG e di neuroimmagine. La definizione di una sindrome può anche comportare implicazioni eziologiche, prognostiche e di trattamento. È importante notare che non vi è necessariamente una correlazione univoca tra una sindrome epiletica e una diagnosi eziologica, e che la definizione di una sindrome epiletica può essere utile per migliorare la gestione del paziente a diversi livelli. Esistono molte sindromi ben riconosciute, come l'Epilessia con Assenze dell'Infanzia, la sindrome di West e la sindrome di Dravet; va tuttavia notato che non è mai stata prodotta una classificazione ufficiale delle sindromi da parte dell'ILAE.⁹ È stato recentemente sviluppato dall'ILAE un sito web formativo (epilepsydiagnosis.org), concepito proprio come strumento didattico, che costituisce un'ottima risorsa per comprendere i criteri per la diagnosi, rivedere i video dei tipi di crisi e le caratteristiche EEG di molte sindromi consolidate.

Epilessie Generalizzate Idiopatiche

All'interno delle Epilessie Generalizzate il sottogruppo comune e ben noto è rappresentato dalle Epilessie Generalizzate Idiopatiche (EGI). Le EGI comprendono quattro sindromi epilettiche ben riconosciute: Epilessia con Assenze dell'Infanzia, Epilessia con Assenze Giovanili, Epilessia Mioclonica Giovanile ed Epilessia Generalizzata con sole Crisi Generalizzate Tónico-Cloniche (la precedente denominazione di Epilessia con Crisi Generalizzate Tónico-Cloniche al Risveglio, è stata modificata dal momento che le crisi possono verificarsi in qualsiasi momento della giornata). Era stato suggerito di rimuovere il termine "idiopatico" dalla nomenclatura della Classificazione dell'Epilessia poiché la sua definizione era "nessuna eziologia nota o sospetta a parte la possibile predisposizione ereditaria".⁴ Il termine Greco "idios" si riferisce al sé, al proprio e personale, e quindi riflette un'eziologia genetica, pur senza esplicitarla. Il termine idiopatico è da considerare quindi come un termine impreciso, data la crescente identificazione di geni coinvolti in molte epilessie, comprese quelle a ereditarietà monogenica (di varianti ereditate o de novo) o complessa (ereditarietà poligenica con o senza il coinvolgimento di fattori ambientali). Inoltre il termine "genetico" può a volte essere erroneamente interpretato come sinonimo di "ereditato".

Pertanto, per questo tipo di sindromi la definizione di Epilessie Generalizzate Genetiche (EGG) sembra essere la più appropriata nel caso in cui il clinico ritenga ci siano sufficienti evidenze per questo tipo di classificazione. La ereditarietà di queste sindromi è stata documentata da meticolosi studi clinici su gemelli e famiglie, anche in assenza di mutazioni identificate di specifici geni. In realtà, attualmente solo di rado si riscontrano mutazioni geniche in questi pazienti, ad eccezione forse dei casi di encefalopatie di sviluppo ed epilettiche a esordio infantile, per le quali in molti pazienti è stata dimostrata la presenza di una variante patogenetica de novo.³²

C'è stato, tuttavia, un notevole desiderio di mantenere il termine EGI. La Task Force ha quindi stabilito che il termine EGI sarà accettabile specificatamente per le seguenti quattro sindromi: Epilessia con Assenze dell'Infanzia, Epilessia con Assenze Giovanili, Epilessia Mioclonica Giovanile e Epilessia Generalizzata con sole Crisi Tónico- Cloniche. In specifici casi, il termine Epilessia Generalizzata Genetica può essere usato quando il clinico sia sicuro di una eziologia genetica.

Epilessie focali auto-limitantisi

Esistono diverse epilessie focali auto-limitantisi, che tipicamente iniziano nell'infanzia. La più comune è l'epilessia auto-limitantisi con punte centro-temporali, precedentemente denominata "epilessia benigna con punte centro-temporali". Altre epilessie incluse in questo gruppo sono le epilessie occipitali auto-limitantisi dell'infanzia, con la forma ad esordio precoce descritta da Panayiotopoulos e quella a esordio tardivo descritta da

Gastaut.³³ Sono state descritte altre forme di epilessia autolimitantisi del lobo frontale,³⁴ del lobo temporale³⁵ e del lobo parietale³⁶ con possibile esordio nell'adolescenza e anche in età adulta.

Eziologia

Fin dal momento in cui il paziente presenta una prima crisi epilettica, il medico deve cercare di determinarne l'eziologia. È stata riconosciuta una serie di gruppi eziologici, con particolare attenzione a quelli che hanno implicazioni per il trattamento. Spesso la prima indagine condotta è uno studio di neuroimmagine, idealmente la Risonanza Magnetica ove disponibile. Ciò consente al medico di verificare se esiste una eziologia strutturale. Gli altri cinque gruppi eziologici aggiuntivi sono genetico, infettivo, metabolico e immunitario, nonché il gruppo "sconosciuto" (Fig. 1). L'epilessia di un paziente può essere classificata in più di una categoria eziologica; le eziologie non hanno un ordine gerarchico e l'importanza attribuita al gruppo eziologico in cui il paziente è inquadrabile può dipendere dalla circostanza. Ad esempio, un paziente con sclerosi tuberosa ha un'eziologia sia strutturale che genetica; l'eziologia strutturale è fondamentale per la chirurgia dell'epilessia, mentre l'eziologia genetica è fondamentale per la consulenza genetica e per considerare nuove terapie come gli inibitori di mTOR (mammalian Target Of Rapamycin).

Eziologia strutturale

Studi adeguatamente progettati supportano il concetto che una anomalia strutturale comporta un rischio sostanzialmente maggiore di essere associata ad epilessia.⁹ Una eziologia strutturale si riferisce alla presenza di anomalie morfologiche visibili alle neuroimmagini laddove lo studio elettroclinico ed il reperto alle neuroimmagini siano congruenti nel sostenere che le anomalie riscontrate siano la probabile causa delle crisi. Le eziologie strutturali comprendono cause acquisite come ictus, traumi e infezioni, o genetiche come molte malformazioni dello sviluppo corticale. In questi casi, l'epilessia viene definita come strutturale in quanto causata dalla malformazione, anche in presenza di una origine genetica della malformazione. L'identificazione di lesioni strutturali molto piccole richiede studi di Risonanza Magnetica appropriati che utilizzano protocolli specifici per l'epilessia.³⁷

Tra le epilessie a eziologia strutturale ci sono associazioni ben note, quali la sclerosi ippocampale associata a crisi del lobo temporale mesiale. Altre associazioni ben note sono le crisi gelastiche con amartoma ipotalamico, la sindrome di Rasmussen, ed il quadro emiconvulsioni-emiplegia-epilessia. Il riconoscimento di queste associazioni è importante per garantire che le neuroimmagini del paziente siano attentamente esaminate per una specifica anomalia strutturale, anche per prendere in considerazione la chirurgia per l'epilessia nel caso in cui la terapia medica non sia efficace

Un'anomalia strutturale può essere sostenuta da cause genetiche o acquisite, o da entrambe. Ad esempio, la polimicrogiria può essere dovuta a mutazioni in geni come GPR56, o essere acquisita, in seguito ad infezione intrauterina da citomegalovirus.³⁸ Le cause strutturali acquisite includono l'encefalopatia ipossico-ischemica, il trauma, l'infezione e l'ictus. Laddove un'etiologia strutturale ha una base genetica ben definita come nel caso della sclerosi tuberosa, che è causata da mutazioni nei geni TSC1 e TSC2 (che codificano rispettivamente per amartina e tuberina), entrambi i termini, "strutturale" e "genetica" possono essere usati per definire l'etiologia.

Eziologia genetica

Il concetto di epilessia genetica si riferisce a una condizione in cui le crisi sono il sintomo principale del disturbo, come risultato diretto di una mutazione genetica nota o presunta. Le epilessie per le quali è stata ammessa un'etiologia genetica sono varie e, nella maggior parte dei casi, i geni sottostanti non sono ancora noti.

In primo luogo, l'ipotesi di un'etiologia genetica può basarsi esclusivamente su una storia familiare di una malattia autosomica dominante. Ad esempio, nella sindrome dell'Epilessia Familiare Neonatale Benigna, la maggior parte delle famiglie presenta mutazioni di uno dei geni del canale del potassio, KCNQ2 o KCNQ3.³⁹ Al contrario, nella sindrome dell'Epilessia Frontale Notturna Autosomica Dominante, la mutazione sottostante è attualmente nota solo in piccola percentuale di individui.⁴⁰

In secondo luogo, un'etiologia genetica può essere suggerita dalla ricerca clinica in popolazioni con la stessa sindrome come l'Epilessia con Assenze dell'Infanzia o l'Epilessia Mioclonica Giovanile, nelle quali le evidenze per una base genetica provengono dagli eleganti studi sui gemelli di Lennox negli anni '50 e dagli studi di aggregazione familiare.^{41,42}

In terzo luogo, una base molecolare può essere stata identificata per la presenza mutazioni di singoli geni o per la presenza di una variante del numero di copie (CNV). In un numero crescente di pazienti vengono riconosciute anomalie genetiche che causano sia epilessie gravi che lievi. Gli studi di genetica molecolare hanno portato all'identificazione di mutazioni causative in un ampio numero di geni-epilessia, più frequentemente mutazioni de novo, che interessano il 30-50% dei bambini con grave encefalopatia di sviluppo ed epilettica.³²

L'esempio più noto è la sindrome di Dravet in cui oltre l'80% dei pazienti ha una variante patogena del gene SCN1A. È da notare che un'etiologia monogenica può causare uno spettro di epilessie di diversa gravità con conseguenti diverse implicazioni per il trattamento: per esempio le mutazioni di SCN1A possono essere associate sia alla sindrome di Dravet che all'Epilessia Genetica con Crisi Febrili Plus (GEFS +).^{43,44} La comprensione dello spettro fenotipico associato alle mutazioni di un gene specifico è cruciale, in quanto la identificazione di una mutazione in un gene specifico non consente, di per sé, di predire l'evoluzione. L'interpretazione del significato della mutazione deve essere considerata nel contesto della

presentazione elettroclinica. In sintesi, ad oggi, la maggior parte dei geni ha una espressione fenotipica eterogenea e, d'altra arte, la maggior parte delle sindromi è sottesa da eterogeneità genetica.

Quando l'epilessia segue una ereditarietà complessa, che implica più geni e la presenza o meno di un contributo ambientale, possono essere identificate varianti di suscettibilità, ossia varianti che contribuiscono alla eziologia ma che da sole non sono sufficienti a causare l'epilessia.^{45,46} In questo contesto, potrebbe non esserci una storia familiare di crisi perché altri membri della famiglia non hanno abbastanza varianti genetiche per essere sintomatici.

È importante notare che "genetico" non equivale a "ereditario". Infatti, un numero crescente di mutazioni de novo sono frequentemente identificate sia in epilessie severe che lievi.⁴⁷⁻⁵² Ciò significa che il paziente ha una nuova mutazione che è insorta per la prima volta in lui o lei, e che non ha ereditato tale mutazione ed è pertanto improbabile che ci sia una storia familiare di crisi. Tuttavia, questo paziente potrebbe da ora in poi avere una forma ereditaria di epilessia. Per esempio, se l'individuo ha una mutazione dominante de novo, la sua progenie avrà il 50% di rischio di ereditare la mutazione. Ciò non significa necessariamente che i figli avranno l'epilessia, poiché l'espressione dipenderà dalla penetranza della mutazione.

Scendendo in ulteriori dettagli, bisogna considerare la presenza di una mutazione a mosaico. Ciò significa che ci sono due popolazioni di cellule, una con la mutazione e l'altra con l'allele normale. Il mosaicismo può influenzare la gravità della epilessia: bassi livelli di mosaicismo si traducono in una epilessia meno severa, come dimostrato negli studi sul gene SCN1A.⁵³

Un'etiologia genetica non esclude il ruolo dell'ambiente. È noto che i fattori ambientali contribuiscono alla comparsa delle crisi; per esempio, molte persone con epilessia hanno più probabilità di avere crisi dopo privazione del sonno o in concomitanza con stress o malattie intercorrenti. Un'etiologia genetica si riferisce a una variante patogena (mutazione) che ha un effetto significativo nel causare l'epilessia.

Eziologia infettiva

L'etiologia infettiva è la causa più comune di epilessia a livello mondiale.⁵⁴ Il concetto di eziologia infettiva implica però che le crisi siano un sintomo principale di un disturbo derivato direttamente da un'infezione nota. Il termine eziologia infettiva si riferisce a un paziente con epilessia, piuttosto che a un paziente con crisi che si verificano nel contesto di infezione acuta come la meningite o l'encefalite. Esempi comuni in specifiche regioni del mondo comprendono neurocisticercosi, tubercolosi, HIV, malaria cerebrale, panencefalite sclerosante subacuta, toxoplasmosi cerebrale e infezioni congenite come il virus Zika e il citomegalovirus. Queste infezioni a volte hanno un correlato strutturale. Un'etiologia infettiva comporta implicazioni specifiche sul trattamento. Un'etiologia infettiva può anche riferirsi allo sviluppo di una epilessia a

seguito di una infezione, come accade per le crisi che seguono la fase acuta di una encefalite virale.

Eziologia metabolica

Una serie di disturbi metabolici è associata all'epilessia. Questa area è in espansione e sta emergendo una maggiore comprensione di tali disturbi e dello spettro di fenotipi. Il concetto di epilessia metabolica è quello di un disturbo in cui le crisi sono un sintomo principale, che consegue direttamente a un disturbo metabolico noto o presunto. Le cause metaboliche si riferiscono a un difetto metabolico ben delineato con manifestazioni o alterazioni biochimiche sistemiche come porfiria, uremia, amminoacidopatie o crisi piridossino-dipendenti. In molti casi, i disordini metabolici hanno una causa genetica. È probabile che la maggior parte delle epilessie metaboliche abbia una base genetica, ma alcune possono essere acquisite come il deficit cerebrale di folati. L'identificazione di specifiche cause metaboliche dell'epilessia è estremamente importante, dal momento che può portare all'impiego di terapie specifiche e alla potenziale prevenzione della compromissione intellettiva.

Eziologia autoimmune

Il concetto di un'epilessia autoimmune è quello di una situazione in cui le crisi sono il sintomo principale, che risulta direttamente da un disturbo immunitario. Recentemente è stata riconosciuta una gamma di epilessie immunitarie con presentazioni caratteristiche sia negli adulti sia nei bambini.⁵⁴ Un'eziologia autoimmune può essere presa in considerazione quando vi è evidenza di infiammazione del sistema nervoso centrale autoimmune-mediata. La diagnosi di questi encefaliti autoimmuni è in rapido aumento, in particolare grazie alla maggiore disponibilità di test immunologici. Esempi includono l'encefalite anti-NMDA (N-metil-D-aspartato) e l'encefalite anti-LGI1.⁵⁵ Con l'emergere di queste entità, questo sottogruppo eziologico merita una categoria specifica, in particolare considerando le implicazioni del trattamento con immunoterapie mirate.

Eziologia sconosciuta

Eziologia sconosciuta significa che la causa dell'epilessia non è ancora nota. Rimangono molti pazienti con epilessia per i quali la causa non è nota. In questa categoria non è possibile fare una diagnosi specifica, che vada oltre la semiologia elettroclinica di base come per esempio l'epilessia del lobo frontale. La possibilità di identificare la causa dipende dalla disponibilità dei mezzi diagnostici. Ciò differisce nei diversi contesti sanitari e paesi e, si spera, migliorerà nel tempo nei paesi poveri di risorse.

Co-morbidità

Vi è una crescente consapevolezza che molte delle epilessie sono associate a co-morbidità quali problemi di apprendimento, psicologici e comportamentali (Fig. 1, ovale verticale a sinistra). Questi variano per tipo e

severità, da minime difficoltà di apprendimento a disabilità intellettiva, ad apetti psichiatrici come disturbi dello spettro autistico e depressione, e problematiche psicosociali. Nelle epilessie più gravi, è possibile osservare una gamma complessa di co-morbidità, che possono includere deficit motori, come paralisi cerebrale o disturbo del cammino, disordini del movimento, scoliosi, disturbi del sonno e disturbi gastrointestinali. Così come per l'eziologia, è importante che per ogni paziente si consideri la presenza di co-morbidità, in ogni fase della classificazione, per consentirne la identificazione precoce, la diagnosi e la appropriata gestione.

NUOVA TERMINOLOGIA E DEFINIZIONI

Encefalopatie di sviluppo ed epilettiche

Il termine "encefalopatia epilettica" è stato ridefinito nel documento di Berg et al.⁹ come la condizione in cui l'attività epilettica di per sé contribuisce a deficit cognitivi e comportamentali severi ed in misura superiore a quanto ci si potrebbe attendere dalla sola patologia di base (ad es. malformazione corticale). I deficit globali o selettivi possono peggiorare nel tempo. Questi deficit possono avere uno spettro di severità, accompagnare tutti i tipi di epilessia e verificarsi ad ogni età.

Il concetto di encefalopatia epilettica può essere applicato alle epilessie a tutte le età e dovrebbe essere più ampiamente utilizzato e non solo per le epilessie severe con esordio nell'infanzia. Molte sindromi epilettiche associate alla encefalopatia hanno una eziologia genetica, come la sindrome di West, dove è presente una marcata eterogeneità genetica, e l'Encefalopatia Epilettica con punta-onda continue durante il sonno (POCS), per la quale sono stati identificati alcuni geni.³² Ugualmente, queste sindromi possono avere una causa acquisita come l'encefalopatia ipossico-ischemica o l'ictus, o possono essere associate a malformazioni dello sviluppo corticale che a loro volta possono avere una causa genetica o acquisita.

Il concetto di encefalopatia epilettica può anche essere applicato a disturbi di un singolo gene, come le encefalopatie associate a mutazioni dei geni CDKL5 e CHD2. Tuttavia, un singolo gene può causare una encefalopatia epilettica in alcuni individui e una epilessia auto-limitante in altri; gli esempi includono mutazioni dei geni SCN1A, SCN2A, SLC2A1, KCNQ2, KCNA2 e CHD2. In una encefalopatia epilettica, l'abbondante attività epilettiforme interferisce con lo sviluppo, con conseguente rallentamento o regressione dello sviluppo cognitivo; talora si associano anche disturbi psichiatrici e comportamentali. L'attività epilettiforme può causare regressione in un individuo con sviluppo normale o con preesistente ritardo di sviluppo, con conseguente arresto o regressione. Un elemento chiave del concetto è che il miglioramento dell'attività epilettiforme potrebbe potenzialmente migliorare lo sviluppo. Dal punto di vista

clinico, questo è un aspetto cruciale, spesso segnalato dalle famiglie e dai medici.

In molti di questi disturbi genetici severi il disturbo dello sviluppo è dovuto all'effetto diretto della mutazione genetica, oltre che a quello della frequente attività epilettica. Ci sono diversi modi in cui ciò può manifestarsi. Ci può essere un ritardo di sviluppo preesistente, che viene complicato da arresto o regressione quando compaiono le crisi o se si verificano crisi prolungate. In altri casi, il rallentamento dello sviluppo può verificarsi in un bambino con sviluppo normale, nel quale il rallentamento dello sviluppo emerge prima della comparsa della frequente attività epilettica all'EEG. Un esempio ben noto è l'encefalopatia della sindrome di Dravet, in cui il rallentamento o la regressione dello sviluppo si verificano tra 1 e 2 anni di età, in un momento in cui l'attività epilettiforme sull' EEG tipicamente non è ancora abbondante. Ciò suggerisce che sia il deficit di sviluppo che l'epilessia sono secondarie alla mutazione del gene della subunità del canale del sodio (SCN1A) che si riscontra in oltre l'80% dei casi. In un terzo gruppo, l'epilessia può spegnersi relativamente presto nella storia del bambino, ma le conseguenze sullo sviluppo possono rimanere severe come osservato in alcuni pazienti con encefalopatia KCNQ2 o con encefalopatia STXBP1. Queste osservazioni, che si applicano a molte delle encefalopatie genetiche, suggeriscono la necessità di ampliare, dove appropriato, la terminologia e di includere il termine "di sviluppo", in modo da riconoscere che entrambi gli aspetti (causa genetica ed epilessia) possono giocare un ruolo nella presentazione clinica. Questi concetti sono fondamentali per la comprensione del processo patologico sia per le famiglie che per i medici.

Si suggerisce pertanto, quando appropriato ed in individui di qualsiasi età, di utilizzare il termine "encefalopatia di sviluppo ed epilettica". E' possibile quindi l'impiego di uno o entrambi i termini: si utilizzerà il termine "encefalopatia di sviluppo" quando vi è solo una compromissione dello sviluppo senza che vi sia una frequente attività epilettica associata alla regressione o all'ulteriore rallentamento dello sviluppo; "encefalopatia epilettica" quando non vi è alcun ritardo di sviluppo preesistente e non si ritiene che la mutazione genetica sia causa del rallentamento; infine si utilizzerà "encefalopatia di sviluppo ed epilettica" quando entrambi i fattori svolgono un ruolo. Spesso potrebbe non essere possibile discriminare quale delle due componenti sia più importante nel contribuire al quadro clinico di un paziente.

Molti pazienti con questi disturbi sono stati classificati in precedenza come affetti da "epilessie generalizzate sintomatiche"; tuttavia, questo termine è stato applicato a un gruppo molto eterogeneo di pazienti e non sarà pertanto più utilizzato. Questo termine è stato infatti applicato a pazienti con encefalopatie di sviluppo ed epilessia (ad esempio, disabilità intellettiva statica ed epilessia lieve), a pazienti con encefalopatie epilettiche, con encefalopatie di sviluppo ed epilettiche, e anche in pazienti con epilessia generalizzata o epilessia con crisi generalizzate e focali. La nuova classificazione consentirà

una classificazione più precisa dell'epilessia di questi individui.

In molti casi in cui viene identificata una mutazione genetica di maggiore effetto, i termini "encefalopatia di sviluppo ed epilettica" possono essere riassunti usando il nome della condizione sottostante. Ad esempio, molte delle "encefalopatie di sviluppo ed epilettiche" ben riconosciute possono ora essere chiamate con il loro nome genico insieme alla parola encefalopatia, come "encefalopatia STXBP1" o "encefalopatia KCNQ2". Ciò è particolarmente importante quando si fa riferimento a una malattia genetica in cui i geni sono associati a epilessie sia gravi che auto-limitanti e farmaco-responsive come quelle associate a mutazioni dei geni KCNQ2 o SCN2A. Quindi il termine "encefalopatia" può essere usato per mettere in rilievo la forma grave della malattia associata a alterazione dello sviluppo.

Auto-limitantesi e farmaco-responsiva

Con il crescente riconoscimento dell'impatto delle comorbidità sulla vita di un individuo, vi è stata una considerevole preoccupazione che il termine "benigno" potesse condurre ad una sottostima di questo carico, in particolare nelle sindromi con epilessia più lieve, come l'epilessia benigna con punte centro-temporali (Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes, BECTS) e l'epilessia con assenze dell'infanzia (Childhood Absence Epilepsy, CAE). Nonostante l'aspetto di sindrome benigna, la BECTS può essere associata a disturbi cognitivi transitori o di lunga durata^{56,57} e i pazienti con CAE possono avere conseguenze psicosociali importanti come un aumentato rischio di gravidanza precoce.⁵⁸

Il documento di Berg et al.⁹ suggeriva nuovi termini per descrivere correttamente i molteplici significati implicati nel termine "benigno". Così "benigno", come attributo per l'epilessia, viene sostituito dai termini "auto-limitante" e "farmaco-responsiva", ognuno dei quali sostituisce le differenti componenti del significato del termine "benigno". "Auto-limitante" si riferisce alla probabile risoluzione spontanea di una sindrome. "Farmaco-responsiva" significa che la sindrome epilettica sarà probabilmente controllata da un'appropriata terapia antiepilettica. È importante ricordare, tuttavia, che ci saranno individui con le stesse sindromi nei quali le crisi possono non essere farmaco-responsive. Come notato in precedenza, non esiste una classificazione ufficiale ILAE delle sindromi; tuttavia, ci aspettiamo che la parola benigna nel tempo sarà sostituita dai nomi di sindromi specifiche. I termini "maligno" e "catastrofico" non saranno più usati; saranno rimossi dal lessico dell'epilessia a causa delle loro connotazioni gravi e devastanti.

Si spera che questa nuova Classificazione delle Epilessie potrà essere utile per la comunità dell'epilessia, consentendo una migliore diagnosi, la comprensione dell'eziologia e la scelta di terapie mirate alla malattia del paziente. È da notare che anche laddove l'eziologia è chiaramente definita, il meccanismo responsabile della ricorrenza delle crisi necessita ancora di essere in gran parte chiarito. I significativi progressi nella comprensione

della neurobiologia delle crisi e delle malattie epilettiche, hanno indotto importanti cambiamenti nei modelli di riferimento e nei concetti alla base della classificazione. Questa Classificazione è progettata per rispecchiare le attuali conoscenze, in modo che sia utile nella pratica clinica ma anche come strumento per la comunicazione sia nel campo clinico che della ricerca.

CONFLITTI DI INTERESSE

Ingrid Scheffer ha ricevuto supporto da e/o ha lavorato come consulente retribuita per UCB, Eisai, Athena Diagnostics, GlaxoSmithKline, Transgenomics e Biocodex. Fa parte del comitato editoriale di *Neurology* e di *Epileptic Disorders*. Ha ricevuto finanziamenti da: National Health and Medical Research Council, Australian Research Council, National Institutes of Health (NIH), Human Research Council, Citizens United for Research in Epilepsy (CURE), the US Department of Defense, and the March of Dimes. Samuel Berkovic dichiara di essere stato retribuito da UCB Pharma, Novartis Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis e Jansen Cilag per consulenze e attività educative e dichiara un brevetto per il test SCN1A detenuto da Bionomics Inc concesso in licenza a varie aziende diagnostiche. Giuseppe Capovilla fa parte del comitato editoriale dell'*European Journal of Pediatric Neurology*. Mary Connolly ha ricevuto assegni di ricerca e/o onorari da UCB, Novartis, Biocodex, Eisai e Sage Therapeutics. Tutti gli onorari sono devoluti al Fondo per la ricerca e lo sviluppo dell'epilessia. Ha anche ricevuto borse di ricerca dal CIHR (Canadian Institute for Health Research) e The Alva Foundation. È co-presidente della Canadian Pediatric Epilepsy Network. Jacqueline French: The Epilepsy Study Consortium finanzia il suo datore di lavoro universitario per il tempo impiegato come consulente per Acorda, Anavex, Brabant Pharma, Soluzioni Bio-Pharm, Eisai Medical Research, GlaxoSmithKline, GW Pharma, Impax, Johnson & Johnson, Marinus, Neusentis, Novartis, Roivant, Pfizer, Sage, Sunovion, SK Life Sciences, Supernus Pharmaceuticals, Takeda, UCB, Upsher-Smith, Ultragenyx, Vertex, Zogenix, Zynerba e Scientific Advisory Board per Anavex, UCB; finanziamenti per borse di studio e ricerche da Acorda, Alexza, LCGH, Eisai Medical Research, Lundbeck, Pfizer, SK Life Sciences, UCB, Upsher-Smith e Vertex; e sovvenzioni da National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Epilepsy Therapy Project, Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium. È membro del comitato di redazione di *Lancet Neurology*, *Neurology Today* e *Epileptic Disorders* ed è Associated Editor di *Epilepsia*, attività per la quale riceve un compenso. Laura Guilhoto: fa parte del comitato di redazione di *Seizure-European Journal of Epilepsy*. Edouard Hirsch ha ricevuto il sostegno di UCB e/o ha lavorato come consulente a pagamento per UCB, Eisai e Bial. Satish Jain e Yue-Hua Zhang non hanno conflitti da dichiarare. Gary Mathern è parzialmente supportato dalla Davies/Crandall Chair for Epilepsy Research presso la UCLA ed è co-editor in chief per *Epilepsia* ed *Epilepsia Open*. È anche membro del comitato di redazione di *Neurology* e del Data Management Committee di NeuroPace, Inc. Solomon L. Moshe MD è Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology ed è finanziato dai seguenti progetti: NIH NS43209 e 1U54NS100064-01, CURE Infantile Spasms Initiative, the US Department of Defense (W81XWH-13-1-0180), the Heffer Family and the Segal Family Foundations, and the Abbe Goldstein/Joshua Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families. È Associate Editor di *Neurobiology of Disease*, e componente del comitato di redazione di *Brain and Development*, *Pediatric Neurology*, e *Physiological Research*. Riceve da Elsevier un compenso annuale per il suo lavoro come Associate Editor di *Neurobiology of Disease* e diritti d'autore per due libri che ha co-editato. Ha ricevuto una quota per consulenza da Eisai e UCB. Douglas Nordli è finanziato da NIH (1-R01-NS43209) e CURE. È associate editor di *UpToDate*. Emilio Perucca ha ricevuto onorari come relatore o consulente e/o assegni di ricerca dalle seguenti società farmaceutiche: Eisai, Biopharm Solutions, GW Pharma, Mylan, Sanofi, SK Life Sciences, Sun Pharma, Takeda e UCB Pharma. Torbjörn Tomson ha ricevuto assegni di ricerca e/o onorari come relatore (alla sua istituzione)

dalle seguenti società farmaceutiche: Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis, Bial e UCB. Ha anche ricevuto borse di ricerca da CURE, Stockholm County Council, and EU (DG Sante). Samuel Wiebe ha ricevuto onorari come relatore o consulente e / o borse di studio / ricerca da UCB, Electrocore e Sunovion. Sameer Zuberi ha ricevuto supporto per la ricerca e onorari come relatore o consulente da Epilepsy Research UK, Dravet Syndrome UK, UCB Pharma, Yorkhill Children's Charity, GW Pharma, Brabant Pharma e Zogenix. È editor in chief dell'*European Journal of Pediatric Neurology*. Confermiamo di aver letto la posizione della Rivista sulle questioni relative all'etica delle pubblicazioni e affermiamo che questo lavoro è in accordo con tali linee guida.

BIBLIOGRAFIA

- Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964;5:297-306.
- Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):2-13.
- Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):14-21.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26:268-278.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- 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.
- Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558-1568.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522-530.
- Epilepsy ILA. Guidelines for publications from league commissions and task forces, 2014. Available at: <http://www.ilae.org/visitors/centre/guidelines.cfm>. Accessed July 2, 2015.
- Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia* 2010;51:720-722.
- Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? *Epilepsia* 2011;52:1197-1198; discussion 1205-1199.
- Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1058-1062.
- Berg AT, Scheffer IE. What is at stake in a classification? *Epilepsia* 2011;52:1205-1208.
- Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 2):10-13.
- Duncan JS. The evolving classification of seizures and epilepsies. *Epilepsia* 2011;52:1204-1205; discussion 1205-1209.
- Engel J Jr. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1195-1197; discussion 1205-1209.
- Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia* 2010;51:713-714.
- Fisher RS. What is a classification essay? *Epilepsia* 2010;51:714-715.

21. Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia* 2010;51:718-720.
22. Jackson G. Classification of the epilepsies 2011. *Epilepsia* 2011;52:1203-1204; discussion 1205-1209.
23. Moshe SL. In support of the ILAE Commission classification proposal. *Epilepsia* 2011;52:1200-1201; discussion 1205-1209.
24. Luders HO, Amina S, Baumgartner C, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 2012;53:405-411.
25. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia* 2012;53:399-404.
26. Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia* 2010;51:715-717.
27. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1052-1057.
28. Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia* 2010;51:717-718.
29. Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia* 2011;52:1201-1203; discussion 1205-1209.
30. Scheffer I, French J, Hirsch E, et al. Classification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate – special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open* 2016;1:37-44.
31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
32. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304-316.
33. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 4):9-18.
34. Beaumanoir A, Nahory A. [Benign partial epilepsies: 11 cases of frontal partial epilepsy with favorable prognosis]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1983;13:207-211.
35. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996;40:227-235.
36. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1993;34:493-521.
37. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147-2153.
38. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13:710-726.
39. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015;56:1071-1080.
40. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016;86:1834-1842.
41. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry* 1947;103:457-462.
42. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc* 1951;146:529-536.
43. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:154-161.
44. Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol* 2009;66:21-26.
45. Helbig I, Mefford H, Sharp A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41:160-162.
46. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet* 2009;18:3626-3631.
47. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327-1332.
48. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71:15-25.
49. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009;5:e1000381.
50. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012;72:807-815.
51. Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, et al. PRRT2 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology* 2012;79:2104-2108.
52. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet* 2013;45:825-830.
53. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010;47:404-410.
54. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016;131:211-234.
55. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380-390.
56. Staden UE, Isaacs E, Boyd SG, et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998;29:242-248.
57. Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia* 2009;50:2276-2284.
58. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:152-158.