

R. Michelucci • C.A. Tassinari

## Le epilessie: la nuova classificazione

**Riassunto** La nuova proposta di classificazione delle epilessie nasce dall'esigenza di poter disporre di uno strumento più flessibile e aderente alla realtà clinica rispetto ai precedenti schemi classificativi e dalla necessità di aggiornamento in relazione al continui sviluppi dell'epilettologia nei suoi vari aspetti. La nuova proposta sopprime alcuni vecchi termini (come "parziale", che viene sostituito da "focale", e "criptogenetico", che viene sostituito da "probabilmente sintomatico") e rigetta la distinzione, nell'ambito delle crisi focali, fra "elementari" e "complesse". Il nuovo schema di classificazione si muove lungo 5 "assi" o "livelli", che rappresentano sequenzialmente le varie fasi del processo diagnostico. Il 1° livello è quello descrittivo della fenomenologia degli eventi ictali indipendentemente da altri fattori (EEG, eziologia, etc). Il 2° livello è quello della identificazione del tipo di crisi mentre il 3° è dedicato alla diagnosi sindromica. Le sindromi sono elencate in una lista che comprende sia sindromi ben definite e accettate che condizioni nuove, identificate in particolare grazie agli sviluppi della genetica. Infine, il 4° livello riguarda le eziologie mentre il 5° classifica gli esiti e le conseguenze della patologia epilettica.

R. Michelucci (✉) • C.A. Tassinari  
Dipartimento di Neuroscienze  
U.O. di Neurologia  
Ospedale Bellaria  
Via Altura 3, I-40139 Bologna

### Introduzione

L'elaborazione di un sistema di classificazione delle crisi e delle sindromi epilettiche rappresenta uno strumento indispensabile per la creazione di un "vocabolario comune", che renda possibile la comunicazione fra tutti coloro che si occupano di epilessia e consenta di confrontare i dati ed i risultati di qualsiasi studio e ricerca nell'ambito della disciplina. L'International League Against Epilepsy (ILAE) si è fatta interprete nel corso degli anni di tale esigenza, emanando nel 1981 la proposta di classificazione clinica ed EEG delle crisi epilettiche e nel 1989 la proposta di classificazione delle epilessie e delle sindromi epilettiche (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981, 1989). Queste proposte di classificazione hanno acquisito ampia diffusione e popolarità e rappresentano tuttora i sistemi di riferimento in ambito scientifico e clinico. Dagli anni '80 in poi, tuttavia, vi è stato uno straordinario sviluppo delle conoscenze in numerosi aspetti della epilettologia, come la fisiopatologia, l'eziologia, la diagnosi, le metodiche di indagine, la genetica e gli approcci terapeutici. Alcuni termini e concetti delle classificazioni "ufficiali" sono ormai considerati superati e fuorvianti e nuove condizioni epilettiche sono state individuate e definite grazie al contributo della genetica. Ma in particolare è emersa recentemente l'esigenza di poter disporre di un sistema di classificazione più flessibile e continuamente aggiornabile, aderente alla descrizione degli eventi in ogni singolo paziente e che possa rappresentare lo schema diagnostico di base per lo sviluppo di ulteriori classificazioni orientate verso specifici obiettivi (comunicazione ed insegnamento; trial terapeutici; indagini epidemiologiche; ricerca di base; caratterizzazione genetica, etc.). A tale scopo, è stata nominata dalla ILAE una Task Force per la revisione della classificazione nei suoi vari aspetti. Ciò che è emerso rappresenta già oggetto di ampia discussione internazionale e viene ora delineato nelle sezioni seguenti [Engel, 2001].

### Aspetti terminologici della nuova proposta

Nella nuova proposta vengono chiariti o modificati alcuni termini delle precedenti classificazioni e si introducono nuovi concetti [Engel, 2001].

Una prima innovazione è la scomparsa del termine “parziale”, in quanto non sufficientemente evocatore del concetto di crisi che origina da una area circoscritta dell’encefalo. Anche il termine “correlato alla localizzazione” (“localization-related”), considerato equivalente di “parziale”, scompare e viene sostituito dal termine “focale”.

Nell’ambito delle crisi focali, scompare la distinzione fra crisi semplici (o elementari) e complesse. Tale separazione era stata originariamente motivata dalla necessità di distinguere le crisi senza (semplici) o con (complesse) perdita di coscienza, in base alla errata convinzione che l’arresto del contatto sottendesse un coinvolgimento costante del lobo limbico.

Nonostante la dicotomia fra “focale” e “generalizzato” mantenga pienamente tuttora il suo valore, questa diventa tuttavia meno dogmatica e si riconosce che non è comunque possibile comprendere nelle due categorie molte condizioni epilettiche.

Per quanto riguarda infine i termini idiopatico, criptogenetico e sintomatico, si è raggiunta la convinzione che il termine “idiopatico” sia sufficientemente esplicativo per indicare una condizione che non è causata da alcuna patologia strutturale del sistema nervoso centrale e che riconosce probabilmente una origine genetica e che analogamente il termine “sintomatico” indichi adeguatamente la situazione opposta, cioè l’esistenza di una lesione cerebrale. Il termine criptogenetico, invece, non è considerato sufficientemente chiaro in quanto utilizzato finora in modo ambivalente da diversi autori, per descrivere sia forme “probabilmente sintomatiche” che entità di cui non si sa se siano idiopatiche o sintomatiche. Per evitare fraintendimenti, si è preferito adottare il termine “probabilmente sintomatico”.

### Descrizione della nuova proposta

Il lavoro della Task Force della ILAE si è concentrato su 5 diversi “livelli” o “assi” di classificazione, per ognuno dei quali si è giunti alla emanazione di una proposta. I livelli sono sequenziali e riflettono l’approccio diagnostico in ogni singolo paziente.

Il 1° livello è quello dedicato alla fenomenologia delle crisi, mediante l’uso di un Glossario della Terminologia descrittiva delle crisi [Blume et al., 2001]. In questa fase si valutano gli eventi clinici che compongono la crisi indipendentemente da altri fattori (EEG, eziologia, etc.). In base a tale schema classificativo, la complessità della descrizione dei fenomeni ictali può variare a seconda degli scopi (clini-

co, pre-chirurgico, di ricerca etc.). Ad esempio, il fenomeno motorio può essere distinto in elementare e in automatismo. A sua volta il fenomeno motorio elementare è scomposto in tonico, mioclonico, tonico-clonico, atonico, astatico, sincro-no. Ad un grado maggiore di complessità, il fenomeno motorio elementare, ad esempio, mioclonico, può essere differenziato in negativo o clonico, e il clonico analizzato come marcia Jacksoniana, e così via.

Un sistema classificativo simile – anche se più complesso – che rispondesse soprattutto a finalità di monitoraggio prechirurgico e consentisse di delineare i singoli aspetti della crisi ed il loro svolgimento nel tempo, era stato pubblicato pochi anni prima da Luders e definito come “Semeiological Seizure Classification” [Luders et al., 1998].

Il 2° livello è quello dedicato al tipo o ai tipi di crisi presenti nel paziente in esame; è stata individuata una lista di crisi comunemente accettate, che rappresentano delle entità diagnostiche con implicazioni eziologiche, terapeutiche o prognostiche. La lista delle crisi prevede la distinzione in crisi “auto-limitate” o “continue” (stati di male), a loro volta separate in generalizzate e focali. Vengono inoltre indicati la localizzazione per le crisi focali e lo stimolo scatenante per le crisi riflesse (Tab. 1).

Il 3° livello rappresenta la diagnosi sindromica, che viene desunta da una lista di sindromi o di epilessie ampiamente accettate e riconosciute (Tab. 2).

La lista distingue le sindromi da quelle condizioni in cui la presenza di crisi non implica una diagnosi di epilessia (ad esempio crisi neonatali benigne, crisi febbrili, etc.). Inoltre viene sottolineata la presenza di sindromi ancora in discussione o in sviluppo, come i nuovi concetti di epilessie generalizzate idiopatiche con fenotipi variabili o di epilessia generalizzata con crisi febbrili plus [Scheffer e Berkovic, 1997].

Certamente nella lista trovano spazio nuove entità, in particolare quelle definite dalla loro caratterizzazione genetica. Esempi a tale riguardo sono rappresentati dalla epilessia frontale notturna autosomica-dominante (caratterizzata da mutazioni di subunità del recettore nicotinico dell’acetilcolina) [Steinlein et al., 1995] e dall’epilessia temporale laterale autosomica-dominante [Ottman et al., 1995; Michelucci et al., 2000]. In quest’ultima condizione i soggetti cominciano a presentare, ad un’età media di 16 anni, crisi focali con una tipica aura uditiva (elementare o complessa) che precede frequentemente una secondaria generalizzazione. Le crisi sono rare, ben controllate dai farmaci, e l’EEG evidenzia scarse anomalie in sede temporale. Per quanto rara (solo 10 famiglie pubblicate finora) l’epilessia temporale laterale autosomica-dominante assume un grande interesse speculativo per 3 motivi:

1. esemplifica che epilessie del lobo temporale ad esordio in età giovanile o adulta possono essere di natura idiopatica;
2. è geneticamente correlata a mutazioni di un gene (LGI1 o epitempina) che, per quanto non se ne conosca la fun-

**Tabella 1** Tipi di crisi epilettiche e stimoli di precipitazione delle crisi riflesse

---

Tipi di crisi autolimitate

- Crisi generalizzate
  - Crisi tonico-cloniche (comprese varianti che iniziano con una fase clonica o mioclonica)
  - Crisi cloniche
    - Senza caratteristiche toniche
    - Con caratteristiche toniche
  - Crisi di assenza tipiche
  - Crisi di assenza atipiche
  - Crisi di assenza mioclonica
  - Crisi toniche
  - Spasmi
  - Crisi miocloniche
  - Mioclonie delle palpebre
    - Senza assenze
    - Con assenze
  - Crisi mioclono-atoniche
  - Mioclono negativo
  - Crisi atoniche
  - Crisi riflesse in sindromi epilettiche generalizzate
- Crisi focali
  - Crisi sensoriali focali
    - Con sintomi sensoriali elementari (ad es. crisi del lobo occipitale e parietale)
    - Con sintomi sensoriali (ad es. crisi della giunzione temporo-parietooccipitale)
  - Crisi focali motorie
    - Con segni motori clonici elementari
    - Con crisi motorie toniche asimmetriche (ad es. crisi motorie supplementari)
    - Con automatismi tipici (lobo temporale) (ad es. crisi mesiali del lobo temporale)
    - Con automatismi ipercinetici
    - Con mioclono focale negativo
    - Con crisi motorie inibitorie
  - Crisi gelastiche
  - Crisi emicloniche
  - Crisi secondariamente generalizzate
  - Crisi riflesse in sindromi epilettiche focali

Tipi di crisi continue

- Stato di male generalizzato
  - Stato di male tonico-clonico generalizzato
  - Stato di male clonico
  - Stato di male con assenze
  - Stato di male tonico
  - Stato di male mioclonico
- Stato di male focale
  - Epilessia parziale continua di Kojevnikov
  - Aura continua
  - Stato di male limbico (stato psicomotorio)
  - Stato emiconvulsivo con emiparesi

Stimoli di precipitazione delle crisi riflesse

- Stimoli visivi
  - Lampi di luce: se possibile, indicare il colore
  - Patterns
  - Altri stimoli visivi
- Pensiero
- Musica
- Mangiare
- Movimento
- Somatosensoriali
- Propriocettivi
- Lettura
- Acqua calda
- Startle

---

**Tabella 2** Sindromi epilettiche e condizioni correlate

---

- Crisi neonatali familiari benigne
- Encefalopatia mioclonica precoce
- Sindrome di Ohtahara
- Crisi parziali “migranti” dell’infanzia<sup>o</sup>
- Sindrome di West
- Epilessia mioclonica benigna dell’infanzia
- Crisi infantili familiari benigne
- Crisi infantili benigne (non familiari)
- Sindrome di Dravet
- Sindrome HH
- Stato mioclonico in encefalopatie non progressive<sup>o</sup>
- Epilessia benigna dell’infanzia con punte centrottemporali
- Epilessia occipitale benigna dell’infanzia a insorgenza precoce (tipo Panayiotopoulos)
- Epilessia occipitale della infanzia a insorgenza tardiva (tipo Gastaut)
- Epilessia con assenze miocloniche
- Epilessia con crisi mioclono-astatiche
- Sindrome di Lennox—Gastaut
- Sindrome di Landau—Kleffner (LKS)
- Epilessia con punte-onda continue durante il sonno lento (forme non LKS)
- Epilessia con assenze dell’infanzia
- Epilessie miocloniche progressive
- Epilessie generalizzate idiopatiche con fenotipi variabili
  - Epilessia con assenze dell’età giovanile
  - Epilessia mioclonica giovanile
  - Epilessia con crisi solo tonico-cloniche generalizzate
- Epilessie riflesse
  - Epilessia idiopatica fotosensibile del lobo occipitale
  - Altre epilessie fotosensibili
  - Epilessia primaria da lettura
  - Epilessia “startle”
- Epilessia frontale notturna autosomico-dominante
- Epilessie familiari del lobo temporale
- Epilessie generalizzate con crisi febbrili plus<sup>o</sup>
- Epilessia focale familiare con foci variabili<sup>o</sup>
- Epilessie focali sintomatiche (o probabilmente sintomatiche)
  - Epilessie limbiche
    - Epilessia mesiale del lobo temporale con sclerosi ippocampale
    - Epilessia mesiale del lobo temporale definita da eziologie specifiche
    - Altri tipi definiti per localizzazione ed eziologia
  - Epilessie neocorticali
    - Sindrome di Rasmussen
    - Altri tipi definiti per localizzazione ed eziologia
- Condizioni con crisi epilettiche che non richiedono una diagnosi di epilessia
  - Crisi neonatali benigne
  - Crisi febbrili
  - Crisi riflesse
  - Crisi da sospensione di alcool
  - Crisi indotte da farmaci o da altre sostanze chimiche
  - Crisi post-traumatiche immediate e precoci
  - Crisi isolate o grappoli isolati di crisi
  - Crisi rare (oligoepilessia)

---

<sup>o</sup>Sindromi in fase di sviluppo

zione, è verosimilmente non correlato a canali ionici (a differenza delle altre epilessie genetiche conosciute) [Morante-Redolat et al., 2002];

3. dimostra che un aspetto semeiologico (aura uditiva) è sufficiente a delineare una sindrome nell'ambito delle epilessie del lobo temporale e a conferire una specifica impronta genetica.

Un'altra categoria sindromica recentemente definita e alla quale viene riconosciuta dignità nosologica è l'epilessia mesiale del lobo temporale con sclerosi ippocampale. Tale forma si caratterizza, nel suo quadro tipico, per una anamnesi personale positiva per crisi febbrili (in particolare di lunga durata o asimmetriche) e per la comparsa, nella 1<sup>a</sup> o 2<sup>a</sup> decade di vita, di crisi del lobo temporale la cui aura (autonomica, sensoriale o psichica) denota il coinvolgimento delle strutture mesiali temporali. L'EEG intercritico evidenzia in genere punte di ampio voltaggio in sede temporale e la RM cerebrale dimostra atrofia del polo temporale con aumento di segnale in sede ippocampale.

L'importanza nell'aver identificato la sindrome risiede nel fatto che l'epilessia temporale con sclerosi mesiale ha un'elevata probabilità di farmacoresistenza e rappresenta una indicazione elettiva alla terapia chirurgica dell'epilessia (exeresi della porzione anteriore del lobo temporale) [Abou-Khalil et al., 1993].

È interessante infine che la lista delle sindromi possa essere organizzata a piacimento in sistemi classificativi diversi, in relazione ad esempio all'età di esordio o in base alla natura prevalentemente focale o generalizzata delle sindromi stesse, e così via.

Il 4° livello è quello eziologico e si applica ai casi in cui sia nota la causa dell'epilessia. Le diverse eziologie possono essere classificate in gruppi più vasti (ad esempio epilessie miocloniche progressive, a loro volta distinte in malattia di Lafora, di Unverricht-Lundborg e così via).

Un 5° livello, tuttora in fase di preparazione, riguarda una classificazione del grado di compromissione derivante dalla condizione epilettica.

---

## Conclusioni

La nuova proposta di classificazione, tuttora oggetto di discussione e validazione a livello internazionale, presenta il vantaggio di una maggiore aderenza alla realtà clinica e di una chiara distinzione del processo diagnostico in fasi diverse e sequenziali (descrizione clinica degli eventi critici, identificazione del tipo di crisi e, infine, diagnosi di sindro-

me o condizione epilettica). Inoltre migliora e chiarisce alcuni termini ed introduce nuove condizioni di recente identificazione, per lo più in virtù di avanzamenti della genetica. Si è criticato il fatto che alcune di queste forme siano eccessivamente rare e che vi sia il rischio di inserire nella classificazione anche entità osservate solo in pochissime famiglie. In realtà, il merito della proposta risiede proprio nella sua grande flessibilità, che rende possibile un continuo aggiornamento, con discussione, accettazione e/o rigetto di nuove condizioni che possano emergere all'attenzione della comunità scientifica.

---

## Bibliografia

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489-501
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-399
3. Engel J (2001) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 42:1-9
4. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E et al (2001) Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia* 42:1212-1218
5. Luders H, Acharya J, Baumgartner C et al (1998) Semiological seizure classification. *Epilepsia* 39 :1006-1013
6. Scheffer IE, Berkovic SF (1997) Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 120:479-490
7. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P et al (1995) A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 4$  subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 11:201-203
8. Ottman R, Risch N, Hauser WA et al (1995) Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Genet* 10:56-60
9. Michelucci R, Passarelli D, Pitzalis S et al (2000) Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: description of a new family. *Epilepsia* 41:967-970
10. Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S et al (2002) Mutations in the LGI1/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Molec Genet* 11:1-9
11. Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F et al (1993) Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* 34:878-883