



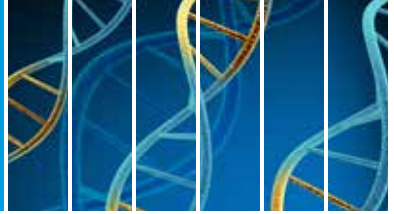
# EMIPLEGIA ALTERNANTE

*Libro Bianco*  
per la conoscenza  
e la gestione di questa  
rara malattia

Tiziana Granata  
Barbara Salis  
Federico Vigeveno  
Barbara Romanini







## *Libro Bianco* per la conoscenza e la gestione di questa rara malattia

Testo redatto da:

*D.ssa Tiziana Granata*

*D.ssa Barbara Salis*

*D.ssa Barbara Romanini*

in collaborazione con il *Prof. Federico Vigevano*

Il *Libro Bianco* è un'iniziativa promossa da A.I.S.EA Onlus e dal suo Comitato Scientifico:

*Prof. Maurizio Clementi*

Servizio di Genetica Clinica - Dipartimento di Pediatria - Università di Padova

*Dott. Giuseppe Gobbi*

Neuropsichiatra Infantile - Membro IAHCRC Consortium

*Dott.ssa Tiziana Granata*

Divisione di Neuropsichiatria Infantile - Istituto Neurologico "C. Besta" - Milano

*Prof.ssa Fiorella Gurrieri*

Servizio di Genetica Medica - Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

*Prof.ssa Edvige Veneselli*

Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile - I.R.C.C.S. "G. Gaslini" - Genova

*Prof. Federico Vigevano*

Divisione di Neurologia - Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Roma

*Dott. Claudio Zucca*


Servizio di Neurofisiopatologia - I.R.C.C.S. "E. Medea" - Bosisio Parini (LC)

## **A.I.S.EA Onlus**

### **Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante**

Sede legale: via delle Betulle 4 – 20152 Milano

Sede operativa: via degli Abeti 4 – 20152 Milano

 +39 327 927 6116

 [info@aiseaonlus.org](mailto:info@aiseaonlus.org)

 [www.aiseaonlus.org](http://www.aiseaonlus.org)

 [www.facebook.com/aiseaonlus](https://www.facebook.com/aiseaonlus)

 AISEA

**A.I.S.EA Onlus è socio fondatore di**

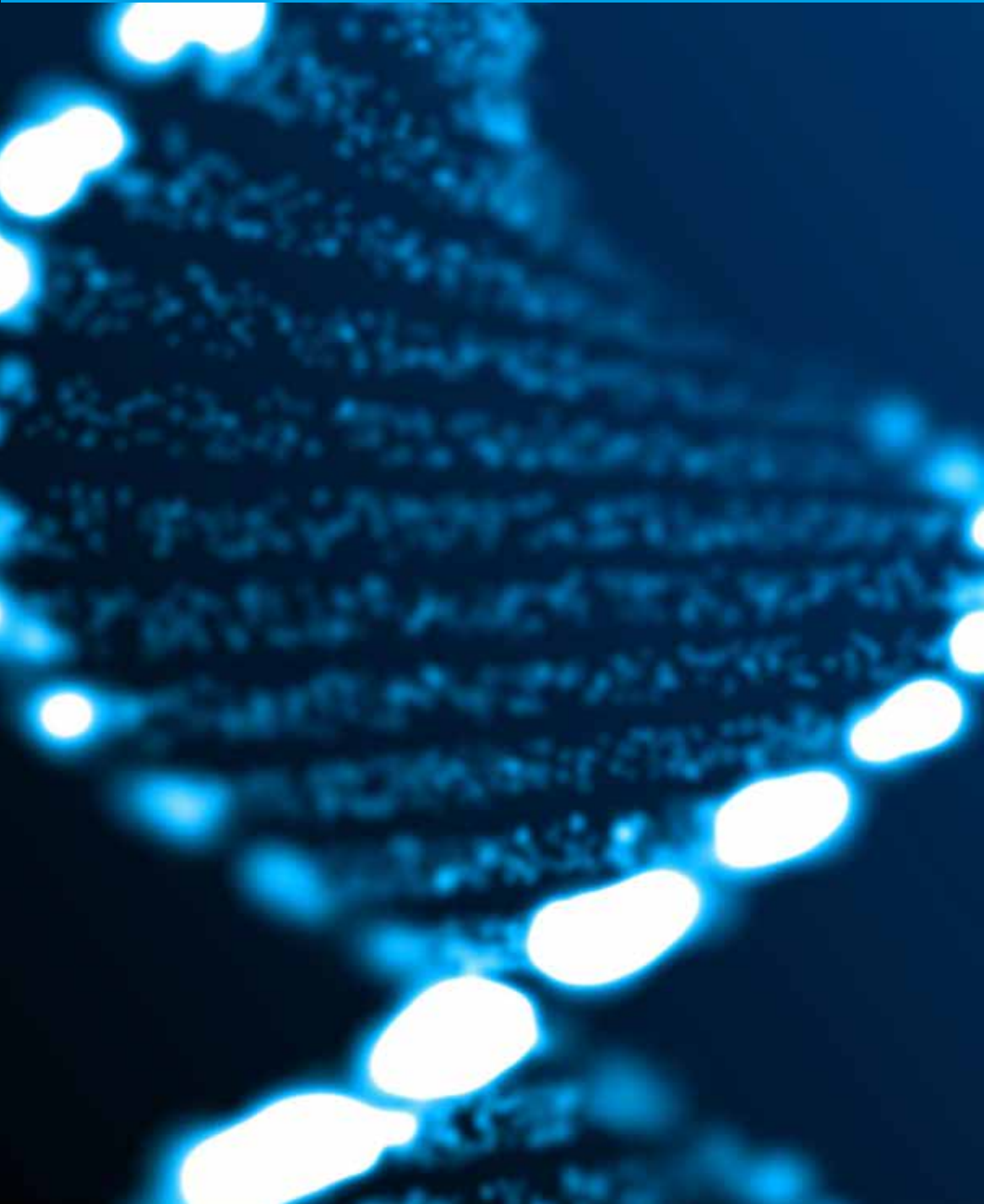
**FIAN Onlus Federazione Italiana delle Associazioni Neurologiche**

**A.I.S.EA Onlus fa parte di**

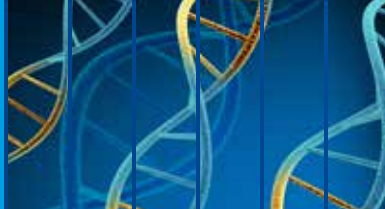
**ENRAH European Network for Research on Alternating Hemiplegia**



<b>PRESENTAZIONE</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>10</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>12</b>
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE</b>	<b>12</b>
<b>SINTOMI ASSOCIATI</b>	<b>14</b>
<b>EZIOLOGIA E IPOTESI PATOGENETICHE</b>	<b>16</b>
<b>SCOPERTA DEL PRIMO GENE CAUSATIVO</b>	<b>17</b>
<b>CORRELAZIONE GENOTIPO-FENOTIPO</b>	<b>19</b>
<b>DIAGNOSI</b>	<b>19</b>
Sintesi dei criteri diagnostici classici	19
Diagnosi differenziale	20
<b>ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI</b>	<b>21</b>
<b>TERAPIA</b>	<b>26</b>
<b>L'ESPERIENZA ITALIANA</b>	<b>28</b>
<b>FENOTIPI CLINICI ATP1A3-CORRELATI</b>	<b>29</b>
<b>PROSPETTIVE E AMBITI DI RICERCA</b>	<b>31</b>
Cosa è stato fatto	31
Cosa rimane da fare	32
<b>IL RUOLO DELL'ASSOCIAZIONE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI</b>	<b>34</b>
<b>L'EA NELL'ELENCO NAZIONALE DELLE MALATTIE RARE</b>	<b>37</b>
<b>RICONOSCIMENTO DELL'INVALIDITÀ CIVILE E DELLO STATO DI HANDICAP</b>	<b>40</b>
Iprovisione	43
Ausili Ortopedici	44
Assistenza Domiciliare	45
Aspetti Riabilitativi	46
Logopedia	48
Come ridurre il rischio di attacchi	48
Cosa fare durante una crisi di EA	49
Vaccinazioni	50
Farmaci di uso generale	50
Interventi chirurgici e procedure odontoiatriche	50
Attività Sportiva	51
Scuola	51
Mondo del lavoro	53
Strutturazione del quotidiano	54
Vita adulta	54
<b>PIANO NAZIONALE DELLE MALATTIE RARE 2013/2016</b>	<b>55</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>56</b>
<b>APPENDICE 1 - Leggi riguardo all'handicap e alla disabilità</b>	<b>58</b>
<b>APPENDICE 2 - I.B.AHC - Biobanca e registro clinico per l'EA</b>	<b>60</b>
<b>APPENDICE 3 - Delibere e provvedimenti attuativi del D.P.C.M. 12/01/2017</b>	
Centri di riferimento	<b>61</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>64</b>



## PRESENTAZIONE



*È per me un onore presentare la seconda edizione del Libro Bianco per la conoscenza e la gestione dell'EA (EA). Sono passati solo 10 anni dalla prima edizione, eppure le nostre conoscenze sulla patogenesi e sulla gestione di questa malattia hanno fatto passi da gigante. Grazie alla incessante attività di A.I.S.EA, in stretto rapporto con le altre associazioni di pazienti europee ed extraeuropee, è stato possibile realizzare molti degli obiettivi indicati nella prima edizione del Libro Bianco. Il lettore troverà infatti elencate al capitolo **"Prospettive e ambiti di ricerca"** le linee di ricerca cui A.I.S.EA stava partecipando e sostenendo attivamente nel 2007. In questi anni tutte hanno dato importantissimi risultati, che sono dettagliati nel testo.*

*A me preme mettere in evidenza in particolare due aspetti.*

*Il primo è quello dello studio e della **individuazione delle determinanti genetiche**, resa possibile proprio perché A.I.S.EA, in stretta collaborazione con gli esperti medici e con analoghe associazioni di altri paesi, ha sempre sostenuto ed incoraggiato la definizione di precise caratteristiche cliniche della malattia.*

*Solo una attenta e rigorosa analisi delle manifestazioni parossistiche, epilettiche e non epilettiche, nonché dei deficit neurologici stabili ha permesso di identificare pazienti con fenotipo simile. Il passo successivo è stato quello di identificare la mutazione genetica di più frequente riscontro nella malattia. Questo è avvenuto nel 2012 dapprima su 7*



pazienti, poi su 95 pazienti in uno studio multicentrico internazionale cui ha partecipato anche A.I.S.EA. Il gene responsabile della malattia, che si riscontra in più del 70% dei casi, è l'**ATP1A3**, contenuto sul braccio lungo del cromosoma 19. Nel testo bene è spiegato quale è il ruolo di questo gene nel funzionamento degli scambi degli ioni sodio e potassio a livello della membrana plasmatica dei neuroni e come questa anomalia genetica possa spiegare i sintomi della malattia. Come per altre patologie su base genetica, una volta individuato il gene è emerso come in realtà ci possano essere delle varianti fenotipiche o delle altre entità cliniche con mutazione genetica molto simile. Lo stesso gene era stato infatti descritto in una malattia denominata Rapid-Onset Dystonia Parkinsonism, caratterizzata fondamentalmente da un quadro di distonia. Ma anche nei pazienti con EA il sintomo neurologico più importante a lungo termine è la distonia. La mutazione ATP1A3 è stata anche riscontrata in altri pazienti con manifestazioni parossistiche tipiche della EA, ma con encefalopatie epilettiche molto severe; alcuni di questi hanno risposto ottimamente a trattamenti con la dieta chetogena. Tutto questo per affermare che ormai si parla di uno **spettro di entità cliniche associate alla mutazione ATP1A3**. Questo si rivelerà nel tempo molto utile sia per capire meglio la patogenesi della malattia, sia soprattutto per impostare nuovi approcci terapeutici magari basandosi su esperienze in patologie simili rientranti nello spettro.





*Il secondo aspetto che voglio sottolineare è quello sociale, raggiunto proprio grazie al continuo impegno di A.I.S.EA nel fare informazione sulla malattia e mantenere rapporti con le istituzioni al fine del riconoscimento della patologia come **malattia rara**. Questo finalmente è avvenuto proprio di recente grazie all'inclusione della EA nell'elenco delle malattie rare secondo i nuovi **livelli essenziali di assistenza (LEA)**. I genitori dei pazienti, ma anche i loro medici curanti, troveranno nel testo dettagliati tutti i riferimenti legislativi e la descrizione dell'iter da seguire, non sempre semplice, per ottenere i riconoscimenti e i vantaggi derivanti da questa classificazione della malattia.*

*Infine nel testo ci si sbilancia su quello che ancora resta da fare soprattutto nella ricerca genetica e nei trial farmacologici. Come detto prima le novità genetiche e la definizione dello spettro delle patologie legate ad ATP1A3, sembrano aprire importanti prospettive nella determinazione della patogenesi e nell'individuazione di terapie efficaci. Ma quello che più ci fa essere ottimisti è il fatto di essere incoraggiati e sostenuti nella ricerca da associazioni così attive e propositive come è A.I.S.EA.*

Testo a cura del prof. **Federico Vigevano**

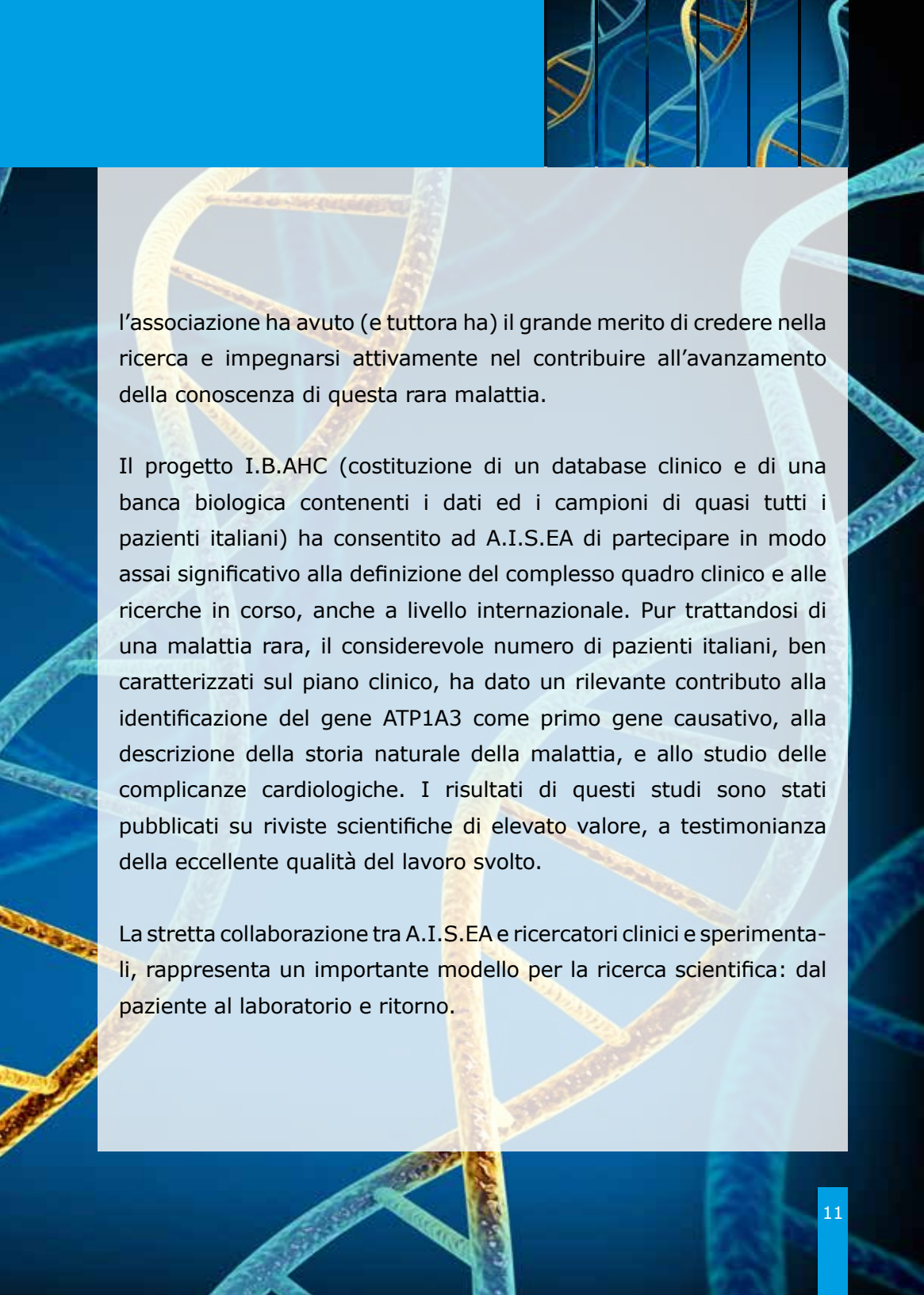
# INTRODUZIONE

**L'Emiplegia Alternante (EA)** è una malattia rara che esordisce nell'infanzia. È caratterizzata da sintomi neurologici parossistici e ricorrenti, motori (ad es. paralisi degli arti, disordini del movimento), della motilità oculare e vegetativi (ad es. alterazioni del ritmo del respiro) e sintomi neurologici stabili.

La malattia è stata descritta per la prima volta da Verret e Steele nel 1971 ed è stata a lungo considerata come una forma di emicrania. Negli anni 80 Krageloh e Aicardi per primi hanno enfatizzato la peculiarità dei sintomi e del decorso dell'EA rispetto ad altre forme di emicrania e hanno suggerito che l'EA dovesse essere considerata un'entità nosografica distinta.

Negli anni più recenti, soprattutto per iniziativa di associazioni di familiari, a livello internazionale, sono stati avviati importanti progetti di ricerca con l'intento di identificare le determinanti genetiche della malattia, conoscerne i meccanismi fisiopatologici e, soprattutto, individuare trattamenti efficaci.

A.I.S.EA Onlus è l'associazione che in Italia raggruppa le famiglie dei pazienti affetti da EA. Oltre al fondamentale supporto alle famiglie,



l'associazione ha avuto (e tuttora ha) il grande merito di credere nella ricerca e impegnarsi attivamente nel contribuire all'avanzamento della conoscenza di questa rara malattia.

Il progetto I.B.AHC (costituzione di un database clinico e di una banca biologica contenenti i dati ed i campioni di quasi tutti i pazienti italiani) ha consentito ad A.I.S.EA di partecipare in modo assai significativo alla definizione del complesso quadro clinico e alle ricerche in corso, anche a livello internazionale. Pur trattandosi di una malattia rara, il considerevole numero di pazienti italiani, ben caratterizzati sul piano clinico, ha dato un rilevante contributo alla identificazione del gene ATP1A3 come primo gene causativo, alla descrizione della storia naturale della malattia, e allo studio delle complicanze cardiologiche. I risultati di questi studi sono stati pubblicati su riviste scientifiche di elevato valore, a testimonianza della eccellente qualità del lavoro svolto.

La stretta collaborazione tra A.I.S.EA e ricercatori clinici e sperimentali, rappresenta un importante modello per la ricerca scientifica: dal paziente al laboratorio e ritorno.



## EPIDEMIOLOGIA

L' EA è una malattia neurologica rara, con una prevalenza stimata da 1:1.000.000 a 1:100.000, a seconda delle casistiche. Sono conosciuti circa 1000 casi nel mondo e circa 50 in Italia, senza prevalenza di sesso. La malattia è nella maggioranza dei casi sporadica, ma sono state descritte alcune famiglie in cui la malattia sembra trasmessa come carattere autosomico dominante.



## CARATTERISTICHE CLINICHE

La malattia è caratterizzata dall'insorgenza di **attacchi emiplegici**, eventi parossistici ricorrenti che interessano in modo **alternò** i due lati del corpo, con ipomobilità, che può variare da semplice debolezza a totale incapacità a compiere movimenti. Gli arti colpiti appaiono flaccidi oppure rigidi quando è presente una componente distonica, cioè una postura anomala involontaria, o un ipertono focale.

Un criterio diagnostico classico è rappresentato dall'insorgenza dei sintomi entro i 18 mesi, ma l'esordio degli attacchi distonici ed emiplegici avviene entro il primo anno di vita nella maggior parte dei pazienti.

Nei mesi precedenti all'esordio degli attacchi emiplegici, possono essere presenti modesto ritardo dello sviluppo motorio o altri sintomi neurologici, in particolare il nistagmo (movimenti oculari anomali) in un bambino per il resto sano. Difatti alcune casistiche riportano che solo nel 30%



dei pazienti l'esordio dell'EA si è manifestato con un attacco emiplegico.

Il quadro clinico conclamato e tipico include diversi **sintomi parossistici**, che talvolta compaiono per primi durante un attacco: le crisi toniche, gli accessi distonici, la deviazione laterale del capo e degli occhi, l'alterazione unilaterale o bilaterale della motilità oculare (strabismo, paralisi dello sguardo), nistagmo unilaterale o bilaterale, alterazioni del ritmo del respiro con apnea con cianosi o tachipnea e dispnea, disturbi vegetativi (iperemia, pallore, vomito), cui si accompagnano anche dolore e urla.

L'emiplegia può essere **bilaterale**, sia per l'interessamento contemporaneo dei due lati, sia per estensione dell'attacco emiplegico all'emilato controlaterale; in questi casi è frequentemente coinvolto anche il distretto orale con anartria, disfagia, scialorrea, singhiozzo. I sintomi descritti possono manifestarsi isolatamente o contemporaneamente nello stesso attacco, o in diversi episodi nello stesso paziente.

Gli attacchi possono essere favoriti da fattori **scatenanti**, diversi in ogni bambino. I più comuni sono malattie intercorrenti a carico delle alte vie respiratorie, stress emotivi o fisici, deprivazione di sonno, alcuni cibi e fattori ambientali come luci intense, particolari suoni, condizioni meteorologiche particolari (e.g. vento, variazioni di temperatura), contatto con l'acqua. Tipicamente gli attacchi si risolvono con il sonno, ma possono ricomparire 10-20 minuti dopo il risveglio. Ogni singolo attacco può durare minuti, ore, ma anche giorni o settimane.

La cefalea è riferita in circa la metà dei pazienti e può presentarsi come emicrania isolata o associata ad emiplegia.

Nel tempo, si rendono evidenti le **manifestazioni non parossistiche**, costituite da sintomi neurologici stabili rappresentati da alterazioni delle funzioni motorie per la presenza di movimenti involontari anomali o di difficoltà al movimento, nonché di disturbi della motilità oculare. Questi sintomi, che in termini tecnici si definiscono *coreoatetosi, distonia, atassia, spasticità, ipotonia, disfunzioni bulbari, aprassia oculare*, sono espressione di una disfunzione globale del sistema nervoso centrale, più o meno severa nei diversi pazienti.

Si associa in quasi tutti i pazienti una disabilità intellettiva di grado variabile, talvolta associata a disturbo del linguaggio, deficit di attenzione e della integrazione visuo-spaziale. Sono frequenti anche i disturbi comportamentali, quali impulsività, ossessività e irritabilità.

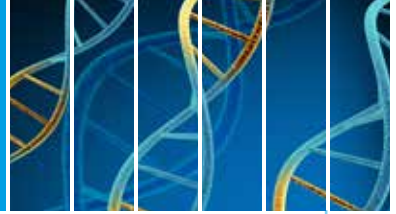
Benché il quadro clinico possa modificarsi con l'età, il grado di disabilità rimane costante nel tempo, e non vi è evidenza di una progressione peggiorativa dei sintomi.



## SINTOMI ASSOCIATI

Un sintomo frequente, che si manifesta in circa la metà dei pazienti è rappresentato dalle **crisi epilettiche**. Uno studio multicentrico europeo ha analizzato i dati di 157 pazienti (fra i quali erano compresi i pazienti italiani raccolti nel *database* I.B.AHC) di età compresa fra i 9 mesi e i 52 anni. Lo studio riporta la presenza di almeno una crisi epilettica nel 53% dei pazienti. Le crisi possono esordire a qualunque età (dall'infanzia all'età adulta), sono so-





prattutto non convulsive, nella maggior parte dei casi a bassa frequenza (alcune crisi all'anno) e spesso ben controllate dalla terapia antiepilettica. Nella maggior parte dei casi l'epilessia non rappresenta dunque un problema preminente e invalidante, ma in alcuni pazienti possono comparire crisi convulsive e stati di male.

Negli ultimi anni, anche a seguito dell'identificazione del gene responsabile dell'EA e della sua espressione a livello cardiaco, molta attenzione è stata dedicata agli studi cardiologici. Uno studio pubblicato nel 2015 (anche in questo caso il contributo di A.I.S.EA è stato rilevante) ha dimostrato la presenza di **disturbi nella conduzione cardiaca** in 28 dei 52 pazienti esaminati. In questi casi sono state rilevate una o più delle seguenti alterazioni all'ECG:

- Anomalie di ripolarizzazione (inversione e/o anomalie morfologiche dell'onda T)
- Ritardo di conduzione intraventricolare e/o blocco di branca destro incompleto
- Sopraslivellamento del tratto ST con morfologia "a sella" ("onda J")
- Asistolia (in un solo caso).

È stato inoltre rilevato che il tratto QTc, benché nei limiti di norma, era significativamente più corto nella coorte di pazienti esaminati rispetto al gruppo di controllo costituito da pazienti affetti da epilessia. Le anomalie ECG erano più comuni nei pazienti con età maggiore o uguale ai 16 anni, non vi erano invece differenze tra pazienti trattati con flunarizina (farmaco che può determinare disturbi della funzione cardiaca) e pazienti non trattati. Nei pazienti in cui è stata analizzata più di una registrazione ECG le alterazioni non erano costantemente presenti, è quindi possibile che la reale prevalenza di tali disturbi sia sottostimata.





## EZIOLOGIA E IPOTESI PATOGENETICHE

Le diverse ipotesi eziologiche della malattia formulate nel passato includono:

- **Variante emicranica:** storicamente l'ipotesi più antica e frequentemente considerata, basata essenzialmente sul dato epidemiologico di anamnesi familiare positiva per emicrania e per alcuni aspetti semeiologici che avvicinano l'EA alle forme di emicrania emiplegica.
- **Sindrome epilettica:** era stata esclusa sulla base delle numerose e univoche evidenze dell'assenza di un correlato elettroencefalografico corticale agli episodi parossistici.
- **Disturbo cerebrovascolare:** sulla base dei risultati di studi angiografici e SPECT, dai quali risultano però dati contrastanti sulle caratteristiche della perfusione cerebrale; non è stato chiarito se le alterazioni di flusso siano primitive o secondarie all'attacco emiplegico.
- **Malattia mitocondriale:** è stata ipotizzata sulla base di studi spettrografici su muscolo, che hanno documentato profili metabolici compatibili con disfunzione mitocondriale. Questa ipotesi non ha però trovato conferma nelle indagini biochimiche su plasma e muscolo (i.e. dosaggio di lattato e dosaggio degli enzimi della catena respiratoria).
- **Meccanismo glutammato-mediato:** ipotizzato sulla osservazione che la somministrazione di memantina e amantadina - farmaci che agiscono come antagonisti non competitivi dei recettori



NMDA per il glutammato - riduceva gli attacchi di emiplegia nei pazienti resistenti alla flunarizina.

È stata avanzata infine l'ipotesi che l'EA potesse rappresentare una patologia di canale, perché il quadro clinico rispecchierebbe la definizione di "canalopatia" data da Ptacek nel 1997: "presentarsi episodico ed improvviso dei sintomi in persone che per il resto appaiono completamente normali". Ipotesi suffragata dalle analogie con l'emigrania emiplegica (altra canalopatia, a carico del canale del calcio) e sulla risposta, seppur parziale a farmaci che agiscono sui canali (in particolare la flunarizina che è un calcio antagonista).

Nel 2004 è stato per la prima volta identificato un probabile gene causativo della malattia: in una famiglia di origine greca con quattro pazienti affetti in due generazioni (una madre e tre dei suoi figli), è stata identificata una mutazione a carico del gene **ATP1A2**, che specifica per la subunità  $\alpha 2$  della pompa sodio-potassio della membrana cellulare. Mutazioni di questo gene non sono però state confermate in altri pazienti.

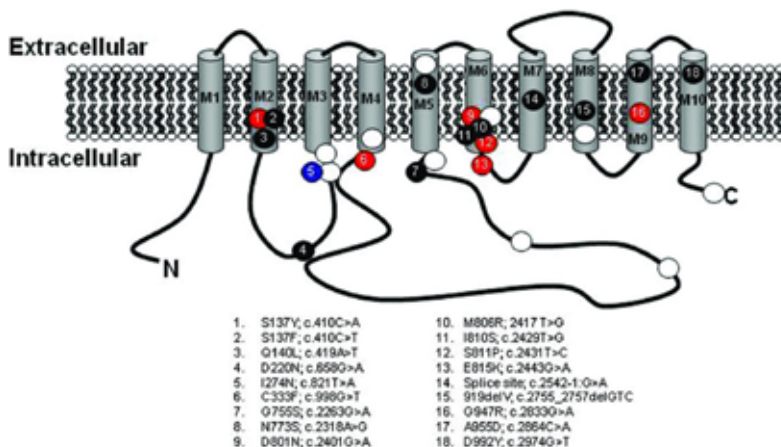


## SCOPERTA DEL PRIMO GENE CAUSATIVO

Nel 2012, analizzando il DNA di 7 pazienti affetti e dei loro genitori sani mediante tecniche di sequenziamento esonico (l'analisi della porzione di DNA trascritta), è stato individuato il gene responsabile della malattia, **ATP1A3**, contenuto sul braccio lungo del cromosoma 19, in posizione 13.2, contenente 23 esoni. La conferma del ruolo di mutazioni di questo gene è stata ottenuta estendendo la ricerca della

mutazione nel DNA di altri 95 pazienti. A questo studio ha partecipato attivamente A.I.S.EA, che ha fornito i campioni di DNA conservati nella propria biobanca costituita a partire dal 2004, nonché i dati clinici raccolti nel [database](#) I.B.AHC.

Il gene ATP1A3 esprime una subunità della pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasica, responsabile nello stabilire e mantenere il gradiente elettrochimico di membrana mediante lo scambio degli ioni sodio e potassio attraverso la membrana plasmatica dei neuroni, sfruttando l'energia fornita dall'ATP. Tale meccanismo è alla base dell'eccitabilità neuronale. Sono state identificate 18 mutazioni di ATP1A3 (rappresentate nella figura), la maggior parte *de novo*, cioè non ereditate dai genitori, ma presenti solo nel soggetto affetto. Le mutazioni più frequenti sono la [D801N](#) e la [E815K](#).





## CORRELAZIONE GENOTIPO-FENOTIPO

Nel 2015 sono stati pubblicati due importanti studi sulla correlazione genotipo-fenotipo. L'analisi dei dati raccolti nel registro I.B.AHC (che include anche 41 pazienti italiani) e nel registro AHCF (U.S.A.) ha consentito di correlare il tipo di mutazione con il quadro clinico, sulla base dell'età d'esordio dei sintomi o segni, l'età di acquisizione delle tappe motorie (posizione seduta e deambulazione autonoma) e l'occorrere di stato epilettico e/o morte improvvisa. Entrambi gli studi hanno dimostrato che la mutazione E815K è associata a disabilità motoria e cognitiva più grave, e a un esordio più precoce dell'epilessia.



## DIAGNOSI

### Sintesi dei criteri diagnostici classici

La diagnosi di EA si basa sui seguenti criteri clinici, definiti negli anni '80 da Jean Aicardi:

- Esordio dei sintomi entro i 18 mesi.
- Ripetuti attacchi emiplegici che coinvolgono un lato del corpo.
- Attacchi distonici o tonici, anomalie della motilità oculare e fenomeni autonomici che si presentano durante l'attacco emiplegico o in maniera isolata.

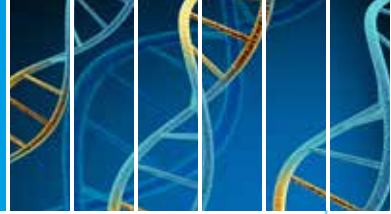
- Episodi di emiplegia bilaterale o tetraplegia come generalizzazione di un attacco che inizia come emiplegico o bilaterale fin dall'esordio.
- Immediata scomparsa dei sintomi (che possono ripresentarsi al risveglio) col sonno.
- Evidenza di ritardo dello sviluppo psicomotorio e di anomalie neurologiche come coreoateosi, distonia e atassia.

La diagnosi molecolare conferma la presenza di mutazioni di ATP1A3 in circa l'80% dei casi.

## Diagnosi differenziale

La necessità della diagnosi differenziale deriva dalla complessità del quadro clinico e dalla difficoltà a definire la semeiologia dei diversi sintomi e segni neurologici, soprattutto nel bambino molto piccolo. Infatti all'esordio, quando prevalgono le crisi distoniche, i disturbi dei movimenti oculari e i disturbi autonomici, la diagnosi risulta difficile e si pone il problema della diagnosi differenziale con diverse condizioni tra le quali:

- **Epilessia**: per la ricorrenza di fenomeni parossistici, per esempio deviazione dei globi oculari, episodi di ipertono dell'asse.
- **Sindromi distoniche primarie** (distonia primaria, discinesie parossistiche) e **secondarie** a difetti metabolici: (L-dopa-responsive distonia, deficit di neurotrasmettitori, glutarico aciduria, gangliosidosi, malattie mitocondriali).
- **Emicrania emiplegica familiare**: sintomi tipici della EA sono riscontrati in malattie con disfunzioni neurologiche transitorie associate a mutazioni del gene CACNA1A e ATP1A2, il cui feno-



tipo negli ultimi anni è stato ampliato con encefalopatia episodica, epilessia e deficit neurologici persistenti, quali atassia e disabilità intellettiva.

- **Sindrome da deficit di trasportatore del Glucosio di tipo 1 (GLUT1)**, associate a mutazione del gene SLCLA1: caratterizzata da ritardo psicomotorio, debolezza transitoria, atassia intermittente ed epilessia.
- **Malattie di origine vascolare**, come la Moya-Moya, che si manifestano con emiplegia acuta.

In molti casi la diagnosi di EA è una diagnosi di esclusione che spesso non può essere formulata alla comparsa dei primi sintomi, specie se all'esordio la malattia non si presenta con i sintomi caratteristici, ma può richiedere un periodo di osservazione anche di mesi o anni.



## ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI

Non esistono indagini strumentali in grado di confermare la diagnosi e anche quelle eseguite nel corso di attacchi emiplegici non evidenziano alterazioni specifiche.

L' **EEG nel corso di un attacco** di EA può evidenziare la presenza di attività theta-delta a carico dell'emisfero controlaterale.

L' **EEG intercritico** è in genere normale: tardivamente, nel corso della malattia, possono comparire anomalie lente a localizzazione variabile. Quando sono associate crisi epilettiche, l'EEG intercritico può mostrare anomalie epilettiformi.

Lo studio dei **potenziali evocati** è normale, sia in fase critica che intercritica.

Le indagini neuroradiologiche (**RMN e TC**) sono solitamente normali, anche se possono comparire nel tempo quadri di atrofia corticale, sclerosi temporale mesiale e atrofia del cervelletto.

Gli studi con tecniche di immagine funzionale, quali **SPECT** e **PET**, mostrano in fase critica asimmetria interemisferica di perfusione captazione di significato non specifico.

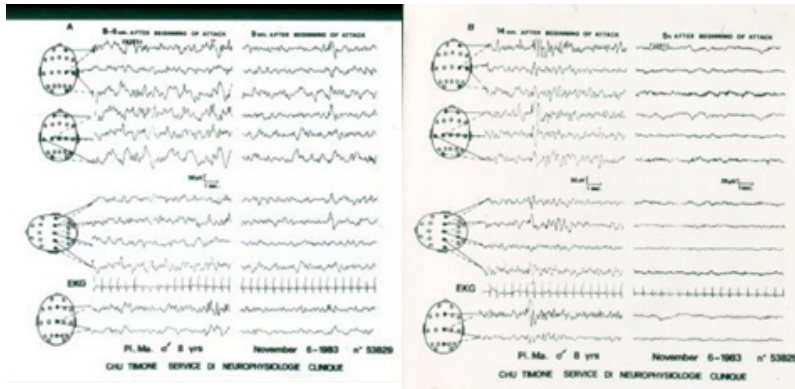
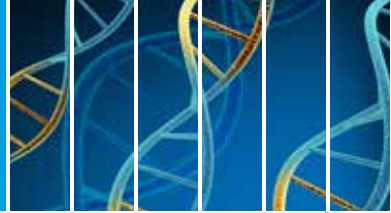
Recentemente è stato pubblicato uno studio relativo alla **stimolazione magnetica transcranica**, una tecnica non invasiva di stimolazione elettromagnetica del tessuto cerebrale: registrando l'attività cerebrale durante un attacco emiplegico è stata riportata una progressiva diminuzione dell'eccitabilità corticale, identificando così un possibile *biomarker* della malattia.

La accurata raccolta anamnestica con attenzione alle caratteristiche delle manifestazioni parossistiche (disturbi dei movimenti oculari, attacchi di ipomobilità, episodi di ipertono), alla presenza di fattori scatenanti (ad esempio eccitazione, infezioni, variazioni della temperatura ambientale), e risolutivi (ad esempio sonno) è spesso suggestiva per il sospetto diagnostico. Data la complessità delle manifestazioni, che spesso sono difficili da descrivere anche da parte di osservatori attenti, è utile che i familiari eseguano la registrazione video dei sintomi parossistici.

In presenza di un quadro clinico suggestivo è possibile avviare l'**indagine genetica** per la ricerca di mutazioni a carico del gene ATP1A3.

La diagnostica di base deve comunque comprendere un'accurata valutazione dell'obiettività generale, neurologica e dello sviluppo psicomotorio.





Esami diagnostici complementari sono:

1. Studio EEG in veglia e sonno con registrazione degli episodi accessuali. In molti casi solo lo studio EEG con monitoraggio video consente di discriminare tra fenomeni epilettici e non epilettici.
2. Valutazione cardiologica.
3. Valutazione oculistica.
4. Risonanza Magnetica.

Nel caso i criteri diagnostici clinici non venissero soddisfatti, in presenza di segni o sintomi "atipici" o aggiuntivi, devono essere considerate le condizioni elencate nella diagnostica differenziale e avviate le indagini pertinenti (cariotipo e array-CGH; dosaggio del glucosio e dei neurotrasmettitori nel liquor; lattato e piruvato plasmatici; gascromatografia degli acidi organici urinari; dosaggio degli aminoacidi plasmatici e urinari; dosaggio degli enzimi lisosomiali).

Recentemente, la valutazione genetico-clinica di 30 pazienti italiani ha

permesso di identificare caratteristiche somatiche particolari che possono rappresentare un indizio diagnostico: ipotonia facciale, viso allungato, sopracciglia sottili, strabismo, ipertelorismo, rima palpebrale allungata, bocca verso il basso e corporatura snella, come descritto nelle foto.



**Figura 1**

*Foto di pazienti nei primi 18 mesi di vita. Da notare la fronte alta, le sopracciglia sottili, le guance paffute e "l'arco di Cupido" pronunciato a livello del labbro superiore.*

#### **FOTO**

*I soggetti riprodotti nelle immagini di queste pagine (24 e 25) hanno fornito, personalmente o tramite i propri genitori, tutori o rappresentanti legali, esplicito consenso scritto alla pubblicazione delle stesse. A.I.S.EA Onlus è in possesso delle copie originali firmate di tali consensi.*



**Figura 2** - Foto nella media infanzia; da notare oltre ai dismorfismi già descritti l'ipotonìa facciale e il vermiciglio del labbro inferiore estroflesso.



**Figura 3**  
*Età adulta. Da notare la modifica dell'aspetto facciale. In alcuni pazienti persistono ipotonìa, sopracciglia sottili e angoli della bocca rivolti verso il basso.*



## TERAPIA



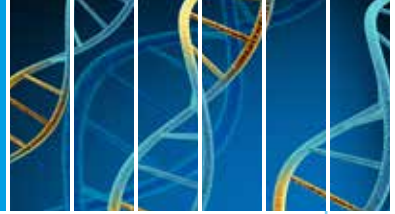
Il trattamento cronico, inteso come **profilassi degli attacchi**, comprende:

- La prevenzione dei fattori scatenanti (es. stress emotivi, raffreddori, ipertermia).
- La terapia farmacologica: ad oggi non esistono farmaci in grado di guarire la malattia, ossia di curare la sintomatologia accessuale e prevenire il deterioramento neurologico.

Diverse opzioni terapeutiche (antiemcranici, antiepilettici, antidistonici, ipnotici) sono state sperimentate nel corso degli anni, in genere sulla base delle esperienze dei curanti, perché data la rarità della patologia mancano studi prospettici, randomizzati e controllati, quindi gli unici dati disponibili sono quelli derivabili da revisioni di casistiche e dalle esperienze personali.

Per la profilassi farmacologica, la **flunarizina** rimane il farmaco più utilizzato per ridurre il numero degli attacchi e la loro durata. Il meccanismo d'azione potenzialmente efficace è il blocco dei canali voltaggio-dipendenti del sodio e del calcio, alterando così le sinapsi. Non esiste uno schema generale di trattamento. Le dosi utilizzate variano da 5 mg a 20 mg/die e in genere il farmaco è ben tollerato. Un altro farmaco ampiamente utilizzato è il **topiramato**, la cui efficacia è stabilita empiricamente, così come avviene per la flunarizina. Anch'esso è un sodio-bloccante, ma inoltre è un antagonista del recettore non-NMDA e dei canali del calcio ed è un inibitore dell'anidrasi carbonica. Viene sfruttata anche la sua azione antiepilettica.

Per il **trattamento acuto**, dato che gli attacchi regrediscono col sonno,



si usano dei farmaci capaci di indurlo come per esempio le **benzodiazepine**, somministrate sia per via rettale (Diazepam) o oromucosale (Midazolam). Per lo stesso principio, potrebbe essere usata la **melatonina**. Può essere inoltre utile somministrare paracetamolo o il bupropene per il dolore.

Non vi è nessuna evidenza dell'effetto dell'ossigeno durante gli attacchi.

Per il trattamento degli attacchi di plegia è stata descritta l'efficacia del **cloralio idrato** per via rettale (alla dose di 12-25 mg/Kg), che appare efficace se somministrato immediatamente all'esordio dei sintomi, portando alla risoluzione dell'attacco o a una riduzione della sua gravità (ad esempio, attacco bilaterale può divenire unilaterale). L'impiego del farmaco è limitato dalla possibile azione irritante sulle mucose e da una potenziale epatotossicità che ne controindica l'impiego "estensivo".

Un altro farmaco del quale è stata riferita l'efficacia è la **niaprazina**, alla dose di 10-20 mg.

Va segnalato, come annotazione generale, che sembra esservi una grossa variabilità interindividuale sia per quanto riguarda l'efficacia che la tollerabilità del trattamento.

Nei disturbi del comportamento e dell'umore che insorgono prevalentemente nella tarda infanzia e adolescenza, può essere valutato l'utilizzo di antipsicotici e di stabilizzanti dell'umore.

Alcune recenti segnalazioni citano i potenziali benefici della **dieta chetogena**, della stimolazione vagale e della **stimolazione cerebrale profonda**.



## L'ESPERIENZA ITALIANA

A partire dalla metà degli anni 2000 è stata effettuata una raccolta di dati clinici e campioni biologici finalizzata alla creazione di una banca biologica e di un registro clinico dei pazienti italiani affetti da EA. Fino ad oggi sono stati raccolti i dati di circa 60 pazienti. Le caratteristiche generali cliniche ed evolutive dei casi raccolti sono sovrapponibili a quelle osservate nelle casistiche di altri Paesi. Anche le indagini diagnostiche effettuate non hanno evidenziato profili di immagini, neurofisiologici o biochimici, utili in termini eziopatogenetici.

Per quanto riguarda la terapia, l'esperienza italiana conferma la grande variabilità dei farmaci impiegati e l'estrema variabilità della risposta individuale ai farmaci. Nell'attacco emiplegico si conferma l'efficacia, ancorché incostante, di cloralio idrato, niaprazina, benzodiazepine.

L'impiego cronico della flunarizina si conferma il trattamento più efficace nel ridurre frequenza, intensità e durata degli attacchi emiplegici. Parzialmente efficaci si sono dimostrate anche le benzodiazepine e l'acetazolamide.

Poco valutabile è l'efficacia di triptofano, vigabatrin, topiramato, per l'esiguità dei casi trattati. Sono risultati privi di efficacia gli altri farmaci antiepilettici, i neurolettici, i farmaci alfa e beta bloccanti, la terapia con dopa.



## FENOTIPI CLINICI ATP1A3-CORRELATI

Prima che fosse identificata l'associazione con l'EA, mutazioni di ATP1A3 erano note per determinare una sindrome molto rara, definita Rapid-onset Dystonia-Parkinsonism (RDP). Più recentemente, mutazioni dello stesso gene sono state individuate in altri quadri clinici, tra i quali la sindrome CAPOS/CAOS.

La **RDP** si caratterizza per l'esordio acuto o subacuto, in età giovanile-adulta, di distonia e parkinsonismo (bradicinesia e instabilità posturale), con gradi enterostrocaudale (viso > braccia > gambe). Sono evidenti segni bulbari (disartria, disfagia e ipofonia) ed è tipicamente inefficace la terapia con L-dopa. L'esordio dei sintomi può essere precipitato da fattori scatenanti quali lo stress fisico o emotivo e l'alcool. La malattia può essere ereditata con modalità autosomica dominante (la prima descrizione della patologia riguarda una famiglia con 12 componenti affetti) o sporadica, in quanto determinata da una mutazione *de novo* (cioè presente solo nella persona affetta).

Dal punto di vista cognitivo e psichico vengono riportati in letteratura, negli adulti esaminati, disturbi dell'umore, fobia, ansia, depressione e psicosi, deficit attentivi, di fluenza e apprendimento verbale e della memoria visiva.

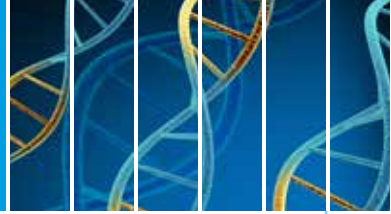
La **CAPOS** è caratterizzata dall'associazione di atassia cerebellare (C), areflessia (A), piede cavo (P) (assente nella forma CAOS), atrofia del nervo ottico (O) e sordità neurosensoriale (S). La sindrome si caratterizza per l'esordio nella prima infanzia di atassia episodica e acuta, associata a febbre. Gli episodi di atassia diminuiscono col tempo e diventano sempre più evidenti le sequele neurologiche, come



l'atassia e l'areflessia. I pazienti affetti sviluppano inoltre deficit visivo per atrofia del nervo ottico e sordità neurosensoriale.

Mutazioni di ATP1A3 sono state inoltre identificate in quadri clinici molto variegati, definiti "atipici" o "unici", con caratteristiche molto diverse da quelle dell'EA. Questi quadri sono stati raggruppati sotto l'acronimo descrittivo **DEMØ** per la presenza, quali unici elementi caratteristici di: distonia e dismorfismi (D), encefalopatia (E) con ritardo di sviluppo psicomotorio e disabilità cognitiva, anomalie alla risonanza magnetica (M), rappresentate soprattutto da atrofia cerebellare, e dall'assenza di emiplegia (Ø). Un'altra condizione descritta, definita **FIPWE**, è caratterizzata da debolezza (*weakness*, WE) ed encefalopatia (E) parossistica (P) indotta dalla febbre (F). La sintomatologia compare in corso di febbre e si risolve molto lentamente, nel corso di mesi, talora lasciando deficit residui. Mutazioni di ATP1A3 sono anche state descritte in pazienti con encefalopatia epilettica a esordio nel primo anno di vita.

Queste segnalazioni indicano che lo spettro fenotipico di ATP1A3, vale a dire il numero di condizioni diverse causate da mutazioni dello stesso gene, si sta espandendo. Sul piano pratico questo indica l'opportunità di considerare mutazioni del gene in patologie differenti, caratterizzate da varie combinazioni di disabilità intellettiva, distonia, alterazioni cerebellari e sintomi parossistici o a esordio acuto. Sul piano scientifico, l'identificazione di nuovi fenotipi può aiutare a comprendere l'effetto patogenetico delle mutazioni.



## PROSPETTIVE E AMBITI DI RICERCA

### Cosa è stato fatto

La precedente edizione di questo *Libro Bianco* (2007) riepilogava le principali linee di ricerca a cui stava partecipando A.I.S.EA:

1. Caratterizzazione clinica: consapevoli che la definizione accurata del fenotipo somatico, neurologico e neuropsicologico fosse premessa indispensabile allo sviluppo di linee di ricerca oltre che alla scelta di trattamenti farmacologici e riabilitativi mirati, ci si era proposti di:
  - a. raccogliere materiale video della fenomenologia parossistica e non parossistica per descrivere al meglio le caratteristiche cliniche e la evoluzione nel tempo
  - b. valutare in modo standardizzato le funzioni neurocognitive
  - c. valutare il fenotipo somatico.
2. Studio neurofisiologico dei potenziali evocati somatosensoriali e motori e dei meccanismi eccitatori neuronali.
3. Studio delle possibili determinanti genetiche attraverso la costituzione di una banca di materiale biologico (DNA, linee cellulari) per lo studio genetico-molecolare.
4. Progetto di trial farmacologici sia per i disturbi parossistici che per i disturbi neurologici cronici.

In tutti questi progetti sono stati raggiunti risultati molto importanti, riportati in questa edizione del *Libro Bianco* e testimoniati dalle numerose pubblicazioni a cui ha partecipato il gruppo italiano.



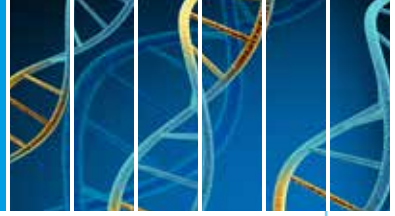
## Cosa rimane da fare

Per la **ricerca genetica**, rimane da identificare il gene causativo dell'EA nei pazienti negativi per mutazioni di ATP1A3. A questo scopo sono in corso due studi internazionali (ai quali partecipa anche A.I.S.EA) che utilizzano le più avanzate tecniche di analisi genetica, come lo studio dell'esoma o del genoma.

Per quanto riguarda la **comprensione dei meccanismi fisiopatologici**, l'identificazione di ATP1A3 come gene causativo della EA ha senz'altro costituito una tappa fondamentale nella ricerca sulla malattia. Il rinnovato interesse della comunità scientifica ha portato all'avvio di studi funzionali che possono aumentare la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici e contribuire all'individuazione di trattamenti mirati.

In merito allo sviluppo di **nuove terapie**, finora la scelta dei trattamenti è avvenuta su base empirica, basata cioè sull'esperienza e sulle intuizioni dei clinici che avevano in cura i pazienti. È auspicabile che le ricerche in corso possano portare a identificare un **target** farmacologico, la cui efficacia e tollerabilità dovranno essere verificate con studi, definiti **trial**, che seguono i rigidi criteri imposti dalle agenzie regolatorie (per l'Europa la EMA, *European Medicine Agency*; per gli Stati Uniti la FDA, *Food and Drug Administration*). Anche per questo studio sarà indispensabile la collaborazione dei pazienti e delle famiglie.

La conduzione di un **trial** richiede che siano chiaramente definiti i criteri per l'inclusione dei pazienti, il disegno dello studio (per esempio impiego "in cieco", cioè ad un gruppo di pazienti viene somministrato il farmaco testato e ad un altro gruppo un placebo), gli **end point**



(obiettivi) primari e secondari (per esempio, riduzione degli attacchi di ipomobilità) e i possibili *biomarker*. Trattandosi di una malattia rara occorre sottolineare che i *trial* devono essere multicentrici, quindi di carattere internazionale, per raccogliere il numero massimo di pazienti possibile al fine di garantire un risultato scientificamente valido. Trattandosi di una malattia complessa, in cui sintomi diversi (fenomeni motori parossistici e non parossistici, crisi epilettiche, disabilità cognitiva e problemi comportamentali) coesistono nello stesso paziente e possono cambiare nel corso della vita, è indispensabile munirsi di strumenti obiettivi per valutare efficacia e tollerabilità di un possibile trattamento.

È spesso difficile definire i singoli disturbi parossistici, la loro estensione nei diversi segmenti corporei e la loro durata; parimenti può essere difficile, non solo per le famiglie ma anche per i medici, definire se un episodio parossistico è epilettico o no, in mancanza di un monitoraggio video in corso di EEG. Per i disturbi non parossistici devono essere utilizzate scale di valutazione dei disturbi motori (atassia, spasticità, distonia), della disabilità cognitiva, dei disturbi del comportamento e infine della qualità della vita. Molto importanti, in questo senso, sono i questionari (per i medici e i familiari) che valutano la presenza e la gravità dei sintomi e il loro impatto sulla vita quotidiana, nonché i questionari che registrano l'impressione globale di miglioramento.

Obiettivo futuro sarà organizzare *trial* con farmaci derivanti dagli studi citati, coi criteri sopradescritti, che abbiano uno stretto monitoraggio in termini di efficacia su sintomi parossistici e sintomi stabili, i cui effetti si ripercuotano favorevolmente sulla qualità della vita dei pazienti.



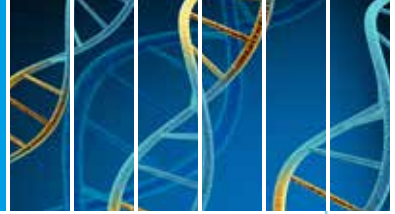
## IL RUOLO DELL'ASSOCIAZIONE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI

Un'associazione laica come **A.I.S.E.A.**, che si occupa di una malattia così rara come l'EA, nasce dalla spinta di alcune istanze fondamentali: innanzitutto dall'esigenza per le famiglie di uno scambio reciproco di esperienze e di informazioni, soprattutto nell'ambito della gestione quotidiana della malattia; in secondo luogo dalla necessità di poter usufruire di un'assistenza socio-sanitaria qualificata ed informata; infine dalla volontà di coinvolgere concretamente medici, operatori socio-sanitari, ricercatori ed istituzioni in un piano comune di interventi a sostegno della ricerca, dei pazienti e delle loro famiglie.

**A.I.S.E.A Onlus, Associazione Italiana per la Sindrome di EA**, è un'associazione senza scopo di lucro fondata nel 1999, composta dai pazienti affetti da EA, dai loro familiari e da amici e volontari desiderosi di dare il loro contributo nella lotta contro la malattia. I suoi obiettivi sono:

1. Informare e sostenere con iniziative concrete le persone affette da EA e i loro familiari.
2. Diffondere la conoscenza della malattia.
3. Promuovere e finanziare la ricerca delle sue cause e dei possibili trattamenti terapeutici.

Grazie alla collaborazione attiva con i medici specialisti membri del proprio Comitato Scientifico, in oltre 15 anni di vita A.I.S.E.A è riuscita a conseguire risultati insperati: tramite un'incessante attività di raccolta fondi, realizzata con grande entusiasmo ed efficienza da tutti i suoi soci, è stato possibile finanziare i primi studi clinici e succes-



sivamente avviare, con il **progetto I.B.AHC**, la costituzione di una **biobanca e di un registro clinico italiano per l'EA**, contenente sia i dati clinici sia i campioni biologici di tutta la casistica italiana (<http://www.ibahc.org>; vedere anche in Appendice 2 lo schema del progetto I.B.AHC).

Obiettivo di I.B.AHC è la promozione della ricerca sull'EA, attraverso la messa a disposizione di una casistica di pazienti sufficientemente ampia, per progetti anche internazionali. Data la rarità della malattia, è infatti estremamente difficile ed oneroso per i ricercatori reperire i casi da studiare per i propri progetti. Alcuni di questi progetti, in ambito sia clinico che genetico, sono già stati avviati in questi ultimi anni: per la loro realizzazione A.I.S.EA, oltre che come finanziatore, collabora attivamente con i medici e i ricercatori responsabili, attraverso l'informazione alle famiglie e, se necessario, l'arruolamento dei pazienti.

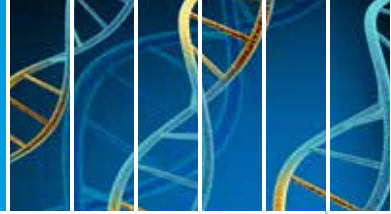
I.B.AHC costituisce inoltre il nodo centrale di una rete che A.I.S.EA sta costruendo in questi anni, della quale sono entrati recentemente a far parte, in modo sempre più attivo, anche i medici specialisti che hanno in carico pazienti affetti da EA sul territorio nazionale. Obiettivo di questa rete è la più facile circolazione di informazioni e di nuove idee sia per la ricerca, sia per la definizione condivisa di protocolli diagnostici, terapeutici ed assistenziali, per una sempre migliore presa in carico dei pazienti.

Altre iniziative volte in particolare a conseguire quest'ultimo obiettivo sono state intraprese dall'associazione. Tra queste la realizzazione di indagini conoscitive per rilevare l'effettivo tipo e grado di disabilità, lo stato di salute e la qualità della vita delle persone affette da EA.

Un'altra iniziativa importante è costituita dalla pubblicazione di questo documento, redatto in collaborazione con il Comitato Scientifico dell'associazione, che vuole essere uno strumento di aiuto per i medici, i familiari e gli operatori che hanno in carico persone affette da EA, nella gestione quotidiana dei problemi connessi a questa malattia.

Oltre che nell'ambito della promozione della ricerca scientifica e della diffusione delle informazioni, A.I.S.EA è impegnata nel sostegno e nell'informazione alle famiglie con ulteriori attività specifiche, quali, ad esempio, la realizzazione di accordi con istituti specializzati per la messa a punto di protocolli specifici per il *follow-up* riabilitativo e la fornitura di consulenza per la stesura di piani riabilitativi e di interventi socio-assistenziali personalizzati.

A.I.S.EA inoltre organizza giornate di incontro tra le famiglie e gli esperti, a livello locale, nazionale ed internazionale, per uno scambio reciproco di informazioni, idee e proposte, e continua la sua opera di informazione e sensibilizzazione attraverso il proprio sito [web www.aiseaonlus.org](http://www.aiseaonlus.org), la propria pagina Facebook <https://www.facebook.com/aiseaonlus>, e la pubblicazione di un notiziario informativo periodico.



## L'EA NELL'ELENCO NAZIONALE DELLE MALATTIE RARE

Vengono definite malattie rare quelle patologie gravi, invalidanti e prive di terapie specifiche che presentano una bassa prevalenza in Europa, **meno di 5 casi su 10.000 abitanti**. In questa definizione rientrano, secondo l'OMS, circa 6.000 malattie, molto diverse tra loro, ma con caratteristiche comuni, conseguenti proprio alla loro "rarità". Si tratta infatti di malattie per le quali:

1. Esiste una difficoltà diagnostica conseguente all'obiettivo difficoltà, spesso anche da parte di medici esperti, a riconoscere quadri clinici rari. La diagnosi corretta per alcune malattie rare viene raggiunta a distanza di anni dall'esordio dei sintomi.
2. Le opzioni terapeutiche sono scarse e/o dispendiose. La ricerca di farmaci per le malattie rare è limitata sia dallo scarso interesse sociale che dallo scarso ritorno economico che un farmaco, ancorché efficace, potrebbe avere per le aziende produttrici, data la ristrettezza del potenziale mercato. Per le stesse ragioni di mercato, anche i farmaci già disponibili sono spesso difficili da reperire o addirittura non commercializzati.
3. Non esistono percorsi assistenziali codificati e riconosciuti. Solo per una parte delle malattie rare sono attivi registri nazionali e centri di riferimento per la diagnosi e la cura. Questo comporta non solo la mancanza di percorsi diagnostici e terapeutici codificati e validati (con conseguente disparità di trattamento fra i pazienti), ma anche un ostacolo alla raccolta di casistiche utili per potenziare la ricerca sulla malattia.
4. In molti casi, l'andamento cronico e invalidante comporta l'intervento coordinato di operatori medici e sociali.

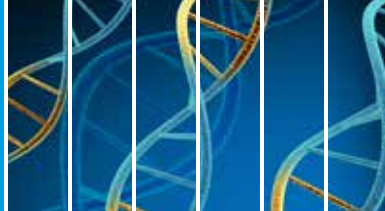


5. La rarità della patologia determina nel paziente e nei familiari uno stato di "solitudine" e disorientamento che amplifica la sensazione di impotenza nel contrastarla.

La sindrome dell'EA ha tutte le caratteristiche per essere considerata una malattia rara, non solo per la sua prevalenza che nel mondo è stimata in 1 su 1.000.000, ma anche perché:

1. Secondo i dati attualmente disponibili, la diagnosi corretta è stata raggiunta a distanza di 5-6 anni dall'esordio dei sintomi.
2. Non esistono farmaci in grado di curare la malattia, e la ricerca e la sperimentazione di nuovi farmaci sono assai limitate. Inoltre i farmaci che hanno mostrato una, almeno parziale, efficacia non sono commercializzati in Italia con l'indicazione al trattamento della sindrome della EA; ne consegue la non prescrivibilità a carico dei servizi sanitari regionali.
3. Solo negli ultimi anni, grazie in particolare ad A.I.S.EA, è stato intrapreso un lavoro congiunto tra operatori sanitari e familiari che, a partire dalla banca dati già attiva, porti alla costituzione di un registro nazionale della malattia, alla definizione di percorsi diagnostici e terapeutici codificati e condivisibili, e in prospettiva alla stesura di linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia.
4. Si tratta di una malattia cronica e invalidante che richiede multidisciplinarietà di competenze mediche e riabilitative, e per la quale è indispensabile l'azione coordinata degli operatori sanitari, sociali e scolastici.
5. Il senso di disorientamento davanti alla malattia è stato così imponente da indurre alcuni genitori a incontrarsi e costituire il nucleo fondatore dell'Associazione.

Il DPCM sui nuovi **livelli essenziali di assistenza** (LEA), presenta-



to agli inizi del 2015, è stato approvato il 7/9/2016 dalla Conferenza Stato-Regioni, firmato il 22/12/2016 dal Ministro della Salute Beatrice Lorenzin e il 12/01/2017 dal Ministro dell'Economia Pier Carlo Padoan e dal Presidente del Consiglio Paolo Gentiloni.

Il DPCM 12/01/2017, in 63 articoli, sostituisce integralmente il DPCM 29/11/2001 ed è stato predisposto in attuazione della Legge di stabilità 2016 (art. 1, commi 553 e 554, legge n. 208 del 28-12-2015), laddove si riscrivono i criteri dei nuovi livelli essenziali di assistenza, attesissimi e in stand-by da diversi anni. Il testo si articola nei 3 rami classici (prevenzione collettiva, assistenza distrettuale e assistenza ospedaliera) e contiene, rispetto al decreto che abroga, una serie di novità. Si tratta di norme attese da molto tempo, volte a migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria ai cittadini. In sintesi il provvedimento:

- Definisce le attività, i servizi e le prestazioni garantite ai cittadini con le risorse pubbliche messe a disposizione dai SSR.
- Descrive con maggior dettaglio e previsione prestazioni e attività oggi già incluse nei LEA.
- Ridefinisce e aggiorna gli elenchi delle malattie rare e delle malattie croniche e invalidanti che danno diritto all'esenzione.
- Rinnova i nomenclatori della specialistica ambulatoriale e dell'assistenza protesica.

Il DPCM sancisce l'ampliamento dell'elenco delle patologie rare, realizzato mediante l'inserimento di 110 nuove malattie e gruppi di malattie tra le quali l'EA (cui è stato attribuito il codice **RF0360**). Come per le cure croniche, anch'esse aggiornate ed ampliate, le cure per le malattie rare saranno interamente coperte dai SSR, determinando quindi l'esenzione dal pagamento delle prestazioni sanitarie correlate

alla patologia e la prescrivibilità a carico dei SSR di farmaci identificati come utili nel trattamento della malattia.

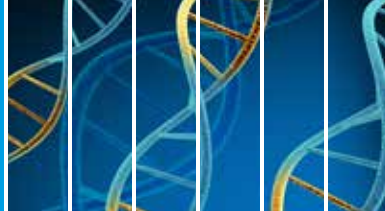
Il nuovo nomenclatore protesico, che manda definitivamente "in soffitta" quello del 1999, vede l'introduzione, nell'elenco dei dispositivi, di ausili informatici e di comunicazione, in particolare per i malati di SLA. Sono previsti anche apparecchi acustici digitali e carrozzine a tecnologia avanzata. Per l'aggiornamento periodico e continuo dei LEA è stata costituita la "Commissione Nazionale per l'aggiornamento dei LEA" con il compito di monitorarne costantemente il contenuto.



## RICONOSCIMENTO DELL'INVALIDITÀ CIVILE E DELLO STATO DI HANDICAP

Tutti i pazienti con EA, che è una malattia cronica e invalidante che comporta un handicap grave, hanno diritto al riconoscimento dell'invalidità civile al 100%, e ai diritti che ne derivano, primo fra tutti l'assegno di accompagnamento (**legge n. 18/80 e legge n. 508/88**). In base alla **legge n. 104/92**, inoltre, i pazienti con EA hanno diritto al riconoscimento dello stato di handicap grave, che implica, tra le altre, la possibilità di permessi retribuiti per i genitori che hanno necessità di assentarsi per assistere il proprio figlio in caso di malessere o di visite mediche. In età adulta, lo stato di invalido civile e di handicap grave consente l'ingresso nel mondo del lavoro attraverso corsie riservate e con modalità protette (**legge n. 68/99**).

Per ottenere il riconoscimento dell'invalidità civile occorre innanzitut-



to recarsi dal **proprio medico curante** (cosiddetto medico certificatore), assicurandosi che sia abilitato alla compilazione *online* del **certificato medico**, per ottenere il **certificato introduttivo** con il quale il medico attesta la natura dell'infermità. Nella relazione deve essere specificata la diagnosi ed esplicitato che si tratta di una malattia cronica che comporta l'impossibilità del paziente a compiere autonomamente gli atti quotidiani propri dell'età, nonché la necessità di assistenza continuativa. Il medico abilitato alla certificazione è in possesso di un **PIN**, rilasciato dall'INPS, con il quale accede ad una piattaforma informatica per compilare il certificato ed inviarlo all'INPS per via telematica (sul sito internet dell'INPS si trova l'elenco dei medici certificatori accreditati in possesso del PIN). Dopo la compilazione *online* il medico stampa e consegna all'utente la ricevuta di trasmissione del certificato. **Questo certificato**, che **deve essere conservato ed esibito al momento della visita** della commissione ASL, ha un **numero identificativo** che dovrà poi essere riportato nella domanda. Dal momento del rilascio del certificato l'utente ha **30 giorni** di tempo per richiedere la visita: trascorsi i 30 giorni il certificato scade e occorre presentare di nuovo la richiesta al medico curante.

Il passaggio successivo è la **presentazione della domanda di invalidità civile all'INPS**. Anche in questo caso la procedura avviene **esclusivamente per via telematica**, secondo una di queste alternative:

1. Presentazione della domanda in autonomia, dopo aver richiesto e ottenuto dall'INPS un proprio PIN personale (la richiesta si effettua da un'apposita sezione del sito dell'INPS).
2. Presentazione della domanda mediante l'assistenza di enti come associazioni di categoria, patronati sindacali, CAAF, altre organizzazioni associative.

Il **modello della domanda on line** va compilato con i dati anagrafici; occorre inserire il numero identificativo presente sul certificato stampato dal medico. Quando il modulo *on line* è completo in tutte le sue parti il sistema consente di stamparlo e propone immediatamente una data per la **convocazione a visita**. Si può scegliere una data diversa da quella proposta tra quelle indicate dal sistema. La prima visita deve essere fissata entro:

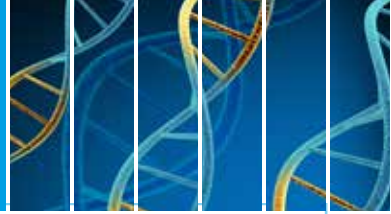
- **30 giorni** dalla data di presentazione della domanda per l'effettuazione delle visite ordinarie.
- **15 giorni** dalla data di presentazione della domanda in caso di patologia oncologica ai sensi dell'art. 6 legge 80/06 o per le patologie comprese nel decreto 2 agosto 2007.

La data definitiva viene comunicata anche con lettera raccomandata con avviso di ricevimento.

Il giorno della visita l'utente si deve presentare alla commissione medica dell'**ASL di riferimento** (integrata da un medico dell'INPS). Se il malato non può recarsi presso la sede e tale stato viene certificato dal medico, la visita può essere effettuata a domicilio o presso il luogo di domicilio della persona (es. casa di riposo). La commissione redige al termine della visita un **verbale elettronico** e, per conferirgli validità e concludere dunque la procedura, deve approvarlo all'unanimità.

Se il parere della commissione non è unanime l'INPS sospende momentaneamente la procedura e acquisisce la documentazione per farla esaminare dal responsabile del proprio Centro Medico Legale. Il funzionario può dare validità al verbale entro 10 giorni, oppure procedere a una nuova visita nei successivi 20 giorni.

Il verbale, una volta validato, viene inviato dall'INPS all'interessato;



in caso di esito negativo è possibile **fare ricorso all'INPS entro 180 giorni dalla notifica. Il certificato va conservato**, ed andrà presentato in tutti i casi per i quali è prevista l'attestazione dello stato di invalidità civile (ad esempio, in fase di iscrizione al servizio di collocamento mirato del Centro per l'Impiego, per accedere alle procedure dedicate ai disabili relative alle offerte di lavoro).



## Ipovisione

L'ipovisione è una condizione di ridotta capacità visiva, bilaterale ed irreversibile, tale da condizionare l'autonomia dell'individuo; questa condizione può talvolta presentarsi anche nelle persone affette da EA. Sul piano legislativo, **la legge 138 del 3 aprile 2001** ha introdotto la seguente classificazione per le minorazioni visive, in cui si considerano cinque diverse classi, tre per l'ipovisione e due per la cecità:

- ***Ipovisione lieve***, quando il *visus* corretto è maggiore di 2/10, ma non superiore a 3/10, o quando il campo visivo presenta un residuo perimetrico inferiore al 60%.
- ***Ipovisione medio-grave***, quando il *visus* corretto è maggiore di 1/10, ma non superiore a 2/10, o quando il campo visivo presenta un residuo perimetrico inferiore al 50%.
- ***Ipovisione grave***, quando il *visus* corretto è maggiore di 1/20, ma non superiore a 1/10, o quando il campo visivo presenta un residuo perimetrico inferiore al 30%.
- ***Cecità parziale***, quando il *visus* corretto è inferiore oppure uguale

a 1/20 e maggiore di 3/100 o quando il campo visivo presenta un residuo perimetrico inferiore al 10%.

- **Cecità totale**, quando il **visus** corretto è inferiore a 3/100 e quando il residuo perimetrico è inferiore al 3%.

In presenza di problemi di ipovisione è possibile ottenere assistenza e servizi specifici ai sensi della **legge n. 162/98**, allegando alla richiesta il certificato del medico specialista attestante il deficit visivo.



## Ausili ortopedici

Tutti i pazienti hanno la necessità di un passeggino o di una sedia a rotelle, meglio se reclinabile. La necessità di evitare lo sforzo fisico prolungato (fattore favorente l'attacco), la possibilità di una improvvisa incapacità a muoversi e camminare, e la necessità di favorire il relax e il sonno per superare l'attacco, rendono indispensabile questo ausilio anche per i pazienti motorialmente autonomi nelle fasi intercritiche. Per ottenere la fornitura della carrozzina è necessaria la prescrizione del **medico specialista prescrittore** nella quale vengano specificate la diagnosi di EA e le caratteristiche che rendono indispensabile l'ausilio. In presenza di problemi motori o ortopedici specifici, quali ad esempio il non raggiungimento o la perdita della deambulazione autonoma oppure la presenza di deficit neurologici stabili, in particolare di tipo distonico, vi è la necessità di ausili ortopedici e ortesici adeguati, prescritti dallo specialista.



## Assistenza domiciliare

Le persone affette da EA ed i relativi nuclei familiari possono usufruire di tutti gli interventi che costituiscono *prestazioni socio-assistenziali essenziali*, secondo quanto previsto dalla **legge quadro n. 328/00** per la realizzazione del sistema integrato di interventi e servizi sociali. Tra questi interventi, fondamentale è l'istituto dell'*assistenza domiciliare*, un servizio erogato direttamente a casa dell'utente che comprende, a seconda dei casi, prestazioni mediche, infermieristiche, riabilitative e socio-assistenziali.

La competenza per la disciplina delle modalità di erogazione dell'assistenza domiciliare è delle Regioni, nel rispetto dei principi fissati dalla citata legge quadro. Compito delle Regioni è anche l'erogazione, tra le altre prestazioni, di un servizio sociale professionale e segretariato sociale per informazione e consulenza al singolo e ai nuclei familiari, finalizzato a favorire la fruizione dei servizi e dalla promozione di iniziative di auto-aiuto. A tali servizi si devono quindi rivolgere le persone affette da EA, per valutare le forme di assistenza disponibili sul territorio e capire le modalità per ottenere l'erogazione. Per interventi specifici che possono modificarsi sulla scorta delle delibere definite a livello regionale è possibile rivolgersi ai servizi territoriali di riferimento, quali i servizi sociali di base piuttosto che i servizi distrettuali sanitari.

Nel **DPCM 12/01/2017** è stata inserita una norma che prevede, per i malati cronici non autosufficienti, la possibilità di passare dal livello base all'alta intensità, corrispondente all'ospedalizzazione domiciliare.





## Aspetti riabilitativi

La riabilitazione è un processo complesso teso a promuovere nel paziente e nella sua famiglia la migliore qualità di vita possibile. Con azioni dirette e indirette si interessa dell'individuo nella sua globalità fisica, mentale, affettiva, comunicativa e relazionale, coinvolgendo il suo contesto familiare, sociale ed ambientale. Si concretizza con la formulazione del *progetto riabilitativo* e dei vari programmi terapeutici attivi nei tre ambiti della *riabilitazione, assistenza ed educazione*.

La definizione dei possibili obiettivi riabilitativi perseguibili passa attraverso una valutazione, qualitativa e quantitativa, del profilo delle competenze, in una mediazione che costituisce, in fondo, la sfida di ogni trattamento riabilitativo. L'individuazione delle caratteristiche delle funzioni, dei punti di forza, delle strategie presenti da rinforzare e della tipologia degli stimoli e del percorso per quelle da facilitare, dei compensi e del livello di collaborazione porta alla formulazione del progetto, nei suoi contenuti, nella modalità (tipologia di trattamento, frequenza, ecc...) e nella durata.

L'EA è una sindrome caratterizzata da un'elevata variabilità nel tempo e nell'entità della compromissione, sia intra- che inter-individuale, con un'inevitabile ricaduta a livello funzionale, cognitivo e comportamentale. La valutazione finalizzata alla costituzione di un progetto riabilitativo è, per definizione, sempre individualizzata e lo diventa, se possibile, ancor di più in questo caso, vista la necessità di acquisire



dati non solo in relazione alla variabilità del singolo paziente ma anche ai diversi momenti dell'evoluzione della malattia. In questo senso, ogni valutazione assume ancor maggior significato nella sistematica ripetizione longitudinale nel tempo.

Alcune problematiche sia nella valutazione che nei progetti riabilitativi sono comuni ad altre patologie dell'età evolutiva a coinvolgimento multisistemico e con variabilità di andamento nel tempo e possono essere così sintetizzate:

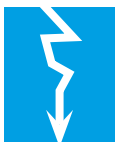
- 1.** Necessità di individuare, con valutazioni seriate e multispecialistiche, i diversi aspetti clinici per poter elaborare un progetto individualizzato e flessibile nel tempo.
- 2.** Importanza di prevedere un raccordo ed un'interfaccia con altri ambiti specialistici.
- 3.** Maggiore efficacia degli interventi effettuati precocemente.
- 4.** Importanza di prevedere un adeguato raccordo con le persone e le strutture (per esempio i referenti territoriali sia clinici che, se possibile, scolastici) con cui il paziente viene a contatto nella vita quotidiana.

La scarsa conoscenza generale della sindrome costituisce certo inoltre una difficoltà sia per gli aspetti diagnostici che per quelli di gestione delle problematiche della vita quotidiana, e rischia di compromettere il raggiungimento di una qualità della vita ottimale.



## Logopedia

Alcuni pazienti con EA possono necessitare di un intervento di logopedia. Questo tipo di trattamento mira a sviluppare il linguaggio e le capacità comunicative dei piccoli pazienti nell'espressione verbale, nella comprensione, nella lettura e scrittura. Il programma riabilitativo, sviluppato dall'*equipe* professionale che si occupa del caso, in stretta collaborazione con i genitori e la scuola, deve tenere conto delle caratteristiche cliniche del singolo individuo ed è quindi mirato alle difficoltà specifiche del bambino. Il lavoro riabilitativo può durare anche per tutto il percorso scolastico e sono necessari, per un miglior recupero possibile, momenti periodici di confronto con i genitori e gli insegnanti.



## Come ridurre il rischio di attacchi

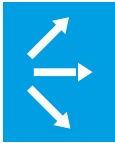
Ogni famiglia impara a conoscere quali sono i fattori scatenanti gli attacchi e come evitarli.

Come regola generale, vanno evitati gli sforzi fisici prolungati, gli stress emotivi e le situazioni di sovraeccitazione. Tra i fattori esterni più facilmente riconosciuti come dannosi vi sono l'immersione in acqua, i rumori forti, la luce diretta, gli sbalzi di temperatura e il vento.

Deve essere comunque ricordata la necessità di consentire al pazien-



te di poter vivere quanto più possibile le esperienze proprie della sua età: per questo motivo deve essere sempre cercato il miglior compromesso tra normalità di vita e misure di prevenzione, evitando di porre eccessivi limiti a una vita normale e/o di ricorrere a una eccessiva medicalizzazione.



## Cosa fare durante una crisi di EA

Nella grande maggioranza dei casi non sono necessarie manovre mediche: il provvedimento più importante è *favorire il rilassamento e il sonno*. È quindi necessario sistemare il paziente in un ambiente tranquillo, al riparo dalla luce e dai rumori. Se il paziente non si addormenta spontaneamente può essere necessario indurre il sonno con farmaci quali le benzodiazepine o la niaprazina.

Data la peculiarità di ogni singolo caso, non esiste una condotta unica per tutti i pazienti. L'indicazione a indurre il sonno farmacologico e la scelta dello specifico farmaco vanno concordati per ogni paziente tra il genitore e il medico curante. Nei soggetti con frequenti apnee è necessaria la valutazione in ambiente specialistico e può essere indicato l'impiego di apparecchiature che consentano di monitorare l'attività respiratoria.



## Vaccinazioni

Benché vi siano isolate segnalazioni di complicanze post-vacciniche, non vi è motivo di ritenere che le vaccinazioni di legge o facoltative siano controindicate. Il rischio di contagio per una malattia infettiva è molto elevato per i bambini inseriti in comunità (asilo, scuola, centri sociali) e la presenza di una malattia febbrile può favorire la comparsa degli attacchi emiplegici. Va ricordato inoltre che le complicanze delle malattie per le quali le vaccinazioni sono proposte sono a volte più gravi delle complicanze dell'immunizzazione.



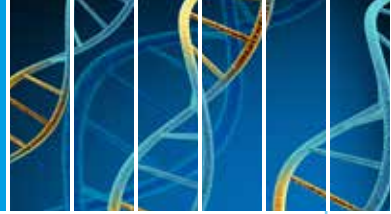
## Farmaci di uso generale

Non esistono dati che controindichino l'impiego dei farmaci di uso comune; devono comunque essere sempre valutate attentamente le possibili interazioni con gli altri farmaci assunti dal paziente per la terapia in acuto o cronica.



## Interventi chirurgici e procedure odontoiatriche

Non vi sono provvedimenti particolari da prendere in caso di inter-



vento chirurgico; naturalmente è necessario informare l'anestesista della malattia e degli eventuali farmaci assunti. Non vi sono controindicazioni all'anestesia generale né dati che suggeriscano l'impiego di particolari sostanze anestetiche rispetto ad altre.

Anche le procedure odontoiatriche non richiedono provvedimenti particolari. In alcuni casi (per esempio per interventi particolarmente complessi o di lunga durata) può essere consigliabile il trattamento in anestesia generale o in sedazione profonda per evitare lo stress derivante dalla procedura odontoiatrica.



## Attività sportiva

L'attività sportiva va favorita e lo sport da praticare dovrebbe essere scelto in accordo con l'interesse e le attitudini individuali. Non vi sono ragioni per favorire o escludere particolari sport salvo, ovviamente, evitare le attività che espongono il paziente a fattori scatenanti riconosciuti (per esempio il nuoto nei soggetti in cui gli attacchi sono scatenati dal contatto con l'acqua).



## Scuola

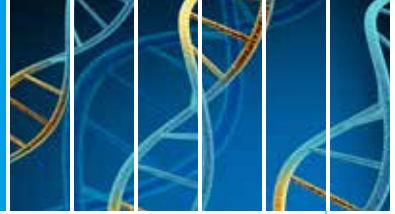
L'inserimento scolastico dovrebbe essere ispirato al miglior compro-

messo tra la necessità di rispettare le capacità individuali e quella di favorire l'autonomia e l'inserimento nel gruppo classe. A questo scopo dovrebbe essere pianificato un programma pedagogico individualizzato, concordato tra insegnanti e operatori sanitari, che preveda momenti di lavoro e gioco collettivo e momenti di lavoro individuale, calibrati sulle reali abilità del bambino e sui suoi tempi, tenendo conto della frequente necessità di interrompere il lavoro (legata sia alla stancabilità che al possibile sopravvenire di attacchi).

Per tutti i bambini è raccomandata la presenza di un insegnante di sostegno per il massimo delle ore possibili, al quale è talvolta necessario affiancare un assistente educatore. **L'insegnante di sostegno deve comunque lavorare in stretta collaborazione con gli insegnanti curricolari** per la definizione collegiale di un programma didattico che sia al tempo stesso personalizzato e il più possibile integrato con il programma della classe.

Tutti i bambini dovrebbero avere a disposizione un ausilio informatico (PC, tablet), per facilitare l'apprendimento della scrittura. Infatti, anche in bambini con dotazione cognitiva solo lievemente deficitaria, la capacità di scrittura è penalizzata dal disturbo della motricità fine, invariabilmente presente, che rende difficile, se non impossibile, l'impiego degli strumenti di scrittura abituali (penne, matite, ecc...). Nei bambini con particolare difficoltà motorie possono essere necessari ausili modificati (per esempio con tastiera semplificata, *mouse e/o trackball* particolari, *touch screen* o comando vocale), che devono essere prescritti dallo specialista.

Analogamente, sempre su prescrizione del medico specialista, possono essere impiegati banchi scolastici modificati sulla base della compromissione motoria del bambino.



Alla scuola si richiede la disponibilità di un locale appartato, silenzioso e confortevole dove il bambino possa riposare durante un attacco di plegia bilaterale (nel corso di un attacco unilaterale non vi è, di regola, la necessità di allontanare il bambino dalla classe).

Il trasporto casa-scuola è in genere assicurato dal comune di residenza.



## Mondo del lavoro

Al termine della carriera scolastica è altamente raccomandabile che il giovane venga inserito nel mondo del lavoro. Il riconoscimento dell'invalidità civile garantisce l'iscrizione a liste speciali per il collocamento e l'inserimento nel mondo del lavoro come categoria protetta (**legge n. 68/99**).

Il lavoro a domicilio dovrebbe essere riservato solo ai casi di estrema gravità. Come per l'attività scolastica, anche l'inserimento lavorativo deve essere ispirato al miglior compromesso tra autonomia, socializzazione e rispetto della disabilità. Può essere ad esempio necessario prevedere un orario di lavoro ridotto, o escludere posti di lavoro con caratteristiche ambientali controindicate per il paziente (per esempio rumori, luci, esposizione ad agenti atmosferici particolari).





## Strutturazione del quotidiano

Laddove non fosse possibile valutare un percorso di inserimento lavorativo immediato è auspicabile un intervento sul rafforzamento delle autonomie, ad esempio mediante la frequenza diurna in un centro SFA (servizi di formazione all'autonomia). Questa scelta, ponendosi molto spesso anche come *continuum* al percorso scolastico, ha l'obiettivo di preparare il giovane al mondo del lavoro in un'ottica protetta, favorendo l'aspetto di socializzazione.

Nei casi in cui la malattia costituisca una condizione invalidante ad un futuro inserimento lavorativo vi è la possibilità di valutare la frequenza diurna presso un CSE (centro socio educativo) piuttosto che un CDD (centro diurno disabili).



## La vita adulta

Raggiunta l'età adulta anche al paziente con EA deve essere offerta l'opportunità di vivere al di fuori della famiglia di origine, in contesti adeguati al proprio livello di disabilità; per i pazienti con necessità di assistenza può essere, per esempio, valutata la possibilità di inserimento in piccole comunità alloggio. (Anche questo tipo di interventi è regolamentato dalla **legge quadro 328/00**).



## **PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE 2013/2016**

Il Piano nazionale malattie rare 2013-2016, approvato in conferenza Stato-Regioni il 16 ottobre 2014, analizza gli aspetti più critici dell'assistenza, focalizzando l'attenzione sull'organizzazione della rete dei presidi, sul sistema di monitoraggio, sui problemi legati alla codifica delle malattie rare e alle banche dati, ma soprattutto sul percorso diagnostico e assistenziale, senza dimenticare gli strumenti per l'innovazione terapeutica e il ruolo delle associazioni.



## CONCLUSIONI

*L'EA è una malattia cronica molto grave, che ha un impatto devastante sulla qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie. Convivere con questa sindrome, per i soggetti affetti e per le persone che li assistono, è un'esperienza faticosa e provante.*

*L'imprevedibilità dell'insorgenza degli attacchi insieme alla paura di vivere gran parte delle esperienze emozionanti che molto spesso sono causa delle crisi emiplegiche rappresentano gli elementi più dolorosi da affrontare e da accettare per tutti. I familiari e gli operatori che gravitano intorno ai bambini e ragazzi affetti da EA provano un costante senso di impotenza, spesso aggravato dalla ancora poca conoscenza di questa sindrome nel mondo medico, riabilitativo e scolastico.*

***Il Libro Bianco per l'emiplegia alternante** rappresenta un importante strumento di supporto e di informazione per le famiglie e gli operatori ed una guida pratica per la conoscenza e la gestione dell'EA.*

*Questa seconda edizione è stata rivista con le novità derivanti dalla ricerca clinica e genetica in Italia e all'estero ed aggiornata in merito agli aspetti socio-sanitari.*



*Restiamo in attesa del completamento da parte delle regioni dell'iter attuativo conseguente al riconoscimento dell'EA in Italia come malattia rara e di buone notizie, che speriamo di comunicare al più presto, sulla scoperta di un farmaco efficace che migliori la qualità di vita dei bambini e ragazzi.*

*Desidero ringraziare le **dottorresse Tiziana Granata e Barbara Salis dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano** per aver aggiornato gran parte dei contenuti del Libro Bianco, la **d.ssa Barbara Romanini del Servizio Fragilità della ASL di Luino (VA)** per la sua revisione a titolo gratuito della sezione riguardante gli aspetti assistenziali e sociali ed il **prof. Federico Vigevano** per la sua preziosa introduzione.*

**Il Libro Bianco per l'EA**, verrà pubblicato on-line sul nostro sito web <http://www.aiseaonlus.org> e distribuito alle famiglie ed ai medici dei centri clinici di riferimento sul territorio nazionale.

*Chi volesse riceverne copia può richiederla all'indirizzo di posta elettronica [info@aiseaonlus.org](mailto:info@aiseaonlus.org).*

**Paola Bona, presidente di A.I.S.EA Onlus**

## APPENDICE 1

### Leggi riguardo all'handicap e alla disabilità

**N. 104 - 5 febbraio 1992 - Legge quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone in stato di handicap (testo vigente in seguito alle modifiche introdotte dalla legge 8 marzo 2000, n. 53 e dal Decreto Legislativo 26 marzo 2001, n. 151).**

*Art. 12 - Diritto all'educazione e all'istruzione: è garantito il diritto nelle sezioni di scuola materna, nelle classi comuni delle istituzioni scolastiche di ogni ordine e grado e nelle istituzioni universitarie. L'integrazione scolastica ha come obiettivo lo sviluppo delle potenzialità della persona con handicap nell'apprendimento, nelle relazioni e nella socializzazione.*

**N. 162 - 21 maggio 1998 - Modifiche alla legge N. 104 - 5 febbraio 1992, concernenti misure di sostegno a favore di persone con handicap grave.**

**N. 118 - 30 marzo 1971 - Norma in favore dei mutilati ed invalidi civili (conversione in legge del D.L. n. 5 del 30/1/1971).**

Questa legge riguarda tra l'altro l'accertamento dell'invalidità civile e le norme per la concessione della pensione o assegno di accompagnamento.

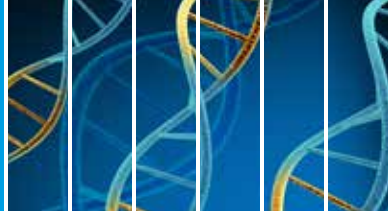
**N. 18 - 11 febbraio 1980 - Indennità di accompagnamento agli invalidi civili totalmente inabili.**

**N. 508 - 21 novembre 1988 - Norme integrative in materia di assistenza economica agli invalidi civili, ai ciechi e ai sordomuti.**

**N. 382 - 27 maggio 1970 - Disposizioni in materia di assistenza ai ciechi civili.**

**N. 68 - 12 marzo 1999 - Norme per il diritto al lavoro dei disabili.**

Il riconoscimento dell'invalidità civile garantisce l'iscrizione a liste speciali per il collocamento e l'inserimento nel mondo del lavoro come categoria protetta.



**N. 13 - 9 gennaio 1989 - Disposizioni per favorire il superamento e l'eliminazione delle barriere architettoniche negli edifici privati.**

**N. 328 - 8 novembre 2000 - Realizzazione del sistema integrato di interventi e servizi sociali.**

La competenza per la disciplina delle modalità di erogazione dell'assistenza domiciliare spetta alle Regioni, nel rispetto dei principi fissati dalla legge quadro citata.

**N. 67 - 1 marzo 2006 - Misure per la tutela giudiziaria delle persone con disabilità vittime di discriminazione.**

Tutela giurisdizionale: art. 44, commi 1/6-8, D.L. 286/98 (testo unico delle disposizioni concernenti la disciplina dell'immigrazione e norme sulla condizione dello straniero).

**N. 23 - 6 dicembre 1999 (Legge Regionale - Lombardia) - Politiche regionali per la famiglia**

Ascritta nelle politiche regionali a sostegno delle famiglie, prevede l'erogazione di rimborsi per l'acquisto di ausili tecnologicamente avanzati a compensazione delle disabilità.

**N. 279 - 18 maggio 2001 - Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie.**

**N. 112 - 22 giugno 2016 - Legge sul "dopo di noi"**

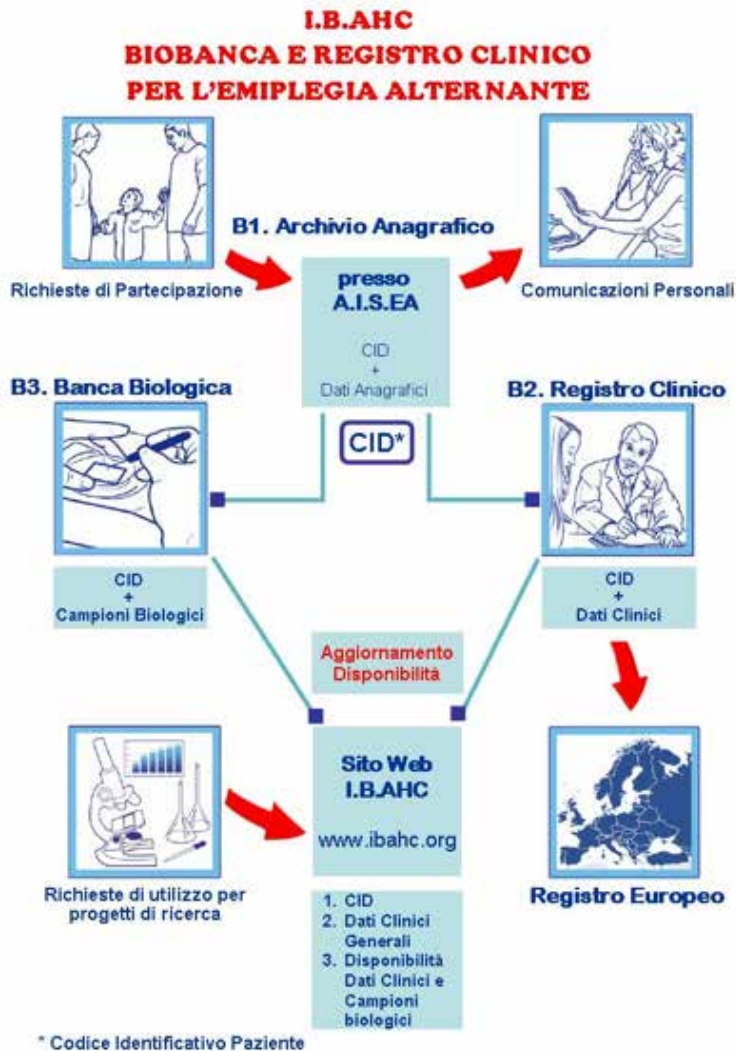
Impone che "le persone con disabilità abbiano la possibilità di scegliere, su base di uguaglianza con gli altri, il proprio luogo di residenza e dove e con chi vivere e non siano obbligate a vivere in una particolare sistemazione".

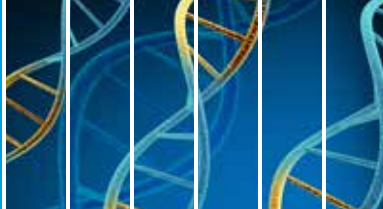
**D.P.C.M. 12.1.2017 - Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del D. L. 30.12.1992, n. 502**

L'allegato 7 include ufficialmente l'EA nell'elenco delle malattie rare con il codice RF0360.

## APPENDICE 2

### I.B.AHC - Biobanca e registro clinico per l'EA





## APPENDICE 3

### Delibere e provvedimenti attuativi del D.P.C.M. 12/01/2017 – Centri di riferimento

- **Regione Lombardia:** delibere **X/6800** del 30/6/2017; **X/7063** dell'11/9/2017 Centri di riferimento:
  - Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico *Carlo Besta* – Milano
  - Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Nazionale *Casimiro Mondino* – Pavia
  - I.R.C.C.S. Istituto Clinico *Humanitas* – Rozzano (MI)
- **Regione Liguria:** D.G.R. **720** dell'11/9/2017  
Centri di riferimento:
  - I.R.C.C.S. Istituto *Giannina Gaslini* – Genova (Sportello Regionale Malattie Rare - Dir Sanitaria - Pad. 8)
- **Regione Friuli Venezia Giulia\*:** D.G.R. **1002** dell'1/6/2017  
Centri di riferimento:
  - I.R.C.C.S. *Burlo Garofolo* – Trieste (dipartimento di Neuropsichiatria)
  - Ospedale *Cattinara-Maggiore* – Trieste (dipartimento di Neurologia)
  - Ospedale *S. Maria degli Angeli* – Pordenone (dipartimento di Neurologia)
  - Ospedale *S. Maria della Misericordia* – Udine (dipartimento di Neurologia)
  - C.R.O. – Aviano (PN) (dipartimento Malattie rare)
- **Regione Veneto\*:** D.G.R. **1522** del 25/9/2017  
Centri di riferimento:
  - U.L.S.S. 8 *Berica* – Vicenza - Centro per le malattie rare neurologiche (dipartimento di Neurologia)
  - U.L.S.S. 7 *Pedemontana* – Bassano del Grappa (VI) (Dipartimento di medicina riabilitativa)
  - Centro di riabilitazione A.I.S.M. – Rosà (VI)



- **Regione Trentino Alto Adige\***: D.G.R. **1059** del 3/10/2017

Centri di riferimento:

- U.L.S.S. 8 *Berica* – Vicenza - Centro per le malattie rare neurologiche (dipartimento di Neurologia)
- U.L.S.S. 7 *Pedemontana* – Bassano del Grappa (VI) (Dipartimento di medicina riabilitativa)
- Centro di riabilitazione A.I.S.M. – Rosà (VI)

- **Regioni Piemonte e Valle d'Aosta**

Centri di riferimento:

- Ospedale *S. Giovanni Bosco* – Torino (CMID - Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta)

- **Regione Emilia Romagna**: D.G.R. **1351** del 19/9/2017

Centri di riferimento:

- I.R.C.C.S. Istituto delle Scienze Neurologiche Ospedale Bellaria C. A. *Pizzardi* – Bologna (UU.OO. di Neurologia, Clinica Neurologica, Neuro psichiatria Infantile)

- **Regione Umbria**: D.G.R. **995** del 6/9/2017

Centri di riferimento:

- A. O. Ospedale *S. Maria della Misericordia* - Perugia (Centro di riferimento)
- A. O. S. *Maria* – Terni (dipartimento di Neurologia)
- U.S.L. *Umbria 1* – Perugia (Neurologia area nord)

- **Regione Lazio**: D.C.A. **U00413/2017** del 15/9/2017; B.U.R. **75/2017**

Centri di riferimento:

- A.O.U. Policlinico *Umberto I* – Roma (Amb. di prima valutazione - Clinica Dermatologica)
- Fondazione Policlinico *A. Gemelli* – Roma (Sportello malattie rare, stanza 507, ala L, piano V)
- I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico *Bambino Gesù* – Roma (Segr. U.O.C. Malattie Rare e Genetica Medica, padiglione *Giovanni Paolo II*)
- A.O. *S. Camillo Forlanini* – Roma (Sportello Malattie Rare, U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica, padiglione *Morgagni*, piano terra)

\* Accordo tra Regione Veneto, Regione Friuli Venezia Giulia, Provincia Autonoma di Bolzano e Provincia Autonoma di Trento.

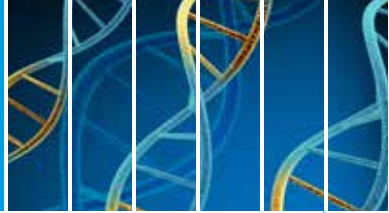


- A.S.L. *Roma 1* Ospedale *S. Filippo Neri* - Roma (Centro Informazione e Ascolto Malattie Rare, padiglione B, piano terra)
- **Regione Campania:** D.G.R. **523** dell'8/8/2017  
Centri di riferimento:
  - A.O.U. *Federico II* – Napoli
  - A.O.R.N. Ospedale *A. Cardarelli* – Napoli
  - A.O.R.N. *Santobono-Pausillipon* – Napoli
  - A.O.U. Università degli Studi della Campania *L. Vanvitelli* - Caserta
  - A.O.U. OO.RR. *S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona* – Salerno
  - A.O. *G. Rummo* – Benevento
  - A.O.R.N. *S. Giuseppe Moscati* - Avellino
- **Regione Calabria:** circolare prot. **252094** del 31/7/2017
- **Regione Sicilia:** D.A. **1797** del 18/9/2017; nota **75848** del 3/10/2017  
Centri di riferimento:
  - I.R.C.C.S. Associazione Oasi *Maria Santissima Onlus* – Troina (EN)
  - A.O.U. Policlinico *G. Martino* – Messina (U.O. Neuropsichiatria infantile)
  - A.O.U. Policlinico *P. Giaccone* – Palermo (U.O. Neurologia e Neurofisiopatologia)

Le informazioni riportate in questa appendice sono aggiornate alla data della stampa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Andermann E, Andermann F, Silver K, Levin S, Arnold D. *Benign familial nocturnal alternating hemiplegia of childhood*. Neurology 1994;44:1812-4.
2. Arnold DL, Silver K, Andermann F. *Evidence for mitochondrial dysfunction in patients with alternating hemiplegia of childhood*. Ann Neurol 1993;33:604-7.
3. Bassi MT, Bresolin N, Tonelli A, et al. J Med Genet 2004;41(8):621-628.
4. Bourgeois M, Aicardi J, Goutieres F. *Alternating hemiplegia of childhood*. J Pediatr 1993;122:673-9.
5. Casaer P. *Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood: An international study in 12 children*. Neuropediatrics 1987;18(4):191-5.
6. Chaves-Vischer V, Picard F, Andermann E, DallaBernardina B, Andermann F. *Benign nocturnal alternating hemiplegia of childhood: six patients and long-term follow-up*. Neurology 2001;57:1491-3.
7. De Grandis E, Stagnaro M, Biancheri R, et al. *Lack of SLC2A1 (glucose transporter 1) mutations in 30 Italian patients with alternating hemiplegia of childhood*. J Child Neurol. 2013; 28:863-6.
8. Dangond F, Garada B, Murawski BJ, et al. *Focal brain dysfunction in a 41-year old man with familial alternating hemiplegia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1997;247:35-41.
9. Fons C, Campistol J, Panagiotakaki E, et al; ENRAH Consortium. *Alternating Hemiplegia of childhood: metabolic studies in the largest European series of patients*. Eur J Paediatr Neurol. 2012; 16:10-14.
10. Gurrieri F, Tiziano FD, Zampino G, Neri G. *Recognizable facial features in patients with alternating hemiplegia of childhood*. Am J Med Genet A. 2016 Jun 17
11. Haan J, Kors EE, Terwindt GM, et al. *Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the familial hemiplegic migraine CACNA1A gene*. Cephalalgia 2000;20:696-700.
12. Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, et al. *De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood*. Nat Genet. 2012; 44:1030-1034.
13. Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A, et al ATP1A3 Working Group. *Distinct neurological disorders with ATP1A3 mutations*. Lancet Neurol. 2014; 13:503-14.
14. Hoei-Hansen CE, Dali CÍ, Lyngbye TJB, Duno M, Uldall P. *Alternating hemiplegia of childhood in Denmark: clinical manifestations and ATP1A3 mutation status*.



- Eur J PaediatrNeurol EJPN Off J EurPaediatrNeurol Soc. 2014. January.
15. Jaffer F, Avbersek A, Vavassori R, et al. *Faulty cardiac repolarization reserve in alternating hemiplegia of childhood broadens the phenotype*. Brain. 2015; 138:2859-74
  16. Kemp GJ, Taylor DJ, Barnes PR, Wilson J, Radda GK. *Skeletal muscle mitochondrial dysfunction in alternating hemiplegia of childhood*. Ann Neurol1995;38:681-4.
  17. Korinthenberg R. *Is infantile alternating hemiplegia mediated by glutamate toxicity and can it be treated with memantine?* Neuropediatrics 1996 1;27(5):277-8.
  18. Krageloh I, Aicardi J. *Alternating hemiplegia in infants: report of five cases*. Dev Med Child Neurol 1980;22:784-91.
  19. Kramer U, NevoY, Margalit D, Shorer Z, Harel S. *Alternating hemiplegia of childhood in half-sisters*. J Child Neurol 2000;15(2):128-30.
  20. Mikati MA, Kramer U, Zupanc ML, Shanahan RJ. *Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome*. PediatrNeurol 2000;23:134-41.
  21. Mikati MA, Maguire H, Barlow CF, et al. *A syndrome of autosomal dominant alternating hemiplegia: clinical presentation mimicking intractable epilepsy; and physiologic investigations*. Neurology 1992;42:2251-7.
  22. Neville BG, Ninan M. *The treatment and management of alternating hemiplegia of childhood*. Dev Med Child Neurol. 2007; 49:777-780.
  23. Panagiotakaki E, Gobbi G, Neville B, et al. *Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults*. Brain. 2010; 133:3598-3610.
  24. Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, et al.; Italian IBAHC Consortium; French AHC Consortium; International AHC Consortium. *Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood-a study of 155 patients*. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10:123-135
  25. Pfund Z, Chugani DC, Muzik O, et al. *Alpha[11-C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography in patients with alternating hemiplegia of childhood*. J Child Neurol 2002;17:253-60.
  26. Ptáček LJ. Channelopathies: *ion channel disorders of muscle as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system*. NeuromusculDisord. 1997 Jun;7(4):250-5.
  27. Rho JM, Chugani HT. *Alternating Hemiplegia of childhood: insights into its pathophysiology*. JournalChildNeurology,1998,13:39-45.
  28. Saito Y, Sakuragawa N, Sasaki M, et al. *A case of alternating hemiplegia of childhood with cerebellar atrophy*. PediatrNeurol 1998;19:65-8.

29. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, et al. *Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood*. *Neurology*. 2014.
30. Sasaki M, Sakuragawa N, Osawa M. *Long-term effect of flunarizine on patients with alternating hemiplegia of childhood in Japan*. *Brain Dev* 2001;23:303-5.
31. Shafer ME, Mayfield JW, McDonald F. *Alternating hemiplegia of childhood: a study of neuropsychological functioning*. *ApplNeuropsychol*. 2005;12(1):49-56.
32. Sone K, Oguni H, Katsumori H, Funatsuka M, Tanaka T, Osawa M. *Successful trial of amantadine hydrochloride for two patients with alternating hemiplegia of childhood*. *Neuropediatrics* 2000;31:307-9.
33. Stern WM, Desikan M, Hoad D, et al. *Spontaneously Fluctuating Motor Cortex Excitability in Alternating Hemiplegia of Childhood: A Transcranial Magnetic Stimulation Study*. *PLoS One*. 2016 Mar 21;11(3)
34. Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M, et al. *Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome*. *Pediatrics*. 2009; 123:e534-541.
35. Sweney MT, Newcomb TM, Swoboda KJ. *The Expanding Spectrum of Neurological Phenotypes in Children with ATP1A3 Mutations, Alternating Hemiplegia of Childhood, Rapid-onset Dystonia-Parkinsonism, CAPOS and beyond*. *Pediatr Neurol*. 2015 January; 52(1): 56-64.
36. Swoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A, et al. *Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine? A novel ATP1A2 mutation*. *Ann Neurol*. 2004; 55:884-887.
37. Veneselli E, Biancheri R. *Alternating hemiplegia of childhood: treatment of attacks with chloral hydrate and niaprazine*. *Eur J Pediatr* 1997;156(2):157-8.
38. Verret S, Steele JC. *Alternating hemiplegia in childhood: a report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy*. *Pediatrics* 1971;47:675-80.
39. Viollet L, Glusman G, Murphy KJ, et al. *Alternating Hemiplegia of Childhood: Retrospective Genetic Study and Genotype-Phenotype Correlations in 187 Subjects from the US AHCF Registry*. *PLoS One*. 2015 May 21;10(5): e0127045.
40. Vollono C, Rinalduzzi S, Miliucci R, Vigevano F, Valeriani M. *Somatosensory system hyperexcitability in alternating hemiplegia of childhood*. *Eur J Neurol*; 2014;21:1478-e97
41. Vuillaumier-Barrot S, Panagiotakaki E, Le Bizet C, et al; ENRAHs for SME Consortium, Fontaine B, Arzimanoglou A, Seta N, Nicole S. *Absence of mutation in the SLC2A1 gene in a cohort of patients with alternating hemiplegia of childhood (AHC)*. *Neuropediatrics*. 2010 Dec;41(6):267-9.




**A.I.S.EA Onlus**

**Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante**

Sede legale: via delle Betulle 4 – 20152 Milano

Sede operativa: via degli Abeti 4 – 20152 Milano

 +39 327 927 6116

 [info@aiseaonlus.org](mailto:info@aiseaonlus.org)

 [www.aiseaonlus.org](http://www.aiseaonlus.org)

 [www.facebook.com/aiseaonlus](https://www.facebook.com/aiseaonlus)

 AISEA

**A.I.S.EA Onlus è socio fondatore di  
FIAN Onlus Federazione Italiana delle Associazioni Neurologiche**

**A.I.S.EA Onlus fa parte di  
ENRAH European Network for Research on Alternating Hemiplegia**

*È un'iniziativa promossa da:*

