classificazione epilessia

ILAE 2017

storia

- 1909: fondazione ILAE (primi sforzi classificativi)
- 1960-1970s: nuovi concetti scientifici generano la classificazione delle epilessie di Gastaut
- 1985-1989: classificazione ILAE (grande impatto mondiale: clinica e ricerca)

- 2017: nuova classificazione (nuove scoperte scientifiche, innovazioni nella gestione clinica)

storia in sintesi

<1970: spesso non distinte fra loro crisi e epilessie

1970s

- classificazione epilessie: dati clinici (manifestazione crisi, età, eziologia, base anatomica) e EEG

1980s

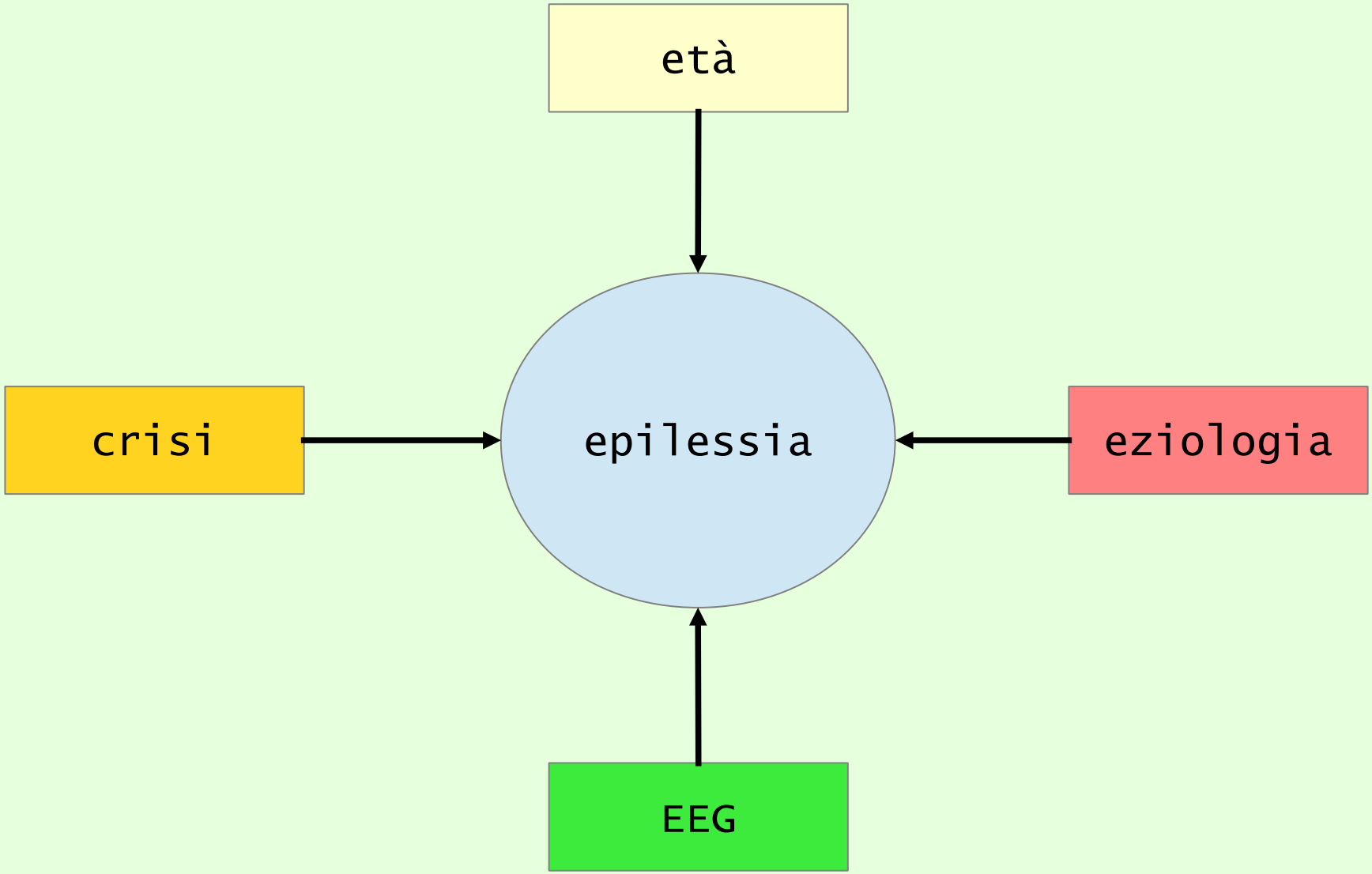
- classificazione crisi: manifestazione crisi, EEG
- classificazione epilessie: età, eziologia, base anatomica
- classificazione sindromi (complesso di segni e sintomi): età, tipo di crisi, EEG intercritico, eziologia, comorbidità, base genetica

storia in sintesi

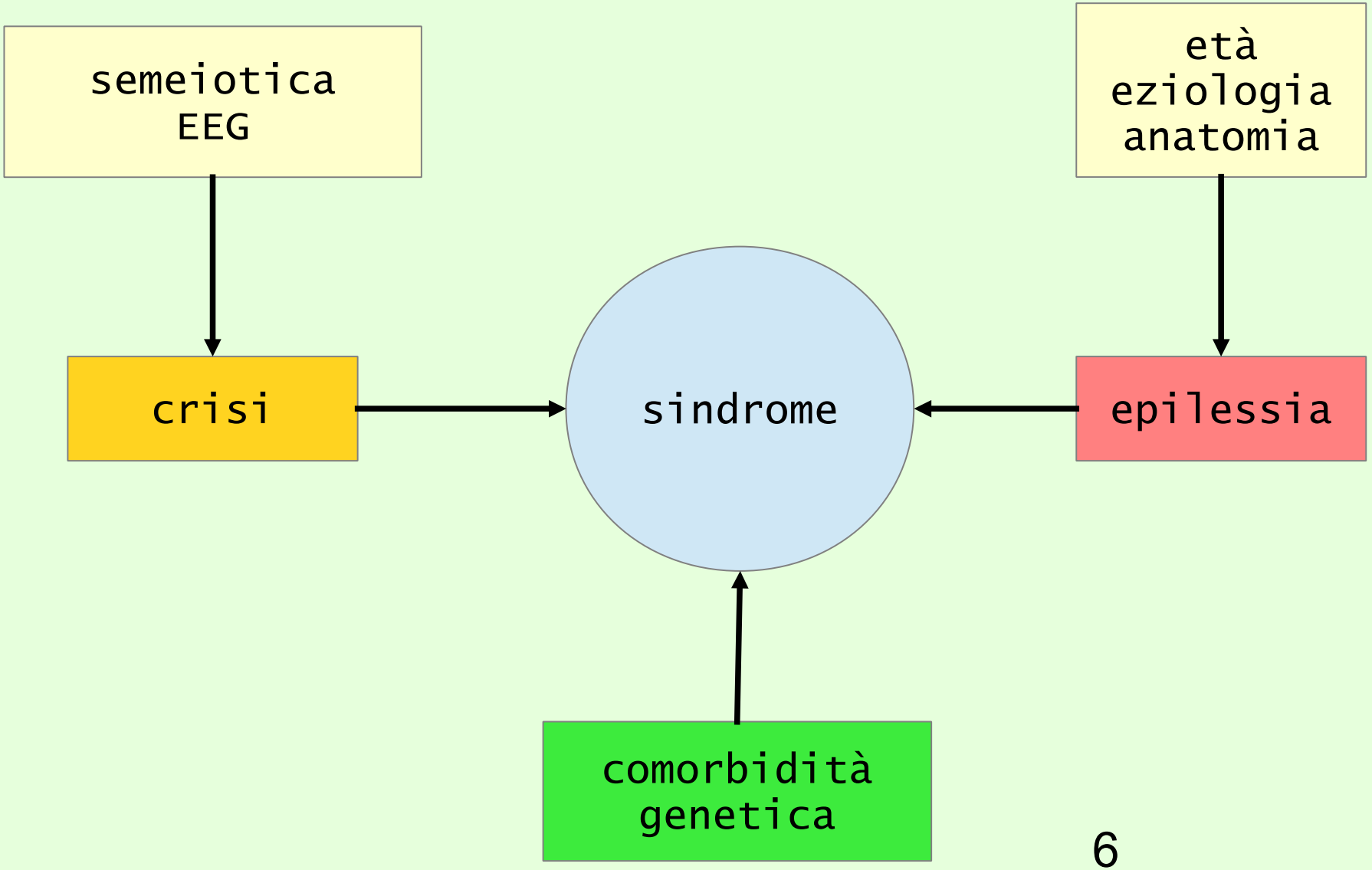
2000-2017

- ridefinizione di crisi focale e generalizzata
- ridefinizione delle categorie eziologiche
- flessibilità: la classe di attribuzione, e il suo livello di dettaglio, dipende dalle necessità operative (es. neurochirurgo/genetista) e dalla tecnologia disponibile
- organizzazione multilivello: crisi>epilessia>sindrome + eziologia + comorbidità
- fonde in un'unica classificazione “tipo di crisi” e “tipo di epilessia”

1970

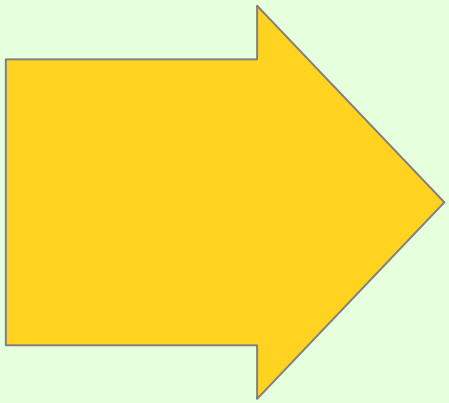


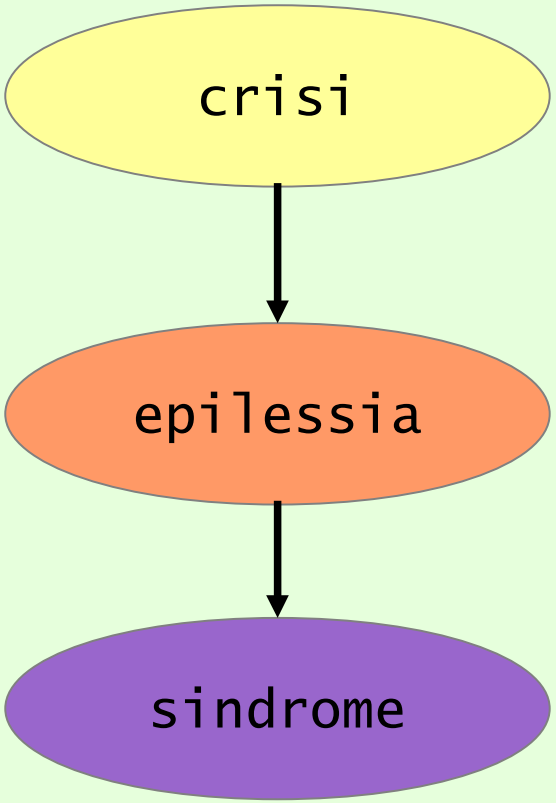
1989


semeiotica
EEG
età
eziologia
anatomia
crisi
sindrome
epilessia
comorbidità
genetica

2017

semeiotica
EEG
anatomia
genetica
dati clinici
eziologia
comorbidità





classificazione scientifica

Cos'è

- identificare soggetti simili, come membri di una classe

Conseguenze

- si possono fare generalizzazioni
- si possono fare predizioni
- si possono fare distinzioni

In questo modo si può analizzare meglio un fenomeno

- base per l'avanzamento scientifico

motivi per revisione

Perché una nuova classificazione?

Avanzamento scientifico = necessari nuovi termini più adeguati

- comprensione dei fenotipi clinici
- comprensione dei meccanismi sottostanti (ricerca di base e clinica)

Avanzamenti nella cura dei pazienti

- innovazione e sviluppo (farmaci, dieta, chirurgia, device)

utilità classificazione

- valutazione clinica del singolo paziente con crisi

- ricerca di base e clinica
- sviluppo di nuove terapie

Talvolta una classificazione clinica viene spesso utilizzata in anche ambito non strettamente sanitario

- es. welfare, giustizia, giurisprudenza
- quindi una classificazione “nata per la clinica” deve anche saper rispondere ad altre necessità

utilità classificazione

Fornire un modello-guida (“framework”) per la diagnosi e il trattamento

- per analizzare il tipo di crisi
- per la probabilità di crisi future
- per individuare fattori scatenanti
- per le comorbidità associate (apprendimento, disabilità intellettiva, disturbi psichiatrici)
- per la prognosi complessiva

Inoltre: fornire gergo condiviso

- il gergo deve riflettere la scienza

costruzione

Orizzonte: classificazione su base scientifica

Realtà: conoscenza + esperienza

- la scienza ancora non spiega tutto
- si cerca di integrare le nuove conoscenze in uno strumento pratico

Come?

- ultime scoperte scientifiche
- opinioni di clinici esperti

metodi precedenti

Passato: votano gli esperti designati (assemblea generale ILAE)

- definizioni
- terminologia scelta
- classificazione finale

Difetti

- mancato coinvolgimento di molti esperti
- mancato utilizzo dei mezzi di informazione moderni

metodi recenti

Soluzione: integrazione di varie fonti

Obiettivo: ricerca del maggior livello di consenso

Gli esperti dell'ILAE propongono e attendono i commenti e opinioni di

- epilettologi di tutto il mondo
- vari stakeholder
- peer review ricevute dai journal

metodi recenti

Obiettivo “globale”

- poter classificare l'epilessia in tutto il mondo (paesi poveri = scarsa strumentazione)

visione complessiva

Risultato: classificazione multilivello

- la classificazione delle crisi e delle epilessie fa ora parte di un unico metodo classificativo

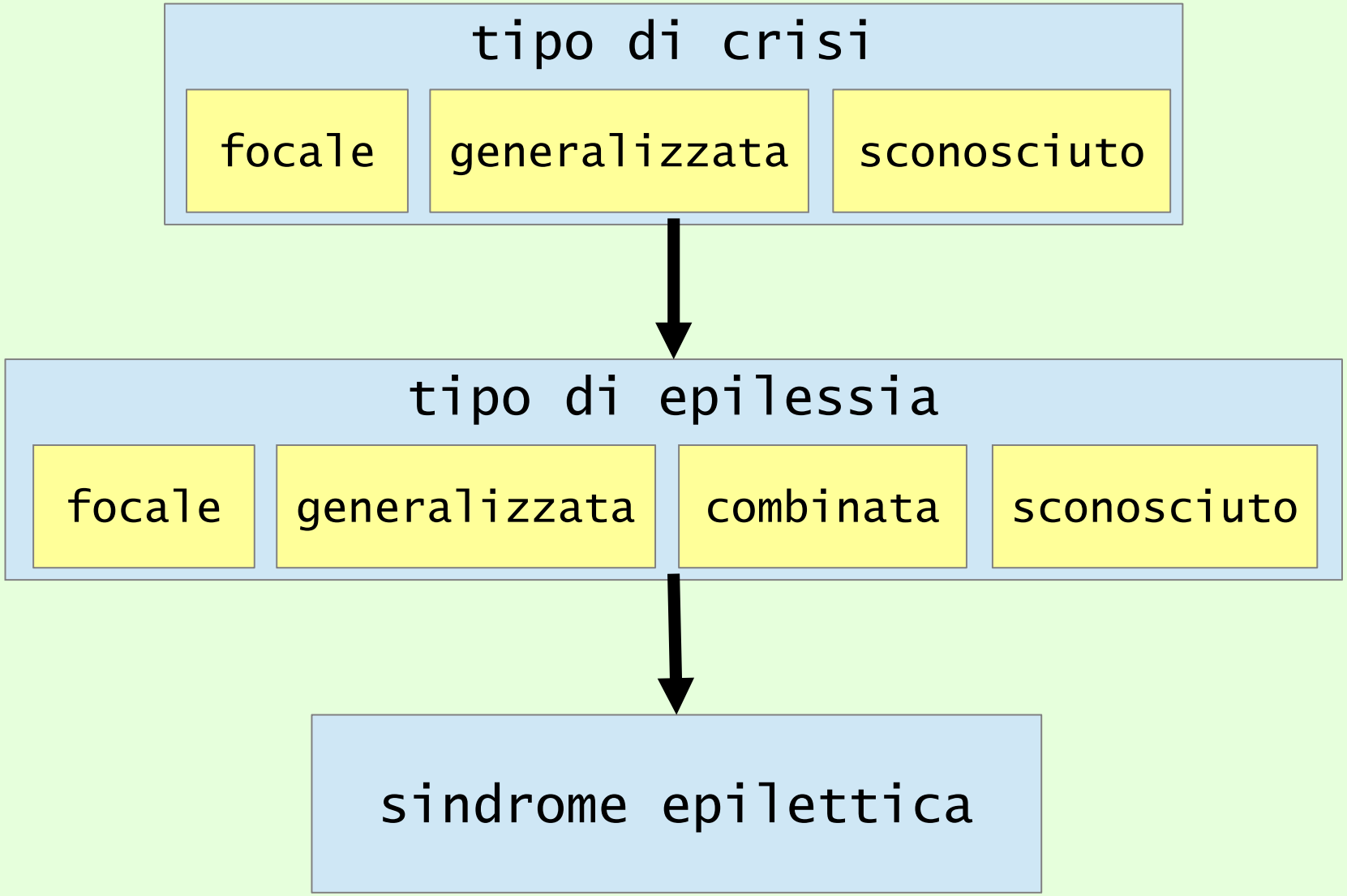
Punto di partenza

- si assume che il clinico abbia già stabilito che la sintomatologia sia dovuta a episodi critici e non ad altro

Livelli: spingersi fin dove si può

- tipo di crisi > tipo di epilessia > sindrome
- ogni livello: eziologia e comorbidità

classificazione multilivello



principali vantaggi

- un unico strumento racchiude sia i tipi di crisi che i tipi di epilessia
- è possibile classificare indipendentemente dalla tecnologia disponibile (ovviamente varia il livello descrittivo)
- terminologia più facilmente comprensibile ai pazienti (più intuitiva)
- permette di classificare alcune crisi/epilessie non classificabili in precedenza

principali critiche

- categorie schematiche predeterminate: è difficile inquadrare varianti atipiche (linee di confine sfumate)
- è difficile fondere in una tassonomia semplice delle situazioni cliniche multifattoriali
- è difficile tradurre alcuni aspetti delle vecchie classificazioni nella nuova

approccio al paziente

Primo passo

- essere o non essere: diagnosi differenziale con gli imitatori dell'epilessia

Poi

- classificazione

Gestione

- terapia sintomatica/eziologica
- trattamento delle comorbidità

approccio al paziente

Classificazione

- tipo di crisi?
- tipo di epilessia?
- c'è una sindrome?

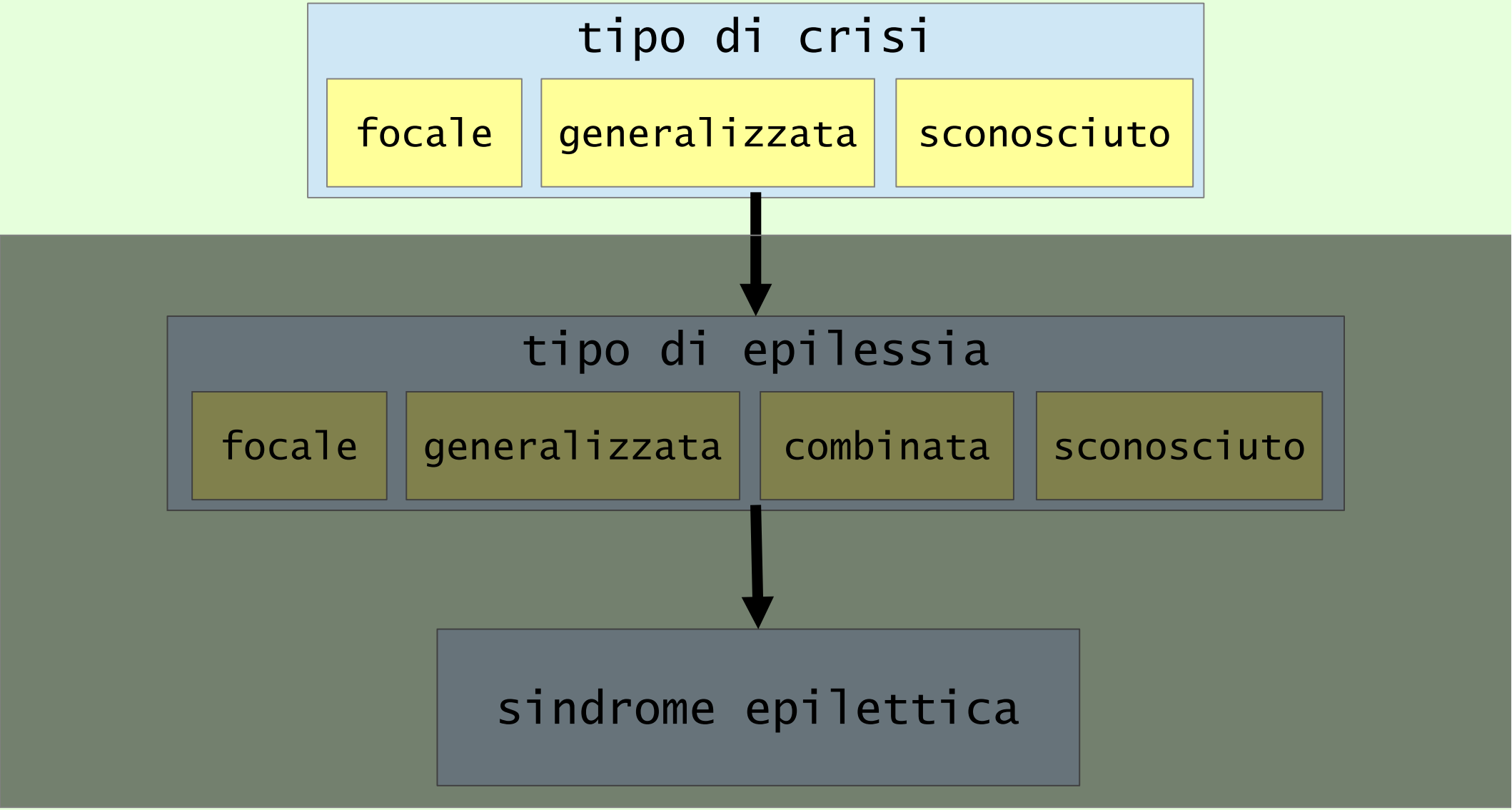
Contemporaneamente

- indagine eziologica

Come?

- clinica, EEG, RM, ecc.

classificazione 2017



prospettive e tipi di crisi

Diverse prospettive nell'analisi del tipo di crisi

- età d'esordio
- anatomia (lobo temporale, frontale, ecc.)
- evento osservato (clinica generalizzata, focale, ecc.)
- circuiti cerebrali implicati (circuiti neocorticali, limbici, troncoencefalici, ecc.)

Conoscenza dei circuiti nervosi: troppo lacunosa per utilizzarli come base classificativa

classificazione crisi: 1981

1981 (ILAE): classificazione basata sull'osservazione

- studio di centinaia di video-EEG
- pietra miliare dell'epilettologia (classificazione utile e autorevole)

Conclusioni:

- crisi a esordio parziale (esordio limitato a un solo emisfero)
- crisi a esordio generalizzato (esordio a carico di entrambi gli emisferi)

Con varie ulteriori specificazioni

classificazione crisi: 1981

Crisi parziale

- semplice, complessa, secondariamente generalizzata

Crisi generalizzata

- assenza, mioclonica, tonico-clonica, clonica, tonica, atonica
- ogni sottotipo ha caratteristiche EEG peculiari
- es: assenza = PO 3 Hz, mioclonica = PP

revisione 2010

Due grandi cambiamenti

- parziale = focale

Nuove scoperte

- concetto di network (circuito): una crisi parziale origina in un circuito neurale limitato a un solo emisfero
- crisi dovuta a ipereccitabilità di neuroni del network, non solo localizzati su specifiche aree corticali

classificazione crisi: 2017

2017 (ILAE):

- classificazione basata sia sull'osservazione sia sull'interpretazione
- cerca di riflettere la pratica clinica
- è una classificazione operativa (non ci sono dati sufficienti per basarsi solo sulla scienza)
- parte dalla classificazione del 1981, per modificarla
- vengono aggiunti nuovi concetti e nuovi tipi di crisi

tipi di crisi: 2017

Razionale clinico

- a volte una diagnosi specifica di sindrome non può essere fatta, e il paziente viene curato a seconda del tipo di crisi
- è rilevante poter raggruppare insieme pazienti con crisi simili

tipo di crisi

Tipo di crisi

- esordio focale
- esordio generalizzato
- esordio sconosciuto

Ulteriori ramificazioni

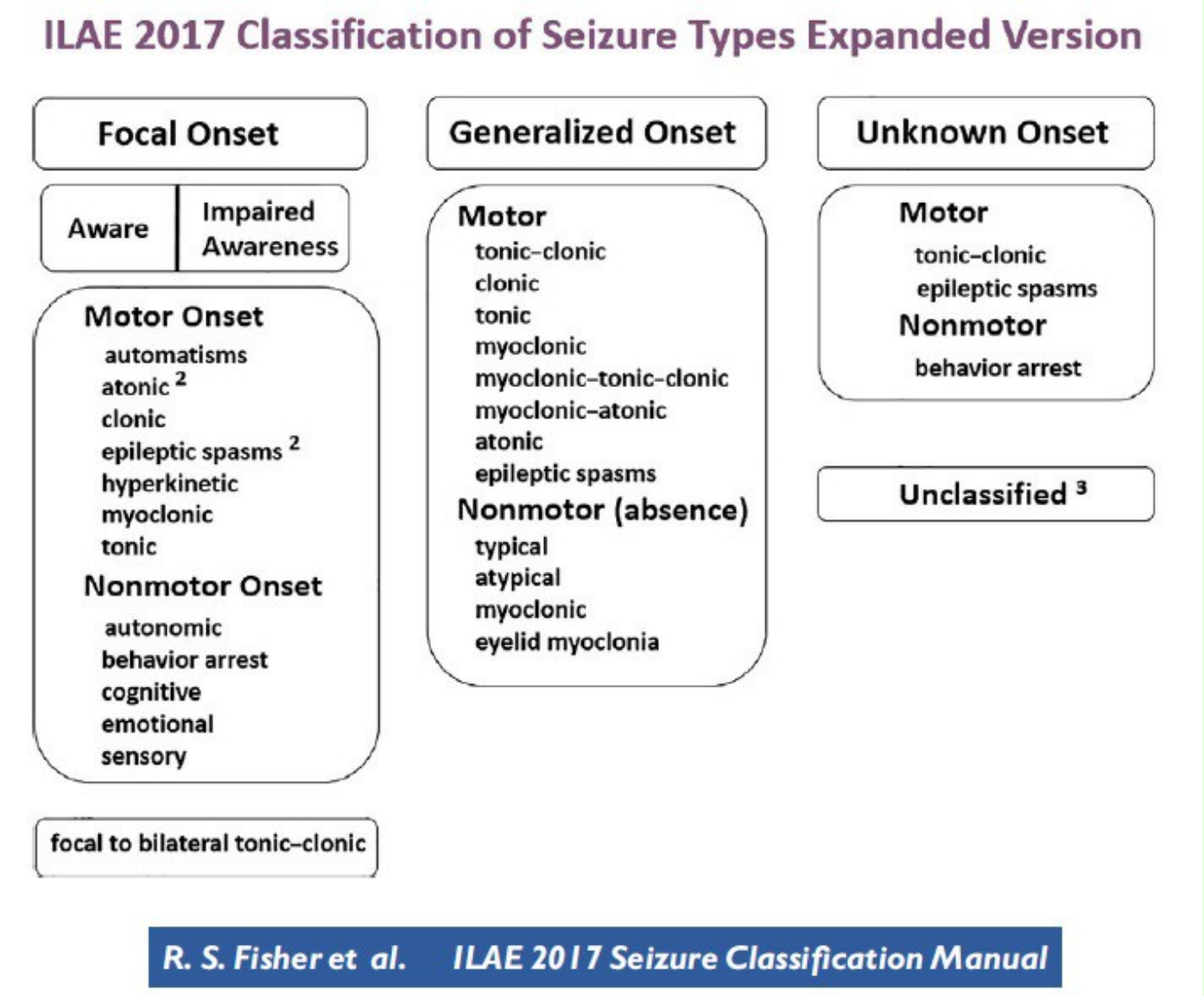
- se possibile vanno esplorate (strumentazione, anamnesi)

analisi del tipo di crisi

Vincoli alla profondità dell'analisi

- strumentazione non disponibile (EEG, RM, ecc.)
- scarse informazioni (es. singolo episodio)

classificazione crisi 2017



crisi 2017

Primo step

- crisi categorizzate per tipo di esordio
- focale: origine in network limitato a un emisfero
- generalizzata: origine e rapida diffusione all'interno di network bilaterali

Precisazione

- livelli successivi: facoltativi

esordio focale

Fondamento: segno prominente all'esordio

- coscienza (awareness)
- se la consapevolezza dell'evento è compromessa in una qualsiasi porzione si definisce “impaired awareness”
- non viene considerata la responsività

- esordio motorio/non motorio

- “focal to bilateral tonic-clonic” (prima: “secondariamente generalizzata”)

esordio generalizzato

Divisione in

- motorie (attività motoria bilaterale dall'esordio)
- non motorie (assenze: cessazione improvvisa di attività e coscienza)

- non viene considerato il livello di coscienza (generalmente deficitario)

Difficoltà

- crisi motoria asimmetrica: parziale o generalizzata?

esordio sconosciuto

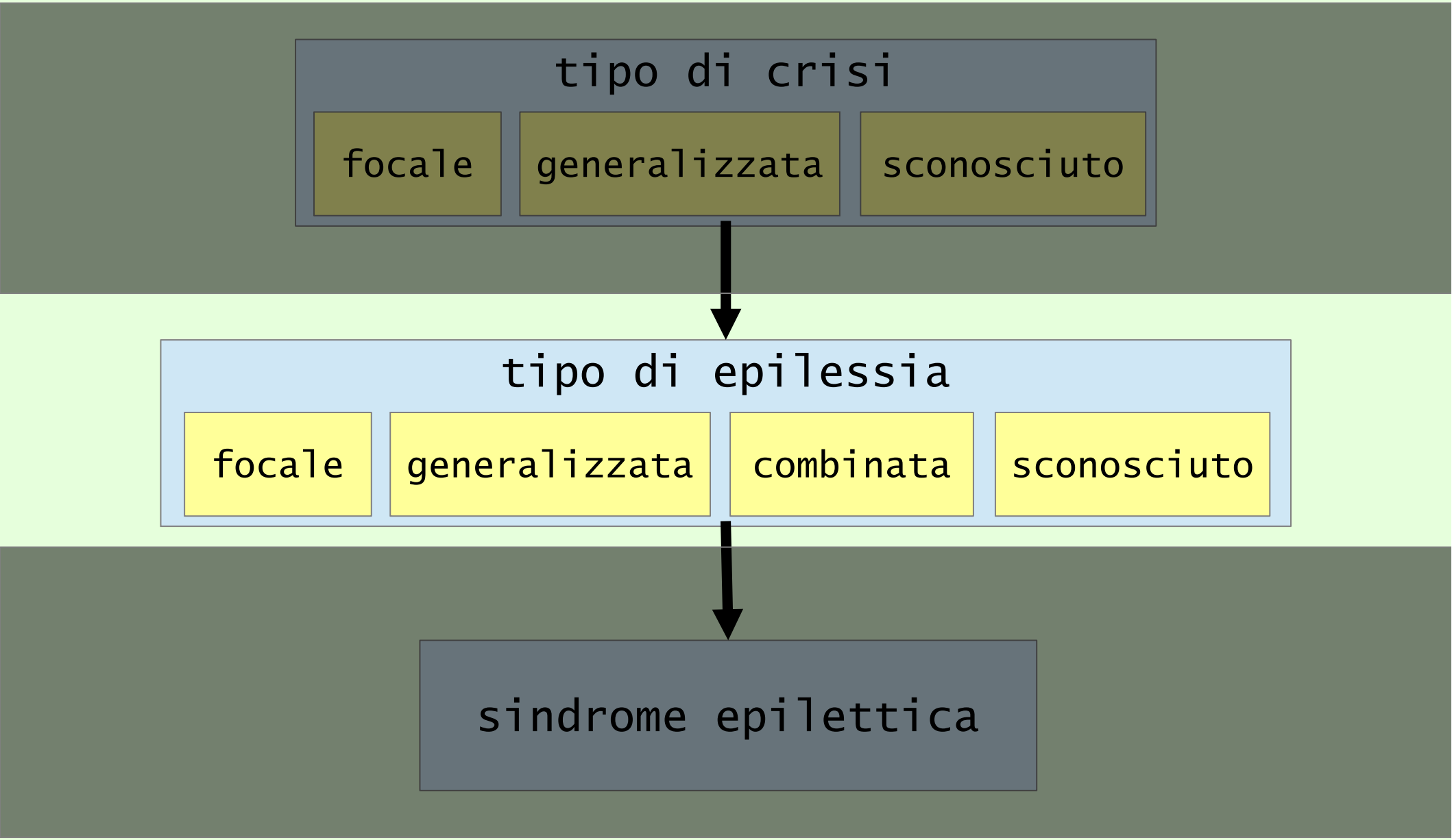
Divisione in

- motorie
- non motorie
- non classificate: comprende sia le crisi che non rientrano in altre categorie, sia quelle di cui non si hanno sufficienti informazioni

terminologia meno ambigua

- parziale = focale
- semplice = coscienza mantenuta
- complessa = deficit di coscienza
- secondariamente generalizzata = da focale a bilaterale

classificazione 2017



tipo di epilessia: 1985-89

ILAE 1985-1989

Due punti di vista

- manifestazioni cliniche
- eziologia

tipo di epilessia: 1985-89

Approccio di doppia dicotomia

- clinica: crisi parziali/generalizzate
- eziologia: idiopatica/sintomatica/criptogenetica

- sintomatica: conseguenza di un disordine noto (es. infezione, trauma)
- criptogenetica: si presume essere conseguenza di un disordine, tuttavia ancora non identificato
- idiopatica: presunta genetica
- epilessie parziali: ulteriormente suddivise per lobo anatomico del focus (rilevanza chirurgica)

classificazione 1985-89

Evidenzia che

- l'epilessia è spesso meglio descritta dal concetto di sindrome, rispetto a quello di patologia

- patologia (disease) = eziologia e prognosi uniforme
- sindrome = disturbo caratterizzato da una costellazione di sintomi uniforme

- es: un'infezione, una malformazione, una mutazione genetica, possono dare la stessa sintomatologia epilettica

revisione 2001

Schema classificativo dell'epilessia su 5 assi

- fenomenologia critica
- tipo di crisi
- tipo di sindrome
- eziologia
- disabilità

classificazione 2017

Variabili che incidono sulla classificazione dell'epilessia

- fenomenologia della crisi
- tipo di crisi (focale/generalizzata)
- eziologia

variazioni terminologiche

Nuove categorie

- epilessia combinata (focali + generalizzate)

Nuovo lessico

- “idiopatico” è sempre sostituito da “genetico o presumibilmente genetico” (solo se è supposta un'eziologia genetica)

- “idiopatico” si continua ad applicare solo a quattro tipi: childhood absence epilepsy, juvenile absence epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, generalized tonic-clonic seizures alone

tipo di epilessia

Presupposto: il paziente ha già una diagnosi di epilessia (definizione ILAE 2014)

Diagnosi di epilessia (semplificata)

- almeno due crisi a > 24 h di distanza
- una crisi e una probabilità di ulteriori crisi simile di almeno 60% nei successivi 10 anni
- diagnosi di una sindrome epilettica

Se non c'è una sindrome epilettica questo è l'ultimo livello classificativo

analisi del tipo di epilessia

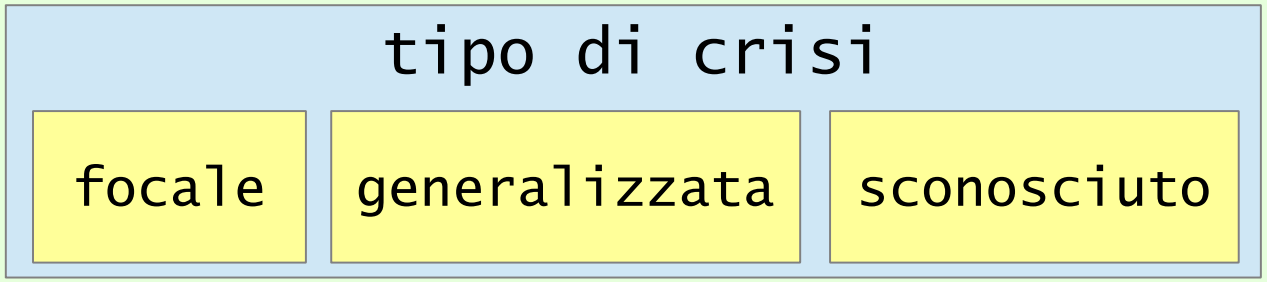
Tipi di epilessia

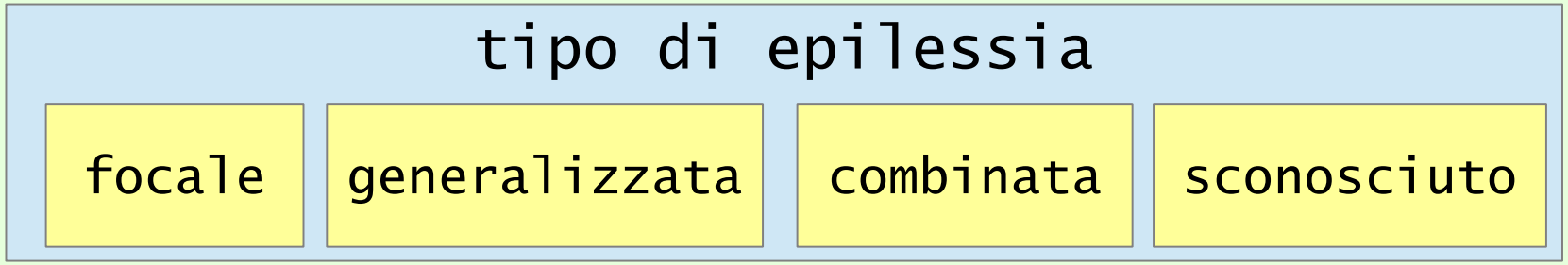
- epilessie focale
- epilessie generalizzate
- epilessie combinate (focali + generalizzate)
- categoria residuale: epilessia di tipo sconosciuto (non si può determinare se focale o generalizzata)

Non confondere “tipo di epilessia” con “tipo di crisi”

- frequente = uno stesso tipo di epilessia con crisi di tipo diverso

non confondere





epilessia generalizzata

Epilessia generalizzata

- EEG: attività generalizzata PO
- vari tipi di crisi generalizzate (es. tonico-cloniche + assenze)

Classificare pazienti con EEG normale:

- solo se presenti informazioni anamnestiche fortemente suggestive (es. spiccata familiarità)

epilessia focale

Epilessia focale

- patologie unifocali/multifocali (RM)
- vari tipi di crisi focali
- EEG intercritico: anomalie focali

EEG è di supporto alla clinica, ma non strettamente necessario

epilessia combinata

Epilessia combinata

- crisi sia focali che generalizzate
- EEG intercritico: anomalie focali e PO generalizzate

Esempio

- crisi con impaired awareness
- assenze
- EEG: PO generalizzate e anomalie focali
- RM: normale

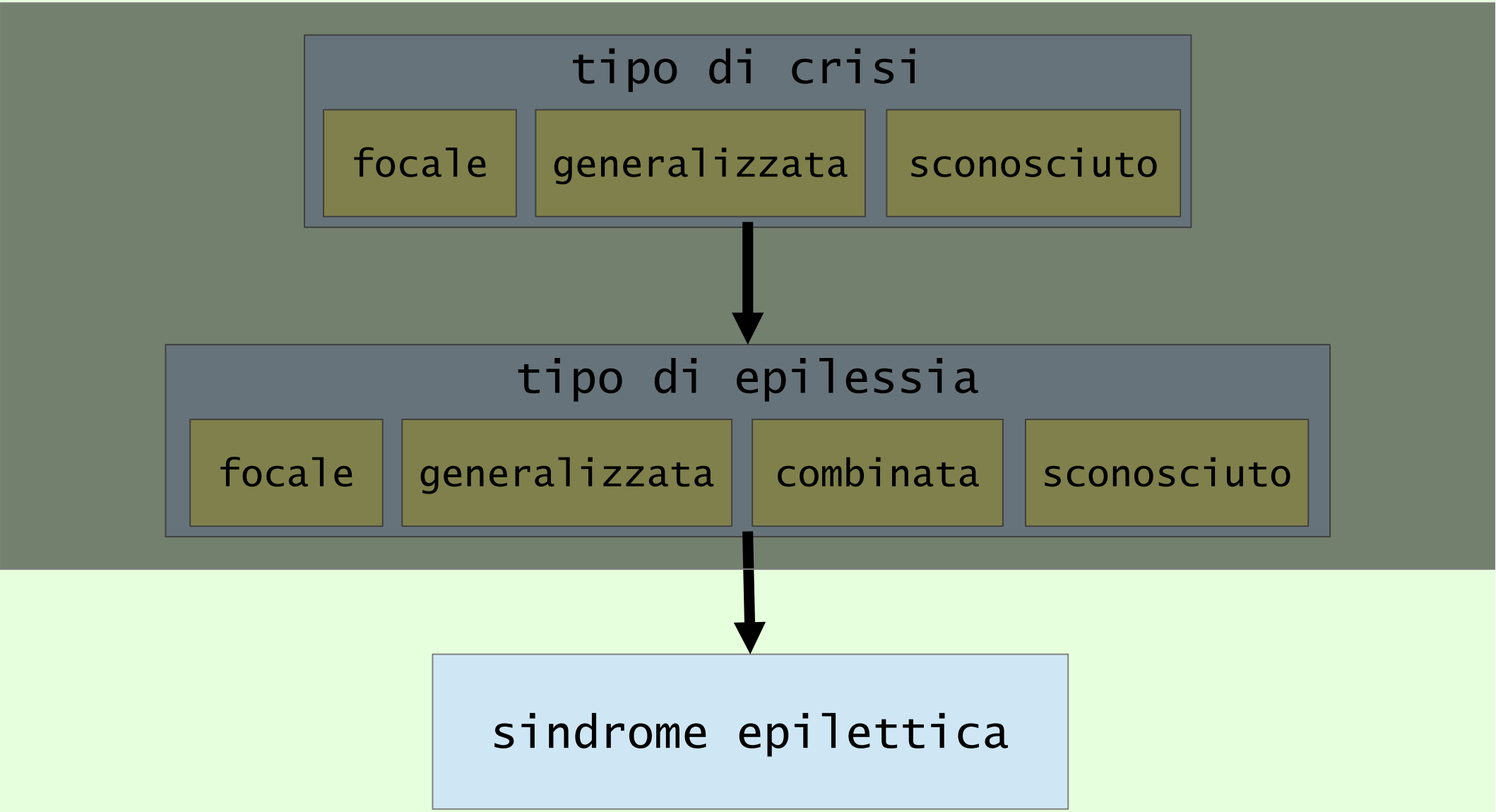
epilessia sconosciuta

- epilessia chiaramente presente
- non si riesce a determinare se focale, generalizzata o combinata

Motivi

- scarse informazioni
- EEG non disponibile (paesi poveri)
- EEG normale

classificazione 2017



sindrome epilettica

Se non è possibile diagnosticare una sindrome epilettica ci si ferma al tipo di epilessia

Sindrome = insieme di caratteristiche associate

sindrome epilettica

Sindrome = insieme di caratteristiche associate

- tipo di crisi
- alterazioni EEG
- alterazioni neuroimaging
- età (esordio/remissione)
- fattori scatenanti
- periodicità delle crisi
- prognosi
- comorbidità cognitive/psichiatriche
- ecc.

aspetti associati

Sindrome = implicazioni rilevanti

- eziologiche
- terapeutiche
- prognostiche

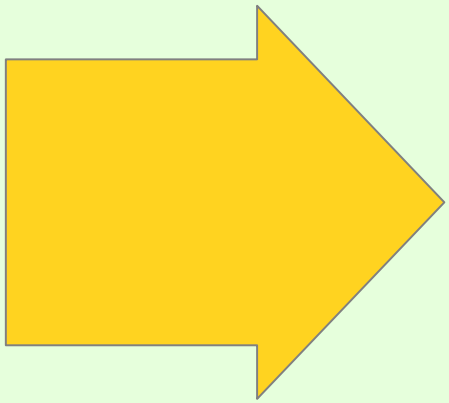
Non c'è correlazione univoca fra una sindrome e una eziologia

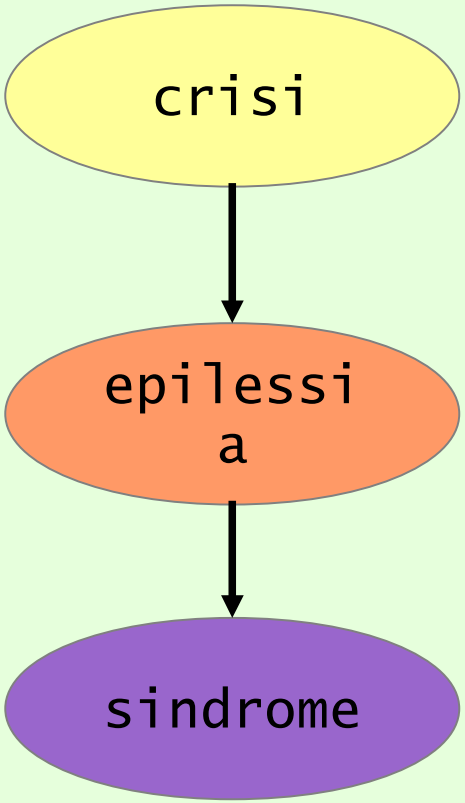
esempi

- Dravet
- West
- Lennox Gastaut
- epilessia infantile con assenze

eziologia

eziologia





eziologia

Individuare eziologia = rilevante

Scelta dei raggruppamenti

- sguardo a trattamento specifico

Individuare un'eziologia non significa aver individuato lo specifico meccanismo neurobiologico che genera le crisi

eziologia 2010

Viene abbandonata la specificazione di epilessia idiopatica/sintomatica/criptogenetica

In favore di una categorizzazione eziologica più specifica, e non mutualmente esclusiva

- genetica
- strutturale
- metabolica
- sconosciuta

gruppi eziologici 2017

Epilessie con eziologia nota

- strutturale (= neuroimaging, RM)
- genetica
- infettiva
- metabolica
- autoimmune

Oppure: “eziologia sconosciuta”

precisazioni sulla eziologia

- diverse eziologie possono spiegare l'epilessia dello stesso paziente

- non c'è gerarchia fra eziologie: dipende dal contesto

Esempio:

epilessia in sclerosi tuberosa = strutturale & genetica

- analisi da punti di vista diversi e complementari

eziologia strutturale

- anomalie strutturali = rischio aumentato di epilessia

Come individuare eziologia strutturale?

Concordanza fra

- anomalie al neuroimaging (esame principe)
- esame clinico-anamnestico
- EEG

Origine: acquisita (trauma, infezioni) / genetica

struttura e clinica

Specifiche anomalie strutturali

associate a specifico fenotipo clinico

- sclerosi ippocampale ↔ crisi temporali
- amartoma ipotalamico ↔ crisi gelastiche

ma associate a diversa eziologia

- polimicrogiria: genetica o infettiva (CMV)?

gestione paziente

Due attori peculiari nella gestione

- neuroradiologo
- neurochirurgo

Relazione clinico-neuroradiologo = grande rilievo

- neuroradiologo: dove guardo?
- clinico: cosa mi aspetto?

Terapia chirurgica: possibile alternativa (fallimento della terapia medica)

eziologia genetica

“Epilessia a eziologia genetica”: cos’è?

- risultato di una mutazione genetica
- nota o presunta
- crisi = componente centrale del quadro

Caratteristiche del gruppo

- maggior parte dei casi = geni non noti
- eterogenità dei fenotipi

fenotipo e genotipo

Due estremi

Maggioranza dei fenotipi spiegata da mutazione nota

- epilessia neonatale benigna familiare (canali K)

Solo una minoranza dei fenotipi è spiegata da una mutazione nota

- epilessia notturna del lobo frontale autosomica dominante

approccio genetico

Può essere guidato dalla anamnesi familiare

Può essere guidato dall'epidemiologia

- altri individui con fenotipo simile hanno eziologia genetica
- studi su gemelli, studi su famiglie
- es: assenze dell'infanzia, epilessia mioclonica giovanile

genotipo-fenotipo

Non è tutto testa-o-croce

Fonte di variabilità clinica

- mutazione nota, fenotipi con severità variabile
- varianti di suscettibilità: le gocce che riempiono il vaso
- mosaicismi genetici
- fattori ambientali, comunque rilevanti (es. deprivazione di sonno, stress, patologie concomitanti)

eterogeneità

Conoscenze attuali

- maggioranza delle mutazioni genetiche hanno fenotipo eterogeneo
- maggioranza delle sindromi hanno genotipo eterogeneo

SCN1A mutato lo si trova

- S. di Dravet
- GEFS+: epilessia genetica con convulsioni febbrili plus

mutazioni de novo

Numero rilevante

Genetico

- non sempre “ereditato”
- quasi sempre “ereditabile”

Ricadute a lungo termine (prole)

eziologia infettiva

Causa più frequente (mondo)

Requisiti

- derivazione diretta da un fatto infettivo
- crisi = componente centrale del quadro

Caratteristiche trasversali

- implicazioni terapeutiche specifiche
- talvolta sono presenti correlati strutturali

acuto, cronico e postumi

Punto di vista “cronico”, non “acuto”

- «eziologia infettiva» è relativa all'epilessia di un paziente, e non a una crisi insorta durante un infezione acuta (meningite, encefalite)

- ci si può riferire a uno sviluppo postinfettivo dell'epilessia (es. encefalite virale che causa sequele epilettiche)

esempi infettivi

- HIV
- citomegalovirus congenito
- panencefalite subacuta sclerosante
- malaria cerebrale
- toxoplasmosi cerebrale
- esiti di meningoencefalite

eziologia metabolica

Patologia metabolica

- difetto metabolico con manifestazioni o cambiamenti biochimici del corpo del paziente

“Epilessia metabolica”

- epilessia direttamente derivata
- da una patologia metabolica
- nota o presunta
- crisi = componente centrale del quadro

eziologia metabolica

Genesi

- spesso si associa specifico difetto genetico
- raramente acquisita (es. deficit di folati)

Perché un gruppo a sé

- implicazioni terapeutiche specifiche
- potenziale prevenzione del ritardo mentale

eziologia immune

Requisiti

- presenza di una patologia immune
- crisi = componente centrale del quadro

Patogenesi

- infiammazione cerebrale su base autoimmune

eziologia immune

Trattamento specifico

- immunoterapie

Esempi

- encefalite da anti-NMDA
- encefalite da anti-LGI1
- anti-VGKC

eziologia sconosciuta

Quando

- presenza di manifestazioni elettrocliniche
- causa non ancora nota

Esempio

- epilessia del lobo frontale a eziologia sconosciuta

La profondità di analisi influenza la scoperta di una causa

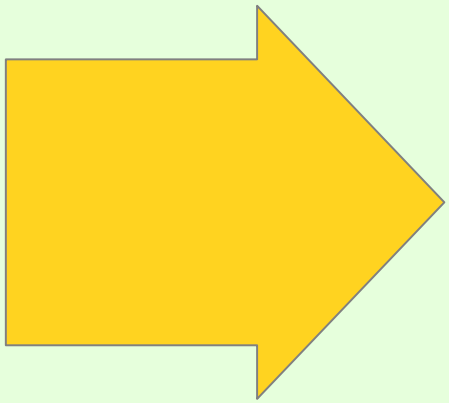
eziologia sconosciuta

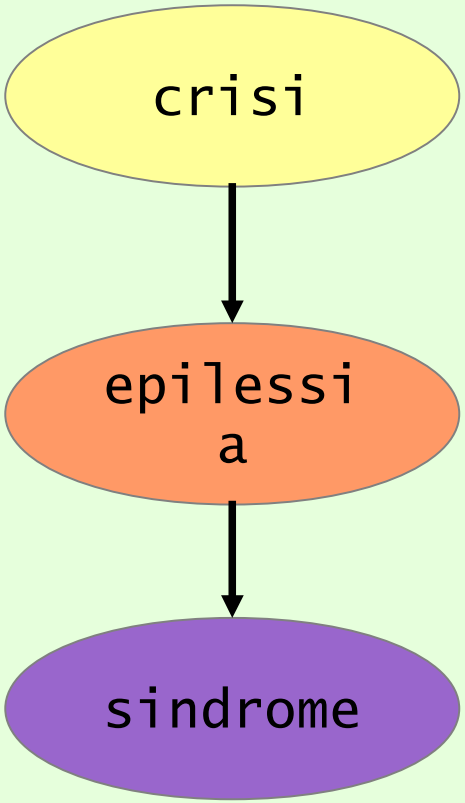
Implicazioni socio-sanitarie

- paesi poveri
- qualità dei servizi
- accesso a strumenti diagnostici

comorbidità

comorbidità





comorbidità dell'epilessia

Spesso epilessia non è soltanto la ricorrenza di crisi

Comorbidità tipiche

- disturbi d'apprendimento
- disabilità cognitiva
- disagio psicologico
- disturbi del comportamento

Altre comorbidità (meno frequenti)

- paresi, disturbi motori, del sonno

comorbidità associate

Presenza di comorbidità

- va sempre analizzata
- per migliore presa in carico del paziente

Quindi

- è parte della classificazione
- è un ulteriore punto di vista da cui guardare al paziente, indipendente dagli altri
- è utile a ogni livello classificativo

chiave di lettura sintetica

Obiettivo della classificazione

- avere una visione sintetica ma significativa del quadro clinico--

Mezzi

- --attraverso l'esame dei suoi aspetti cruciali--

Obiettivo finale

- --funzionale soprattutto al miglior trattamento

visione complessiva

Classificazione multidimensionale

- si guarda al paziente attraverso tre dimensioni distinte
- ogni dimensione è una semplificazione, un modello sintetico che racconta solo una parte del paziente
- le dimensioni sono complementari
- le dimensioni sono multilivello

Similitudini fotografiche

- multidimensionale: fotografare una scultura
- multilivello: usare lo zoom

classificazione multimodello

Tema ricorrente

- utilizzare dei modelli per semplificare la complessità
- intersecare i vari modelli per aver una visione più realistica del paziente (complementarietà)

Duplice risultato: gestionale e descrittivo

- tante visioni semplificate per poter gestire meglio il paziente
- fuse tra loro per ottenere un quadro più realistico

sintesi multidimensionale

Le tre dimensioni considerate nell'analisi

- quali manifestazioni = fenomenologia epilettica (tipo di crisi, tipo di epilessia, quale sindrome)
- quali cause = eziologia
- quali fenomeni associati = comorbidità

Ogni dimensione viene valutata attraverso una semplificazione (modello)

Intersezione fra i modelli = visione del paziente

analisi della fenomenologia

Nel mare della fenomenologia epilettica si può pescare a diverse profondità

Tre possibili livelli di approfondimento

- quali crisi
- quale epilessia
- quale sindrome epilettica

visione eziologica

Complementarietà eziologica

- fenomenologia può essere spiegata da diverse categorie eziologiche complementari
- es. sclerosi tuberosa = eziologia genetica, strutturale
- es. CMV congenito = eziologia infettiva, strutturale

Approfondimento eziologico

- analisi con differente grado di dettaglio
- vincolo: tecnologia disponibile
- es. cariotipo>array-CGH>gene

comorbidità associate

Analisi dell'intersecarsi di fenomeni non epilettici

- valutazione di ogni comorbidità
- come si associano fra loro (compresenza)
- come si influenzano fra loro (sinergia disabilitante)

Per giungere a un modello della complessità

- come le varie comorbidità influenzano la vita del paziente

sintesi multidimensionale

Esempio: intersezione fra modelli

- tipo di crisi = crisi generalizzate a tipo assenza
- tipo di epilessia = epilessia generalizzata
- tipo di eziologia = sospetto genetico
- tipo di comorbidità = disturbo di apprendimento

Visione complessiva del paziente

- epilessia generalizzata associata a disturbo di apprendimento, con crisi a tipo assenza, presumibilmente su base genetica