

La comorbidità cefalea-epilessia nel bambino: revisione critica dei dati della letteratura

SALVATORE BARCA¹, VINCENZO BELCASTRO², PASQUALE STRIANO³, PASQUALE PARISI⁴

¹UO di Pediatria; ²Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedale S. Anna di Como; ³UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, DINOGMI - Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Istituto "G. Gaslini", Università di Genova; ⁴Dipartimento NESMOS, Università "Sapienza" di Roma, Ospedale "S. Andrea", Roma

Si tratta di un problema sul quale ci si interroga spesso nella pratica clinica, con a volte un eccesso di esami e richieste specialistiche. Un bambino con emicrania può avere come causa l'epilessia? Perché un bambino epilettico sembra avere più frequentemente la cefalea? Abbiamo ora delle risposte sufficientemente chiare, anche nel ritorno informativo nei confronti del bambino-adolescente e della famiglia.

ABBREVIAZIONI

BECTS	Epilessia con punte centro-temporali
JME	Epilessia mioclonica giovanile
ECA	Emicrania con aura
ESA	Emicrania senza aura
ICHD	Classificazione Internazionale delle Cefalee
CSD	Cortical Spreading Depression
FAE	Farmaci antiepilettici
IEH	Ictal Epileptic Headache

INTRODUZIONE

Emicrania ed epilessia sono entrambi disordini neurologici cronici con attacchi episodici, con una tipica costellazione di sintomi che permette di distinguerle. Tuttavia, poiché alcuni sintomi possono presentarsi in entrambe, la diagnosi differenziale tra una crisi epilettica del lobo occipitale e un attacco di emicrania non è spesso agevole soprattutto in età pediatrica^{1,3}. Nei pazienti con epilessia la cefalea come sintomo isolato non è frequente e di solito compare nella fase post-critica di una crisi; infatti circa il 50% dei pazienti epilettici lamentano cefalea post-critica⁴. In rari casi l'emicrania con aura può scatenare una crisi epilettica; tale condizione è stata denominata *migrainalepsy* da Lennox & Lennox nel 1960. Tuttavia la *migrainalepsy* è osservata meno frequentemente rispetto a quanto atteso consi-

HEADACHE AND EPILEPSY COMORBIDITY IN CHILDREN: A CRITICAL REVIEW OF THE LITERATURE

(Medico e Bambino 2014;33:304-308)

Key words

Ictal epileptic headache, Migraine, Epilepsy, Comorbidity, EEG

Summary

Headache and epilepsy are both chronic neurologic disorders with episodic manifestations and typical symptoms that enable to distinguish between them in most of the cases. Rarely, migraine with headache and/or tension-type headache may be the sole symptom of an epileptic seizure. The comorbidity epilepsy/headache is very frequent in children affected by epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS), juvenile myoclonic epilepsy (JME) and idiopathic occipital lobe epilepsies. The overall prevalence of headache in children with epilepsy ranges from 8% to 15%, showing even higher values on the EEG, namely 63% in children presenting with centrotemporal spikes and 33% in children with absences. The term ictal epileptic headache has been recently introduced to describe the very rare clinical condition in which migraine/headache is the only symptom of an epileptic seizure. Although the comorbidity epilepsy/headache is frequent, epileptic migraine is very rare. Therefore, it is important to suspect, recognize and diagnose such a clinical case to avoid making wrong diagnosis and prescribing too many radiological tests. The correct diagnostic criteria suggested for ictal epileptic headache can help the clinician diagnose epileptic headache in children.

derando l'alta comorbidità tra emicrania ed epilessia^{5,6}. In una serie di 412 pazienti con epilessia, le crisi epilettiche favorite dall'emicrania rappresentavano solo l'1,7% dei casi^{1,2}. Sebbene i dati della letteratura non siano concordi circa l'esistenza di una comorbidità tra emicrania ed epilessia, uno studio recente ha dimostrato che bambini con epilessia presentano in associazione l'emicrania nel 25% dei casi⁷.

Scopo di questo articolo è quello di:
1) analizzare, attraverso la revisione

dei dati della letteratura, l'incidenza della comorbidità tra emicrania ed epilessia nel bambino; 2) valutare l'applicabilità dei criteri della Classificazione ICH-III nei pazienti con la comorbidità emicrania-epilessia.

La ricerca bibliografica è stata condotta inserendo in *PubMed.gov* i seguenti termini: *migrainalepsy, hemicrania epilettica, ictal epileptic headache, post-ictal headache, migraine comorbidities, epilepsy and migraine comorbidity*. Sono stati esaminati tutti i singoli casi cli-

nici, gli studi di popolazione e di coorte presenti in *PubMed.gov* dal 1960 al 2013.

LA COMORBIDITÀ TRA EPILESSIA ED EMICRANIA NEL BAMBINO

La relazione di comorbidità tra emicrania ed epilessia non è completamente chiarita e può essere spiegata secondo le seguenti quattro principali modalità⁸: 1) la comorbidità può originare come coincidenza o come bias di selezione; 2) una condizione può causare l'altra; 3) entrambe le condizioni possono essere collegate da fattori di rischio ambientali o genetici comuni; 4) gli stessi fattori di rischio ambientali o genetici possono determinare uno stato di eccitabilità cerebrale che produce entrambi i disordini⁹.

La prima ipotesi prevede una relazione casuale di emicrania ed epilessia, che sembra tuttavia improbabile considerando che alcune sindromi epilettiche come le epilessie parziali benigne, tipicamente del bambino, sono osservate più frequentemente in comorbidità¹⁰. Se l'associazione dei due disordini fosse puramente casuale, la prevalenza attesa di epilessia sarebbe dell'1% negli emicranici e la prevalenza di emicrania sarebbe del 12% negli epilettici, mentre la letteratura riporta dei dati di prevalenza significativamente maggiori rispetto a quanto atteso in conformità a un'associazione casuale¹¹. La prevalenza complessiva di emicrania nei bambini con epilessia varia dall'8% al 15%; con valori anche maggiori nei bambini con epilessia con punte centro-temporali (BECTS) (63%) e nell'epilessia con assenze (33%)¹². Il rischio di emicrania è più che doppio nei soggetti con epilessia sia nei probandi che nei parenti, rispetto alle persone senza epilessia⁹.

In uno studio condotto su 134 bambini e adolescenti cefalalgici, gli Autori riportano un'alta prevalenza di emicrania con aura (ECA) (30,4%) rispetto agli altri tipi di cefalea primaria in bambini con crisi epilettiche¹³. Un altro studio di popolazione caso-controllo ha documentato che il rischio di crisi epilettiche era aumentato nei bambini con ECA e

non nei casi con emicrania senza aura (ESA)¹⁴. Inoltre, la frequenza di ECA è stata significativamente maggiore nei pazienti con comorbidità di epilessia (41%) rispetto ai pazienti solo con emicrania (25,8%). Inoltre, sebbene la frequenza delle sindromi e delle crisi epilettiche non differisse tra i pazienti affetti solo da epilessia rispetto ai soggetti con comorbidità, la presenza di ECA, la fonofobia e la fotofobia erano significativamente più frequenti nei soggetti con comorbidità rispetto ai pazienti con sola epilessia o emicrania¹⁵.

Recentemente, Kelly e collaboratori, con uno studio cross-sectional condotto su 400 pazienti, hanno indagato la frequenza di emicrania in una popolazione di bambini con epilessia. Gli Autori riportano una frequenza del 25% di emicrania nei bambini con epilessia⁷. Da questo studio emergevano alcuni dati interessanti: 1) la comorbidità epilessia-emicrania era più frequente nei bambini con BECTS e con epilessia mioclonica giovanile (JME); 2) l'esordio dell'emicrania avveniva dopo la diagnosi di epilessia; 3) solo il 50% dei pazienti aveva discusso il sintomo emicrania con il medico di riferimento. In un altro studio, gli Autori riportano un rischio relativo di 4,5 volte per emicrania nei bambini con epilessia¹⁶.

Comorbidità tra emicrania ed epilessia: la Classificazione ICHD

La comorbidità tra epilessia ed emicrania è nota da almeno due secoli, tuttavia né la Classificazione Internazionale delle Cefalee^{17,18} né la Classificazione ILAE delle epilessie¹⁹ contemplano nei loro schemi classificativi che la cefalea/emicrania possa rappresentare l'unica manifestazione di una crisi epilettica²⁰. La recente edizione della Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD-III) (*Tabella I*) distingue tre entità: 1) l'epilessia indotta dall'emicrania con aura (codice 1.4.4); 2) l'emicrania epilettica (codice 7.6.1); 3) la cefalea post-convulsiva (codice 7.6.2).

1. Epilessia indotta dall'emicrania con aura (codice ICHD-III 1.4.4)

Il termine *migraines* è stato utilizzato per la prima volta nel 1960 per definire una condizione di "emicrania

oftalmica con associati nausea e vomito, alla quale seguivano sintomi caratteristici dell'epilessia"²¹. Tuttavia, tale termine fu accantonato per molti anni. Dopo la prima descrizione, ulteriori 19 casi sono stati riportati in letteratura e per tale motivo il termine *migraines* venne reintrodotta nel 1993 da Marks e Ehrenberg⁵. Tuttavia il termine *migraines* inteso come sequenza temporale di un attacco di emicrania con aura che sfocia in una crisi epilettica tonico-clonica è stato ampiamente criticato da molti Autori e i casi codificati come *migraines* sono stati interpretati successivamente come crisi epilettiche del lobo occipitale^{6,22,23}. Inoltre, a oggi, non è disponibile una chiara documentazione EEG dei casi riportati come *migraines* dove sia dimostrata una scarica critica all'EEG di scalpo in pazienti che hanno esordito con un'emicrania con aura e che hanno poi sviluppato una crisi epilettica tonico-clonica²⁴. Nonostante lo scetticismo dimostrato da vari Autori riguardo alla *migraines*, tale condizione clinica è stata inserita nella classificazione ICHD-II (2004) come complicanza dell'emicrania (codice 1.5.5), mentre nell'ultima revisione della classificazione ICHD-III (2013) tale condizione viene codificata come "epilessia indotta dall'emicrania con aura" (codice 1.4.4) omettendo il termine *migraines*. Secondo i criteri ICHD-III "epilessia indotta dall'emicrania con aura" è definita come una crisi epilettica che si presenta entro un'ora da un attacco di emicrania con aura in assenza di altre cause. Nonostante l'epilessia e l'emicrania siano tra le malattie neurologiche più comuni, tale evento è molto raro soprattutto nei bambini. Infatti, Sances e collaboratori⁶ hanno recentemente dimostrato che dei 50 casi di *migraines* riportati in letteratura, solo 2 pazienti soddisfacevano i criteri ICHD-II.

2. Emicrania epilettica (codice ICHD-III 7.6.1)

Questa condizione, sebbene molto rara, è stata inserita nella Classificazione ICHD-II¹⁷ e confermata nella nuova classificazione ICHD-III¹⁸ (*Tabella I*). I criteri per diagnosticare tale condizio-

CLASSIFICAZIONE ICHD-III SULLA CEFALEA CORRELATA ALLE CRISI EPILETTICHE E CRITERI PROPOSTI PER LA CEFALEA ICTALE DI ORIGINE EPILETTICA

"Migraine-triggered seizure" (codice ICHD-III. 1.4.4)

Criteri diagnostici

- A. Emicrania con aura secondo i criteri 1.2. per emicrania con aura
- B. Una crisi epilettica che si verifica durante o entro 1 ora dopo l'emicrania con aura

Emicrania epilettica (codice ICHD-III 7.6.1)

Criteri diagnostici

- A. Cefalea della durata di secondi-minuti con i criteri dell'emicrania C e D
- B. Il paziente ha una crisi epilettica focale
- C. La cefalea è sincrona con la crisi epilettica ed è ipsilaterale alla scarica critica all'EEG
- D. La cefalea si risolve immediatamente dopo la crisi

Cefalea post-ictale (codice ICHD-III 7.6.2)

Criteri diagnostici

- A. Cefalea con caratteristiche tensive o emicraniche
- B. Il paziente aveva avuto una crisi epilettica focale o generalizzata
- C. La cefalea inizia entro 3 ore dopo una crisi
- D. La cefalea si risolve entro 72 ore dopo una crisi

Criteri proposti per la cefalea ictale di origine epilettica (IEH)³²

- A. Cefalea con caratteristiche tensive o emicraniche con durata da secondi fino a giorni
- B. Cefalea ipsilaterale o controlaterale alla scarica critica all'EEG
- C. Evidenza di una scarica epilettica all'EEG
- D. Cefalea che si risolve immediatamente dopo somministrazione ev di farmaci antiepilettici

Tabella I

ne sono: a) cefalea della durata di secondi-minuti, con caratteristiche emicraniche e che soddisfi i criteri C e D; b) il paziente presenta una crisi epilettica parziale; c) la cefalea si sviluppa in sincronia con la crisi ed è omolaterale alla scarica ictale; d) la cefalea si risolve immediatamente dopo la convulsione.

La diagnosi è basata sulla contemporanea presenza della cefalea e dell'attività parossistica ictale all'EEG. Tale entità nosografica è stata descritta per la prima volta da Isler e collaboratori⁵. Tuttavia, dal 1988 (prima edizione della Classificazione ICHD-I) a oggi, sono stati riportati solo rari casi con un quadro clinico indicativo per una diagnosi di emicrania epilettica in accordo ai criteri ICHD proposti^{25,27}.

3. Cefalea post-ictale (codice ICHD-III 7.6.2)

La cefalea con caratteristiche emicraniche è un'evenienza che si presenta in circa il 50% dei pazienti dopo una crisi epilettica convulsiva. Tuttavia questo sintomo è spesso misconosciuto poiché l'attenzione è spesso rivolta esclusivamente alla manifestazione

della crisi epilettica. I criteri della cefalea ictale nella classificazione ICHD-III sono: 1) cefalea con le caratteristiche della tensiva, o emicraniche che soddisfino i criteri C e D; 2) il paziente ha presentato una crisi epilettica parziale o generalizzata; 3) la cefalea si sviluppa entro 3 ore dalla crisi convulsiva; 4) la cefalea si risolve entro 72 ore dalla crisi convulsiva.

La cefalea post-ictale, sebbene sia stata spesso associata all'epilessia sintomatica, è un'evenienza frequente nelle epilessie idiopatiche occipitali del bambino²⁸.

LA CEFALEA ICTALE DI ORIGINE EPILETTICA ("ICTAL EPILEPTIC HEADACHE")

Il lobo occipitale è la struttura responsabile per lo sviluppo sia dell'emicrania che delle epilessie occipitali²⁸. In particolare, sia le crisi occipitali che l'emicrania sono caratterizzate dalla presenza di un disturbo visivo transitorio (allucinazioni visive elementari vs aura) cui segue la cefalea

e altri sintomi autonomici. In letteratura, raramente, è stata riportata la cefalea come unica manifestazione ictale di una crisi epilettica^{29,30} e, nei pochi casi descritti, la cefalea con caratteristiche prevalentemente emicraniche rappresentava l'unica espressione clinica di uno stato di male epilettico non convulsivo^{25,31}. In questi pazienti, con stato di male epilettico non convulsivo, la cefalea di origine epilettica (i.e. *ictal epileptic headache*, IEH) era associata a patterns EEG differenti^{25,32}:

- 1) attività rapida di alto voltaggio, associata a onde aguzze, ad andamento reclutante con origine dalle regioni temporo-occipitali;
- 2) attività theta di alto voltaggio a maggiore espressione sulle regioni posteriori;
- 3) punta-onda bilaterale e continua (ad esempio stato di assenza).

Per quanto riguarda l'eziologia, la cefalea di origine epilettica era associata sia a forme idiopatiche che a forme sintomatiche di epilessia^{25,27}. In tutti questi pazienti, contrariamente a quanto previsto nel criterio D per l'emicrania epilettica ("la cefalea si risolve immediatamente dopo la convulsione"), la risoluzione del sintomo cefalea/emicrania avveniva soltanto dopo l'infusione endovenosa di farmaci antiepilettici.

La *ictal epileptic headache* (IEH) è stata descritta sia in casi pediatrici che nella popolazione adulta^{22,31}. Recentemente sono stati proposti dal nostro gruppo i criteri diagnostici per la cefalea di origine epilettica³²:

- 1) cefalea di durata variabile da secondi a giorni;
- 2) ipsilaterale o controlaterale alla scarica epilettica registrata all'EEG di scalp;
- 3) la cefalea che si risolve subito dopo la somministrazione di farmaci antiepilettici (FAE) per via endovenosa.

In accordo ai criteri proposti³², la cefalea ictale di origine epilettica non deve necessariamente avere le caratteristiche dell'emicrania con o senza aura né le caratteristiche della cefalea tensiva; infatti, in accordo con questi

criteri, qualunque tipo di cefalea può essere definita IEH in presenza del sintomo contemporaneamente associato alla scarica critica all'EEG e si risolve dopo la somministrazione di un FAE²⁷. La IEH è stata descritta recentemente, e solo pochi ben documentati singoli casi clinici sono reperibili in letteratura²⁷; per questo motivo, in attesa di una implementazione della classificazione, tale entità clinica è stata inserita in appendice nella nuova classificazione ICHD-III.

Fisiopatologia della "ictal epileptic headache"

Un attacco di emicrania/cefalea può avere origine sia a un livello corticale che sottocorticale, mentre una scarica epilettica origina da aree corticali e può essere solo modulata a livello sottocorticale²⁹. Recentemente è stato ipotizzato un possibile meccanismo fisiopatologico per spiegare come la cefalea/emicrania possa essere l'unica manifestazione clinica di una crisi epilettica²⁹. Secondo tale ipotesi, una scarica epilettica sub-clinica potrebbe attivare il sistema trigemino-vascolare, determinando un attacco di cefalea/emicrania senza altri segni/sintomi associati a una possibile attivazione corticale della scarica epilettica. In tal senso, i networks (a livello corticale e sottocorticale) autonomici hanno una più bassa soglia epilettogena di attivazione rispetto ai networks che possono sottendere una crisi epilettica a semiologia motoria e/o sensoriale. Recentemente è stato dimostrato che la soglia di attivazione per la *cortical spreading depression* (CSD) è inferiore rispetto a quella necessaria per una scarica epilettica²⁹. Pertanto, la scarica epilettica potrebbe attivare la CSD e questa, a sua volta, attivare i networks sottocorticali autonomici e il sistema trigemino-vascolare. Questa evenienza sarebbe prevalentemente unidirezionale in quanto la CSD raramente attiverebbe un focus epilettogeno corticale²⁰. Questa teoria spiegherebbe il perché, nel contesto clinico, è molto più frequente osservare un paziente epilettico che presenta una cefalea peri-ictale rispetto a un paziente emicranico che presenta crisi epilettiche.

Il ruolo dell'EEG nella "ictal epileptic headache"

L'EEG ha uno scarso valore diagnostico nello studio dei pazienti affetti da emicrania. Infatti, durante un attacco di emicrania possono essere registrate sequenze di anomalie che possono ricordare i grafoelementi parossistici presenti durante una scarica epilettica. Tuttavia, l'andamento temporale e spaziale di tali anomalie è nettamente differente rispetto a quello che si verifica durante una crisi epilettica vera e propria. Nei pochi casi di IEH riportati in letteratura, i pazienti presentavano una cefalea/emicrania come unica manifestazione di una crisi epilettica non convulsiva, diagnosticata solo mediante registrazione EEG²⁷. La somministrazione endovenosa di FAE in questi pazienti era in grado di controllare la scarica epilettica registrata all'EEG di scampo così come il sintomo cefalea. Tuttavia, in letteratura, è stato riportato un caso di IEH dove la scarica critica era stata registrata soltanto mediante l'utilizzo di elettrodi di profondità²⁹. Pertanto, la registrazione EEG, anche se poco utile come strumento di screening nell'emicrania, assume un ruolo fondamentale in pazienti pediatriche che presentano il sintomo cefalea/emicrania che non risponde al trattamento con farmaci antiemicranici comunemente utilizzati.

CONCLUSIONI

In età pediatrica l'epilessia e l'emicrania si presentano in comorbidità con un'elevata frequenza, con percentuali fino al 25% dei casi secondo studi recenti. Tale associazione è più evidente in bambini con sindromi elettrocliniche specifiche come la BECTS e la JME e le forme occipitali idiopatiche.

La cefalea come unico sintomo di una crisi epilettica è un'evenienza rara. Dai pochi dati presenti in letteratura appare verosimile che una crisi epilettica, che si presenta con i sintomi tipici dell'emicrania, rappresenti un evento epilettico puro piuttosto che una sequenza emicrania-epilessia (i.e. *migraine*). La cefalea/emicrania di origine epilettica deve essere sempre

MESSAGGI CHIAVE

- L'emicrania può essere associata ad alcune forme di epilessia nel bambino. Questa relazione di comorbidità tra emicrania ed epilessia non è completamente chiarita rispetto alle possibili cause.
- La prevalenza complessiva di emicrania nei bambini con epilessia varia dall'8% al 15%, con valori anche maggiori nei bambini con punte centro-temporali all'EEG (63%) e nell'epilessia con assenze (33%).
- La cefalea come unico sintomo di una crisi epilettica è un'evenienza molto rara; dai pochi dati presenti in letteratura appare verosimile che una crisi epilettica, che si presenta con i sintomi tipici dell'emicrania, rappresenti un evento epilettico puro piuttosto che una sequenza emicrania-epilessia.
- L'EEG non è indicato come esame di routine nel bambino con diagnosi di emicrania ma rappresenta l'esame fondamentale da eseguire in tempi brevi nei casi di emicrania/cefalea prolungata di sospetta natura epilettica.
- La cefalea con caratteristiche emicraniche è un'evenienza che si presenta in circa il 50% dei pazienti dopo una crisi epilettica convulsiva (*cefalea post-ictale*). Tuttavia questo sintomo è spesso misconosciuto poiché l'attenzione è spesso rivolta esclusivamente alla manifestazione della crisi epilettica.
- Il termine *ictal epileptic headache* deve essere usato in casi molto rari di cefalea/emicrania di origine epilettica confermata con registrazione EEG ictale.

sospettata in pazienti pediatriche che non rispondono a un trattamento con farmaci antiemicranici, al fine di eseguire prontamente una registrazione EEG e formulare quindi una corretta diagnosi. I casi clinici presenti in letteratura suggeriscono che una pronta registrazione EEG è fondamentale nel formulare una corretta diagnosi. Sebbene i casi riportati in letteratura^{26,27} siano in totale 15, il termine IEH è stato recentemente proposto dal nostro gruppo con lo scopo di definire, almeno da un punto di vista classificativo, i rari casi di emicrania/cefalea di origi-

ne epilettica³².

Sebbene ben documentata in letteratura, la cefalea ictale di origine epilettica rimane un'evenienza rara; tuttavia è importante sospettare, riconoscere e diagnosticare tale quadro clinico, soprattutto in età pediatrica, al fine di evitare diagnosi errate e una eccessiva prescrizione di esami come TAC encefalo in Pronto Soccorso pediatrico. La corretta applicazione dei criteri diagnostici proposti per la IEH potrebbe aiutare a diagnosticare più frequentemente questa rara entità nel bambino con cefalea.

Conflitto d'interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Vincenzo Belcastro

e-mail: vincenzobelcastro@libero.it

Bibliografia

1. Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord* 1999;1:205-16.
2. Panayiotopoulos CP. "Migraine" and the significance of differentiating occipital seizures from migraine. *Epilepsia* 2006;47:806-8.
3. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol* 2006;5:148-57.
4. D'Alessandro R, Sacquegna T, Pazzaglia P, et al. Headache after partial complex seizures. In: Andermann FA, Lugaresi E (Eds). *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworth Publishers, 1987:273-8.
5. Belcastro V, Striano P, Parisi P. From migralepsy to ictal epileptic headache: the story so far. *Neurol Sci* 2013;34(10):1805-7.
6. Sances G, Guaschino E, Perucca P, Allena M, Ghiotto N, Manni R. Migraine: a call for a revision of the definition. *Epilepsia* 2009;50:2487-96.
7. Kelley SA, Hartman AL, Kossoff EH. Comorbidity of migraine in children presenting with epilepsy to a tertiary care center. *Neurology* 2012;79(5):468-73.
8. Sacco S, Olivieri L, Bastianello S, Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine. *J Headache Pain* 2006;7:222-30.
9. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994;44(S1):S4-5.
10. De Romanis F, Buzzi MG, Cerbo R, Feliciani M, Assenza S, Agnoli A. Migraine and epilepsy with infantile onset and electroencephalographic findings of occipital spike-wave complexes. *Headache* 1991;31:378-83.
11. De Simone R, Ranieri A, Marano E, et al. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. *Neurol Sci* 2007;28:150-5.
12. Andermann E, Andermann F. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects. In: Andermann F, Lugaresi E (Eds). *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworth Publishers, 1987:281-91.
13. Piccinelli P, Borgatti R, Nicoli F, et al. Relationship between migraine and epilepsy in pediatric age. *Headache* 2006;46:413-21.
14. Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, Kjartansson O, Hauser WA. Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Ann Neurol* 2006;59(1):210-3.
15. Leniger T, von den Driesch S, Isbruch K, Diener HC, Hufnagel A. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache* 2003;43:672-7.
16. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, et al. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain* 2010;11(3):235-40.
17. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):9-160.
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33(9):629-808.
19. 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;51:676-85.
20. Parisi P. Why is migraine rarely, and not usually, the sole ictal epileptic manifestation? *Seizure* 2009;18:309-12.
21. Lennox WG, Lennox MA. *Epilepsy and related disorders*. Boston: Little-Brown, 1960.
22. Verrotti A, Coppola G, Di Fonzo A, et al. Should "migralepsy" be considered an obsolete concept? A multicenter retrospective clinical/EEG study and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2011a;21:52-9.
23. Verrotti A, Striano P, Belcastro V, et al. Migraine and related conditions: advances in pathophysiology and classification. *Seizure* 2011b;20:271-5.
24. Belcastro V, Striano P, Parisi P. Is it migralepsy? No evidence yet. *Neurol Sci* 2013;34(10):1837-8.
25. Belcastro V, Striano P, Kasteleijn D, Villa MP, Parisi P. Migraine, hemikrania epileptica, post-ictal headache and "ictal epileptic headache": a proposal for terminology and classifications revision. *J Headache Pain* 2011a;12:289-94.
26. Cianchetti C, Pruna D, Ledda M. Epileptic seizures and headache-migraine: A review on types of association and terminology. *Seizure* 2013;22(9):679-85.
27. Parisi P, Striano P, Verrotti A, Villa MP, Belcastro V. What have we learned about ictal epileptic headache? A review of well-documented cases. *Seizure* 2013;22(4):253-8.
28. Andermann F, Zifkin B. The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine. *Epilepsia* 1998;39:9-23.
29. Parisi P, Striano P, Negro A, Martelletti P, Belcastro V. Ictal epileptic headache: an old story with courses and appeals. *J Headache Pain* 2012a;13(8):607-13.
30. Belcastro V, Striano P, Parisi P. Interictal and perictal headache in patients with epilepsy: migraine-triggered seizures or epilepsy-triggered headache? *Eur J Neurol* 2013;20(10):1333-4.
31. Belcastro V, Striano P, Pierguidi L, Calabresi P, Tambasco N. Ictal Epileptic Headache Mimicking Status Migrainosus: EEG and DWI-MRI Findings. *Headache* 2011b;51:160-2.
32. Parisi P, Striano P, Trenité DG, et al. "Ictal epileptic headache": recent concepts for new classifications criteria. *Cephalalgia* 2012b;32(9):723-4.