

Una definizione clinico-pratica di epilessia

*Robert S. Fisher, †Carlos Acevedo, ‡Alexis Arzimanoglou, §Alicia Bogacz, ¶J. Helen Cross, #Christian E. Elger, **Jerome Engel Jr, ††Lars Forsgren, ‡‡Jacqueline A. French, §§Mike Glynn, ¶¶Dale C. Hesdorffer, ##B.I. Lee, ***Gary W. Mathern, †††Solomon L. Moshé, ‡‡‡Emilio Perucca, §§§Ingrid E. Scheffer, ¶¶¶Torbjörn Tomson, ###Masako Watanabe, e ****Samuel Wiebe

Epilepsia, 55(4):475–82, 2014
doi : 10.1111/epi.12550

RIASSUNTO



Robert S. Fisher
Department of
Neurology &
Neurological
Sciences, Stanford
University School of
Medicine

Nel 2005 l'epilessia era stata definita, dal punto di vista concettuale, come un disturbo cerebrale caratterizzato da una persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche. Nella pratica clinica questa definizione viene solitamente applicata quando si manifestano due crisi epilettiche non provocate, separate da un intervallo di tempo maggiore di 24 ore. La International League Against Epilepsy (ILAE) ha ora accettato le raccomandazioni di una Task Force che prevedono la modifica della definizione pratica in circostanze particolari che non soddisfano i criteri di due crisi epilettiche non provocate. La Task Force ha proposto che l'epilessia debba essere considerata una malattia cerebrale definita da una delle seguenti condizioni: (1) almeno due crisi non provocate (o riflesse) verificatesi a > 24 h di distanza; (2) una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni; (3) diagnosi di una sindrome epilettica et -dipendente ma che al momento attuale hanno superato questo limite di et  o nei soggetti che sono rimasti liberi da crisi negli ultimi 10 anni in assenza di farmaci antiepilettici per almeno gli ultimi 5 anni. Il concetto di "risolto" non   necessariamente sinonimo di quello convenzionale di "remissione" o "guarigione". Definizioni pratiche diverse possono essere formulate e utilizzate per svariati scopi specifici. Questa definizione rivisitata di epilessia allinea il termine con l'utilizzo pratico.

PAROLE CHIAVE: Epilessia, Crisi epilettiche, Definizione, Non provocate, Recidiva.

Accettato il 3 Gennaio 2014.

*Department of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, U.S.A.; †SCH, Past President Chilean League Against Epilepsy, Santiago, Chile; ‡Epilepsy, Sleep and Pediatric Neurophysiology Department, University Hospitals of Lyon (HCL) and Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), Lyon, France; §Neurological Institute of Clinical Hospital, Universidad Mayor de la Republica, Montevideo, Uruguay; ¶UCL-Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children, London & Young Epilepsy, Lingfield, United Kingdom; #Department of Epileptology, University of Bonn Medical Centre, Bonn, Germany; **Neurology, Neurobiology, and Psychiatry and Biobehavioral Sciences, UCLA Seizure Disorder Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; ††Department of Pharmacology and Clinical Neuroscience/Neurology, Umeå University, Umeå, Sweden; ‡‡Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, New York, U.S.A.; §§CEO, Epilepsy Ireland, Dublin, Ireland; ¶¶IGH Sergievsky Center and Department of Epidemiology, Columbia University, New York, New York, U.S.A.; ##Yonsei Epilepsy Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea; ***Departments of Neurosurgery and Psychiatry & BioBehavioral Medicine, Mattel Children's Hospital, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, California, U.S.A.; †††Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Laboratory of Developmental Epilepsy, Montefiore/Einstein Epilepsy Management Center, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, U.S.A.; ‡‡‡Department of Internal Medicine and Therapeutics University of Pavia and C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy; §§§Departments of Medicine and Paediatrics, Florey Institute, Austin Health and Royal Children's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; ¶¶¶Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ###Department of Psychiatry, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan; e ****University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Corrispondenza: Robert S. Fisher, Neurology, Stanford University School of Medicine, Room A343, 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305- 5235, U.S.A. E-mail: robert.fisher@stanford.edu

Nel 2005, una Task Force della International League Against Epilepsy (ILAE) aveva formulato definizioni concettuali di “crisi epilettica” e di “epilessia” (Tabella 1)¹. Le definizioni concettuali possono essere trasformate per scopi specifici in definizioni operative (pratiche). La ILAE ha incaricato una Task Force di formulare una definizione operativa di epilessia per scopi di diagnosi clinica. Questo articolo riassume le raccomandazioni della Task Force, includendo note aggiuntive e esempi di casi al fine di spiegare le ragioni di queste raccomandazioni e di alcune opinioni divergenti. Nel Dicembre 2013, il Comitato Direttivo della ILAE ha adottato queste raccomandazioni, che rappresentano pertanto la posizione della ILAE.

Perché modificare la definizione di epilessia? Questa modifica potrebbe causare confusione tra i pazienti sul fatto di essere o meno affetti da epilessia. Gli epidemiologi e altri ricercatori potrebbero dover decidere se utilizzare la nuova o la vecchia definizione e stabilire come questo possa influenzare tendenze e confronti. Si potrebbe dover modificare regole e regolamentazioni. In opposizione a questi potenziali aspetti negativi vi sono gli aspetti positivi della rivalutazione della definizione. L'attuale definizione prevede due crisi epilettiche non provocate insorte a distanza di almeno 24 h². Alcuni epilettologi riconoscono e ritengono necessario affrontare circostanze con un elevato rischio futuro di crisi epilettiche dopo una prima crisi non provocata. Per esempio, un gruppo di studio Delphi in Spagna³ si è dichiarato con un elevato livello di consenso a favore del trattamento di cinque su sette ipotetici scenari dopo una prima crisi epilettica. La decisione di trattare non equivale necessariamente a una diagnosi di epilessia, ma può essere considerata indicativa della convinzione di una forte e duratura predisposizione a sviluppare ulteriori crisi. Al contrario, una diagnosi di epilessia non richiede necessariamente un trattamento. L'attuale definizione non consente di considerare risolta l'epilessia, anche se molti soggetti in età adulta hanno quasi dimenticato i due episodi epilettici occorsi durante l'infanzia. Una definizione dovrebbe conformarsi al modo di pensare dei medici e dei pazienti e integrarsi utilmente con altre considerazioni individuali per facilitare le decisioni terapeutiche.

DEFINIZIONE CLINICO-PRATICA DI EPILESSIA

Dal punto di vista concettuale, l'epilessia è presente dopo almeno una crisi epilettica non provocata, quando esiste un elevato rischio di un'altra crisi, sebbene il reale rischio

Tabella 1. Definizione concettuale di crisi epilettica e di epilessia - rapporto 2005

Una crisi epilettica consiste nell'occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti a una attività neuronale anomala, eccessiva o sincronizzata a livello cerebrale.
L'epilessia è un disturbo cerebrale caratterizzato da una persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di questa condizione. La definizione di epilessia richiede il verificarsi di almeno una crisi epilettica.

richiesto sia argomento di dibattito. Dopo una singola crisi non provocata, il rischio di un'altra crisi è pari al 40-52%⁴. Nel caso di due crisi epilettiche non febbrili non provocate, la probabilità dopo 4 anni di aver avuto un'altra crisi sale al 73%, con un intervallo di confidenza (IC) al 95% del 59-87%, a cui nel testo si farà riferimento in modo approssimativo come 60-90%⁵.

La definizione di epilessia dopo “due crisi epilettiche non provocate” è stata molto utile ma, in alcune condizioni cliniche, risulta inadeguata. Un paziente potrebbe presentare un'unica crisi non provocata dopo un evento cerebrale non recente, come un ictus, un'infezione del sistema nervoso centrale (SNC), o un trauma. Un paziente con eventi cerebrali di questo tipo presenta un rischio di una seconda crisi epilettica non provocata, paragonabile al rischio di ulteriori crisi conseguente a due crisi non provocate⁶. Quando due soggetti con un reperto anamnestico di almeno una crisi epilettica non provocata presentano lo stesso rischio elevato di averne un'altra, si può sostenere che entrambi siano affetti da epilessia. Secondo i parametri previsti dall'attuale definizione, un altro paziente potrebbe avere una epilessia fotosensibile, ma non essere considerato affetto da epilessia perché le crisi sono provocate dalla luce. Un altro potrebbe essere libero da crisi e da farmaci antiepilettici per 50 anni, e tuttavia essere ancora affetto da epilessia. Al fine di rendere concordanti la definizione clinico-pratica (operativa) di epilessia e la concezione che gli epilettologi hanno dell'epilessia, la Task Force ILAE raccomanda di ampliare la definizione di epilessia includendo le condizioni elencate nella Tabella 2. La Task Force ha anche aggiunto un limite temporale alla definizione.

Numerosi aspetti di questa definizione richiedono un chiarimento.

Malattia

Tradizionalmente, con il termine epilessia ci si riferiva a un disturbo o a un gruppo di disturbi, piuttosto che ad una malattia, per enfatizzare il fatto che essa è costituita da molte differenti malattie e condizioni. Il termine disturbo implica un disturbo funzionale, non necessariamente durevole; al contrario, il termine malattia può (ma non sempre) esprimere un'alterazione più prolungata della funzione normale. Alcune patologie eterogenee, quali ad esempio il cancro o il diabete, comportano numerosi sottotipi di disturbi e vengono tuttavia considerati come malattie. Il termine “disturbo” viene scarsamente compreso dal pubblico e minimizza la gravità della epilessia. La ILAE e l'International Bureau for Epilepsy (IBE) si sono recentemente trovati concordi sul fatto che sia meglio considerare l'epilessia come una malattia.

Due crisi non provocate

L'epilessia è presente quando un paziente ha avuto una crisi e il suo cervello, per qualsiasi ragione, manifesta una tendenza patologica e durevole ad avere crisi ricorrenti. Questa tendenza può essere immaginata come un abbassamento patologico della soglia di eccitabilità neuronale rispetto a persone che non presentano questa condizione. La Tabella 2, punto 1, descrive l'attuale definizione comunemente utilizzata di epilessia come l'occorrenza di almeno due crisi non provocate separate da > 24 h. Una crisi provocata da un fattore

Tabella 2. Definizione clinica operativa (pratica) di epilessia

L'epilessia è una malattia cerebrale definita da una delle seguenti condizioni

1. Almeno due crisi non provocate (o riflesse) separate da > 24 ore.
2. Una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni.
3. Diagnosi di una sindrome epilettica

L'epilessia è considerata *risolta* nei soggetti che avevano una sindrome epilettica età-dipendente, ma che hanno poi superato il limite di età applicabile o in quelli che sono rimasti liberi da crisi per almeno 10 anni, in assenza di terapia antiepilettica negli ultimi 5 anni.

transitorio che agisca su un cervello altrimenti normale, riducendo temporaneamente la soglia di eccitabilità neuronale, non conta ai fini di una diagnosi di epilessia. Il termine “crisi provocata” può essere considerato sinonimo di “crisi reattiva” o di “crisi sintomatica acuta”⁷. L'eziologia non deve essere confusa con i fattori scatenanti, poiché alcune eziologie producono una tendenza durevole all'insorgenza di crisi epilettiche. Per esempio, un tumore cerebrale potrebbe provocare una crisi epilettica, ma non come evento transitorio.

La condizione di crisi riflesse ricorrenti, per esempio in risposta a stimoli luminosi, corrisponde a crisi provocate che vengono definite epilessia. Sebbene le crisi siano provocate⁸, la tendenza a rispondere ripetutamente a questi stimoli con crisi epilettiche soddisfa la definizione concettuale di epilessia in quanto le epilessie riflesse sono associate ad una anomala e durevole predisposizione a manifestare tali crisi.

Crisi dopo un trauma cranico, o secondarie a febbre o ad astinenza da alcol, rappresentano ciascuna esempi di crisi provocate che non determinano una diagnosi di epilessia. Il termine “non provocato” implica l'assenza di un fattore temporaneo o reversibile che abbassi la soglia e che produca una crisi in quell'esatto momento. Tuttavia, “non provocato” è un termine impreciso in quanto non possiamo mai essere sicuri che non sia effettivamente presente un fattore provocante. Al contrario, l'identificazione di un fattore provocante non contrasta necessariamente con la presenza di una anomalia epilettogena durevole. In un soggetto portatore di una predisposizione durevole a sviluppare crisi, un evento scatenante borderline potrebbe provocare una crisi, mentre questo sarebbe meno probabile in un soggetto non predisposto. La Definitions Task Force riconosce l'imprecisione dei termini “crisi provocate” e “crisi non provocate”, ma rinvia la discussione ad altra sede.

Elevato rischio di recidiva

La Tabella 2, punto 2, definisce un altro percorso per la diagnosi di epilessia. Il suo obiettivo consiste nell'includere le circostanze per le quali alcuni medici generici⁹ ed epilettologi esperti³ gestiscono alcuni pazienti come se l'epilessia fosse presente, già dopo una singola crisi non provocata, a causa di un rischio molto elevato di recidiva. Questi esempi possono includere pazienti che hanno manifestato una singola crisi verificatasi dopo almeno un mese da un ictus⁶ o un bambino con una singola crisi correlata a una eziologia sintomatica strutturale o remota e al reperto di anomalie epilettiformi alla valutazione elettroencefalografica (EEG)¹⁰. Un altro esempio è costituito da un paziente in cui la diagnosi di una specifica sindrome epilettica associata ad una alterazione

persistente della soglia può essere formulata dopo l'occorrenza di una singola crisi. Una prima crisi potrebbe manifestarsi come stato di male epilettico^{11,12}, ma ciò non implica di per sé una diagnosi di epilessia. I rischi di recidiva non sono noti nella maggioranza dei singoli casi. Tuttavia, se il medico curante si rende conto che la lesione ha generato una predisposizione durevole a crisi non provocate, con un rischio paragonabile a quello di soggetti che hanno avuto due crisi non provocate (su cui tutti concordiamo che si tratti di epilessia), allora anche quella persona deve essere considerata affetta da epilessia. La scelta di un numero specifico per la soglia di rischio potrebbe rivelarsi eccessivamente precisa, ma in generale questo rischio è pari a circa il 60-90% dopo due crisi non provocate¹. Un livello di soglia del 60% supera in modo appropriato il livello del 50% di rischio di recidiva riscontrato a 5 anni dopo una singola crisi nel United Kingdom multicentre study of early epilepsy and single seizures (MESS)¹³.

È importante notare che una singola crisi associata a una lesione o una singola crisi associata a punte epilettiformi all'EEG non soddisfano automaticamente i criteri di questa definizione operativa di epilessia, perché i dati possono variare tra i diversi studi e le specifiche circostanze cliniche. Nel Dutch Epilepsy Study¹⁰, bambini con pattern epilettiformi all'EEG dopo la prima crisi avevano un rischio di recidiva a 2 anni del 71%, ma nello studio di Shinnar et al.¹², bambini con una prima crisi idiopatica e pattern anomali all'EEG avevano un rischio di recidiva del 56% a 3 anni. Non è possibile applicare alcuna formula per i rischi aggiuntivi, in mancanza di dati sulle possibili associazioni di questi rischi; in questi casi è necessario decidere in base a considerazioni individualizzate. Il rischio di recidiva è una funzione del tempo, per cui tanto maggiore è l'intervallo di tempo dall'ultima crisi, tanto minore è il rischio¹⁴.

La nuova definizione *non attribuisce* al medico curante l'onere di specificare il rischio di recidiva in una particolare circostanza. In assenza di chiare informazioni sul rischio di recidiva, o anche conoscenza di tali informazioni, la definizione predefinita di epilessia “scatta” alla seconda crisi non provocata. D'altra parte, se sono disponibili informazioni che indicano che il rischio di una seconda crisi supera quello solitamente considerato per l'epilessia (circa 60%), è possibile formulare una diagnosi di epilessia.

Sindrome epilettica

Non ha molto senso asserire che un soggetto sia affetto da sindrome epilettica¹⁵ ma non da epilessia. Se esiste evidenza di una sindrome epilettica, si può presumere che

l'epilessia sia presente, anche se il rischio di crisi successiva è basso. Questo è il caso della epilessia benigna con punte centrotemporali (BECTS).

Possono esistere casi eccezionali di sindromi in cui possono non manifestarsi evidenti crisi comportamentali, come nel caso di punte onda continue durante il sonno e nella sindrome di Landau-Kleffner¹⁶.

Implicazioni per il trattamento

La diagnosi di epilessia dopo una singola crisi non provocata, quando è presente un elevato rischio di recidiva, può o meno indurre ad iniziare un trattamento. La definizione pratica proposta può essere di aiuto al medico che desidera trattare un paziente con un elevato rischio di recidiva dopo una singola crisi non provocata. Tuttavia, una decisione terapeutica va distinta dalla diagnosi e dovrebbe essere personalizzata in funzione dei desideri del paziente, del rapporto rischio-beneficio individuale e delle opzioni a disposizione. Il medico dovrebbe soppesare i benefici di potenzialmente evitare una seconda crisi, e le relative possibili conseguenze, a fronte del rischio di effetti collaterali farmaco-correlati e dei costi per il paziente.

In altre parole, la diagnosi di epilessia e la decisione di trattare costituiscono due aspetti correlati ma differenti. Molti epilettologi intraprendono un trattamento per un certo periodo dopo una crisi sintomatica acuta (per esempio, nel caso di una encefalite erpetica), senza che ciò comporti una diagnosi di epilessia. Al contrario, pazienti con crisi lievi, con crisi che insorgono a intervalli molto lunghi, o pazienti che rifiutano la terapia potrebbero non essere trattati anche quando è evidente una diagnosi di epilessia.

Crisi non provocate distanziate nel tempo

Il periodo di tempo tra due crisi non provocate, che insieme caratterizzano l'epilessia, è oggetto di discussione. Crisi ripetute entro 24 h comportano approssimativamente lo stesso rischio di successive crisi rispetto a una singola crisi epilettica¹⁷. Al fine di predire il rischio di recidiva, la Task Force ha mantenuto l'attuale orientamento secondo cui crisi non provocate raggruppate in un periodo di 24 h debbano essere considerate come una singola crisi non provocata.

Alcuni esperti¹⁷ considerano che l'epilessia sia ancora presente, anche se in remissione, dopo 5 anni di assenza di crisi. Tuttavia, la definizione di epilessia non specifica un limite temporale minimo per la comparsa della seconda crisi non provocata come condizione per identificare l'insorgenza di epilessia. Perciò, si potrebbe considerare presente l'epilessia se una crisi non provocata si è manifestata all'età di 1 anno e all'età di 80 anni, una condizione talvolta definita come oligoepilessia¹⁸. La Task Force riconosce che, in queste circostanze, le cause delle crisi verificatesi nei due punti temporali potrebbero essere diverse, e in questo caso non sarebbe presente epilessia¹¹. D'altra parte, la Task Force non ha accettato un intervallo specifico di tempo tra le crisi che "azzererebbe l'orologio" per considerare un evento come una seconda crisi epilettica. Un razionale per la definizione di questo intervallo potrebbe emergere da ricerche future.

Epilessia risolta

Una volta diagnosticata, l'epilessia è sempre presente? La definizione tradizionale non ne prevede la scomparsa.

Una persona che non ha manifestato crisi e che non ha assunto terapie per decenni dopo aver avuto crisi di tipo assenza in età infantile, deve essere ancora considerata affetta da epilessia? Analogamente, i pazienti con epilessia del lobo temporale mesiale che non hanno presentato crisi e che non hanno assunto farmaci per 10 anni dalla resezione della sclerosi ippocampale devono ancora essere considerati affetti da epilessia? L'assenza di crisi per lunghi intervalli di tempo può derivare da differenti cause e trattamenti. Una anomala tendenza a sviluppare crisi non provocate può perdurare, ma le crisi sono efficacemente controllate dalla terapia. I bambini possono superare la loro epilessia, come nel caso della BECTS. Alcune persone potrebbero avere subito un trattamento definitivo, come un intervento neurochirurgico, che le ha rese permanentemente libere da crisi.

La Task Force ha ricercato una definizione che potesse porre fine alle gravose conseguenze di essere portatore di una diagnosi di epilessia. La letteratura medica utilizza il termine "remissione" per indicare la quiescenza di una malattia, ma questo termine non viene ben compreso dal pubblico, e remissione non esprime con sufficiente chiarezza assenza di malattia. Il termine "guarigione" implica un rischio di future crisi non superiore a quello della popolazione non affetta, ma dopo una storia di epilessia questo rischio così basso non viene mai raggiunto. La Task Force ha quindi adottato il termine "risolta"¹¹. La risoluzione dell'epilessia implica che la persona non è più affetta da epilessia, sebbene non garantisca che essa non si ripresenti.

Quali sono gli intervalli di tempo e le circostanze che dovrebbero caratterizzare l'epilessia risolta?¹⁹ Il rischio di recidiva dipende dal tipo di epilessia, dall'età, dalla sindrome, dall'etiologia, dal trattamento e da molti altri fattori. È noto che l'epilessia mioclonica giovanile è soggetta ad un elevato rischio di crisi per molti decenni¹⁹, sebbene si verificano remissioni. Le lesioni cerebrali strutturali, come le malformazioni dello sviluppo corticale²⁰, possono aumentare il rischio di crisi a lungo termine. Le crisi possono recidivare ad intervalli variabili dopo la remissione legata alla rimozione di una lesione epilettogena, come una malformazione cavernosa²¹. Uno studio²² condotto su 347 bambini che avevano ottenuto almeno 5 anni di "remissione completa", con almeno 5 anni senza assumere farmaci antiepilettici, ha identificato recidive tardive di crisi nel 6% dei casi. Un caso si è manifestato 8 anni dopo la prima crisi. Non sono stati riportati i dati dei pazienti rimasti liberi da crisi dopo una remissione completa di 10 anni, ma la percentuale dovrebbe essere < 6%. Dopo intervento chirurgico del lobo temporale²³, il 54,2% dei pazienti manifesta una recidiva entro 6 mesi; mentre, solo l'1,9% recidiva 4 anni dopo l'intervento. Risultati analoghi sono stati ottenuti in un altro studio²⁴, in cui solo lo 0,6% dei pazienti liberi da crisi per 3 anni dopo l'intervento chirurgico ha presentato crisi nell'ultimo anno di follow-up. Il rischio di recidiva dopo crisi non provocate diminuisce con il passare del tempo, sebbene il rischio potrebbe non raggiungere mai i livelli presenti in persone sane che non hanno avuto una precedente crisi. La maggioranza delle recidive è precoce. Dopo una singola crisi non provocata, l'80%^{14,17} - 90%²⁵ dei pazienti recidivati dopo una singola crisi non provocata

ha presentato la recidiva entro 2 anni. In uno studio⁵, dopo una seconda crisi non provocata, le crisi successive si sono manifestate entro 4 anni, ma nessuna nei successivi 3 anni, suggerendo che il rischio può non essere pari a zero, ma è comunque basso. Il National General Practice Study of Epilepsy nel Regno Unito¹⁴ ha identificato un rischio di recidiva a 3 anni del 44% dopo un periodo libero da crisi di 6 mesi, del 32% dopo 12 mesi, e del 17% dopo 18 mesi. Non sono disponibili dati adeguati sul rischio di recidiva dopo prolungati periodi di tempo in assenza di crisi e di trattamento. Recidive tardive dopo 5 anni sono rare²⁶. Dopo un periodo di 10 anni in assenza di farmaci antiepilettici, il rischio annuale di crisi è probabilmente molto basso^{27,V}.

I medici dovranno stabilire caso per caso se l'epilessia è risolta. La Task Force ha deciso di definire risolta l'epilessia nei soggetti che hanno avuto una sindrome epilettica età-dipendente, ma che hanno superato l'età applicabile, o nei soggetti rimasti liberi da crisi negli ultimi 10 anni, in assenza di farmaci antiepilettici negli ultimi 5 anni. L'identificazione delle circostanze in cui l'epilessia può essere considerata definitivamente guarita va oltre lo scopo di questo articolo.

Carenza di informazioni adeguate

Dal punto di vista del medico, la nuova definizione pratica che collega l'epilessia a una probabilità predefinita di recidiva comporta maggiore chiarezza e rilevanza clinica per il processo diagnostico. Tuttavia, l'applicazione ottimale di questa definizione richiede spesso capacità diagnostiche e interpretative specialistiche – in particolare, nella valutazione dei rischi di recidiva o nella diagnosi sindromica – che possono non essere facilmente disponibili in ogni contesto, in particolare a livello della medicina di base. Ancora più importante è l'inevitabile incertezza presente in molte situazioni per quanto riguarda la potenziale epilettogenicità di una lesione documentata con la risonanza magnetica (RM). Per esempio, una o più cisti encefaliche in un soggetto con neurocisticercosi²⁸ possono rappresentare un reperto occasionale che non implica necessariamente un'attività epilettogena. Rischio e causalità non sono sinonimi. In caso di dubbio, i medici devono considerare l'invio del paziente a un centro per l'epilessia specializzato, con esperienza diagnostica.

In assenza di una crisi documentata mediante registrazione video-EEG e tipicamente in persone con crisi non provocate ricorrenti, vi possono essere circostanze in cui una diagnosi di epilessia rimarrà incerta. Un approccio a questi casi ambigui potrebbe consistere nell'introdurre il termine di “epilessia probabile (o possibile)”^{VI}. Questo tipo di approccio è stato adottato per altre patologie, come la sclerosi multipla con i criteri di McDonald²⁹, la sclerosi laterale amiotrofica con i criteri di El Escorial³⁰, l'emicrania³¹ e la demenza vascolare³². La Task Force ILAE ha riconosciuto la sottile, ma importante, differenza tra comunicare a un paziente “lei è affetto da epilessia probabile” o “lei è probabilmente affetto da epilessia”. In assenza di informazioni sicure, quest'ultima affermazione, o altre affermazioni che esprimono incertezza, costituisce probabilmente un'espressione più chiara. Perciò, la Task Force non ha definito l'epilessia probabile come una entità specifica, ma ha lasciato possibilità aperte per il futuro.

CONSEGUENZE DELLA DEFINIZIONE PRATICA

Le definizioni comportano sempre delle conseguenze. Dal punto di vista del paziente, l'epilessia si associa a stigma e a ripercussioni psicologiche, sociali, cognitive ed economiche talmente rilevanti da essere incorporate nella definizione concettuale di epilessia¹. La nuova definizione pratica potrebbe migliorare gli outcome sensibilizzando i medici sulla necessità di attribuire maggiore considerazione al rischio di recidiva dopo una singola crisi non provocata e facilitando loro l'eventuale decisione di iniziare il trattamento in alcuni casi di crisi non provocate iniziali. Il trattamento deve essere individualizzato poiché una diagnosi di epilessia non richiede necessariamente la prescrizione di un farmaco antiepilettico, mentre il trattamento potrebbe essere giustificato in alcuni pazienti nei quali non sia stata formulata una diagnosi definitiva di epilessia. Una definizione pratica che consente una diagnosi più precoce risulterà particolarmente utile per prevenire inutili rischi di danni fisici o le conseguenze sociali derivanti da crisi ricorrenti in pazienti che siano ritenuti a rischio elevato di recidiva. La definizione rivisitata fornisce anche una maggiore opportunità di valutare interventi che possano modificare il decorso della malattia, prevenendo la progressione dell'epilessia e l'insorgenza di comorbidità.

Non è possibile prevedere come la revisione della definizione di epilessia influenzerà la prevalenza misurata di epilessia. Studi epidemiologici futuri potrebbero scegliere di utilizzare la precedente definizione operativa per uniformarsi ai criteri usati in passato. Se si utilizza la nuova definizione, alcuni pazienti precedentemente considerati affetti da epilessia non vedranno più confermata tale diagnosi, perché la loro epilessia sarà considerata risolta. Altri soggetti che soddisfano i criteri di “singola crisi con elevato rischio di recidiva” potrebbero invece rientrare tra i pazienti affetti da epilessia.

La definizione di epilessia influenza la diagnosi e il trattamento sia nelle società ricche che in quelle povere. La Task Force ha prestato particolare attenzione a formulare una definizione di epilessia che possa essere applicata in generale, con o senza dispendiose tecnologie che possono non essere disponibili ovunque.

La diagnosi corretta di epilessia nelle persone che non sarebbero rientrate nei precedenti criteri diagnostici può comportare conseguenze sia negative che positive. Ad esempio, conseguenze di carattere economico possono includere il rimborso dei farmaci da parte del servizio sanitario nazionale, il cui costo andrebbe altrimenti a carico del paziente. D'altra parte, molte persone affette da epilessia incontrano difficoltà a stipulare assicurazioni sanitarie o sulla vita. Alcune non possono acquistare la prima casa senza una polizza di assicurazione sulla vita stipulata al momento dell'acquisto. Lo stigma potrebbe condizionare profondamente alcune persone che prima non venivano considerate affette da epilessia, con conseguenze gravi e aberranti come l'impossibilità di accedere all'istruzione o di contrarre matrimonio. La possibilità di dichiarare “risolta” l'epilessia può eliminare lo stigma nei casi in cui il soggetto non sia più considerato affetto da

epilessia. Le conseguenze economiche e sanitarie positive saranno più cospicue nei casi in cui, grazie a una diagnosi più accurata, sarà possibile adottare un trattamento preventivo appropriato prima del manifestarsi di una seconda crisi.

Le persone con epilessie riflesse in precedenza si sentivano ingiustamente escluse dai criteri diagnostici perché le crisi dovevano essere non provocate. L'inclusione delle sindromi di epilessia riflessa in una definizione clinico-pratica di epilessia consente oggi di fare rientrare questi soggetti tra i pazienti affetti da epilessia.

La definizione pratica rivisitata descritta in questo articolo è rivolta alla diagnosi clinica e potrebbe non essere adeguata per tutti gli studi di ricerca. In funzione degli obiettivi specifici, potranno essere impiegate definizioni operative differenti e i confronti potranno ancora essere eseguiti utilizzando la definizione tradizionale di epilessia di "due crisi non provocate", ove appropriato. I ricercatori dovranno indicare chiaramente a quale definizione si sia fatto riferimento in un particolare studio o pubblicazione.

Una definizione rivisitata comporta implicazioni per la legislazione e per l'economia sanitaria. Regolamentazioni che interessano le attività individuali, come le limitazioni alla guida, correlano maggiormente con la frequenza di crisi o con il rischio di recidive piuttosto che con una diagnosi di epilessia, anche se non sempre è così. In alcune nazioni, una diagnosi di epilessia è di per sé sufficiente a limitare il periodo di validità della patente o il tipo di patente che può essere rilasciata. Le linee-guida sulla partecipazione ad alcuni sport possono stabilire restrizioni per le persone con una diagnosi di epilessia, indipendentemente dal reperto anamnestico di crisi. Anche la copertura assicurativa e i benefici sociali potrebbero essere condizionati dall'etichetta diagnostica. A seconda del grado con cui una definizione pratica rivisitata può influenzare il numero di persone a cui viene diagnosticata l'epilessia, potrebbero esserci ripercussioni economiche per il singolo individuo e per la società. Tuttavia, i costi per la società potrebbero non essere necessariamente più elevati, in particolare se la nuova diagnosi operativa riproduce l'attuale approccio degli epilettologi e permette una migliore gestione dei soggetti con una maggiore o minore probabilità di avere crisi in futuro.

CONCLUSIONI

In precedenza, l'epilessia è stata definita come almeno due crisi epilettiche non provocate, separate da > 24 h. La nuova definizione pratica implica che l'epilessia può anche essere considerata presente dopo una crisi non provocata in soggetti che presentano altri fattori che si associano a una elevata probabilità di una soglia di crisi persistentemente abbassata e quindi un elevato rischio di recidiva. Questo rischio dovrebbe essere equivalente al rischio di recidiva di una terza crisi nei pazienti che hanno avuto due crisi non provocate, ossia, all'incirca, un rischio di recidiva di almeno 60%. Quest'ultimo livello di rischio si verifica in caso di lesioni strutturali remote, come ictus, infezione del SNC, alcuni tipi di lesioni da trauma cerebrale, diagnosi di una specifica sindrome epilettica o in alcune circostanze associate a presenza di altri fattori di rischio. Anche i pazienti con crisi riflesse ricorrenti, per esempio crisi fotosensibili,

vengono considerati affetti da epilessia. Questa definizione di epilessia allinea il termine con l'impiego comune da parte della maggior parte degli epilettologi.^{VII} L'epilessia non dura necessariamente tutta la vita ed è considerata risolta se una persona è stata libera da crisi negli ultimi 10 anni, in assenza di terapia antiepilettica per almeno gli ultimi 5 anni, o quando una persona ha superato l'età di una sindrome epilettica età-dipendente. La nuova definizione è più complessa della precedente. Gli studi che forniscono conoscenze dettagliate del rischio di recidiva sono pochi, per cui la maggioranza delle diagnosi di epilessia verrà necessariamente formulata in base a due crisi epilettiche non provocate documentate. Con l'aumentare delle conoscenze sui rischi di recidiva per le specifiche eziologie, l'applicazione della definizione di epilessia diventerà più precisa e più utile.

ESEMPI DI CASI^{VIII}

1. *Due crisi.* Una donna di 25 anni presenta due crisi non provocate a distanza di 1 anno. *Commento:* questa persona è affetta da epilessia in accordo sia con la vecchia che con la nuova definizione.
2. *Ictus e crisi.* Un uomo di 65 anni ha avuto un ictus dell'arteria cerebrale media sinistra 6 settimane fa e oggi presenta una crisi non provocata. *Commento:* per una crisi con questo tipo di correlazione temporale rispetto a un ictus (o a una infezione cerebrale o a un trauma cerebrale) la letteratura⁶ suggerisce un elevato rischio (>70%) di un'altra crisi non provocata. Perciò, secondo la nuova definizione (ma non per la precedente), questo paziente sarebbe affetto da epilessia.
3. *Crisi fotosensibili.* Un bambino di 6 anni ha avuto due crisi a distanza di 3 giorni mentre giocava a un videogame in cui erano presenti lampi di luce. Non si sono manifestate altre crisi. L'EEG dimostra una anomala risposta fotoparossistica. *Commento:* questo bambino è affetto da epilessia secondo la nuova definizione (ma non secondo la precedente), anche se le crisi sono provocate da luci, essendo presente una anomala e durevole predisposizione ad avere crisi con flash luminosi.
4. *Epilessia Benigna con Punta Centrotemporali (BECTS).* Un uomo di 22 anni aveva manifestato crisi con contrazioni facciali durante il sonno all'età di 9, 10 e 14 anni; da allora non ne ha più avute. L'EEG eseguito a 9 anni aveva dimostrato punte centrotemporali. I farmaci erano stati sospesi all'età di 16 anni. *Commento:* per questo giovane paziente l'epilessia è risolta a causa del superamento del limite di età di una sindrome età-dipendente. La vecchia definizione non dava la possibilità di considerare risolta l'epilessia.
5. *Crisi singola e displasia.* Un uomo di 40 anni ha avuto una crisi focale caratterizzata da contrazioni della mano sinistra evolute in una crisi tonico-clonica. Questa è stata l'unica crisi. La risonanza magnetica (RM) dimostra una probabile displasia transmantellare nel lobo frontale destro e l'EEG intercritico mostra punte fronto-temporali a destra. *Commento:* sebbene molti medici, a ragion veduta, tratterebbero questo paziente con farmaci antiepilettici, il rischio di recidiva non è esattamente conosciuto e quindi né l'attuale né la precedente definizione consentono al momento di

formulare una diagnosi di epilessia. Futuri studi epidemiologici potrebbero chiarire questa situazione.

6. *Due crisi molti anni prima.* Un uomo di 85 anni aveva avuto una crisi focale all'età di 6 anni e un'altra all'età di 8 anni. EEG, RM, esami ematici e storia familiare non erano risultati significativi. Il paziente aveva ricevuto farmaci antiepilettici dagli 8 ai 10 anni di età, quando erano stati sospesi. Non si erano più presentate ulteriori crisi. *Commento:* secondo la nuova definizione, l'epilessia è risolta poiché il paziente è rimasto libero da crisi per > 10 anni e senza terapie per almeno gli ultimi 5 anni. Questa condizione non costituisce una garanzia contro future crisi, ma il paziente ha il diritto di non essere considerato attualmente affetto da epilessia.
7. *Crisi con lunghi intervalli.* Una donna di 70 anni ha avuto crisi non provocate all'età di 15 e di 70 anni. EEG, RM e storia familiare non sono significativi. *Commento:* sia la vecchia che la nuova definizione considerano questa donna affetta da epilessia. Malgrado la diagnosi, molti medici non inizierebbero un trattamento a causa della bassa frequenza di crisi. Se gli accertamenti dovessero dimostrare che le cause delle due crisi erano differenti, una diagnosi di epilessia non sarebbe giustificata.
8. *Informazioni inadeguate.* Un uomo di 20 anni ha avuto tre episodi inosservati in 6 mesi costituiti da panico improvviso, difficoltà di eloquio e necessità di camminare. Il paziente non sa riferire se abbia avuto perdita di memoria durante gli episodi. Non sono presenti altri sintomi. Il paziente non presenta fattori di rischio per epilessia e nessuna precedente crisi nota. EEG di routine e RM sono risultati normali. *Commento:* né la vecchia né la nuova definizione consentono di affermare che questa persona sia affetta da epilessia. Nella diagnosi differenziale di questi episodi devono rientrare crisi focali, ma entrambe le definizioni di epilessia richiedono la certezza che la persona abbia avuto almeno una crisi, piuttosto che un quadro compatibile con episodi di altra natura. I futuri dibattiti potranno definire i confini di "epilessia possibile e probabile".

RINGRAZIAMENTI

La Task Force desidera ringraziare il gruppo incaricato dalla ILAE di rivedere la revisione dell'articolo specificamente in risposta ai commenti del pubblico. Questo gruppo era composto da Lars Forsgren, Umeå University Hospital Sweden; Angelina Kakooza, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda; Akio Ikeda, University of Kyoto, Giappone.

CONFLITTI DI INTERESSE

Robert S. Fisher ha ricevuto finanziamenti da, e/o è stato consulente retribuito per, la Maslah Saul MD Chair, the Anderson fund for Epilepsy Research, la Susan Horngren Fund, SmartMonitor, e l'ICVRx, ed è stato consulente di Cyberonix, Oracle, e UCB. Alexis Arzimanoglou ha ricevuto finanziamenti da, e/o è stata consulente retribuita per, Cyberonics, Eisai, GlaxoSmithKline, UCB Pharma, e Viropharma. J. Helen Cross ha ricevuto finanziamenti da, e/o è stata consulente retribuita per, Eisai, Viropharma, e GlaxoSmithKline. Christian E. Elger ha ricevuto finanziamenti da, e/o è stato consulente retribuito per, Bial, Eisai, Novartis, Desitin, e UCB. Egli ha anche ricevuto finanziamenti dal DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). Jerome Engel, Jr., riceve finanziamenti dal Jonathan Sinay Chair. Lars Forsgren ha ricevuto finanziamenti da, e/o è stato consulente retribuito per, GSK, UCB, Eisai, e Orion Pharma. Jacqueline A. French ha ricevuto

finanziamenti da, e/o è stata consulente retribuita mediante l'Epilepsy Study Consortium o l'HEP project per, Eisai Medical Research, GlaxoSmithKline, Impax, Johnson & Johnson, Mapp Pharmaceuticals, Novartis, Lundbeck, Pfizer, Sepracor, Sunovion, SK Life Science, Supernus Pharmaceuticals, UCB Inc/Schwarz Pharma, Upsher Smith, Vertex, Eisai Medical Research, LCGH, Impax, Mapp Pharmaceuticals, Novartis, UCB, UCB Inc/Schwarz Pharma, Upsher Smith, e Lundbeck. Dale C. Hesdorffer ha ricevuto finanziamenti da, e/o è stato consulente retribuito per, UCB, Eisai, e UpsherSmith. B.-I. Lee ha ricevuto finanziamenti da UCB e GlaxoSmithKline ed è stato consulente per UCB. Solomon L. Moshé ha ricevuto finanziamenti dal Charles Frost Chair In Neurosurgery and Neurology, ed è stato consulente retribuito di Lundbeck e UCB. Emilio Perucca ha ricevuto finanziamenti da, e/o è stato consulente retribuito per, Bial, Eisai, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Medichem, Pfizer, Sun Pharma, Supernus, UCB Pharma, Viropharma, e Vertex. Ingrid E. Scheffer ha ricevuto finanziamenti da, e/o è stata consulente retribuita per, UCB, Athena Diagnostics, GlaxoSmithKline, e Janssen-Cilag EMEA. Torbjörn Tomson ha ricevuto finanziamenti da, e/o è stato consulente retribuito per, GlaxoSmithKline, UCB, Eisai, Sun Pharma, e Bial. S. Wiebe ha ricevuto finanziamenti da, e/o è stato consulente retribuito per, l'Hopewell Professorship in Clinical Neurosciences Research, University of Calgary, e ElectroCore. I restanti autori non hanno dichiarato potenziali conflitti di interesse. Confermiamo di avere preso atto della posizione della Rivista scientifica relativa alle problematiche coinvolte nella pubblicazione etica e affermiamo che questo articolo è coerente con queste linee-guida.

Note

I. Specificare un livello di rischio di recidiva per quantificare il concetto di "predisposizione durevole" è stato uno scoglio difficile da superare per la Task Force. Tutti concordavano sul fatto che un soggetto con due crisi non provocate è affetto da epilessia. Il rischio di una terza crisi in questo soggetto è di circa 3 su 4, ma gli intervalli di confidenza al 95% sono di circa il 60–90%. Perciò, la Task Force si è trovata d'accordo sul fatto che un soggetto con un simile rischio dopo una crisi non provocata debba essere logicamente considerato affetto da epilessia. La percentuale > 60% intende essere una linea-guida approssimativa, piuttosto che un cutoff ben definito.

II. Alcuni hanno suggerito un limite temporale entro cui le due crisi spontanee devono verificarsi per poter formulare una diagnosi di epilessia. In assenza di consenso e di dati oggettivi su cui basare un limite temporale specifico, l'occorrenza nel corso della vita è stata ritenuta il riferimento di base.

III. La motivazione per questo aspetto della definizione era duplice. Primo, molti medici, pazienti e famiglie considerano l'epilessia un problema passato quando le crisi non insorgono da lungo tempo e non vengono utilizzati farmaci antiepilettici. Secondo, la Task Force desiderava rimuovere la persistenza dello stigma associato a una diagnosi di epilessia estesa a tutta la durata della vita. Altri termini considerati includevano remissione, remissione terminale, remissione completa, epilessia inattiva, epilessia assente, epilessia non presente, epilessia non più presente e guarigione. Molti di questi termini non esprimevano il concetto che l'epilessia era risolta. La guarigione implicava il completo successo di alcuni trattamenti o il passare del tempo, con un rischio pari a quello della popolazione generale.

IV. I dati oggettivi su cui basarsi per fissare un numero specifico di anni liberi da crisi sono limitati e le esistenti funzioni di rischio dimostrano un costante declino nel tempo, piuttosto che un limite temporale naturale. Alcuni hanno proposto 5 anni, ma fino al 5% dei pazienti per anno può manifestare una crisi dopo un intervallo libero da crisi di 5 anni. L'assenza di crisi negli ultimi 10 anni e di farmaci negli ultimi 5 anni è predittiva di una futura assenza di crisi in un'elevata percentuale di casi.

V. Sebbene esistano dati oggettivi a sostegno di un tasso (basso) di recidive dopo 5 anni di assenza di crisi, al momento della stesura dell'articolo non erano disponibili dati riguardanti i tassi di recidiva dopo l'assenza di crisi per 10 anni. Pertanto si è optato per specificare un arco temporale superiore ai 5 anni, in cui il rischio di recidiva è da considerarsi probabilmente molto basso.

VI. Se definire una condizione "epilessia probabile", "epilessia possibile" o entrambe, ha generato accese discussioni nelle decisioni, alla fine il problema è stato risolto in base all'opinione della maggioranza piuttosto che in base a un consenso completo. L'epilessia probabile è stata presa in considerazione per due differenti circostanze. La prima circostanza è rappresentata dalla situazione in cui si sia verificata una crisi epilettica e i rischi di averne una seconda siano elevati ma non molto elevati. La

seconda circostanza include informazioni limitate in casi che sembrano costituire epilessia, ma per i quali mancano descrizioni affidabili delle crisi o altri dati fondamentali. La formulazione di una diagnosi di epilessia probabile nella seconda circostanza potrebbe pericolosamente indurre a non effettuare le indagini diagnostiche necessarie per chiarire la diagnosi. La Task Force ha rilevato l'importanza di definire l'epilessia probabile, ma ha ritenuto che saranno necessarie approfondite considerazioni future per poter renderne la definizione uniforme e utile a livello operativo.

VII. Una prima bozza del manoscritto è stata pubblicata sul sito ILAE con un invito a commentarla. Sono stati ricevuti in totale 315 commenti, alcuni molto approfonditi. La maggior parte delle opinioni erano positive, ma vi sono state anche alcune opinioni molto ponderate e fortemente in disaccordo. Si riteneva irragionevole attribuire al medico curante la responsabilità di stabilire l'esatto rischio di una futura crisi. Gli autori si sono trovati d'accordo con questa critica. Molti commenti erano a favore e molti altri erano contro il definire l'epilessia una malattia piuttosto che un disturbo. Questa discussione era già stata affrontata dai rispettivi Comitati Esecutivi di IBE ed ILAE, che si erano pronunciati a favore del termine "malattia". L'espressione "non più presente" non è stata accettata da chi ha risposto ai commenti ed è stata modificata in "risolta". Molti commentatori preferivano che l'epilessia venisse considerata risolta dopo 5 anni di assenza di crisi con o senza farmaci antiepilettici. La Task Force voleva che "risolta" indicasse un rischio sufficientemente basso da rendere la diagnosi di epilessia non più applicabile, e questo criterio richiede un intervallo di tempo più rigoroso, per cui abbiamo stabilito 10 anni liberi da crisi, in assenza di farmaci negli ultimi 5 anni. Numerosi commentatori volevano eliminare il concetto ambiguo di crisi provocata *versus* non provocata. Questa modifica sarebbe stata fondamentale, alterando la nostra idea di crisi sintomatiche acute, in cui rientra il 40% di tutte le crisi. Abbiamo rinviato questa discussione ad altra sede. In generale, gli autori hanno ritenuto che la "saggezza popolare" abbia rafforzato e chiarito gli argomenti e, cosa più importante, abbia allineato la definizione alla concezione che i medici hanno dell'epilessia nella loro pratica clinica.

VIII. Questi esempi sono stati presentati il 24 giugno 2013 durante il Presidential Symposium del Congresso dell'ILAE, a cui hanno partecipato più di 1000 epilettologi. La votazione dei partecipanti sul fatto che l'epilessia fosse presente in questi casi correlava molto fortemente con i termini della nuova definizione. Sebbene non si trattasse di una analisi scientificamente valida, le risposte hanno indicato che la concezione che gli epilettologi hanno dell'epilessia è in linea con la nuova definizione.

BIBLIOGRAFIA

- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–472.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991;32:429–445.
- Villanueva V, Sanchez-Alvarez JC, Pena P, et al. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav* 2010;19:332–342.
- Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965–972.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429–434.
- Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102–1108.
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671–675.
- Harding G. The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:433–438.
- Wilden JA, Cohen-Gadol AA. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician* 2012;86:334–340.
- Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:595–600.
- Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics* 2012;130:e501–e506.
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990;85:1076–1085.
- Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317–322.
- Hart YM, Sander JW, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271–1274.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. (2010) 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.
- Sinclair DB1, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 2005;32:300–306.
- Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2012;107:113–133.
- Rajna P, Solyom A. Oligoepilepsy: a real entity or the benign form of epileptic disorder?. *Ideggyogy Sz* 2011;64:344–349.
- Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012;53:1379–1386.
- Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, et al. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg* 2012;116:1035–1041.
- Kim W, Stramotas S, Choy W, et al. Prognostic factors for postoperative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *J Clin Neurosci* 2011;18:877–880.
- Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Ann Neurol* 2011;70:566–573.
- Goellner E, Bianchin MM, Burneo JG, et al. Timing of early and late seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2013;54:1933–1941.
- Buckingham SE, Chervoneva I, Sharan A, et al. Latency to first seizure after temporal lobectomy predicts long-term outcome. *Epilepsia* 2010;51:1987–1993.
- Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia* 2001;42:1025–1030.
- Lossius MI, Hessen E, Mowinkel P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008;49:455–463.
- Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996;37:1043–1050.
- Monteiro L, Coelho T, Stocker A. Neurocysticercosis—a review of 231 cases. *Infection* 1992;20:61–65.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
- Beghi E, Balzarini C, Bogliun G, et al. Reliability of the El Escorial diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2002;21:265–270.
- Silberstein S, Loder E, Diamond S, et al. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia* 2007;27:220–229.
- Tang WK, Chan SS, Chiu HF, et al. Impact of applying NINDSAIREN criteria of probable vascular dementia to clinical and radiological characteristics of a stroke cohort with dementia. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:98–103.