

Classificação das epilepsias da ILAE: Relatório da Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE

^{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, ¹⁵Torbjorn Tomson, ¹⁶Samuel Wiebe, ¹⁷Yue-Hua Zhang, e ^{18,19}Sameer M. Zuberi

Epilepsia, 58(4):512-521, 2017

Doi:10.1111/epi.13709

- ¹ Departamento de Medicina, Universidade de Melbourne, Austin Health, Melbourne, Victoria, Austrália;
- ² Departamento de Pediatria, Hospital Royal Children's, Universidade de Melbourne, Melbourne, Victoria, Austrália;
- ³ Instituto Florey, Melbourne, Victoria, Austrália;
- ⁴ Departamento de Neuropsiquiatria da criança, Centro de Epilepsia, Hospital C. Poma, Mantova, Itália;
- ⁵ Departamento de Pediatria, Hospital Pediátrico British Columbia's, Universidade da British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá;
- ⁶ Departamento de Neurologia, Escola de Medicina NYU, New York, New York, U.S.A.;
- ⁷ Departamento de Neurologia, Universidade Federal de São Paulo; Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil;
- ⁸ Hospital Universitário INSERM U 964, Estrasburgo, França;
- ⁹ IDÉE, Lyon, França;
- ¹⁰ Centro de Epilepsia Indiano, New Delhi, Índia;
- ¹¹ Departamentos de Neurocirurgia, Psiquiatria e Medicina Biocomportamental, Escola de Medicina David Geffen, UCLA, Los Angeles, Califórnia, U.S.A.;
- ¹² Departamento de Neurologia Saul R. Korey, Departamento de Neurociências Dominick P. Purpura e Departamento de Pediatria, Escola de Medicina Albert Einstein e Centro Médico Montefiore, Bronx, Now York, U.S.A.;
- ¹³ Divisão de Neurologia, Hospital Pediátrico de Los Angeles, Califórnia, U.S.A.;
- ¹⁴ Instituto Nacional de Neurologia C. Mondino e Unidade de Farmacologia Clínica, Universidade de Pavia, Pavia, Itália;
- ¹⁵ Departamento de Neurociências Clínicas, Instituto Karolinska, Stockholm, Suécia;
- ¹⁶ Departamento de Neurociências Clínicas e Ciências de Saúde Comunitária, Universidade de Calgary, Calgary, Alberta, Canadá;
- ¹⁷ Departamento de Pediatria, Primeiro Hospital Universitário de Peking, Beijing, China;
- ¹⁸ Grupo de investigação de Neurociências Pediátricas, Unidade de Neurociências Fraser of Allander, Royal Hospital for Children, Glasgow, Reino Unido;
- ¹⁹ Escola de Medicina, Universidade de Glasgow, Glasgow, Reino Unido

Resumo

A Classificação das Epilepsias da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE, “*International League Against Epilepsy*”) foi atualizada de modo a refletir o atual conhecimento da epilepsia e seus mecanismos, tendo em conta os avanços científicos que tiveram lugar desde a última classificação, ratificada em 1989. Sendo um instrumento decisivo para o médico na sua prática clínica, a classificação das epilepsias deve ser relevante e dinâmica para a mudança de

mentalidades, ainda que robusta e capaz de ser traduzida em todas as regiões do globo. O seu objetivo primário é o diagnóstico dos doentes, mas é também crucial para a investigação em epilepsia, para o desenvolvimento de terapias antiepiléticas e para a facilitação da comunicação entre profissionais em todo o mundo. A nova classificação tem origem num rascunho submetido a discussão pública em 2013 e incorpora os comentários da comunidade internacional da área da epilepsia ao longo de várias etapas de auscultação pública. Assenta em três níveis, sendo o primeiro o *tipo de crise*, em que se assume que o doente tem crises epiléticas tal como definido pela nova Classificação de Crises da ILAE 2017. Depois do diagnóstico do tipo de crise, o nível seguinte é o diagnóstico do *tipo de epilepsia*, que inclui epilepsia focal, epilepsia generalizada, epilepsia focal e generalizada em conjunto, e também um grupo de epilepsias de tipo desconhecido. O terceiro nível é o da *síndrome epilética*, em que é estabelecido um diagnóstico sindromático específico. A nova classificação incorpora a *etiologia* em cada um dos níveis, dado que esta tem implicações terapêuticas significativas. A etiologia foi subdividida em seis subgrupos, estabelecidos de acordo com as potenciais consequências terapêuticas de cada um. Novos termos foram ainda introduzidos, tais como encefalopatia epilética e do desenvolvimento. O termo “benigna” é substituído pelos termos autolimitada e farmacossensível, a aplicar conforme apropriado. Espera-se que este novo enquadramento contribua para a melhoria dos cuidados e investigação em epilepsia no século XXI.

Palavras-chave: classificação, síndromes epiléticas, terminologia, etiologia

PONTOS-CHAVE:

- A ILAE apresenta um novo enquadramento para a Classificação das Epilepsias, elaborado para uso em combinação com a classificação dos tipos de crises.
- Os níveis de diagnóstico são: tipo de crise, tipo de epilepsia (focal, generalizada, focal e generalizada em conjunto, desconhecida) e síndrome epilética.
- O diagnóstico etiológico deve ser considerado desde o início e em cada passo do processo diagnóstico; a epilepsia de um doente pode ser classificada em mais do que uma categoria etiológica.
- O termo “benigna” é substituído pelos termos autolimitada e farmacossensível, a usar conforme apropriado
- O termo “encefalopatia epilética e do desenvolvimento” pode ser aplicado no seu todo ou referindo apenas uma das partes, de acordo com o que for mais adequado.

A ILAE tem-se esforçado por melhorar a classificação das epilepsias quase desde a sua fundação, em 1909, destacando-se neste período de tempo os novos conceitos propostos por

Henri Gastaut na década de 1960¹⁻³. Nas duas décadas seguintes, um intenso debate e a aquisição de novos conhecimentos culminaram na “Classificação de epilepsias e síndromes epiléticas”⁴ da ILAE de 1985, a que se seguiu, pouco depois, uma versão revista e ratificada pela Assembleia Geral da ILAE em 1989⁵. A Classificação de 1989 foi muito influente no mundo inteiro e teve um grande impacto nos cuidados e investigação em epilepsia. O trabalho aqui apresentado assenta nos esforços de muitos ao longo de mais de um século; reconhecemos, pois, os seus contributos no desenvolvimento da classificação das epilepsias.

Apesar de muitos conceitos referidos na classificação da ILAE de 1989 permanecerem ainda válidos nos dias de hoje, foi-se tornando óbvia a necessidade de uma revisão da classificação de modo a incluir as descobertas científicas que ao longo das últimas décadas moldaram o nosso entendimento das epilepsias, bem como a nossa abordagem ao diagnóstico e tratamento de doentes com epilepsia.

A classificação das epilepsias é um instrumento clínico central na avaliação de um indivíduo que se apresenta com crises epiléticas. Influencia todas as decisões médicas mas o seu impacto vai muito para além do nível clínico, abrangendo a investigação clínica e básica e o desenvolvimento de novas terapias. A classificação tem vários objetivos: fornecer uma estrutura para a compreensão do tipo de crises de um doente, ajudar a prever que outros tipos de crises são mais prováveis de ocorrer naquele indivíduo, identificar os potenciais precipitantes de crises e, com frequência, estabelecer o seu prognóstico. A classificação esclarece também os riscos de comorbilidades, incluindo dificuldades de aprendizagem, défice cognitivo, distúrbios psiquiátricos como nas perturbações do espectro do autismo, assim como o risco de mortalidade, por exemplo, na “morte súbita e inesperada em epilepsia” (*SUDEP*, “*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*”). É de notar ainda que a classificação auxilia com frequência a escolha do tratamento antiepilético.

A classificação das epilepsias evoluiu de forma substancial desde a versão inicial, datada da década de 1960⁶⁻⁹. As várias revisões da classificação que se seguiram refletem os avanços na compreensão dos padrões fenotípicos e dos mecanismos subjacentes, tendo em conta os grandes contributos da investigação clínica e básica em todo o mundo. Estes conhecimentos têm sido incorporados nas várias vertentes dos cuidados clínicos aos doentes e contribuem para o progresso no desenvolvimento de tratamentos inovadores, sejam eles farmacológicos ou terapias dietéticas, sejam abordagens cirúrgicas ou o desenvolvimento de novos dispositivos. A classificação será sempre um processo dinâmico, renovável face aos conhecimentos provenientes da investigação e da nossa compreensão deste grupo heterogéneo de doenças. A evolução é contínua e promete melhorar os cuidados aos doentes no futuro.

A discussão em volta da classificação é intensa. Isto deve-se, por um lado, ao facto de ser construída sobre conceitos clínicos complexos e, por outro lado, ao facto de ser tão importante na nossa prática clínica. A classificação baseou-se na opinião de peritos,

epileptologistas e outros especialistas na área da epilepsia em todo o mundo. Apesar de não haver dúvida de que o objetivo final é uma classificação com base científica, o nosso entendimento não é ainda suficientemente avançado para se construir uma classificação com uma base rigorosamente científica⁹. Assim, as propostas atuais baseiam-se numa combinação entre os dados provenientes dos últimos avanços científicos, a opinião de especialistas de topo e os contributos da comunidade epileptológica mais alargada em todo o mundo.

Quando um doente se apresenta com crises epiléticas, o clínico terá de passar por várias etapas decisivas até estabelecer o diagnóstico. Antes de tentar classificar a crise, o médico deve determinar se o evento paroxístico é de facto uma crise epilética, distinguindo-o de uma miríade de diagnósticos diferenciais possíveis. Estes incluem a síncope convulsiva, parassónias, perturbações do movimento e outros eventos não-epiléticos (<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>). Este passo diagnóstico deve estar já estabelecido quando se começa a classificar a epilepsia de um doente.

Em termos de classificação da epilepsia, o médico começa por classificar o tipo de crise. Este é o tema do artigo da nova classificação de tipos de crises¹⁰. Depois, é necessário classificar o tipo de epilepsia do doente, e, em muitos casos, será possível estabelecer uma síndrome epilética específica. Igualmente importante é a identificação da etiologia da epilepsia, que deve estar na mente do médico em todos os passos do processo de diagnóstico. As classificações do tipo de crises e do tipo de epilepsias têm em consideração os resultados de exames auxiliares como o eletroencefalograma (EEG) e estudos de neuroimagem em combinação com outros estudos que têm por objetivo identificar a etiologia. Apresentamos aqui e agora a mais ampla Classificação das Epilepsias desde a ratificação da última pela ILAE em 1989.

MÉTODOS

No passado, as posições oficiais da ILAE sobre temas fundamentais como terminologia, definição e classificação de crises e de epilepsias requeriam a ratificação da Assembleia Geral através do voto dos representantes de cada Capítulo da ILAE em todo o mundo⁵. Esta abordagem deixou de ser a ideal, uma vez que não permite a interação adequada do crescente número de especialistas em epilepsia a nível mundial e não aproveita as novas ferramentas de comunicação em prol dessa interação.

Consequentemente, em 2013, a Liga adotou um novo processo para a finalização e aprovação dos documentos de consenso, ou seja, dos documentos que refletem a posição da ILAE sobre tópicos como sejam os termos a usar ou mesmo as definições (p.ex: definição de epilepsia, classificação)¹¹. Este processo é altamente interativo e consiste na elaboração de um documento inicial por um grupo de peritos selecionados pela Liga, a publicação do documento no sítio na Internet da ILAE, solicitando-se os comentários e críticas das partes interessadas, e elegendo depois um painel de peritos independente responsável por rever e incorporar os

comentários públicos ao documento. Este processo ocorre em paralelo com o processo de revisão por pares conduzido pela revista à qual o documento é submetido para publicação (<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf>).

No caso da revisão desta Classificação, a primeira proposta, que precedeu a implementação dos procedimentos descritos acima, foi publicada pela Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE em 2010⁹. A ênfase centrou-se na utilização de uma terminologia transparente, onde as palavras significassem exatamente o que querem dizer. A publicação de 2010 provocou uma extensa discussão e múltiplos comentários¹²⁻²⁹. Uma nova Comissão para a Classificação e Terminologia foi subsequentemente nomeada pela Direção Executiva da ILAE e encarregada de elaborar uma revisão da Classificação através de procedimentos delineados para a produção de documentos oficiais da ILAE. A Comissão submeteu o documento inicial em 2013, o qual foi publicado *online*, convidando à discussão (*Supporting Information for Scheffer et al*³⁰). Houve uma grande cooperação e debate por parte da comunidade, com 128 comentários recebidos de 43 países. As respostas foram tantas e os comentários sobre conceitos importantes tão conflituosos que o painel responsável pela revisão dos comentários públicos determinou que seria necessário haver mais interação pública para assegurar o maior grau de concordância possível. O trajeto seguido pelo painel para conseguir mais envolvimento e responder aos comentários das partes interessadas está descrito num artigo publicado na *Epilepsia Open* em 2016, que mais uma vez apelou à participação da comunidade global³⁰. Foram assim ponderados e considerados outros comentários e opiniões no finalizar do presente documento que define a Classificação das Epilepsias de 2017.

CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS

A nova Classificação das Epilepsias tem multiníveis e foi desenhada para auxiliar a sua classificação em diferentes ambientes clínicos (Fig. 1). Isto advém do reconhecimento da grande variedade de recursos em diferentes regiões do mundo e admite que o nível de classificação alcançado depende dos recursos disponíveis para o diagnóstico. Quando possível, deve tentar estabelecer-se o diagnóstico nos três níveis, determinando a etiologia da respetiva epilepsia.

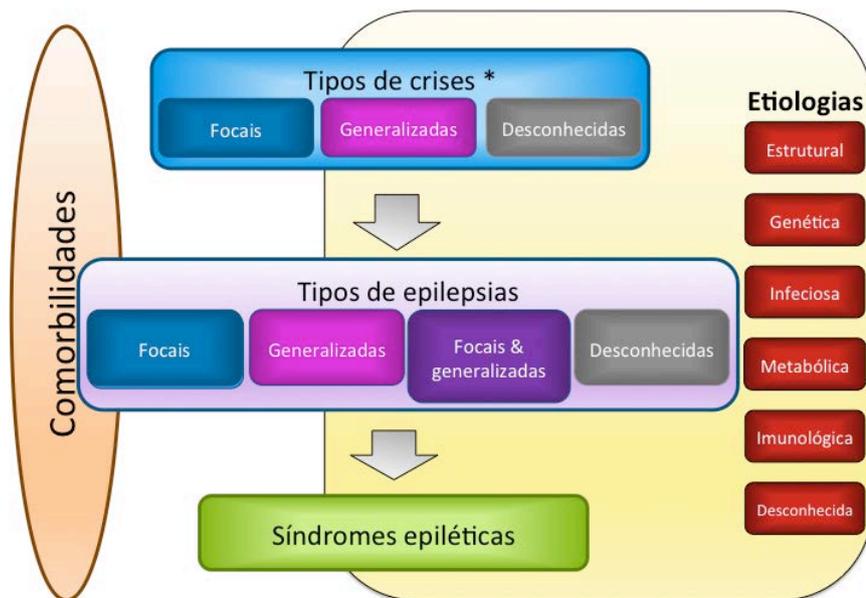


Figura 1. Quadro de classificação das epilepsias. *Refere-se ao início das crises. *Epilepsia*. © ILAE

Tipo de crises

O ponto de partida nesta classificação é o **Tipo de Crise**; é assumido que o clínico já estabeleceu em definitivo de que se trata de uma crise epilética e não é suposto utilizar esta classificação como algoritmo diagnóstico para distinguir eventos epiléticos de não epiléticos. A Classificação dos Tipos de Crises é determinada de acordo com a nova nomenclatura apresentada no artigo respectivo¹⁰. As crises são classificadas como tendo início focal, generalizado ou desconhecido.

Em alguns casos, a classificação com base apenas no Tipo de Crise pode ser o nível máximo do diagnóstico, uma vez que pode não haver acesso a EEG, vídeo e estudos de imagem. Noutros casos, pode haver simplesmente pouca informação disponível para que se estabeleçam os níveis mais elevados do diagnóstico, como no caso de um doente que tem uma crise única.

Tipo de epilepsia

O segundo nível é o **Tipo de Epilepsia** e pressupõe que um doente tenha um diagnóstico de epilepsia de acordo com a definição de 2014³¹. O nível Tipo de Epilepsia inclui uma nova categoria de “Epilepsia focal e generalizada em conjunto” para somar às bem estabelecidas epilepsias generalizada e focal. Inclui também uma categoria “desconhecida”. Muitas epilepsias incluirão múltiplos tipos de crises.

Para fazer um diagnóstico de Epilepsia Generalizada, o EEG deverá tipicamente mostrar atividade epileptiforme de ponta-onda generalizada. Indivíduos com epilepsias generalizadas podem ter vários tipos de crises incluindo ausências, crises mioclónicas, atónicas,

tónicas, e tónico-clónicas. O diagnóstico é clínico, apoiado pelo registo de descargas típicas no EEG. Deve ter-se atenção no caso de um doente que tem crises tónico-clónicas generalizadas e EEG normal. Neste caso, deve haver evidência que suporte o diagnóstico de epilepsia generalizada, como por exemplo abalos mioclónicos ou uma história familiar positiva.

As Epilepsias Focais incluem distúrbios uni ou multifocais bem como crises que envolvem um hemisfério. Vários tipos de crises podem ocorrer, incluindo crises focais com preservação da consciência, crises focais sem preservação da consciência, crises focais motoras, crises focais não motoras e crises focais com evolução para tónico-clónicas bilaterais. O EEG interictal mostra tipicamente descargas epileptiformes focais. Uma vez mais o diagnóstico é clínico, suportado pelos achados eletroencefalográficos.

O novo grupo de Epilepsia Focal e Generalizada em Conjunto foi criado a pensar nos doentes que têm tanto crises generalizadas como focais. O diagnóstico é clínico, suportado pelos achados no EEG. O registo ictal é útil mas não essencial. O EEG interictal pode mostrar descargas de ponta-onda generalizada e descargas epileptiformes focais, embora a atividade epileptiforme não seja necessária para o diagnóstico. Exemplos comuns em que ambos os tipos de crises ocorrem são a Síndrome de Dravet e a Síndrome de Lennox-Gastaut.

O tipo de epilepsia pode também ser o último nível que é possível de alcançar no diagnóstico, quando o clínico é incapaz de fazer um diagnóstico da síndrome epilética. Alguns exemplos são: a situação comum de uma criança ou adulto com epilepsia do lobo temporal não-lesional sem etiologia conhecida; uma criança de 5 anos com crises tónico-clónicas generalizadas e ponta-onda generalizada no EEG que, não podendo ser classificada numa síndrome epilética, tem um diagnóstico evidente de epilepsia generalizada; ou o cenário menos comum de uma mulher de 20 anos com crises focais com perturbação da consciência e crises de ausências, com descargas epileptiformes tanto focais quanto de ponta-onda generalizada no registo EEG e imagem por ressonância magnética (IRM) normal, que terá por conseguinte um diagnóstico de Epilepsia Focal e Generalizada em Conjunto.

O termo “desconhecida” é usado quando não é possível determinar se se trata de uma epilepsia focal ou generalizada, por não haver dados clínicos suficientes. Isto pode ocorrer por várias razões: pode não haver acesso a EEG, ou os estudos EEG podem não ser informativos, por exemplo, se forem normais. Se o tipo de crise(s) é desconhecido, então o tipo de epilepsia será desconhecida pelas mesmas razões. Por exemplo, um doente com várias crises tónico-clónicas simétricas, sem sinais focalizadores e registos EEG normais. Assim, o início da crise é desconhecido e o doente tem um tipo de epilepsia desconhecido.

Síndrome epilética

O terceiro nível é o diagnóstico da **Síndrome Epilética**. Uma síndrome epilética refere-se a um conjunto de características que tendem a ocorrer em associação e que englobam o tipo de crises, o EEG e as alterações imagiológicas. Algumas síndromes são dependentes da idade no que diz respeito à idade de início e remissão (quando aplicável), outros têm em comum o tipo de precipitantes de crises, a variação diurna ou mesmo o prognóstico^{4,5}. Podem também ter comorbilidades distintivas tais como défice intelectual e psiquiátrico, em combinação com alterações específicas no EEG e exames de imagem. Uma síndrome pode também ter implicações etiológicas, prognósticas e terapêuticas. É importante notar que uma síndrome epilética nem sempre tem uma correlação etiológica específica mas pode ter implicações na orientação terapêutica. Há muitas síndromes bem reconhecidas, tais como a epilepsia de ausências da infância, a síndrome de West e a síndrome de Dravet, apesar de nunca ter havido uma classificação de síndromes da ILAE⁹. O *website* educacional recentemente desenvolvido pela ILAE, *epilepsydiagnosis.org*, fornece um recurso excelente para a compreensão dos passos de diagnóstico, revisão de vídeos de crises e compreensão das alterações eletroencefalográficas de várias síndromes, tendo vindo a ser utilizado como um instrumento de ensino.

Epilepsias generalizadas idiopáticas

No grupo das Epilepsias Generalizadas inclui-se o subgrupo comum e bem reconhecido das Epilepsias Generalizadas Idiopáticas (EGI). As EGI englobam 4 síndromes epiléticas: epilepsia de ausências da infância, epilepsia de ausências juvenil, epilepsia mioclónica juvenil e epilepsia somente com crises tónico-clónicas generalizadas (previamente conhecida por crises tónico-clónicas generalizadas ao acordar, mas cuja denominação foi alterada pelo reconhecimento de que estas crises podem ocorrer a qualquer hora do dia). A intenção de remover o termo “idiopático” da nomenclatura da Classificação de Epilepsia deve-se ao facto de significar “sem etiologia suspeita ou conhecida, para lá de uma possível predisposição hereditária”⁴. O termo grego “idios” refere-se ao eu, próprio e pessoal, e por isso reflete a etiologia genética sem explicitamente o dizer. Assim, idiopático deve ser visto como um termo impreciso, atendendo ao conhecimento crescente e descoberta de genes envolvidos em muitas epilepsias, sejam de hereditariedade monogénica (com variantes patogénicas hereditárias ou *de novo*) ou complexa (poligénicas com ou sem fatores ambientais). Por outro lado, a palavra “genética” pode ser erroneamente interpretada como sinónimo de “hereditária”.

É assim mais informativo, referirmo-nos a este grupo de síndromes como epilepsias genéticas generalizadas (EGG), sempre que houver evidência suficiente para se atribuir esta classificação. Esta premissa deriva de estudos de investigação clínica meticolosos sobre a hereditariedade em gémeos e famílias mas *não* significa que uma mutação genética específica tenha sido identificada. De facto, raro é o caso em que mutações genéticas causadoras da epilepsia do doente tenham sido identificadas, talvez com a exceção das encefalopatias

epiléticas e do desenvolvimento de início no lactente, onde em muitos doentes se demonstrou haver uma mutação patogénica *de novo*³².

Existe, contudo, um desejo considerável de reter o termo EGI. Como tal, o Grupo de Trabalho decidiu que o termo EGI será aceitável especificamente para o grupo das quatro síndromes epiléticas referidas: epilepsia de ausências da infância, epilepsia de ausências juvenil, epilepsia mioclónica juvenil e epilepsia somente com crises tónico-clónicas generalizadas. Em casos individuais, o termo Epilepsia Generalizada Genética pode ser usado sempre que o médico se sentir confortável em evocar a etiologia genética.

Epilepsias focais autolimitadas

Existem várias epilepsias focais autolimitadas, tipicamente com início na infância. A mais comum é a epilepsia autolimitada com pontas centrotemporais, previamente denominada “epilepsia benigna com pontas centrotemporais”. Incluem-se também neste grupo as epilepsias autolimitadas occipitais da infância, cuja forma de início precoce foi descrita por Panayiotopoulos e a forma tardia descrita por Gastaut³³. Têm também sido descritas outras epilepsias autolimitadas dos lobos frontal³⁴, temporal³⁵, e parietal³⁶, com início na adolescência ou até na idade adulta.

Etiologia

Desde o momento em que o doente se apresenta com uma primeira crise epilética, o médico deve ter como objetivo determinar a etiologia. Foram estabelecidos vários grupos etiológicos tendo em vista as implicações no tratamento. Frequentemente, a primeira investigação levada a cabo envolve a neuroimagem, idealmente IRM, quando disponível. Isto permite ao médico determinar se existe uma etiologia estrutural para a epilepsia naquele doente. Os outros 5 grupos etiológicos são: genética, infecciosa, metabólica e imunológica, bem como um grupo de etiologia desconhecida (Fig. 1). A epilepsia de um doente pode ser classificada em mais do que uma categoria etiológica. As etiologias não são hierárquicas e a importância dada ao grupo etiológico de um doente depende das circunstâncias. Por exemplo, um doente com esclerose tuberosa pode ter tanto uma etiologia estrutural como genética; a etiologia estrutural é crítica para a cirurgia de epilepsia, enquanto a etiologia genética é a chave para o aconselhamento genético e a consideração de novas terapias como os inibidores mTOR (*mammalian target of rapamycin*).

Etiologia estrutural

Do ponto de vista conceptual, uma etiologia estrutural significa que há uma nítida lesão estrutural que tem um risco significativamente elevado de se associar a epilepsia, com base em

estudos apropriadamente desenhados para o efeito⁹. A etiologia estrutural refere-se a uma anomalia visível na neuroimagem estrutural em que a avaliação eletroclínica juntamente com os achados da imagiologia levam a inferir que a alteração na imagem é a provável causa das crises do doente. As etiologias estruturais podem ser adquiridas como o acidente vascular cerebral (AVC), traumatismo e infecção; ou genéticas como em muitas malformações do desenvolvimento cortical. Apesar de haver uma base genética para estas malformações, é o correlato estrutural que determina a existência da epilepsia. A identificação de uma lesão estrutural subtil requer estudos de IRM apropriados, devendo ser usados protocolos específicos para epilepsia³⁷.

Existem associações bem reconhecidas no grupo das epilepsias de etiologia estrutural. Estas incluem as crises relativamente frequentes do lobo temporal mesial com esclerose do hipocampo. Outras associações-chave incluem as crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico, a síndrome de Rasmussen, e a epilepsia-hemiconvulsão-hemiplegia. O reconhecimento destas associações é importante para garantir que o exame imagiológico do doente foi cuidadosamente realizado e dirigido ao estudo de uma alteração estrutural específica. A sua presença, por sua vez, implica que se considere a cirurgia de epilepsia assim que o doente se torna refratário ao tratamento médico.

O substrato de uma lesão estrutural pode ter origem genética, adquirida, ou ambas. Por exemplo, uma polimicrogiria pode ser secundária a mutações em genes como o GPR56, ou adquirida, secundária a infecção intrauterina por citomegalovírus³⁸. São exemplos de causas estruturais adquiridas a encefalopatia hipóxico-isquémica, os traumatismos, as infeções e o AVC. Sempre que a etiologia estrutural tem uma base genética bem definida, como o complexo esclerose tuberosa que é causado por mutações nos genes TSC1 e TSC2 que codificam a hamartina e tuberina, respetivamente, podem usar-se os dois termos etiológicos, estrutural e genética.

Etiologia genética

O conceito de etiologia genética aplica-se quando a epilepsia é o resultado direto de uma mutação genética conhecida ou presumida, em que as crises são o principal sintoma da doença. As epilepsias com etiologia genética são bastante diferentes e, na maioria dos casos, os genes implicados não são ainda conhecidos.

Primeiro, a inferência de uma etiologia genética pode basear-se somente numa história familiar sugestiva de hereditariedade autossómica dominante. Por exemplo, na síndrome de epilepsia neonatal benigna familiar, muitas famílias têm mutações de um dos genes dos canais de potássio, KCNQ2 ou KCNQ3³⁹. Pelo contrário, na síndrome da epilepsia do lobo frontal noturna autossómica dominante, a mutação responsável é conhecida apenas numa minoria dos indivíduos⁴⁰.

Segundo, uma etiologia genética pode ser sugerida pela investigação clínica em populações com a mesma síndrome como a epilepsia de ausências da infância e a epilepsia mioclônica juvenil. A evidência de uma base genética provém de estudos genéticos clínicos como os estudos de gémeos de Lennox dos anos 50 do século XX e estudos de agregação familiar^{41,42}.

Terceiro, pode ter sido identificada uma base molecular que interfere na função de um ou vários genes com efeitos importantes. Há um número crescente de doentes com alterações genéticas conhecidas que causam tanto epilepsias graves como ligeiras. A genética molecular permitiu a identificação de mutações num grande número de genes que são causadoras de epilepsias em 30-50% das crianças com encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento graves, surgindo mais frequentemente *de novo*³².

O exemplo mais conhecido é a síndrome de Dravet em que mais de 80% dos doentes tem uma variante patogénica do SCN1A. É notável que uma etiologia monogénica possa causar um espectro de epilepsias, desde ligeiras a graves, como as mutações SCN1A que estão associadas à síndrome de Dravet e a epilepsias genéticas com crises febris *plus* (GEFS+), com implicações no tratamento^{33,34}. Compreender o espectro fenotípico associado a mutações de um gene específico é uma informação crucial, uma vez que a identificação de uma mutação num gene, por si só, pode não permitir prever o desfecho. A interpretação do seu significado deve ser considerada no contexto da apresentação eletroclínica. Assim, até à data, a maioria dos genes mostrou heterogeneidade fenotípica e a maioria das síndromes revelou heterogeneidade genética.

Além de a epilepsia ter uma hereditariedade complexa, com múltiplos genes implicados, com ou sem contributo ambiental, podem também ser identificadas variantes de suscetibilidade que, apesar de contribuírem para a epilepsia, não são, por si só, a sua causa^{45,46}. Neste contexto, não haverá história familiar de crises porque os outros membros da família não têm variantes genéticas suficientes para serem afetados.

É importante notar que “genético” **não** é sinónimo de “herdado” já que têm sido identificadas cada vez mais mutações *de novo*, tanto em epilepsias graves como ligeiras⁴⁷⁻⁵². Isto significa que o doente tem uma mutação que surgiu nele, sendo por isso pouco provável que exista história familiar de crises e que tenha herdado a mutação genética. No entanto, este doente pode ter agora uma epilepsia hereditária. Se o indivíduo tiver uma mutação *de novo*, a sua descendência terá um risco de 50% de herdar a mutação. Isto não significa necessariamente que as suas crianças terão epilepsia, uma vez que a sua expressão ainda vai depender da penetrância dessa mutação.

Mais ainda, os doentes podem ser mosaicos para uma mutação. Isto significa que têm duas populações de células, uma com a mutação e outra com o alelo selvagem (normal). O mosaicismo pode afetar a gravidade da epilepsia, com baixas taxas de mosaicismo a resultar

em gravidade menor, como mostram estudos com o SCN1A⁵³. A etiologia genética não exclui uma contribuição ambiental. É bem aceite que os fatores ambientais contribuem para distúrbios com crises; por exemplo, muitos indivíduos com epilepsia são mais suscetíveis a ter crises com a privação de sono, **tensão** e outras doenças. Uma etiologia genética refere-se a uma variante patogénica (mutação) significativa e causadora da epilepsia naquele indivíduo.

Etiologia infecciosa

A etiologia mais comum em todo o mundo é a que decorre de uma infeção⁵⁴. O conceito de uma etiologia infecciosa assenta no facto de resultar diretamente de uma infeção conhecida, em que as crises são um sintoma nuclear da doença. Uma etiologia infecciosa refere-se a um doente com epilepsia e não a um doente que tem crises sintomáticas agudas na fase aguda duma infeção como meningite ou encefalite. Exemplos comuns de regiões específicas do mundo incluem neurocisticercose, tuberculose, VIH (**vírus da imunodeficiência humana**), malária cerebral, **pan**-encefalite esclerosante subaguda, toxoplasmose cerebral e infeções congénitas como a do vírus Zika e citomegalovírus. Estas infeções têm, por vezes, uma correlação estrutural. A etiologia infecciosa tem implicações terapêuticas específicas. A etiologia infecciosa pode também referir-se a uma epilepsia que surge após uma infeção, como é o caso da encefalite vírica que é causadora de crises após a fase aguda da infeção.

Etiologia metabólica

Há uma série de distúrbios metabólicos associados à epilepsia. Esta é uma área em expansão de que tem resultado um conhecimento cada vez maior do espetro fenotípico. O conceito de epilepsia metabólica refere-se ao resultado direto de um distúrbio metabólico conhecido ou presumido, em que as crises são o sintoma principal. As causas metabólicas referem-se a defeitos metabólicos bem definidos com manifestações clínicas ou alterações bioquímicas por todo o corpo como são a porfíria, a uremia, as aminoacidopatias ou as crises piridoxino-dependentes. Em muitos casos, os distúrbios metabólicos terão um defeito genético. É provável que a maioria das epilepsias metabólicas venha a ter uma base genética, mas algumas poderão ser adquiridas, tais como a deficiência de folato cerebral. A identificação de causas metabólicas específicas para a epilepsia é extremamente importante devido às implicações no tratamento e à potencial prevenção de défice intelectual.

Etiologia imunológica

O conceito de epilepsia imunológica implica que resulta diretamente de uma perturbação imunológica em que as crises são o sintoma principal. Foi recentemente

reconhecida uma série de epilepsias deste tipo com apresentações características, tanto em adultos como em crianças⁵⁴. Pode considerar-se uma etiologia imunológica quando existe evidência de inflamação do sistema nervoso central imunologicamente mediada. O diagnóstico destas encefalites autoimunes é cada vez mais frequente, particularmente por haver maior acesso a testes de anticorpos. Exemplos incluem as encefalites antirreceptor NMDA (N-metil-D-aspartato) e anti-LGI1⁵⁵. Com a emergência destas entidades, este subgrupo etiológico merece uma categoria específica, particularmente atendendo às implicações no tratamento, com imunoterapias dirigidas.

Etiologia desconhecida

Desconhecida significa que a causa da epilepsia ainda não foi determinada. Há muitos doentes com epilepsia cuja causa permanece desconhecida. Nesta categoria não é possível fazer um diagnóstico específico, para além da semiologia eletroclínica básica, como seja a epilepsia do lobo frontal. A determinação da etiologia depende da extensão da avaliação possível em cada doente. Isto difere nos vários níveis de cuidados de saúde e em diferentes países, e esperamos que melhore ao longo do tempo em países pobres em recursos.

Comorbilidades

Há uma sensibilização crescente de que muitas epilepsias estão associadas a comorbilidades como problemas de aprendizagem, psicológicos e comportamentais (Fig. 1, forma oval vertical à esquerda). Estes problemas variam no tipo e gravidade, desde dificuldades de aprendizagem subtis, até alterações psiquiátricas como nas perturbações do espectro do autismo e depressão, e preocupações psicossociais. Nas epilepsias mais graves podem encontrar-se várias comorbilidades, incluindo défices motores como paralisia cerebral ou deterioração da marcha, perturbações do movimento, escoliose, perturbações do sono e gastrointestinais. Tal como para a etiologia, é importante pesquisar a presença de comorbilidades em cada nível da classificação, permitindo uma fácil identificação, diagnóstico e tratamento apropriado.

NOVA TERMINOLOGIA E DEFINIÇÕES

Encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento

O termo “encefalopatia epilética”, redefinido por Berg *et al*⁹, sugere que a atividade epilética em si contribui para défices cognitivos e comportamentais graves para lá do que seria expectável para aquela patologia (p.ex. malformação cortical). Os défices globais ou seletivos podem agravar-se ao longo do tempo. Estes défices podem ser vistos num espectro de gravidade e transversalmente a todas as epilepsias, e podem ocorrer em qualquer idade.

O conceito de encefalopatia epilética pode ser aplicado em todas as idades e deve ser utilizado mais difusamente do que apenas em epilepsias graves de início no lactente ou na infância. Muitas síndromes epiléticas associadas a encefalopatias têm etiologia genética, tal como na síndrome de West, em que há uma heterogeneidade genética marcada, e na encefalopatia epilética com ponta-onda contínua do sono (CSWS, “*Continuous Spike-Wave in Sleep*”), cujos primeiros genes foram recentemente identificados³². Estas síndromes podem também ter uma causa adquirida como a encefalopatia hipóxico-isquémica ou o AVC, ou podem estar associadas a uma malformação do desenvolvimento cortical, cuja etiologia pode ser genética ou adquirida.

O conceito de uma encefalopatia epilética pode também ser aplicado a distúrbios monogénicos, como as encefalopatias CDKL5 e CHD2. Contudo, uma mutação num mesmo gene pode causar uma encefalopatia epilética em alguns indivíduos e uma epilepsia autolimitada noutros; exemplos incluem SCN1A, SCN2A, SLC2A1, KCNQ1 e CHD2. Numa encefalopatia epilética, a abundante atividade epileptiforme interfere no desenvolvimento, resultando num atraso cognitivo e frequentemente regressão que pode ter consequências psiquiátricas e comportamentais. A atividade epileptiforme pode causar regressão num indivíduo com desenvolvimento normal ou com atraso do desenvolvimento preexistente, que depois exibe uma fase de estabilização ou de regressão. Um componente central do conceito é que a melhoria da atividade epileptiforme tem o potencial de melhorar as consequências da doença no desenvolvimento. Este é um aspeto essencial do ponto de vista clínico, por vezes refletido nas observações das famílias e dos médicos.

Muitos destes distúrbios genéticos graves têm também consequências no desenvolvimento, que surgem diretamente do efeito da mutação genética, a somar ao efeito da atividade epileptiforme frequente. Há várias formas através das quais isto se manifesta. Pode haver um atraso do desenvolvimento preexistente, complicado por uma estabilização ou regressão concomitante com o início das crises ou de crises prolongadas. Noutros distúrbios, o atraso do desenvolvimento pode ocorrer antes de existir atividade epileptiforme frequente no EEG. Um exemplo bem conhecido é a encefalopatia relativamente comum da síndrome de Dravet, em que o atraso do desenvolvimento ou a regressão ocorrem entre 1 e os 2 anos de vida, numa altura em que a atividade epileptiforme no EEG é tipicamente ainda pouco frequente. Isto sugere um componente de desenvolvimento somada a um componente de epilepsia, ambos ocorrendo secundariamente à mutação do gene da subunidade do canal de sódio (SCN1A), encontrada em >80% dos casos. Num terceiro grupo, a epilepsia pode aparecer relativamente cedo na história da criança, mas as consequências a nível do desenvolvimento podem permanecer profundas, tal como acontece em alguns doentes com encefalopatia KCNQ2 ou STXB1. Estas observações, verdadeiras para muitas das encefalopatias genéticas, sugerem o uso de uma terminologia mais alargada, que inclua a palavra “desenvolvimento” por forma a

assegurar que ambos os aspetos podem ter um papel na apresentação clínica. Estes conceitos são cruciais para a compreensão do processo de doença, tanto para as famílias como para os médicos.

Sugere-se então que o termo “encefalopatia epilética e do desenvolvimento” seja usado sempre que apropriado, independentemente da idade do doente. É também possível o uso de apenas uma ou de ambas as descrições: encefalopatia do desenvolvimento quando existe atraso/regressão no desenvolvimento sem atividade epileptiforme; e encefalopatia epilética e do desenvolvimento quando ambos os fatores têm um papel presente. Nem sempre será possível determinar qual dos componentes, epilético ou do desenvolvimento, é o mais determinante para a encefalopatia daquele doente.

Muitos doentes com estes distúrbios foram previamente classificados como tendo “epilepsias generalizadas sintomáticas”; contudo, este termo não será mais usado uma vez que se aplicava a grupos de doentes altamente heterogéneos, nomeadamente com encefalopatias do desenvolvimento e epilepsia (p.ex. incapacidade intelectual estática e epilepsia ligeira), doentes com encefalopatias epiléticas, doentes com encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento e ainda a doentes com epilepsia generalizada ou epilepsia focal e generalizada em conjunto. A nova classificação vai permitir uma classificação mais precisa das epilepsias destes indivíduos.

Em muitos casos em que uma mutação genética é identificada, os termos “encefalopatia epilética e do desenvolvimento” podem ser substituídos pelo nome da doença subjacente ou pelo nome do gene associado à palavra encefalopatia como “encefalopatia STXBP1” ou “encefalopatia KCNQ2”. Isto é particularmente importante quando nos referimos a doenças genéticas em que os genes estão associados tanto a epilepsias graves como a epilepsia autolimitadas e farmacossensíveis, como KCNQ1 ou SCN2A. O termo “encefalopatia” pode ser usado para realçar a forma grave da doença, associada a um défice no desenvolvimento.

Autolimitada e farmacossensível

Com o reconhecimento do impacto das comorbilidades na vida do doente, tem-se considerado que o termo “benigna” subestima as consequências da doença, particularmente nas síndromes epiléticas ligeiras como a epilepsia benigna com pontas centrotemporais (EBPCT) e a epilepsia de ausências da infância (EAI). Apesar de paradigmático de uma síndrome benigna, a EBPCT pode associar-se a efeitos cognitivos transitórios ou duradouros^{56,57} e a EAI pode ter consequências psicossociais como o risco aumentado de gravidez precoce⁵⁸. O artigo de Berg *et al*⁹ sugere novos termos para substituir os pressupostos do termo “benigna”. Assim, “benigna”, como descritivo de epilepsia, é substituído pelos termos “autolimitado” e “farmacossensível”, cada um substituindo diferentes componentes do seu significado. “Autolimitado” refere-se à resolução espontânea provável duma síndrome. “Farmacossensível” significa que se espera que a síndrome epilética possa ser controlada com um tratamento

antiepilético apropriado. É importante reconhecer, contudo, que haverá indivíduos com estas síndromes que não são farmacossensíveis. Como dito previamente, não há uma classificação formal de síndromes da ILAE; esperamos que a palavra “benigna”, com o tempo, seja retirada dos nomes das síndromes específicas. Os termos “maligna” e “catastrófica” não serão usados; eles serão removidos do léxico da epilepsia pelas suas conotações sérias e devastadoras.

Espera-se que esta nova Classificação de Epilepsias sirva bem a comunidade da epilepsia, levando à melhoria do diagnóstico, à compreensão da etiologia e a tratamentos dirigidos à patologia do doente. De notar que mesmo nos casos com etiologia conhecida, o mecanismo subjacente responsável pela recorrência de crises não está claramente elucidado. Com os avanços na compreensão da neurobiologia das crises e das doenças epiléticas tem havido grandes mudanças no paradigma dos conceitos que sustentam a classificação. Esta Classificação foi elaborada para refletir o conhecimento atual, sendo relevante para a prática clínica e para a comunicação tanto no nível clínico como investigacional.

Declaração de conflito de interesses

Ingrid Scheffer recebeu apoio de e/ou foi consultora remunerada pela UCB, Eisai, Athena Diagnostics, GlaxoSmithKline, Transgenomics e Biocodex. Faz parte do quadro editorial das revistas *Neurology* e *Epileptic Disorders*. Recebeu bolsas 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), US Department of Defense e March of Dimes. Samuel Berkovic declara remunerações da UCB Pharma, Novartis Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis, e Jansen Cilag por consultoria e actividades educativas, e a patente do teste SCNIA da Bionomics Inc, licenciada para várias companhias de diagnóstico. Giuseppe Capovilla participa no conselho editorial do *European Journal of Pediatric Neurology*. Mary Connolly recebeu bolsas de investigação e/ou honorários como palestrante da UCB, Novartis, Biocodex, Eisai e Sage Therapeutics. Todos os honorários foram doados ao Epilepsy Research and Development Fund. Também recebeu bolsas de investigação da CIHR (Canadian Institute for Health Research) e The Alva Foundation. Ela é co-directora da Canadian Paediatric Epilepsy Network. Jacqueline French: o Epilepsy Study Consortium paga seu empregador da universidade por seu tempo de consultor relacionado à Acorda, Anavex, Brabant Pharma, Bio-Pharm Solutions, 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, Zynerva, e Scientific Advisory Board for Anavex, UCB; bolsas de investigação da Acorda, Alexza, LCGH, Eisai Medical Research, Lundbeck, Pfizer, SK Life Sciences, UCB, Upsher-Smith e Vertex; e bolsas do National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Epilepsy Therapy Project, Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium. Pertence ao quadro editorial da *Lancet Neurology*, *Neurology Today*, e *Epileptic Disorders*, e é Editora Associada da *Epilepsia*, da qual recebe uma remuneração. Laura Guilhoto: pertence ao quadro editorial da *Seizure - European Journal of Epilepsy*. Edouard Hirsch recebeu apoios da UCB, e/ou foi consultor remunerado da UCB, Eisai e Bial. Satish Jain e Yue-Hua Zhang não têm declarações. Gary Mathern é em parte apoiado financeiramente pelo Davies/ Crandall Chair for Epilepsy Research da UCLA e é Co-Editor Chefe da *Epilepsia* e *Epilepsia Open*. Pertence também ao quadro editorial da *Neurology*, e da Data Management Committee for NeuroPace, Inc. Solomon L. Moshé MD é o Charles Frost Chair em Neurocirurgia e Neurologia e foi financiado por bolsas do NIH NS43209 e 1U54NS100064-01, CURE Infantile Spasms Initiative, US Department of Defense (W81XWH-13-1-0180), Fundações Heffer Family e Segal Family, e das famílias Abbe Goldstein/Joshua Lurie e Laurie Marsh/Dan Levitz. É Editor Associado da *Neurobiology of Disease*, e pertence ao quadro editorial da *Brain and Development*, *Pediatric Neurology*, e *Physiological Research*. Ele recebe uma compensação anual da Elsevier pelo seu trabalho como Editor Associado da *Neurobiology of Disease* e direitos de autor dos dois livros que co-editou. Recebeu pagamentos como consultor da Eisai e UCB. Douglas Nordli é financiado pelo NIH (1-RO1-NS43209) e CURE. É Editor Associado do *UpToDate*. Emilio Perucca recebeu pagamentos por consultoria, palestras e/ou bolsas de investigação das seguintes companhias farmacêuticas: Eisai, Biopharm Solutions, GW Pharma, Mylan, Sanofi, SK Life Sciences, Sun Pharma, Takeda, e UCB Pharma. Torbjorn Tomson recebeu bolsas de investigação e/ou honorários como palestrante para a sua instituição das seguintes companhias farmacêuticas: Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis, Bial e UCB. Também recebeu bolsas de investigação da CURE, Stockholm County Council, e EU (DG Sante). Samuel Wiebe recebeu honorários como palestrante ou consultor e/ou bolsas de investigação/para a educação da UCB, Electrocere, e Sunovion. Sameer Zuberi recebeu apoio para investigação e/ou honorários como palestrante/consultor da Epilepsy Research UK, Dravet Syndrome UK, UCB Pharma, Yorkhill Children’s Charity, GW Pharma, Brabant Pharma e

Zogenix. É Editor Chefe do *European Journal of Paediatric Neurology*. Confirmamos que lemos a posição da Revista sobre as questões éticas envolvidas na publicação e afirmamos que o artigo cumpre essas diretrizes.

Referências bibliográficas

1. Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964;5:297–306.
2. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):2–13.
3. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):14–21.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26:268–278.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558–1568.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia* 2010;51:720–722.
13. Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? *Epilepsia* 2011;52:1197–1198; discussion 1205–1199.
14. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1058–1062.
15. Berg AT, Scheffer IE. What is at stake in a classification? *Epilepsia* 2011;52:1205–1208.
16. Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 2):10–13.
17. Duncan JS. The evolving classification of seizures and epilepsies. *Epilepsia* 2011;52:1204–1205; discussion 1205–1209.
18. Engel J Jr. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1195–1197; discussion 1205–1209.
19. Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia* 2010;51:713–714.
20. 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.