

Classificação da ILAE das epilepsias: artigo da posição da Comissão de Classificação e Terminologia da International League against Epilepsy.

Ingrid E Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Gary W. Mathern, Solomon L Moshé, Douglas R Nordli, Emilio Perucca, Torbjorn Tomson, Samuel Wiebe, Yue-Hua Zhang, Sameer M Zuberi

Nota: No presente texto, procuramos traduzir a nova nomenclatura da International League Against Epilepsy (ILAE) para a língua portuguesa, o que possibilitará seu uso de forma padronizada no Brasil. Entendemos que qualquer tradução apresenta dificuldades e limitações inerentes à versão da língua original para uma outra língua. Alguns termos definidos pela ILAE são de difícil tradução para o português e seu sentido pode não ser exatamente o mesmo. O uso da terminologia aqui sugerida em quaisquer publicações deve citar o artigo original publicado pela ILAE na revista Epilepsia. A referência para o artigo original segue abaixo:

Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, Zuberi SM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017 Mar 8 (ainda on line).

Elza Márcia Yacubian, Lécio Figueira Pinto, Márcia Morita e Mirian Fabíola SG
Mendes

pela Comissão de Consenso da Liga Brasileira de Epilepsia.

RESUMO

A Classificação das Epilepsias da International League against Epilepsy (ILAE) foi atualizada de acordo com os novos conhecimentos das epilepsias e seus mecanismos subjacentes após os avanços científicos que ocorreram desde a última classificação ratificada em 1989. Sendo a Classificação das Epilepsias um instrumento crítico para o clínico, a classificação das epilepsias precisa ser relevante e dinâmica a mudanças na forma de pensar, e também robusta e traduzível para todas as áreas do globo. Seu objetivo primário é para o diagnóstico dos pacientes, mas ela também é crítica para pesquisa em

epilepsia, para o desenvolvimento de terapias antiepilépticas e para a comunicação ao redor do mundo. A nova classificação se originou de um documento preliminar que foi submetido a comentários públicos em 2013, que foi revisado para incorporar o grande volume de opiniões da comunidade epileptológica internacional em várias sessões de consulta. Ela apresenta três níveis, começando com os tipos de crises, no qual se assume que o paciente apresenta crises epiléticas conforme a definição da nova Classificação da ILAE de 2017 das Crises Epiléticas. Após o diagnóstico do *tipo de crise*, o próximo passo é a classificação do *tipo de epilepsia*, que inclui os subtipos: epilepsias focais, epilepsias generalizadas, epilepsias focais e generalizadas combinadas e também um grupo de epilepsias desconhecidas. O terceiro nível é o das *síndromes epiléticas* no qual um diagnóstico sindrômico específico pode ser feito. A nova classificação incorpora a etiologia em cada um destes estágios, enfatizando a necessidade de considerar a etiologia em cada um dos passos diagnósticos, uma vez que ela frequentemente carrega implicações terapêuticas significantes. A etiologia é subdividida em seis subgrupos, selecionados por suas consequências terapêuticas potenciais. Uma nova terminologia é introduzida, tal como encefalopatia epilética e do desenvolvimento. O termo benigno foi substituído pelos termos autolimitada e fármacorresponsiva, que deverão ser utilizados quando apropriado. Espera-se que este novo esquema contribua para a melhora na pesquisa e cuidados em epilepsia no século 21.

Palavras-chave: Classificação, Síndromes Epiléticas, Terminologia, Etiologia.

Pontos chave

- A ILAE apresenta um esquema revisado para a Classificação das Epilepsias, com a finalidade de funcionamento conjunto com a classificação dos tipos de crises epiléticas;
- Os níveis de diagnóstico compreendem: tipos de crises, tipo de epilepsia (focal, generalizada, focal e generalizada combinados e desconhecido) e síndromes epiléticas;
- Um diagnóstico etiológico deve ser considerado quando da apresentação do paciente e em cada passo ao longo desta via de classificação; a epilepsia do paciente pode ser classificada em mais de uma categoria etiológica;
- O termo “benigno” é substituído pelos termos autolimitado e farmacoresponsivo que deverão ser utilizados conforme julgados apropriados;
- O termo “encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento” pode ser aplicado como um todo ou em partes, conforme julgado apropriado.

Introdução

Esforços contínuos para refinar a classificação das epilepsias têm sido feitos pela ILAE, desde sua criação em 1909 e receberam um destaque especial no início da década de 1960 quando novos conceitos na classificação foram propostos por Henri Gastaut ¹⁻³. Debates intensos e a aquisição de novos conhecimentos nas décadas seguintes levaram à elaboração da marcante “Classificação das Epilepsias e Síndrome Epiléticas” de 1985 ⁴, a qual logo foi seguida pela versão revisada de 1989 ⁵ feita pela Assembleia Geral da ILAE. A Classificação de 1989 exerceu uma grande influência em todo o mundo e representou o maior impacto na pesquisa e no cuidado em epilepsia. O trabalho apresentado aqui é o produto do esforço de muitos realizado por mais de um século; nós reconhecemos suas contribuições seminais no desenvolvimento da classificação das epilepsias.

Embora vários conceitos delineados na Classificação de 1989 permaneçam válidos nos dias atuais, ficou cada vez mais claro que uma revisão seria necessária para contabilizar as descobertas científicas subsequentes que no decorrer das últimas décadas alteraram

substancialmente nossa compreensão das epilepsias bem como nossa abordagem diagnóstica e manejo de pacientes com epilepsia.

A classificação das epilepsias é um instrumento fundamental na avaliação de um indivíduo que apresenta crises epiléticas. Ela influencia toda consulta clínica, além disso seu impacto estende-se muito além do domínio clínico influenciando a pesquisa clínica e básica em epilepsia e o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas. A Classificação serve a vários propósitos: provê um esquema para a compreensão do tipo de crise do paciente, outros tipos de crises que mais provavelmente ocorram naquele indivíduo, agentes potenciais precipitantes de crises e frequentemente, seu prognóstico. A Classificação também informa os riscos de comorbidades, incluindo dificuldades de aprendizado, deficiência intelectual, manifestações psiquiátricas como transtornos do espectro autista, e risco de mortalidade como morte súbita em epilepsia (SUDEP). Importantemente, a classificação serve como guia para a seleção de fármacos antiepiléticos.

A Classificação das epilepsias evoluiu substancialmente desde a sua introdução na década de 1960⁶⁻⁹. As muitas iterações na classificação refletem avanços no conhecimento dos padrões fenotípicos e mecanismos subjacentes, baseados nas contribuições maiores da pesquisa básica e clínica de todo o mundo. Estes desenvolvimentos foram incorporados em várias facetas do cuidado clínico e levaram ao progresso no desenvolvimento de terapias inovativas, sendo elas terapias farmacológicas ou dietéticas, tratamentos cirúrgicos e desenvolvimento de estimuladores. A Classificação será sempre um processo dinâmico, iterativo com as novas atualizações adquiridas através da pesquisas e com a melhora na compreensão deste grupo heterogêneo de doenças. Sua evolução contínua no futuro promoverá outros avanços no cuidado clínico dos pacientes.

A Classificação promove debates apaixonados. Isto se deve parcialmente porque ela é elaborada baseada em construções clínicas complexas subjacentes ao diagnóstico de epilepsia e parcialmente porque é tão crítica na nossa prática diária. A Classificação tem sido baseada na opinião de especialistas, reunindo epileptologistas e especialistas relacionados à área de todo o mundo. Apesar de não haver dúvidas de que o objetivo final seria uma classificação baseada em resultados científicos, nossa compreensão atual

ainda não é avançada o suficiente para a construção de uma classificação com bases científicas rigorosas⁹. Assim, as propostas atuais são baseadas em uma combinação dos últimos conhecimentos científicos acoplados à opinião de especialistas de alto nível, incluindo uma ampla consulta à profissionais da área de epilepsia e à comunidade da área de epileptologia.

Quando um paciente apresenta crises epiléticas, o médico segue alguns passos críticos para realizar o diagnóstico. Antes de tentar classificar o tipo de crise, o médico deve determinar se o evento paroxístico é realmente uma crise epilética uma vez que múltiplos diagnósticos diferenciais são possíveis. Estes incluem síncope convulsivas, parassonias, transtornos de movimento e outros eventos não-epiléticos (<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>). Esta etapa diagnóstica já deve ter sido estabelecida quando se inicia a classificação da epilepsia de um determinado paciente.

Em termos da classificação da epilepsia, o clínico começa com a classificação dos tipos de crises. Esta é abordada no artigo que acompanha a nova Classificação das Crises Epiléticas¹⁰. Então, o tipo de epilepsia do paciente deve ser classificado e, em vários casos, uma síndrome epilética pode ser identificada. De uma forma não menos importante, deve-se tentar de forma extenuante identificar a etiologia da epilepsia em cada uma das etapas deste esquema diagnóstico. A Classificação dos tipos de crises e da epilepsia leva em consideração os resultados das investigações, tais como estudos eletroencefalográficos e de neuroimagem, assim como outros estudos que exploram a etiologia subjacente da epilepsia. Aqui nós apresentamos a primeira Classificação maior das epilepsias desde a última ratificação da Classificação da ILAE de 1989.

Métodos

No passado, os artigos posicionais da ILAE sobre aspectos fundamentais como terminologia, definições e classificação das crises epiléticas, exigiam a ratificação pela Assembleia Geral na qual votavam representantes dos Capítulos nacionais da ILAE de todo o mundo⁵. Este tipo de abordagem não é mais considerado adequado, uma vez que não permite a participação de uma composição amplamente expandida de especialistas

mundiais em epilepsia e não explora as oportunidades oferecidas pelos avanços nos instrumentos de comunicação.

Conseqüentemente, em 2013 a Liga estabeleceu um novo processo para a finalização e aprovação de documentos posicionais, isso é, documentos que refletem a posição da ILAE em tópicos que envolvem a adoção de uma linguagem comum ou um grupo de definições (ex. definição de epilepsia, classificação)¹¹. Este é um processo altamente interativo e envolve a produção de um documento inicial por um grupo de especialistas selecionados pela Liga, publicação do documento no website da ILAE, solicitando comentários e críticas de todos os interessados, e apontando um painel separado de especialistas para revisar e incorporar os comentários públicos. Este processo ocorre paralelamente a uma revisão conduzida pela revista na qual o documento será submetido para publicação

(<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf>).

No caso da Classificação revisada, uma primeira proposta que precede a implementação do procedimento delineado acima foi publicada pela Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE em 2010⁹. A ênfase foi em empregar uma terminologia transparente, na qual as palavras significassem realmente o que queriam dizer. A publicação de 2010 suscitou extensa discussão e comentários¹²⁻²⁹. Uma nova Comissão de Classificação e Terminologia foi subsequentemente apontada pelo Comitê Executivo da ILAE e foi incumbida de produzir uma Classificação revisada de acordo com os procedimentos definidos pela ILAE para documentos posicionais. A Comissão submeteu um documento inicial em 2013, que foi publicado online convidando os interessados a discussão internacional (material suplementar por Scheffer et al 2016³⁰). Ocorreu ampla discussão e participação da comunidade, com 128 comentários recebidos de 43 países. A resposta foi tão extensa e os comentários sobre conceitos importantes tão conflitantes que o painel designado para rever os comentários públicos determinou que uma segunda submissão ao público seria necessária para assegurar o máximo nível de concordância possível. O roteiro seguido de um painel para solicitar participação adicional e responder aos comentários dos envolvidos está descrito em um artigo publicado na *Epilepsia Open* em 2016,

que novamente convidava a comunidade global a se expressar ³⁰. Outros comentários e discussões foram ponderados e considerados na finalização deste documento posicional que define a Classificação das Epilepsias em 2017.

Classificação das epilepsias

A nova Classificação das Epilepsias é uma classificação de múltiplos níveis, designados para permitir a classificação das epilepsias em ambientes clínicos diferentes (Figura 1). Este reconhece a ampla variação de recursos ao redor do mundo, significando que diferentes níveis de classificação serão possíveis dependendo dos recursos disponibilizados ao clínico no momento do diagnóstico. Quando for possível, um diagnóstico em todos os três níveis deverá ser buscado bem como a etiologia de epilepsia de um indivíduo.

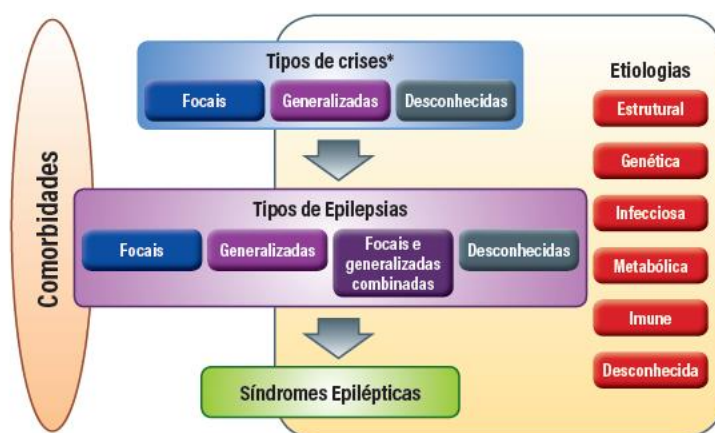


Figura 1. Esquema diagnóstico para a classificação das epilepsias. Os tipos de crises * denotam o início das crises epiléticas.

Tipos de crises epiléticas

O ponto inicial do Esquema de Classificação das Epilepsias são os tipos de crises epiléticas; deve-se assumir que neste ponto o clínico já foi capaz definir o diagnóstico de uma crise epilética e que este não é um algoritmo diagnóstico para distinguir eventos epiléticos de não epiléticos. A Classificação dos Tipos de Crises Epiléticas é determinada de acordo com o nova nomenclatura no artigo que acompanha a presente publicação¹⁰. As crises epiléticas são classificadas naquelas de início focal, início generalizado e início desconhecido.

Em alguns locais, a classificação de acordo com os tipos de crises pode ser o nível máximo possível para diagnóstico por não haver acesso a estudos eletroencefalográficos, de vídeo-EEG e imagem. Em outros casos, pode haver simplesmente muito pouca informação disponível para possibilitar um diagnóstico em um nível mais superior, tais como nas circunstância em que o paciente apresentou uma única crise.

Tipos de epilepsia

O segundo nível é o dos Tipos de Epilepsia que assume que o paciente tem o diagnóstico de epilepsia baseado na definição de 2014³¹. O nível Tipo de Epilepsia inclui uma nova categoria de “Epilepsia com Crises Focais e Generalizadas Combinadas” além dos grupos bem estabelecidos de Epilepsias Focais e Epilepsias Generalizadas. Ele também inclui uma categoria Desconhecida. Vários tipos de epilepsias incluem múltiplos tipos de crises epiléticas.

Para o diagnóstico de Epilepsia Generalizada, o paciente deve apresentar atividade de complexos de espícula-onda generalizados no EEG. Indivíduos com epilepsias generalizadas podem apresentar um conjunto de diferentes tipos de crises que incluem crises de ausência, mioclônicas, atônicas, tônicas e tônico-clônicas. O diagnóstico de Epilepsia Generalizada é feito com base nos dados clínicos, corroborados pelo achado de descargas interictais típicas no EEG. Deve-se ter cuidado frente a um paciente com crises tônico-clônicas generalizadas e um EEG normal. Neste caso, outras evidências

devem estar presentes para que seja feito o diagnóstico de epilepsia generalizada, tais como abalos mioclônicos ou uma história familiar relevante.

Epilepsias Focais incluem distúrbios unifocais e multifocais bem como crises envolvendo um hemisfério. Uma variedade de tipos de crises epiléticas pode ser encontrada incluindo crises focais perceptivas, crises focais disperceptivas ou com comprometimento da percepção, crises focais motoras e não motoras e crises focais evoluindo para crises tônico-clônicas bilaterais. O EEG interictal tipicamente mostra descargas epileptiformes focais, mas o diagnóstico deve ser feito com bases clínicas, corroborado pelos achados de EEG.

O novo grupo de Epilepsias com Crises Focais e Generalizadas Combinadas existe, já que existem pacientes que apresentam tanto crises focais como generalizadas. O diagnóstico de ambos os tipos de crises é feito com bases clínicas, corroborado pelas descargas no EEG. Registros ictais são úteis mas não essenciais. O EEG interictal pode mostrar tanto espícula-onda generalizada como descargas epileptiformes focais, mas atividade epileptiforme não é exigida para o diagnóstico. Exemplos comuns nos quais ambos os tipos de crises estão presentes são as síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut.

O tipo de epilepsia também pode ser o nível final de diagnóstico alcançável, quando o clínico não consegue fazer o diagnóstico de uma síndrome epilética. Exemplos incluem os seguintes casos: a situação comum de uma criança ou um adulto com uma epilepsia de lobo temporal não lesional que tem Epilepsia Focal de etiologia desconhecida; uma criança de 5 anos que apresenta crises tônico-clônicas generalizadas e atividade de espícula-onda generalizada no EEG que não pode ter sua epilepsia classificada em uma etiologia conhecida mas tem claramente o diagnóstico de uma Epilepsia Generalizada; ou o cenário menos frequente de uma mulher de 20 anos que tem simultaneamente crises focais disperceptivas e crises de ausência com descargas focais e de espícula-onda generalizada no EEG e RM normal, que teria assim o diagnóstico de Epilepsia Focal e Generalizada Combinadas.

O termo “Desconhecido” é usado para denotar a situação na qual sabe-se que o paciente tem epilepsia mas o clínico é incapaz de determinar se o tipo de epilepsia é Focal ou Generalizado porque há pouca informação disponível. Isto pode ocorrer por várias razões. Pode não haver acesso ao EEG ou os estudos de EEG são não informativos, por exemplo, normais. Se o(s) tipo(s) de crise(s) são desconhecidos, então o tipo de epilepsia também será desconhecido por razões similares, embora os dois possam não ser sempre concordantes. Por exemplo, o paciente pode ter tido crises tônico-clônicas simétricas sem características focais e registros EEG normais. Assim, o início das crises é desconhecido e a pessoa tem um tipo de epilepsia desconhecido.

3. Síndrome epiléptica

O terceiro nível é o diagnóstico de uma Síndrome Epiléptica. Uma síndrome epiléptica se refere a um conjunto de características incluindo tipos de crises, EEG e características de imagem, que tendem a ocorrer juntas. Frequentemente tem características dependentes da idade tais como idade de início e remissão (quando aplicável), desencadeadores de crises, variação diurna e algumas vezes prognóstico ^{4,5}. Ela também pode ter comorbidades distintas tais como disfunção intelectual e psiquiátrica e características eletroencefalográficas e em estudos de neuroimagem. Ela pode ter implicações etiológicas, prognósticas e terapêuticas. É importante notar que uma síndrome epiléptica não tem correlação um a um com o diagnóstico etiológico e tem um propósito diferente, como o de orientar o manejo clínico. Há várias síndromes bem reconhecidas como epilepsia ausência da infância, síndromes de West e de Dravet, embora deva ser assinalado que nunca houve uma classificação formal das síndromes epilépticas pela ILAE ⁹. Um website educacional da ILAE recentemente desenvolvido, epilepsydiagnosis.org, fornece uma fonte excelente para a compreensão dos parâmetros para diagnóstico, revisão de vídeos de tipos de crises e características EEG de várias síndromes estabelecidas, e tem sido recomendado como instrumento de ensinamento.

Epilepsias generalizadas idiopáticas

Dentro do grupo das Epilepsias Generalizadas figura um subgrupo bem reconhecido e comum, o das Epilepsias Generalizadas Idiopáticas (EGI). As EGI são representadas por quatro síndromes epiléticas bem estabelecidas: Epilepsia Ausência da Infância, Epilepsia Ausência Juvenil, Epilepsia Mioclônica Juvenil e a Epilepsia com Crises Tônico-clônicas Apenas (anteriormente conhecida como Epilepsia com Crises Tônico-clônicas do Despertar, mas foi modificado após o reconhecimento de que estas crises podem ocorrer em qualquer horário do dia). A intenção de remover o termo “idiopático” da nomenclatura da Classificação das Epilepsias foi sugerida, porque sua definição era “sem etiologia conhecida ou suspeitada exceto por uma possível predisposição hereditária”⁴. O termo grego “idios” se refere a próprio, privado e pessoal, e assim reflete a etiologia genética sem explicitamente afirmar isto. Idiopático pode assim ser considerado um termo impreciso uma vez que tem havido um reconhecimento e a descoberta crescente da participação de genes envolvidos em várias epilepsias, incluindo aquelas com herança monogênica (com variantes patogênicas herdadas ou de novo) ou com herança complexa (poligênica com ou sem envolvimento de fatores ambientais). Também, a palavra “genética” pode algumas vezes ser erroneamente interpretada como sinônimo de “hereditária”.

Assim, faz mais sentido referir-se a este grupo de síndromes como Epilepsias Generalizadas Genéticas (EGGs) quando o clínico acredita que conta com evidências suficientes para esta classificação. Tais evidências são retiradas de pesquisas clínicas meticolosas sobre a herança destas síndromes em estudos com gêmeos e famílias e *não* significa que mutações genéticas específicas tenham sido identificadas. De fato, atualmente são raras as circunstâncias em que a mutação (ou mutações) que causa(m) uma epilepsia tenha sido determinada(s), talvez com exceção das encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento de início na infância, nas quais vários pacientes tem apresentado uma variante patogênica de novo³².

No entanto, há um considerável desejo de manter o termo EGI. Assim sendo, a Força Tarefa decidiu que o termo EGI será aceitável especificamente para o grupo de quatro síndromes epiléticas: Epilepsia Ausência da Infância, Epilepsia Ausência Juvenil, Epilepsia Mioclônica Juvenil e a Epilepsia com Crises Tônico-clônicas Apenas. Em casos individuais, o termo Epilepsia

Generalizada Genética pode ser usado quando os clínicos se sentirem confortáveis em invocar uma etiologia genética.

Epilepsias focais autolimitadas

Há várias epilepsias focais autolimitadas, as quais tipicamente têm início na infância. A epilepsia autolimitada mais comum é a epilepsia com descargas centrotemporais, anteriormente chamada “epilepsia benigna com descargas centrotemporais”. Outras incluídas neste amplo grupo são as epilepsias occipitais autolimitadas da infância, com a forma de início precoce descrita por Panayiotopoulos e a forma de início tardio descrita por Gastaut ³³. Outras epilepsias autolimitadas dos lobos frontal ³⁴, temporal ³⁵ e parietal ³⁶ foram descritas com algumas iniciando na adolescência e até mesmo na vida adulta.

Etiologias

Desde o momento em que o paciente apresenta a primeira crise epiléptica, o clínico deve objetivar a determinação da etiologia de sua epilepsia. Vários grupos etiológicos foram reconhecidos, com ênfase naqueles que apresentam implicações terapêuticas. As primeiras investigações frequentemente envolvem neuroimagem, idealmente a RM quando disponível. Isto permite ao clínico decidir se há uma etiologia estrutural para a epilepsia do paciente. Os cinco grupos adicionais etiológicos são: genético, infeccioso, metabólico, e imune, bem como um grupo desconhecido (Figura 1). A epilepsia de um paciente pode ser classificada em mais de uma categoria etiológica; as etiologias não são hierárquicas e a importância dada ao grupo etiológico dependerá da circunstância. Por exemplo, um paciente com esclerose tuberosa terá diagnóstico de duas etiologias, estrutural e genética; a etiologia estrutural é crítica para o tratamento cirúrgico da epilepsia, enquanto que a etiologia genética é chave para o aconselhamento genético e para a consideração de terapias novas tais como inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR).

1. Etiologia estrutural

O conceito subjacente a etiologia estrutural é o de que uma anormalidade estrutural acarreta um risco substancialmente aumentado de estar associado com a epilepsia com base em estudos apropriadamente desenhados ⁹. Uma etiologia estrutural se refere a anormalidades visíveis em estudos de neuroimagem estrutural na qual a avaliação eletroclínica em conjunção com os achados de imagem levam à um grau razoável de inferência de que a anormalidade da imagem é, provavelmente, a causa das crises do paciente. As etiologias estruturais pode ser adquiridas como um acidente vascular cerebral, trauma e infecção, ou genéticas como várias malformações do desenvolvimento cortical. Apesar de existir uma base genética em tais malformações, é a alteração estrutural a responsável pela epilepsia desta pessoa. A identificação de lesões estruturais sutis requer estudos de RM apropriados utilizando protocolos específicos para epilepsia ³⁷.

Há associações bem reconhecidas entre as epilepsias com etiologia estrutural. Estas incluem o achado relativamente frequente de crises mesiais do lobo temporal com esclerose hipocampal. Outras associações incluem crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico, síndrome de Rasmussen e Hemicônvulsão-hemiplegia-Epilepsia. O reconhecimento destas associações é importante para nos assegurarmos de que a imagem do paciente foi examinada de forma cautelosa buscando anormalidades estruturais específicas. Isto por sua vez enfatiza a necessidade de consideração para cirurgia de epilepsia caso o paciente não responda à terapia medicamentosa.

A base subjacente à anormalidade estrutural pode ser genética, adquirida ou ambas. Por exemplo, a polimicrogiria pode ser secundária a mutações em genes como o GPR56, ou adquirida, secundária a infecção intrauterina pelo citomegalovírus ³⁸. Causas estruturais adquiridas incluem a encefalopatia hipóxico-isquêmica, trauma, infecção e acidente vascular cerebral. Quando uma etiologia estrutural tem uma base genética bem estabelecida como o complexo da esclerose tuberosa, que é causada por mutações nos genes TSC1 e TSC2 que codificam a hamartina e a tuberina, respectivamente, ambos os termos etiológicos, estrutural e genética podem ser utilizados.

2. Etiologia genética

O conceito de epilepsia genética é que ela é o resultado direto de uma mutação genética conhecida ou presumida na qual as crises epiléticas constituem o sintoma central da doença. As epilepsias na quais a etiologia genética tem sido implicada são muito diversas e, na maioria dos casos, os genes responsáveis ainda *não* são conhecidos.

Primeiramente, a inferência de uma etiologia genética pode ser baseada apenas em uma história familiar de um doença autossômica dominante. Por exemplo, na síndrome da Epilepsia Neonatal Benigna Familiar, a maioria das famílias tem mutações em um dos genes do canal de potássio, KCNQ2 ou KCNQ3 ³⁹. Inversamente, nos dias de hoje, na síndrome Epilepsia do Lobo Frontal Autossômica Dominante Noturna, a mutação subjacente é conhecida somente em uma pequena proporção de indivíduos ⁴⁰.

Em segundo lugar, uma etiologia genética pode ser sugerida pela pesquisa clínica em populações com a mesma síndrome como na Epilepsia Ausência da Infância e na Epilepsia Mioclônica Juvenil. Evidências para a base genética destas epilepsias são provenientes de estudos elegantes como os dos gêmeos de Lennox na década de 1950 e estudos de agregação familiar ^{41,42}.

Em terceiro, uma base molecular pode ter sido identificada, podendo implicar um único gene ou variações no número de cópias como efeito maior. Há um número crescente de pacientes com anormalidades genéticas conhecidas causando tanto epilepsias leves como graves. A genética molecular levou a identificação de mutações causadoras em um grande número de genes da epilepsia, mais frequentemente ocorrendo de novo, em 30% a 50% das crianças com encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento graves ³².

O exemplo mais bem conhecido é o da síndrome de Dravet na qual mais de 80% dos pacientes têm uma mutação patogênica do gene SCN1A. É notável que uma etiologia monogênica possa causar um espectro de epilepsias indo desde formas leves até graves, tais como as mutações do SCN1A, associadas com a síndrome de Dravet e a Epilepsia Genética com Crises Febris Plus (GEFS+), e possa ter implicações no tratamento ^{43; 44}. A

compreensão do espectro fenotípico associado a mutações de um gene específico é uma informação crítica, já que a descoberta de uma mutação em um gene específico pode não ser, por si só, capaz de prever o prognóstico. A interpretação de sua significância necessita ser considerada no contexto da apresentação eletroclínica. Assim, até o presente momento, a maioria dos genes mostra heterogeneidade fenotípica e a maioria das síndromes revela heterogeneidade genética.

Nas formas de epilepsia que seguem herança complexa, a qual implica que múltiplos genes com ou sem contribuição ambiental, podem ser identificadas variantes de susceptibilidade que contribuem para causar a doença mas são insuficientes, por si só, para causar epilepsia ^{45,46}. Nesta situação, pode não haver história familiar de epilepsia pois outros membros da família podem não ter variantes dos genes de epilepsia suficientes para serem afetados.

É importante ressaltar que genético não é sinônimo de hereditário. Um número crescente de mutações de novo está sendo identificado tanto em epilepsia leves como graves ⁴⁷⁻⁵². Isto significa que o paciente tem uma mutação nova que surgiu nele ou nela, e que a mutação genética não foi herdada, e assim, é improvável que haja história familiar de crises. No entanto este paciente pode agora ter uma forma hereditária de epilepsia. Por exemplo, se um indivíduo tem uma mutação dominante de novo, sua prole terá 50% de chance de herdar a mutação. Isto não necessariamente significa que suas crianças terão epilepsia, já que a sua expressão dependerá da penetrância da mutação.

Expandindo ainda mais estes conceitos, pacientes podem ser mosaicos para a mutação. Isso significa que eles apresentam duas populações de células, uma que contém a mutação e outra que tem o alelo tipo selvagem (normal). Mosaicismo pode impactar na gravidade de sua epilepsia, com taxas de mosaicismo mais baixas resultando em epilepsias de menor gravidade, como mostrado pelos estudos de SCN1A ⁵³.

Uma etiologia genética não exclui uma contribuição ambiental. O fato de que fatores ambientais contribuem para a epilepsia é um conceito bem aceito;

por exemplo, vários indivíduos com epilepsia são mais propensos a ter crises quando expostos a privação de sono, estresse e doenças. Uma etiologia genética se refere a uma variante patogênica (mutação) de efeito significativo em causar a epilepsia do indivíduo.

3. Etiologia infecciosa

A etiologia mais comum em todo o mundo é a epilepsia que ocorre como resultado de uma infecção⁵⁴. O conceito de uma etiologia infecciosa é o de que as crises resultam diretamente de uma infecção conhecida na qual as crises epiléticas são os sintomas centrais da afecção. Uma etiologia infecciosa se refere a um paciente com epilepsia e não a crises ocorrendo no contexto de uma infecção aguda como meningite ou encefalite. Exemplos comuns em regiões específicas do mundo incluem neurocisticercose, tuberculose, HIV, malária cerebral, panencefalite esclerosante subaguda, toxoplasmose cerebral, e infecções congênitas como pelo Zika vírus e citomegalovírus. Estas infecções algumas vezes têm um correlato estrutural. Uma etiologia infecciosa carrega implicações de tratamento específico. Uma etiologia infecciosa pode também referir-se ao desenvolvimento pós-infeccioso da epilepsia, tais como encefalites virais levando a crises após a infecção aguda.

4. Etiologia metabólica

Uma gama de distúrbios metabólicos estão associados a epilepsia. Esta área está em expansão e está originando uma maior compreensão do seu espectro fenotípico. O conceito de uma epilepsia metabólica é que a epilepsia é o resultado direto de um distúrbio metabólico conhecido ou presumido no qual o sintoma central do distúrbio são as crises epiléticas. Causas metabólicas se referem a distúrbios metabólicos bem delineados com manifestações ou alterações bioquímicas em todo o corpo como a porfiria, a uremia, as aminoacidopatias ou as crises por dependência de piridoxina. Em vários casos, os distúrbios metabólicos terão um defeito genético. É provável que a grande maioria das epilepsias metabólicas terão uma base genética, mas algumas podem ser adquiridas tais como a deficiência cerebral de folato. A identificação

de causas metabólicas específicas de epilepsia é extremamente importante devido as implicações terapêuticas específicas e a sua potencial prevenção de comprometimento intelectual.

5. Etiologia imune

O conceito de uma epilepsia imune é que ela resulta diretamente de um distúrbio imune no qual as crises são o sintoma central desta afecção. Uma gama de epilepsias imunes com apresentações características tanto em adultos como em crianças tem sido recentemente reconhecidas⁵⁰. Uma etiologia imune pode ser conceituada quando há evidência de uma inflamação imuno-mediada no sistema nervoso central. O diagnóstico destas encefalites imuno-mediadas está aumentando rapidamente, particularmente em decorrência do acesso maior a testagem de anticorpos. Exemplos incluem a encefalite anti-receptor NMDA e a encefalite anti-LGI1⁵⁵. Com a emergência destas entidades, este subgrupo etiológico mereceu uma categoria específica, particularmente devido as implicações terapêuticas com imunoterapias que visam estes alvos.

6. Etiologia desconhecida

O significado de desconhecida é que a causa destas epilepsias ainda não são conhecidas. Há vários pacientes com epilepsia para os quais as causas de suas crises ainda não são conhecidas. Nesta categoria não é possível fazer um diagnóstico específico além da semiologia eletroclínica básica tal como na epilepsia do lobo frontal. O grau de definição da etiologia vai depender da avaliação disponível para aquele paciente. Esta difere dependendo da instituição de saúde e do países e é desejável que melhore com o tempo em países menos desenvolvidos.

Comorbidades

Há um aumento na conscientização de que várias epilepsias são associadas com comorbidades tais como problemas de aprendizado, psicossociais e comportamentais (Figura 1, oval vertical à esquerda). Estas variam em tipos e gravidade, tais como dificuldades de aprendizado sutis até incapacidade intelectual, a características psiquiátricas como transtorno do

espectro autista e depressão, até preocupações psicossociais. Nas epilepsias mais graves, pode ser verificada uma gama complexa de comorbidades, incluindo déficits motores como paralisia cerebral ou deterioração na marcha, transtornos de movimento, escoliose, alterações de sono, e doenças gastrointestinais. Como a etiologia, é importante que a presença destas comorbidades seja considerada para todos os pacientes em cada estágio da classificação, capacitando a identificação precoce, o diagnóstico e a conduta apropriada.

Novas terminologias e definições

Encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento

O termo “encefalopatia epilética” foi redefinido no artigo de Berg et al.⁹ como aquela em que a atividade epilética por si contribui para comprometimentos cognitivo e comportamental grave, além daqueles que seriam esperados pela patologia isolada (por ex. Malformação do desenvolvimento cortical). Estes comprometimentos seletivos e globais podem piorar ao longo do tempo e podem constituir um espectro de gravidade e em todas as epilepsias, podendo ocorrer em qualquer idade.

O conceito de encefalopatia epilética pode ser aplicável a epilepsias de todas as idades e deve ser utilizado mais amplamente, e não apenas às epilepsias graves com início na lactância e na infância. Várias síndromes epiléticas associadas a encefalopatias têm etiologia genética, tais como a síndrome de West, na qual há marcada heterogeneidade genética, e na Encefalopatia epilética com ponta-onda contínua durante o sono, na qual os primeiros genes começam a ser reconhecidos³². Da mesma forma, tais síndromes podem ter uma causa adquirida tal como encefalopatia hipóxico-isquêmica ou acidente vascular cerebral, ou podem ser associadas a uma malformação do desenvolvimento cortical que pode também ter uma etiologia genética ou adquirida.

O conceito de encefalopatia epilética também pode ser aplicado a doenças de genes únicos, como a encefalopatia por CDKL5 e a encefalopatia por CHD2. Contudo, um gene único pode causar uma encefalopatia epilética em alguns indivíduos e uma epilepsia autolimitada em outros; exemplos

incluem os genes SCN1A, SCN2A, SLC2A1, KCNQ2, KCNA2 e CHD2. Em uma encefalopatia epiléptica, a atividade epileptiforme abundante interfere no desenvolvimento levando a alentecimento cognitivo e, frequentemente, regressão, algumas vezes associados a consequências psiquiátricas e comportamentais. A atividade epileptiforme pode causar regressão em um indivíduo com desenvolvimento normal ou com atraso no desenvolvimento preexistente, que então mostra uma estagnação ou regressão no desenvolvimento. Um componente chave no conceito é o de que a melhora na atividade epileptiforme possa ter o potencial de melhorar as consequências deletérias da doença sobre o desenvolvimento. Esta é uma questão crítica na perspectiva clínica e é baseada nas observações de famílias e também de clínicos.

Várias destas afecções genéticas graves também impactam o desenvolvimento como decorrência do efeito direto da mutação genética, além do efeito da atividade epileptiforme frequente sobre o desenvolvimento. Há várias formas como isto pode se manifestar. Pode haver atraso preexistente no desenvolvimento, o qual pode se complicar com a estagnação ou regressão com o início das crises epiléticas ou com crises prolongadas. Em outras afecções, o alentecimento no desenvolvimento pode ocorrer no contexto de um desenvolvimento inicial normal, com o alentecimento se manifestando antes da presença de atividade epileptiforme frequente no EEG. Um exemplo bem conhecido é o da encefalopatia relativamente comum da síndrome de Dravet, na qual o alentecimento ou regressão no desenvolvimento ocorre entre um e dois anos de idade, em uma época quando a atividade epileptiforme no EEG ainda não é tipicamente frequente. Estes fatos sugerem um componente no desenvolvimento além do componente epileptiforme, e ambos ocorreriam em decorrência da mutação do gene da subunidade do canal de sódio (SCN1A) encontrada em >80% dos casos. Em um terceiro grupo, a epilepsia pode se extinguir em uma época relativamente precoce na história da criança mas as consequências relacionadas ao desenvolvimento podem permanecer profundas como as verificadas em alguns pacientes com encefalopatia KCNQ2 ou a encefalopatia STXBP1. Estas observações, pertinentes a várias encefalopatias genéticas, sugerem que há necessidade de uma amplificação da terminologia, quando apropriada, de forma a incluir a palavra “do

desenvolvimento”, reconhecendo o fato de que ambos os aspectos podem estar desempenhando um papel na apresentação clínica. Estes conceitos são cruciais para a compreensão do processo patológico para as famílias e para os clínicos.

Sugere-se assim que o termo “encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento” seja usado quando apropriado e o mesmo pode ser aplicado a indivíduos de qualquer idade. Isto permite o uso de qualquer um ou ambos os descritores: encefalopatia do desenvolvimento quando há apenas comprometimento do desenvolvimento sem atividade epileptiforme frequente associada com regressão ou alentecimento progressivo no desenvolvimento; encefalopatia epiléptica quando não há atraso no desenvolvimento preexistente e não há evidências de que a mutação genética cause alentecimento por si própria; e encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento quando ambos os fatores desempenham um papel definido. Frequentemente pode não ser possível discernir qual dos dois componentes é o mais importante na apresentação do quadro clínico de um paciente.

Várias destas afecções eram previamente classificadas como “epilepsias generalizadas sintomáticas”; contudo, este termo não deverá ser mais utilizado uma vez que era aplicado a um grupo altamente heterogêneo de pacientes. Este termo era aplicado a pacientes com encefalopatias do desenvolvimento e epilepsia (por exemplo, deficiência intelectual e epilepsia leve), aqueles com encefalopatias epilépticas, aqueles com encefalopatias epilépticas e do desenvolvimento, bem como a alguns pacientes com epilepsias generalizadas e epilepsias focais e generalizadas combinadas. A nova classificação permitirá uma classificação mais precisa da epilepsia destes indivíduos.

Em várias circunstâncias, nas quais uma mutação genética de maior efeito é identificada, os termos “encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento” podem ser incluídos através do uso do nome da condição subjacente. Por exemplo, várias das encefalopatias epiléptica e do desenvolvimento podem agora ser denominadas pelo nome do gene associado à palavra encefalopatia, tais como “encefalopatia STXBP1” ou “encefalopatia KCNQ2”. Isto é particularmente importante quando nos referimos a uma doença genética na qual os genes são associados a formas tanto graves como autolimitadas, epilepsias farmacorresponsivas, tais como KCNQ2 ou SCN2A. Nestas

condições o termo “encefalopatia” pode ser utilizado para denotar a forma grave da doença associada a comprometimento do desenvolvimento.

Autolimitada e farmacorresponsiva

Com o aumento do reconhecimento do impacto destas comorbidades sobre a vida de um indivíduo, tem havido considerável preocupação que o uso do termo “benigno” subestime esta sobrecarga, particularmente nas síndromes epiléticas mais leves como na epilepsia benigna com descargas centrotemporais (EBDCT) e na epilepsia ausência da infância (EAI). Apesar da aparência de uma síndrome benigna, a EBDCT pode ser associada a efeitos cognitivos transitórios ou de longa duração^{56, 57} e a EAI pode estar associada a consequências psicossociais significativas tais como aumento do risco de gravidez precoce⁵⁸.

O artigo de Berg et al.⁹ sugeriu novos termos para destilar os elementos implicados na utilização do termo ‘benigno’. Assim, “benigno” como um descritor para uma epilepsia é substituído tanto por “autolimitado” como “farmacorresponsivo”, cada um dos quais substituindo diferentes componentes do significado de benigno. “Autolimitado” se refere à possível resolução espontânea da síndrome. “Farmacorresponsiva” significa que as crises da síndrome epilética provavelmente serão controladas com o uso de fármacos antiepiléticos apropriados. É importante reconhecer, contudo, que há indivíduos com estas síndromes que não são farmacorresponsivos. Como previamente referido, não há uma classificação formal da ILAE das síndromes; contudo, nós esperamos que a palavra benigna será no futuro substituída nos nomes destas síndromes específicas. Os termos “maligno” e “catastrófico” não devem ser mais utilizados; eles serão removidos do léxico da epilepsia por suas conotações sérias e devastadoras.

Espera-se que a nova Classificação das Epilepsias sirva bem a comunidade epileptológica, promovendo melhorias no diagnóstico, compreensão das etiologias e terapêuticas direcionadas para a doença do paciente. É notável que mesmo quando a etiologia é claramente definida, o mecanismo subjacente que produz crises recorrentes ainda requeira elucidação. Com advento de avanços significantes na compreensão da

neurobiologia das crises e das doenças epilépticas, ocorreram mudanças em paradigmas maiores nos conceitos subjacentes à classificação. Esta Classificação é desenhada para espelhar a compreensão atual, de tal forma que seja relevante para a prática clínica como um instrumento importante para a comunicação nos domínios clínicos e de pesquisa.

Referências

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. *Epilepsia* 2017; (in press).
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.