

Epilessia ad esordio in età adolescenziale

Dott.ssa Jessica Maria Angelini
Medico in formazione specialistica
In Neuropsichiatria Infantile
Febbraio 2022

Cosa si intende per epilessia?

Nel 2005 = disturbo cerebrale caratterizzato da una persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche. Nella pratica clinica la definizione si applica quando si manifestano due crisi epilettiche non provocate, separate da un intervallo di tempo maggiore di 24 ore.



ORA

Malattia cerebrale definita da una delle seguenti condizioni:

1. almeno due crisi non provocate (o riflesse) verificatesi a > 24 h di distanza;
2. una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni;
3. diagnosi di una sindrome epilettica.

Incidenza dell'epilessia

L'epilessia può insorgere nel corso dell'intera vita:

- < 5 anni → 60/100000 abitanti
- In adolescenza → 21/100000 abitanti
- In età adulta → 35/100000 abitanti

Cosa si intende per adolescenza?

«Periodo della vita di un individuo il cui inizio coincide con la comparsa dei primissimi segni di maturazione puberale e il cui termine sopravanza la conclusione della pubertà stessa»

(definizione dell'OMS).

Pubertà → maturazione sessuale e spinta accrescitiva.

Adolescenza → maturazione sociale e cognitiva.

Fascia di età dell'adolescenza: 12-18 anni.

ILAE Classificazione e Definizione delle Sindromi Epilettiche

- Sindromi epilettiche con insorgenza nel periodo neonatale e della prima infanzia (<2 anni)
- Sindromi epilettiche con insorgenza nel periodo infantile (2-12 anni)
- **Sindromi epilettiche con insorgenza ad età variabile (> 12 anni)**

Sindromi epilettiche con insorgenza ad età variabile

Sindromi epilettiche generalizzate:

- Epilessie generalizzate idiopatiche (epilessia con assenze giovanile, epilessia mioclonica giovanile, epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate)

Sindromi epilettiche focali:

- Epilessia ipermotoria correlata al sonno
- Epilessia focale familiare con foci variabili
- Epilessia con caratteristiche uditive

Sindromi epilettiche combinate generalizzate e focali:

- Epilessia con crisi indotte dalla lettura

Encefalopatia di sviluppo ed epilettica:

- Epilessia mioclonica progressiva

Sindromi epilettiche focali ad eziologia specifica:

- Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale
- Encefalite di Rasmussen

Sindromi epilettiche con insorgenza ad età variabile

Sindromi epilettiche generalizzate:

- Epilessie generalizzate idiopatiche (epilessia con assenze giovanile, epilessia mioclonica giovanile, epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate)

Sindromi epilettiche focali:

- Epilessia ipermotoria correlata al sonno
- Epilessia focale familiare con foci variabili
- Epilessia con caratteristiche uditive

Sindromi epilettiche combinate generalizzate e focali:

- Epilessia con crisi indotte dalla lettura

Encefalopatia di sviluppo ed epilettica:

- Epilessia mioclonica progressiva

Sindromi epilettiche focali ad eziologia specifica:

- Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale
- Encefalite di Rasmussen

Epilessie generalizzate idiopatiche (IGEs)

Sono le epilessie più frequenti che esordiscono in età adolescenziale. Percentuale stimata di IGE tra i pazienti che soffrono di epilessia: 15-20%.

Comprendono 4 tipi di Epilessia: CAE (ad insorgenza infantile), JAE, JME e GTCA.

Possono sovrapporsi clinicamente e talvolta una sindrome può evolvere in un'altra, pertanto non è sempre facile distinguerle.

Rappresentano un sottogruppo delle Epilessie Generalizzate Genetiche (GGE).

JAE o Epilessia ad Assenze Giovanile

Epidemiologia	Genetica	Contesto clinico
<p>Rappresenta circa il 15% delle IGEs e l'età di esordio è 9-13 anni.</p>	<p>Ha una forte componente genetica, con modello di eredità poligenica con o senza fattori ambientali; rare cause monogeniche.</p> <p>Geni più frequenti associati alla sindrome: GABRG2, GABRA1, CACNA1A e SLC2A1.</p> <p>Può essere presente una storia familiare, con membri affetti da IGE.</p>	<p>Tassi più elevati di ADHD e problemi di apprendimento, anche se le crisi sono ben controllate. Lo sviluppo e la cognizione prima della presentazione sono tipicamente normali.</p>

JAE o Epilessia ad Assenze Giovanile



CLINICA

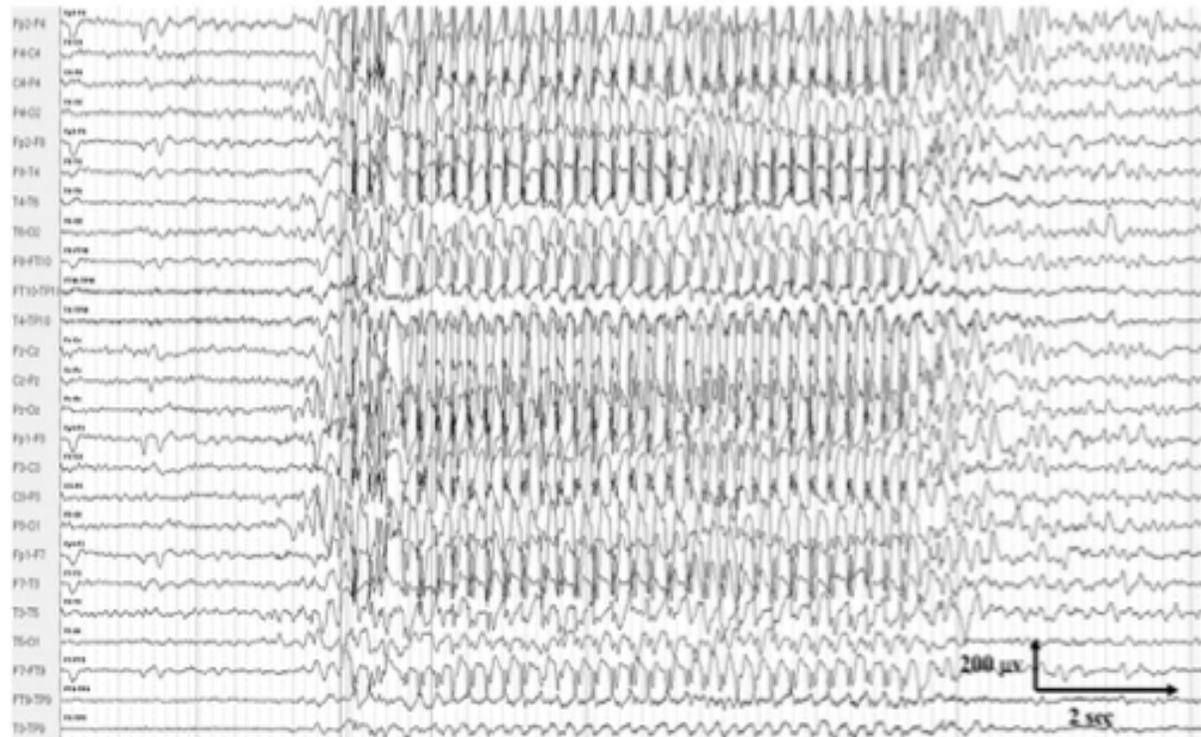
Crisi di assenza che insorgono improvvisamente, caratterizzate da anespressività, interruzione dell'attività e perdita della coscienza completa/incompleta; durata media 5-30 secondi, frequenza < 1 v/die. Nel 90% dei casi si associano crisi tonico-cloniche generalizzate che precedono/seguono le assenze.

JAE o Epilessia ad Assenze Giovanile

EEG

Intercritico: fondo normale; si possono riscontrare scariche di P-O generalizzate ad una frequenza di 3-4 Hz. Sono stimulate da HPN, SLI e privazione del sonno.

Critico: scariche di P-O generalizzate a $>3-5,5$ Hz compaiono all'inizio della crisi di assenza.



JAE o Epilessia ad Assenze Giovanile

TERAPIA

La prima linea di trattamento prevede **Acido Valproico** o **Lamotrigina**. L'Etosuccimide, utile per le crisi di assenza, non è efficace per le crisi tonico-cloniche generalizzate, pertanto, in un paziente che manifesta sia crisi di assenza sia crisi tonico-cloniche generalizzate, non rappresenta il farmaco di prima scelta.



L'Acido Valproico deve essere utilizzato con cautela nelle pazienti di sesso femminile considerando i suoi effetti collaterali (come teratogenicità e aumento di peso). La Lamotrigina sarà il farmaco di prima scelta in questo gruppo di pazienti.

JME o Epilessia Mioclonica Giovanile

Epidemiologia	Genetica	Contesto clinico
<p>E' la più comune tra le IGEs adolescenziali; rappresenta il 9,3% di tutte le epilessie. Età di esordio 10-24, con prevalenza nelle femmine.</p>	<p>Forte componente genetica. Varianti alleliche di alcuni geni (CACNB4, GABRA1, GABRD e EFHC1) e microdelezioni (dei cromosomi 15q13.3, 15q11.2 e 16p13.11) possono aumentare la suscettibilità. Può essere presente una storia familiare, con membri affetti da IGE.</p>	<p>Tassi più elevati di ansia e depressione. Raramente disturbi in specifici domini cognitivi (funzioni esecutive, attenzione, processi decisionali).</p>

JME o Epilessia Mioclonica Giovanile



CLINICA

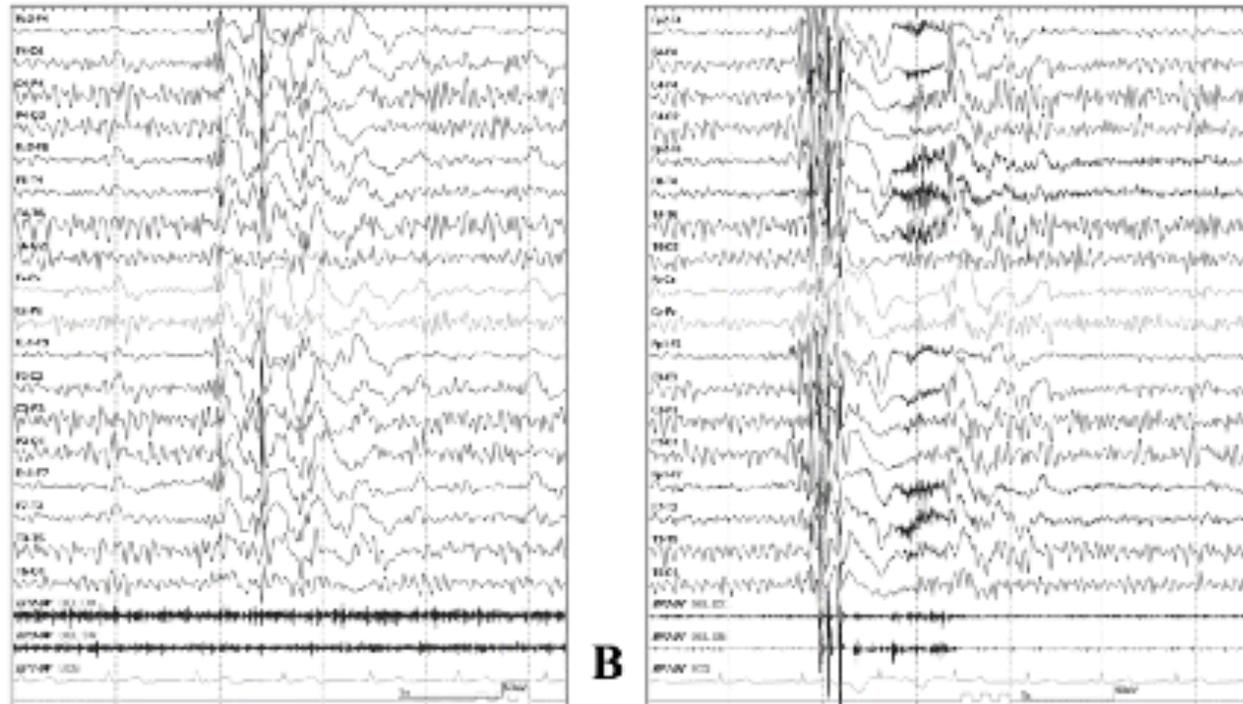
Crisi miocloniche che insorgono entro la prima ora dal risveglio, spesso con caduta degli oggetti tenuti in mano e deviazione del capo. Possono manifestarsi unilateralmente e più frequentemente agli arti superiori; agli arti inferiori possono provocare cadute. Crisi tonico-cloniche si associano nel 90% dei casi, compaiono dopo escalation di crisi miocloniche. In 1/3 dei casi anche crisi di assenza, di durata media 3-8 secondi.

JME o Epilessia Mioclonica Giovanile

EEG

Intercritico: anomalie parossistiche a tipo PP-O rapide a 3-6 Hz, necessarie per la diagnosi. Sono stimulate da HPN, SLI e privazione del sonno.

Critico: elemento a morfologia PP-O generalizzato concomitante allo scatto mioclonico.



EEG A: intercritico

EEG B: critico

JME o Epilessia Mioclonica Giovanile

TERAPIA

L'Acido Valproico è il farmaco di prima scelta per il trattamento della JME. È un farmaco ad ampio spettro e tratta tutti i tipi di crisi di JME. Altre opzioni di trattamento includono Levetiracetam, Lamotrigina e Topiramato.



Acido Valproico da usare con cautela nelle pazienti giovani di sesso femminile. La Lamotrigina può peggiorare le crisi miocloniche. Raramente la malattia è intrattabile: in questi casi si valuta l'assunzione farmacologica più o meno combinata con la stimolazione del nervo vago.

GTCE o Epilessia con sole crisi tonico-cloniche generalizzate

Epidemiologia	Genetica	Contesto clinico
<p>Dati molto limitati; probabilmente rappresenta 1/3 delle sindromi IGE. Età di esordio 10-25 anni (picco intorno ai 17).</p>	<p>Presenta un modello di eredità poligenica. Varianti del gene CLCN2 sembrano essere collegate alla patologia. Può essere presente una storia familiare, con membri affetti da IGE.</p>	<p>Tassi più elevati di ansia e depressione. Sono rari i disturbi in specifici domini cognitivi (funzioni esecutive, attenzione, processi decisionali). Può essere presente una storia di crisi febbrili.</p>

GTCE o Epilessia con sole crisi tonico-cloniche generalizzate

1. **FASE TONICA:** flessione AASS e iperestensione capo e AAll, perdita di coscienza, apnea e cianosi.
2. **FASE CLONICA:** movimenti ritmici stereotipati degli arti; termina con il rilassamento della muscolatura.
3. **FASE POST-CRITICA:** cefalea, confusione e incontinenza sfinteriale.

CLINICA

Crisi tonico-cloniche generalizzate sia nello stato in veglia sia in sonno (più frequenti dopo due ore dal risveglio). La frequenza è annuale o inferiore. Non si associano a crisi di assenza o miocloniche. Privazione di sonno, affaticamento, stress e alcol aumentano il rischio di crisi.

GTCE o Epilessia con sole crisi tonico-cloniche generalizzate



EEG

Intercritico: fondo normale. Scariche di P-O o PP-O generalizzate a frequenza $> 3-5,5$ Hz (nel 50% dei pazienti solo in sonno).

Critico: nella fase tonica punte ritmiche veloci generalizzate; nella fase clonica in maniera sincrona esplosioni di punte e onde lente successive.



IMAGING

Se la presentazione clinica e l'EEG sono tipici per GTCE senza caratteristiche atipiche, il neuroimaging non è indicato.

GTCE o Epilessia con sole crisi tonico-cloniche generalizzate

TERAPIA

Le crisi rispondono bene al trattamento a lungo termine. **Acido Valproico** e **Perampanel** sono i farmaci di scelta per il trattamento.



L'Acido Valproico deve essere usato con cautela nelle giovani di sesso femminile, in considerazione degli effetti collaterali (teratogenicità e aumento di peso).

Sindromi epilettiche con insorgenza ad età variabile

Sindromi epilettiche generalizzate:

- Epilessie generalizzate idiopatiche (epilessia con assenze giovanile, epilessia mioclonica giovanile, epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate)

Sindromi epilettiche focali:

- Epilessia ipermotoria correlata al sonno
- Epilessia focale familiare con foci variabili
- Epilessia con caratteristiche uditive

Sindromi epilettiche combinate generalizzate e focali:

- Epilessia con crisi indotte dalla lettura

Encefalopatia di sviluppo ed epilettica:

- Epilessia mioclonica progressiva

Sindromi epilettiche focali ad eziologia specifica:

- Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale
- Encefalite di Rasmussen

Sindromi epilettiche focali

Sono generalmente considerate rare ed esordiscono intorno alla seconda decade.

Comprendono 3 tipi di Epilessia: epilessia ipermotoria legata al sonno (SHE), epilessia focale familiare con foci variabili (FFEVF) ed epilessia con caratteristiche uditive (EAF).

L'eziologia può essere genetica, strutturale o genetico-strutturale. Molto importante condurre un'adeguata anamnesi familiare.

La semeiologia convulsiva distinta e specifica è molto utile per la diagnosi.

SHE o Epilessia ipermotoria correlata al sonno

Clinica	EEG e Imaging
<p>Caratterizzata da brevi crisi motorie focali con caratteristiche ipercinetiche o asimmetriche tonico/distoniche; più frequenti durante il sonno (30-45% anche in veglia), di solito associate a segni autonomici e con coscienza mantenuta. I movimenti sono ampi e irregolari (pedalata, salti, scosse). Insorgono e terminano in maniera brusca, tipicamente brevi (< 2 minuti).</p>	<p>La video-registrazione EEG prolungata è il miglior test diagnostico per identificare eventi con semiologia stereotipata dal sonno, anche perché lo sfondo è normale e spesso l'EEG critico non è indicativo. Si possono vedere onde acute o punte focali (di solito frontali). L'imaging di solito è normale ma si può riscontrare displasia corticale focale o altre anomalie strutturali.</p>

SHE o Epilessia ipermotoria correlata al sonno

Eziologia	Decorso clinico
<p>Può essere genetica, strutturale o genetica-strutturale. La SHE familiare è solitamente autosomica dominante, con una penetranza di circa il 70%. Le cause genetiche di ADSHE includono varianti patogene in GATOR1, CHRNA4, e nel gene KCNT1 (in quest'ultimo caso gli individui hanno una forma più grave di FCD con disabilità intellettuale, psicosi e talvolta regressione).</p>	<p>In genere i pazienti hanno intelletto e imaging normali e rispondono bene ai farmaci antiepilettici. Terapia di elezione Carbamazepina. Se le crisi non sono controllate dalla terapia, in presenza di patologie strutturali precise (displasia corticale focale) la remissione completa si può raggiungere con la chirurgia.</p>

FFEVF o Epilessia focale familiare con foci variabili

Clinica	EEG e Imaging
<p>Crisi focali (cognitive, motorie, sensoriali, autonome) che insorgono da diverse regioni corticali (soprattutto frontale o temporale) in diversi membri della famiglia. La semeiologia all'interno del nucleo familiare è la medesima, ma la gravità è variabile. Le crisi possono insorgere durante il sonno o la veglia e possono verificarsi crisi tonico-cloniche.</p>	<p>L'EEG intercritico di fondo è solitamente normale. Si possono vedere onde acute focali (frontali, temporali, centroparietali più che occipitali) o punte. L'area focale rimane costante nel tempo.</p> <p>L'imaging di solito è normale ma si può riscontrare displasia corticale focale.</p>

FFEVF o Epilessia focale familiare con foci variabili

Eziologia	Decorso clinico
<p>Può essere genetica, strutturale o genetica-strutturale. L'ereditarietà è autosomica dominante con penetranza incompleta. Varianti patogene in DEPDC5, NPRL2 e NPRL3 sono state identificate.</p>	<p>In genere i pazienti hanno intelletto e imaging normali. La maggior parte dei casi risponde alla terapia antiepilettica, tuttavia il tasso di resistenza ai farmaci può raggiungere il 30%. La chirurgia dell'epilessia, in casi selezionati, può trasformare l'epilessia da resistente ai farmaci a una remissione completa.</p>

EAF o Epilessia con caratteristiche uditive

Clinica	EEG e Imaging
<p>Crisi focali con sintomi uditivi (ronzii, distorsione del volume, o suoni complessi come canzoni e voci) oppure afasia ricettiva (improvvisa incapacità di comprendere il linguaggio parlato). Talvolta si associano alterazioni della vista e vertigini o crisi tonico-cloniche.</p>	<p>L'EEG intercritico è quasi sempre normale; eventuali alterazioni consistono in onde acute focali (temporali) o punte diffuse.</p> <p>L'imaging di solito è normale ma si possono riscontrare malformazioni neocorticali temporali posteriori.</p>

EAF o Epilessia con caratteristiche uditive

Eziologia	Decorso clinico
<p>Può essere genetica, strutturale o genetica-strutturale. Esiste una forma familiare autosomica dominante, nel 50% dei casi dovute a varianti in LGI1 o RELN.</p>	<p>La semeiologia varia da crisi lievi con remissione spontanea a crisi altamente resistenti ai farmaci.</p> <p>Terapia di elezione Carbamazepina o Acido Valproico.</p> <p>Fattori prognostici sfavorevoli sono la presenza di anomalie all'EEG intercritico e crisi con allucinazioni uditive complesse.</p>

Sindromi epilettiche con insorgenza ad età variabile

Sindromi epilettiche generalizzate:

- Epilessie generalizzate idiopatiche (epilessia con assenze giovanile, epilessia mioclonica giovanile, epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate)

Sindromi epilettiche focali:

- Epilessia ipermotoria correlata al sonno
- Epilessia focale familiare con foci variabili
- Epilessia con caratteristiche uditive

Sindromi epilettiche combinate generalizzate e focali:

- Epilessia con crisi indotte dalla lettura

Encefalopatia di sviluppo ed epilettica:

- Epilessia mioclonica progressiva

Sindromi epilettiche focali ad eziologia specifica:

- Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale
- Encefalite di Rasmussen

EwRIS o Epilessia con crisi indotte dalla lettura

CLINICA	Crisi miocloniche scaturite dalla lettura che colpiscono i muscoli masticatori, orali e periorali (mascella, labbra, lingua). Se il paziente continua a leggere dopo la comparsa del mioclono, questo può aumentare di gravità, estendersi ai muscoli del tronco e degli arti determinando una crisi tonico-clonica con perdita della coscienza.
EEG	EEG intercritico normale nell'80% dei casi, talvolta anomalie parossistiche a possibile localizzazione temporale.
GENETICA	Nel 20-40% dei casi, storia familiare positiva per IGE o GGE.
DECORSO	Sindrome rara, generalmente favorevole e caratterizzata da una buona risposta alla terapia con Acido Valproico o Levetiracetam.

Sindromi epilettiche con insorgenza ad età variabile

Sindromi epilettiche generalizzate:

- Epilessie generalizzate idiopatiche (epilessia con assenze giovanile, epilessia mioclonica giovanile, epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate)

Sindromi epilettiche focali:

- Epilessia ipermotoria correlata al sonno
- Epilessia focale familiare con foci variabili
- Epilessia con caratteristiche uditive

Sindromi epilettiche combinate generalizzate e focali:

- Epilessia con crisi indotte dalla lettura

Encefalopatia di sviluppo ed epilettica:

- Epilessie miocloniche progressive

Sindromi epilettiche focali ad eziologia specifica:

- Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale
- Encefalite di Rasmussen

Encefalopatia di sviluppo ed epilettica

Encefalopatia di sviluppo

↓

Condizione clinica che si manifesta con compromissione cognitiva, neurologica o psichiatrica, direttamente collegata direttamente all'eziologia sottostante e non alla frequente attività epilettica.

Encefalopatia epilettica

↓

L'encefalopatia è correlata direttamente alla frequenza e alla gravità dell'attività epilettica sottostante e non dipende dall'eziologia.

Quando entrambi i fattori contribuiscono al funzionamento del paziente, egli presenta un'encefalopatia di sviluppo ed epilettica.

Epilessie miocloniche progressive

Epilessie rare che comprendono un ampio spettro di eziologie sottostanti e si presentano con le **seguenti caratteristiche**:

1. Mioclono
2. Compromissione motoria e cognitiva progressiva
3. Precedente integrità cognitiva
4. Segni cerebellari
5. Rallentamento anomalo di fondo all'EEG

- **Eziologia**: malattie neurodegenerative, metaboliche e autoimmuni.
- La maggior parte delle PME è rappresentata dalle **seguenti entità**: malattia di Unverricht-Lundborg, malattia di Lafora, lipofuscinosi ceroidi neuronale, disturbi mitocondriali (MELAS) e sialidosi.
- Il **trattamento** delle PME rimane essenzialmente sintomatico per le convulsioni e il mioclono, insieme a misure palliative, di supporto e riabilitative.

Sindromi epilettiche con insorgenza ad età variabile

Sindromi epilettiche generalizzate:

- Epilessie generalizzate idiopatiche (epilessia con assenze giovanile, epilessia mioclonica giovanile, epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate)

Sindromi epilettiche focali:

- Epilessia ipermotoria correlata al sonno
- Epilessia focale familiare con foci variabili
- Epilessia con caratteristiche uditive

Sindromi epilettiche combinate generalizzate e focali:

- Epilessia con crisi indotte dalla lettura

Encefalopatia epilettica e dello sviluppo:

- Epilessia mioclonica progressiva

Sindromi epilettiche focali ad eziologia specifica:

- Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale
- Encefalite di Rasmussen

Epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi ippocampale

CLINICA	<p>La crisi, di durata prolungata, è caratterizzata da un'aura sensitiva viscerale (sensazione epigastrica), paura e ansia seguiti da arresto psicomotorio/comportamentale e dalla progressiva perdita di coscienza.</p> <p>Si associano frequentemente automatismi oroalimentari e degli arti superiori.</p>
DECORSO	<p>Ha una tipica sequenza evolutiva: dopo convulsioni febbrili complesse o infezioni del SNC segue un periodo di latenza e quindi la comparsa dell'epilessia.</p>
EEG	<p>Può esserci un leggero rallentamento del fondo. Il pattern critico è tipicamente un graduale accumulo di attività ritmica alfa o theta, con o senza picchi sovrapposti o onde acute, massima negli elettrodi temporali anteriori sul lato della sclerosi ippocampale.</p>
TRATTAMENTO	<p>Epilessia farmaco-resistente; il trattamento chirurgico determina buoni risultati nel 40% dei casi, in particolare con la resezione del lobo temporale.</p>

Encefalite di Rasmussen

Epilessia rara verosimilmente immunomediata. Nessun riscontro anticorpale. Più frequente < 10 anni, quando esordisce in età adolescenziale la gravità è ridotta.

CLINICA	Sindrome emisferica progressiva caratterizzata da crisi focali, di solito motorie, spesso con compromissione della coscienza e resistente ai farmaci. Con la progressione della malattia si raggiunge un quadro di epilessia partialis continua con contrazioni continue all'emiato colpito con evoluzione a crisi tonico-cloniche bilaterali.
DECORSO	Le crisi progrediscono nel tempo in frequenza e gravità fino a raggiungere un quadro di emiparesi grave permanente. Si caratterizza per la presenza di 3 fasi: prodromica con emiparesi lieve, acuta con crisi sempre più frequenti e progressione della paresi e cronica con emiparesi stabile permanente e crisi continue.

Encefalite di Rasmussen

EEG e IMAGING	<p>EEG iniziale nella norma, successivamente con anomalie di fondo e attività epilettiforme all'emisfero colpito. Con il tempo le scariche possono diffondere controlateralmente.</p> <p>RM: progressiva atrofia dell'emisfero colpito a partenza insulare, necessario per la diagnosi.</p>
TRATTAMENTO	<p>Si tratta di un'epilessia farmaco-resistente, talvolta buona risposta alla somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa.</p> <p>La chirurgia di disconnessione emisferica (emisferotomia) o l'emisferectomia è un trattamento definitivo che può alterare il corso della condizione.</p>

Ansia e depressione negli adolescenti con epilessia

La diagnosi di un disturbo cronico come l'epilessia nell'adolescente si associa frequentemente a co-morbidità psichiatriche: ansia e depressione.

Possibili cause?



Sensazione di impotenza e mancanza di controllo sulla patologia, stigma ed esclusione da parte dei coetanei, iperprotezione genitoriale, eventuali effetti collaterali farmacologici.

Come intervenire?



Includere nella valutazione clinica di routine anche i sintomi psichiatrici; buoni risultati mediante l'approccio con la terapia cognitivo-comportamentale.

Grazie per l'attenzione!

Bibliografia

- A. Persico et al. Manuale di Neuropsichiatria infantile e dell'Adolescenza, 2018 (Volume 2), 697-746.
- Beghi, M., Beghi, E., Cornaggia, C.M., Gobbi, G. (2006). Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia*, 47, 107–110.
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., et al. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482.
- Lopiano, L., Mauro, A., Chiò, A., Il Bergamini di Neurologia, 2011.
- Plevin, D., Smith, N. (2019). Assessment and Management of Depression and Anxiety in Children and Adolescents with Epilepsy. *Behavioural Neurology*, 2019.
- Riney, K., Bogacz, A., Somerville, E., Hirsch, E., Nabbout, R., Scheffer, I. ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset at a Variable Age: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2021;(in Press).
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521.

- Specchio, N., Wirrell, E.C., Scheffer, I.E., Nabbout, R., Riney, K., Samia, P., et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2021;In Press.
- Seneviratne, U., Cook, M., & D'Souza, W. (2012). The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 53(12), 2079–2090.
- Titolare, M.J., Blaustein, J.D. (2014). Puberty and Adolescence as a Time of Vulnerability to Stressors that Alter Neurobehavioral Processes. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(1), 89.
- Wheless, J.W., Kim, H.L. (2002). Adolescent seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsia*, 43, 33–52.
- Zuberi, S. M., Wirrell, E., Yozawits, et al. (2021). ILAE Classification & Definition of Epilepsy Syndromes in the Neonate and Infant: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2021; In Press.