

Neurological Sciences

Official Journal of the Italian Neurological Society

Editor in Chief **Antonio Federico**

SPECIALE

Gestione del paziente con encefalopatie complesse

Focus su pazienti con sindromi di Dravet (DS) e di Lennox-Gastaut (LGS) nella realtà di due centri pilota in Emilia-Romagna

Neurological Sciences

Numero speciale 3 - Settembre 2020

Gestione del paziente con encefalopatie complesse

Focus su pazienti con sindromi di Dravet (DS) e di Lennox-Gastaut (LGS) nella realtà di due centri pilota in Emilia-Romagna

Antonella Boni, Duccio Maria Cordelli, Tarcisio Levorato, Valentina Marchiani, Roberto Michelucci, Angelo Russo, Paolo Tinuper

Introduzione.....	3
Metodi	3
Cenni clinici.....	3
Inquadramento istituzionale e registri	5
Analisi dei risultati	5
Conclusioni	11
Bibliografia.....	11

Gestione del paziente con encefalopatie complesse

Focus su pazienti con sindromi di Dravet (DS) e di Lennox-Gastaut (LGS) nella realtà di due centri pilota in Emilia-Romagna

Antonella Boni¹, Duccio Maria Cordelli², Tarcisio Levorato³, Valentina Marchiani², Roberto Michelucci⁴, Angelo Russo⁵, Paolo Tinuper⁶

¹IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna; ²Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Sant'Orsola-Malpighi; ³A.E.E.R. Associazione Epilessia Emilia-Romagna; ⁴IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neurologia, Ospedale Bellaria, Bologna; ⁵IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria Infantile; ⁶IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna. Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna.

Introduzione

Le sindromi di Dravet (DS) e di Lennox-Gastaut (LGS) sono gravi e rare encefalopatie che esordiscono prevalentemente durante l'infanzia e sono accompagnate da crisi epilettiche sia focali che generalizzate.¹ Le due condizioni sono caratterizzate da comorbidità specifiche, quali problemi di apprendimento, psichiatrici e comportamentali nonché, spesso, da peculiari caratteristiche elettroencefalografiche e di neuroimmagine.¹

Lo *status* di malattia rara è, di per sé, una condizione molto critica, data la difficoltà di intercettare sul territorio centri di cura con specialisti esperti nella patologia e di disporre di terapie efficaci. In aggiunta, nel caso particolare della DS e della LGS, la gestione risulta enormemente complicata dai molteplici tipi di crisi epilettiche cui i pazienti vanno incontro e dalle numerose morbidità che si associano ai disturbi neurologici principali.²

Una diagnosi precoce risulta fondamentale, in quanto un trattamento appropriato può migliorare la prognosi; è ugualmente importante individuare, in ogni fase della malattia, le comorbidità, per consentirne un'appropriatezza presa in carico e cura.^{1,2} Inoltre l'analisi dei percorsi clinico-assistenziali dei pazienti con sindromi DS e LGS, con l'individuazione delle *best practices* e degli *unmet needs*, può rendere più efficace l'approccio alle patologie e di conseguenza migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie.

In questo articolo sono discussi alcuni percorsi assistenziali peculiari e innovativi messi a punto in Regione Emilia-Romagna, con l'obiettivo di ottimizzare la gestione di questi soggetti così complessi, con particolare attenzione all'aspetto delicatissimo del passaggio del paziente dall'età pediatrica a quella adulta.

Metodi

Un gruppo di lavoro, formato da 2 neurologi e da 4 neuropsichiatri infantili operanti in centri ospedalieri di riferimento della città di Bologna, nonché dal presidente dell'Associazione Epilessia Emilia-Romagna (A.E.E.R.), si è riunito con l'obiettivo di ricostruire l'attuale gestione dei pazienti affetti da DS e LGS in Emilia-Romagna ed evidenziare le principali aree di eccellenza e di difficoltà.

Per il progetto è stato costituito un gruppo eterogeneo in modo da valorizzare la ricerca di esperienze diverse; il numero, abbastanza ristretto, di partecipanti è stato scelto per promuovere la partecipazione attiva di tutti i membri. La sessione di gruppo è stata preparata identificando l'obiettivo e sviluppando domande chiave per ottenere un flusso coerente di concetti. I partecipanti sono stati guidati nella discussione da un moderatore esperto che ha introdotto gli argomenti di discussione, garantito una partecipazione uniforme dei membri e aiutato il gruppo a svolgere una discussione vivace e fluida.

Durante l'incontro, con il proposito di facilitare l'espressione di concetti e stimolare percorsi di pensiero creativi, i partecipanti hanno utilizzato mattoncini LEGO, ispirandosi alla metodologia LEGO® SERIOUS PLAY®.

Cenni clinici

Sindrome di Dravet (DS)

La DS è una forma complessa e molto severa di encefalopatia, descritta per la prima volta nel 1978 da Charlotte Dravet, in quanto diversa dalle encefalopatie epilettiche infantili. Si tratta di una condizione rara, a insorgenza generalmente precoce (entro il primo anno di vita), che si manifesta

come epilessia intrattabile e ritardo nello sviluppo neurologico; la patologia è causata da una mutazione genetica.³

La malattia interessa maschi e femmine in egual misura, con un'incidenza stimata di 1 soggetto su 15.000-40.000, a seconda degli studi considerati.^{4,5} L'esordio clinico della DS è classico, con l'insorgenza di crisi epilettiche ricorrenti, spesso prolungate e innescate da febbre o rialzo della temperatura corporea in un bambino con sviluppo normale.⁵ Durante l'infanzia le crisi spontanee diventano progressivamente più frequenti e gravi; dopo i sei anni di età, la frequenza e la gravità si riducono, ma gli episodi epilettici possono continuare fino all'età adulta.⁶

Le crisi si manifestano in molteplici forme e i *deficit* motori si associano a quelli psichiatrici.⁴ Quando gli eventi raggiungono il picco per frequenza e gravità (anni 1-5), le pietre miliari dello sviluppo si perdono: l'epilessia infatti può interferire con il normale sviluppo neurocognitivo e psicomotorio determinando una regressione, e la gravità del deficit dipende dalla localizzazione, diffusione e severità delle crisi. Spesso le funzioni intellettive acquisite regrediscono, con il risultato di un quoziente intellettivo pari a 50 in età adolescenziale.⁶ La maggior parte dei pazienti con DS ha anche disturbi dello spettro autistico, atassia, difetto del ritmo circadiano e *deficit* del sonno.⁶

I soggetti con DS presentano un aumento del tasso di mortalità rispetto agli altri pazienti affetti da epilessia.⁵ Anche con le cure più recenti fino al 15% dei bambini colpiti muore prematuramente.⁶

Nonostante la presentazione clinica della DS sia unica, il tempo alla diagnosi è spesso ritardato, in quanto la risonanza magnetica è tipicamente normale e i risultati dell'elettroencefalografia non sono specifici.^{4,5}

L'eziologia genetica di questa condizione è stata scoperta nel 2001: circa il 70% dei pazienti che risulta affetto da DS è portatore di una mutazione eterozigote del gene che codifica la subunità alfa 1 del canale del sodio voltaggio-dipendente (SCN1A), il 90% delle quali sono *de novo*.⁴

Studi su modelli murini dimostrano che l'evento patogeno primario è la perdita dell'attività degli interneuroni GABAergici inibitori. La diminuzione dell'attività del circuito inibitorio è probabilmente il fattore fondamentale che causa la grave epilessia, la morte prematura e le molte comorbilità.⁶

Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS)

La LGS è una grave encefalopatia epilettica dello sviluppo associata a un alto tasso di morbilità e mortalità.² La sindrome è caratterizzata da molteplici tipologie di crisi epilettiche e alterati elementi elettroencefalografici; le disabilità intellettuali e i problemi comportamentali associati non sono necessariamente presenti all'esordio.² L'attività

epilettica stessa infatti contribuisce direttamente ai deterioramenti cognitivi, e la sua soppressione tramite terapia può ridurre l'entità del danno.

Si stima che la condizione rappresenti dall'1 al 10% di tutte le epilessie infantili.⁷ Di solito esordisce prima degli 8 anni, ma i sintomi continuano nel tempo e richiedono un trattamento che si prolunga per tutta la vita del paziente.⁷ Raramente può avere un esordio anche nell'età adulta.²

Le crisi epilettiche possono essere toniche (più frequenti durante il sonno REM), di assenza atipica, atoniche, miocloniche e miocloniche-atoniche; queste ultime possono causare una caduta improvvisa (producendo lesioni) o la caduta della testa sul petto.^{8,9} Disturbi cognitivi e comportamentali si riscontrano nella maggior parte dei pazienti, mentre l'esito a lungo termine della malattia è variabile: da una funzionalità pressoché normale a gravi ritardi mentali, con crisi epilettiche resistenti al trattamento nel 47-76% dei pazienti, che hanno bisogno di assistenza in casa o in istituto.⁹

La LGS può essere difficile da distinguere da altre sindromi epilettiche, in particolare all'inizio della storia naturale, per la mancanza di marcatori biologici specifici. Inoltre le molteplici tipologie delle crisi e le caratteristiche dell'elettroencefalogramma non sono patognomoniche, ed evolvendosi cambiano nel tempo.^{2,7}

La LGS è una condizione con eziologia eterogenea: molti casi si verificano infatti come risultato di un'anomalia cerebrale causata, ad esempio, da un danno all'encefalo, da una malformazione dello sviluppo, da un'infezione, da un tumore o da una mutazione genetica. Tuttavia, il 25-33% dei casi è di causa sconosciuta.²

Trattamento farmacologico delle sindromi

La terapia poli-farmacologica risulta essere una strategia comune nel trattamento della DS e della LGS. L'approccio terapeutico è molto eterogeneo e può variare in funzione del tipo di crisi e del profilo di tollerabilità del singolo paziente. In Italia non esistono linee guida nazionali specifiche per il trattamento delle sindromi. Ad oggi sono disponibili esclusivamente:

- le Linee Guida della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA) "Il trattamento dell'epilessia in età pediatrica" relative al trattamento dell'epilessia in età pediatrica in generale;¹⁰
- le Linee Guida del Consiglio Sanitario della Regione Toscana "Diagnosi e trattamento delle epilessie", che forniscono raccomandazioni su diagnosi e trattamento delle forme di epilessia generalizzate idiopatiche.¹¹

I pazienti con LGS, nonostante il trattamento con diversi farmaci antiepilettici e interventi non farmacologici, sono frequentemente colpiti da numerose crisi invalidanti

ogni giorno. Più del 90% dei bambini presenta farmacoresistenza e un controllo inadeguato delle crisi.¹² Anche i pazienti con DS sono generalmente refrattari ai trattamenti attualmente disponibili. Essi sono trattati con una media di 2-3 farmaci antiepilettici, dopo averne provati circa quattro.¹³

In particolare, per ciò che riguarda la LGS, sia nelle linee guida italiane che in quelle internazionali lo *standard of care* per la prima e seconda linea è ben definito. Il valproato di sodio è raccomandato in prima linea e la lamotrigina come prima *add-on therapy* (ovvero in seconda linea) in caso di fallimento del valproato. Le opzioni non farmacologiche, tra cui la dieta chetogenica, la stimolazione del nervo vago e la callosotomia, sono utilizzate con cautela in combinazione con le terapie di seconda linea e successive.²

Nella DS, le opzioni terapeutiche raccomandate in prima linea o come terapia aggiuntiva (ovvero in seconda linea) sono il valproato di sodio, il topiramato o il clobazam. Lo stiripentolo viene raccomandato come prima terapia aggiuntiva in caso di fallimento del trattamento di prima linea, ma in Italia non è attualmente rimborsato. Anche nella DS le opzioni non farmacologiche vengono utilizzate con cautela in combinazione alle terapie aggiuntive di seconda linea e successive.⁵

Nel settembre del 2019 è stata approvata dall'*European Medicines Agency* (EMA) una nuova promettente terapia aggiuntiva a base di cannabidiolo da utilizzare insieme a clobazam per il trattamento delle crisi epilettiche associate a DS e LGS nei pazienti a partire dai 2 anni di età.¹⁴

In caso di fallimento di trattamenti di seconda linea i pazienti vengono classificati come refrattari, in accordo con la definizione dell'*International League Against Epilepsy* (ILAE),¹⁵ e continuano a essere trattati con ulteriori terapie nel tentativo di ottimizzare il controllo delle crisi.

Nel complesso, le due encefalopatie presentano una prognosi sfavorevole e necessitano di una gestione multidisciplinare.^{4,9}

Inquadramento istituzionale e registri

La DS e la LGS sono riconosciute come **malattie rare** e possiedono i relativi codici di esenzione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) secondo il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 che ha aggiornato i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). È possibile ottenere agevolazioni per sussidi e presidi, nonché il riconoscimento di invalidità.

La Regione Emilia-Romagna ha da tempo istituito il *Registro regionale delle malattie rare*, il cui flusso di dati, oltre ad alimentare il registro nazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), permette di effettuare una pro-

grammazione sanitaria. Il sistema informativo regionale ha messo in rete i principali *player* coinvolti nell'assistenza al paziente, ovvero i centri clinici autorizzati alla diagnosi, i servizi preposti al rilascio del certificato di esenzione dal pagamento del ticket e i servizi farmaceutici ospedalieri, consentendo la redazione del certificato diagnostico, la produzione del tesserino di esenzione e la completa informatizzazione dei Piani Terapeutici dei pazienti.¹⁶

Sempre in ambito regionale, nel 2010 è stato deliberato dalla Giunta Emilia-Romagna un *Percorso Epilessia*, documento di indirizzo per l'organizzazione dell'assistenza integrata alla persona con epilessia, prodotto da un Gruppo di Lavoro Regionale (al quale hanno partecipato epilettologi della Regione e rappresentanti delle Associazioni Pazienti). Tale documento è stato recentemente ridiscusso e ampliato; la sua approvazione è prevista nel corso del 2020.

A livello nazionale, i Registri di Patologia permettono di disporre di statistiche affidabili fornendo dati epidemiologici classici e misure di *performance* clinica al fine di ottenere un miglioramento della qualità dei trattamenti e degli *outcome* dei pazienti. Il *Registro Nazionale della Sindrome di Dravet e altre Sindromi correlate a mutazioni dei geni SCN1A e PCDH19* raccoglie dati anagrafici, clinici, farmacologici e genetici dei pazienti e si propone di mettere in rete i centri sul territorio italiano che si occupano della diagnosi e della cura, allo scopo di creare una banca dati utile a promuovere la ricerca su queste sindromi.

È stato recentemente approvato dall'ISS un registro nazionale di patologia per la LGS con gli stessi obiettivi.

Analisi dei risultati

Il vissuto dei medici

La complessità della gestione dei pazienti con DS e LGS causa, negli specialisti, vissuti di inadeguatezza, e pone sfide spesso più grandi dell'impegno e della dedizione da loro profusi.

Un primo momento particolarmente complesso è quello della comunicazione della diagnosi, soprattutto negli esordi infantili: anche se effettuato in modo graduale, si assiste all'inevitabile disperazione della famiglia, che ha considerato fino a quel momento il suo bambino sano. Lo specialista vive questo passaggio con grande disagio, in quanto è conscio del fatto che non esistono terapie mirate in grado di migliorare sostanzialmente il decorso della malattia, in particolare per le forme severe e per quelle su base genetica. Tutto questo viene percepito come molto frustrante dal clinico, che si sente disarmato di fronte a patologie così invalidanti.

Il *team* multidisciplinare che gestisce il malato percepisce che l'unico ambito d'azione è quello volto a migliorare, per quanto possibile, la qualità di vita del paziente e della sua famiglia, e ad aiutare nell'accettazione della diagnosi.

Tutte queste sensazioni sono comuni sia al neuropsichiatra infantile sia al neurologo che segue il paziente nell'età adulta, ma i vissuti diventano più preoccupati quando si seguono i bambini, soprattutto se affetti da DS, in cui il rischio di morte improvvisa è più elevato.

Obiettivi terapeutici individuati

Sebbene i pazienti siano spesso sottoposti a una politerapia farmacologica, caratterizzata da profili di *safety* anche importanti, la patologia raramente si mantiene sotto controllo. Inoltre nel difficile percorso terapeutico-assistenziale integrato sono da considerare con molta attenzione le diverse comorbidità. Evitare il più possibile gli incidenti da caduta, con appositi dispositivi di protezione, è un altro intervento indispensabile.

La gestione del trattamento è quindi estremamente complessa: non bisogna sedare troppo il soggetto, diminuendo però il più possibile il numero di crisi giornaliere, in modo da raggiungere un equilibrio che deve essere personalizzato per il singolo malato e la sua famiglia; infatti i parenti stretti sono interlocutori fondamentali in tutto il percorso terapeutico, in quanto il loro desiderio è quello di interagire con il paziente per il maggior numero possibile di ore al giorno, senza che si manifestino crisi.

Inoltre è importante aiutare i pazienti, ove possibile, a sviluppare le loro individualità peculiari e a integrarsi in modo costruttivo con le altre persone. I malati con il tempo devono poter raggiungere gli obiettivi a loro permessi dalla malattia, e deve essere loro garantita una vita piena. Anche il genitore/*caregiver* deve essere coinvolto attivamente in questo processo di maturazione, affinché supporti e promuova l'emancipazione del paziente.

Gestione del paziente in funzione del contesto e dell'età: focus sulla realtà dell'Emilia-Romagna

Se si analizza lo scenario assistenziale che caratterizza il paziente affetto da DS e LGS e la sua famiglia, risultano evidenti tutte le complesse problematiche che essi devono affrontare nel corso del tempo: dal reperire informazioni appropriate sulla patologia, al mettersi in contatto con centri esperti, all'ottenere diagnosi tempestive e cure adeguate.

Tutto ciò è complicato dalla complessità dei quadri clinici - che richiedono l'intervento coordinato di numerosi specialisti sia ospedalieri che del territorio -, dalla gravità delle condizioni, dalla loro cronicità nel contesto di un'evoluzione progressiva e dalla trasversalità in termini di età delle persone affette.

Difformi, sul territorio nazionale, risultano essere le modalità organizzative dell'assistenza, che risentono di differenti servizi sanitari con diverse disponibilità economiche. Le malattie rare, in quanto particolarmente difficili da riconoscere, diagnosticare e trattare, rappresentano un indicatore attraverso il quale si possono verificare la qualità e le competenze del Servizio Sanitario Regionale.¹⁶

In Emilia-Romagna emerge chiaramente che la gestione delle sindromi presenta differenze in riferimento a due dimensioni principali: la prima è in funzione dell'età del paziente - pediatrica o adulta - e la seconda dipende dal contesto assistenziale - centro di riferimento o territorio. Inoltre la *transition care*, la gestione cioè del trasferimento del paziente dal centro di cura pediatrico a quello per adulti, è un passaggio particolarmente importante e molto delicato, che deve essere innanzitutto individuato e poi organizzato con un'attenzione particolare.

Nell'ambito di questo progetto di lavoro sono state selezionate due strutture ospedaliere di riferimento per DS e LGS, scelte in quanto centri di eccellenza, con l'intento di analizzare i percorsi assistenziali dei pazienti affetti dalle due sindromi:

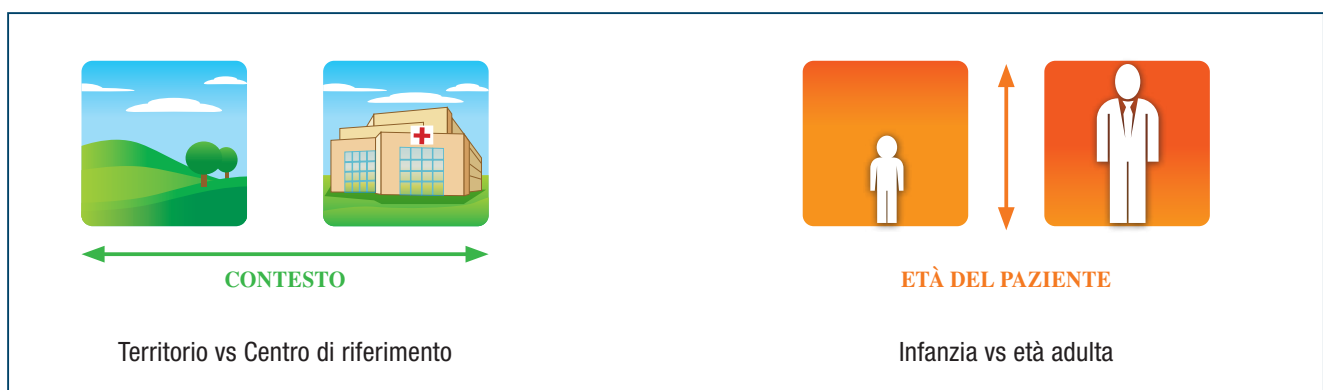


Figura 1. I diversi livelli di gestione delle due sindromi

- l'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna (ISNB), un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico istituito come Presidio autonomo interno all'Azienda USL di Bologna; **il Centro per lo studio e la cura dell'Epilessia dell'Istituto è un centro di riferimento EpiCare, il network europeo per le epilessie rare e complesse;**
- l'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliera di Bologna che fa parte del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi.

In entrambi i centri è presente un'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, mentre la Neurologia dell'Adulto, che si raccorda con entrambe, è presente presso l'ISNB. I presidi prevedono servizi di degenza, ambulatoriali e di *day-hospital*.

Assistenza ospedaliera del paziente pediatrico nei due centri selezionati di neuropsichiatria infantile: un'eccellenza della regione

Il paziente e la sua famiglia, quando afferiscono ai due centri, sono messi a contatto con strutture altamente specializzate, sia per la professionalità delle figure dedicate sia per l'elevato contenuto tecnologico delle attrezzature. Tutto ciò motiva e rassicura la famiglia durante il percorso all'interno dell'ospedale.

Oltre alla competenza, i centri offrono al paziente l'accessibilità. Le liste d'attesa per la prima visita sono di solito brevi e appropriate. I neurologi del territorio possono infatti accedere a un'agenda dedicata, attraverso cui prenotare direttamente la visita per epilessia in ospedale.

In entrambe le strutture sono attivi *team* multidisciplinari consolidati, costituiti da neuropsichiatra infantile, fisiatra, dietista, psicologo (dedicato al supporto alle famiglie) e infermiere, che sono in grado di prendere in carico efficacemente non solo il paziente, ma anche i *caregiver*.

Le problematiche che richiedono *team* multidisciplinari compaiono solitamente al secondo-terzo anno di età, in cui si assiste a una vera e propria regressione del bambino.

La comunicazione della diagnosi alla famiglia è un momento molto delicato. Per un paziente al di sotto dell'anno di età, in cui le componenti della malattia non sono ancora tutte manifeste, generalmente è meglio essere cauti e informare con gradualità i genitori rispetto al reale decorso clinico. Diverso è l'impatto della comunicazione per un bambino più grande, quando sono già evidenti il ritardo mentale e i disturbi motori. Ai genitori viene comunque sempre offerto un supporto psicologico.

Successivamente è necessario avviare la comunicazione di malattia al territorio: per i casi più gravi i neuropsichiatri ospedalieri prendono contatto diretto con il neuropsichiatra del territorio con cui sussistono rapporti consolidati. Questi pazienti vengono poi messi in terapia con i farmaci a disposizione e tenuti in *follow-up* coerenti con la loro condizione.

In particolare all'UO di Neuropsichiatria Infantile del Sant'Orsola-Malpighi è attivo un gruppo di infermieri di neurologia pediatrica, con un focus dedicato ai pazienti affetti da epilessie gravi. Questo *team* rappresenta un valore aggiunto per l'accompagnamento delle famiglie alle prime diagnosi, nonché per la gestione della presa in carico del paziente e per il *follow-up*. Nell'ospedale è stato inoltre costituito da qualche anno il progetto *I genitori aiutano i genitori*, dove un gruppo di madri e padri di bimbi affetti dalle sindromi aiutano i genitori dei pazienti con nuova diagnosi o che comunque necessitano di sostegno.

La struttura dei due centri è caratterizzata da un ambiente confortevole, con attenzione all'aspetto ludico: sono presenti volontari per far giocare i bambini in diverse sale dedicate e attrezzate, e spesso per quelli ricoverati sono organizzati eventi ricreativi. In entrambi i centri per i lungo-



Figura 2. Peculiarità della gestione ottimale all'interno dei centri pilota

degenti, è possibile frequentare lezioni scolastiche riconosciute dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca. Inoltre l'associazione pazienti A.E.E.R organizza, presso l'ISNB, lezioni di cucina con *chef* dedicati che insegnano ai genitori le basi della dieta chetogenica che, per questi pazienti, rappresenta una vera e propria terapia.

Non sono necessari, per la rarità della casistica, Percorsi Diagnostici Terapeutico-Assistenziali (PDTA) aziendali dedicati alla DS e alla LGS, ma è presente un efficace PDTA regionale denominato *Percorso Epilessia*.

All'ISNB i pazienti sono inseriti nel *PDTA del paziente affetto da epilessia in età evolutiva*, che si ispira e integra il PDTA regionale, e prevede la fase diagnostica, la presa in carico della persona e la continuità dell'assistenza sociosanitaria. L'età pediatrica risulta coperta anche per ciò che riguarda le forme più gravi delle sindromi, in quanto esiste un *PDTA per la gestione del bambino (0-18 anni) affetto da patologia cronica a rischio di sviluppare disabilità multiple*. Possono essere inseriti in questo percorso pazienti che arrivano dalla patologia neonatale con gravi encefalopatie tossico-ischemiche e le encefalopatie complesse, per le quali non esiste possibilità di autonomia, quindi anche i casi gravi di DS e LGS. Lo specialista ospedaliero ha l'incarico di coordinarsi con tutti i referenti del territorio, quindi con il neuropsichiatra infantile, con il fisiatra, con il pediatra di libera scelta e con l'assistente socio-domiciliare.

La collaborazione diretta con le figure del territorio è garantita inoltre da diverse attività:

- utilizzo di *network* integrati consolidati per discutere in *team* multidisciplinari i casi più complessi e altre progettualità (ad es. implementazione di un Registro Pazienti con encefalopatie epilettiche);
- attività formative e incontri rivolti ai pediatri di libera scelta.

È consolidata inoltre una stretta collaborazione con le Associazioni Pazienti su tematiche sociali e burocratiche connesse alle diagnosi e all'assistenza.

È interessante notare come, dai dati presenti nel report *Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna* (periodo giugno 2007-dicembre 2018), di tutti i casi di malattia rara registrati dai centri autorizzati, il 18,2% risiede in altre Regioni, a dimostrazione di una forte attrattività dei centri dell'Emilia-Romagna.¹⁸ Infatti sono in discreto numero anche pazienti con DS e LGS che risiedono al di fuori del territorio regionale, ma sono seguiti nei due centri selezionati per la diagnosi o per alcune cure. Spesso, una volta tornati al domicilio, soprattutto se residenti nel sud della Penisola, essi ricontattano il centro in Emilia-Romagna per le necessità più importanti, a causa della difficoltà di reperire assistenza nella loro realtà.

Seppur nell'ambito di strutture di eccellenza, emerge un'area di miglioramento che arricchirebbe la qualità dell'assistenza nei due centri: sarebbe importante creare, in tutti i centri (in realtà anche in quelli che seguono pazienti adulti) un *Servizio di primo triage a distanza* in cui una figura dedicata, per esempio un infermiere adeguatamente preparato, sia disponibile per diverse ore al giorno a rispondere ad eventuali necessità del paziente/*caregiver*. In questo modo sarebbe possibile effettuare una sorta di selezione delle richieste: alcune inevitabilmente dovranno essere gestite da personale medico, ma altre potranno essere evase direttamente dall'infermiere specializzato.

Gestione del paziente pediatrico sul territorio: eterogeneità di realtà e situazioni

Nonostante il paziente e la sua famiglia possano afferire alle due strutture di eccellenza di neuropsichiatria infantile descritte, è importante sottolineare come, per la gran parte del tempo, essi siano in carico a strutture non ospedaliere, ma territoriali. E proprio qui emergono alcune criticità dovute dall'estrema eterogeneità delle diverse realtà e situazioni.

In Emilia-Romagna, per la continuità pubblica assistenziale (età 0-18 anni) sono presenti percorsi riabilitativi di neuropsichiatria e di fisioterapia territoriali.

Purtroppo però mancano alcune figure professionali dedicate, fra cui quelle di supporto psicologico ai coniugi: esse sono fondamentali in quanto la coppia viene generalmente messa in profonda crisi dalla gestione complessa di un figlio malato e disabile. Esiste poi una problematica relativa specificamente ai pazienti adolescenti, dove i percorsi sono poco consolidati: i Medici di Medicina Generale che assistono i ragazzi dai 14 anni, a differenza dei pediatri di libera scelta, non dispongono di *network* strutturati per l'interazione con la neuropsichiatria infantile territoriale.

Sul territorio regionale sono presenti le case-famiglia rivolte a bambini-adolescenti: esse risultano efficaci per alcune tipologie di pazienti. Sono piccole strutture/comunità di tipo familiare, con funzioni di accoglienza e assistenza, destinate a un'utenza priva del necessario supporto familiare, per la quale la permanenza nel nucleo familiare sia temporaneamente impossibile o contrastante con il progetto individuale.

Una recente iniziativa riguarda la dieta chetogenica: sono stati organizzati incontri con cuochi, specificamente formati, che aiutano i genitori nella preparazione dei cibi.

Realtà consolidate e molto attive sul territorio regionale sono le Associazioni Pazienti: il loro obiettivo è diminuire l'isolamento sociale in cui si trovano i pazienti e le loro famiglie, sviluppando iniziative di tutela dei di-

ritti delle persone affette da epilessia e dei loro familiari. Infatti, grazie a interventi di formazione e informazione sulle patologie DS e LGS, si vuole ridurre lo stigma e il pregiudizio che a volte imbriglia i pazienti. Inoltre le Associazioni Pazienti sono promotrici di iniziative concrete di solidarietà sociale dirette all'assistenza, la cura, la riabilitazione, l'inserimento sociale e la prevenzione, cercando di migliorare, in ultima analisi, la qualità di vita dei malati e delle loro famiglie.

■ Il mondo della scuola

Le sindromi determinano una condizione che, non solo per l'epilessia, ma anche per il disturbo del movimento e per il ritardo mentale, isola sia il paziente che la famiglia. I bambini sono limitati nelle attività quotidiane, nel gioco e nello sport, e in pratica condividono con un solo genitore l'intera giornata. Esiste quindi una barriera sociale che condiziona la qualità del tempo del paziente e del *caregiver*.

È stata recentemente condotta una *survey* che ha raccolto i dati da circa 600 famiglie con pazienti DS. Dall'indagine è emerso che:

- la maggior parte (80%) dei *caregiver* ha modificato le sue scelte lavorative per prendersi cura del bambino;
- oltre un terzo (34%) dei *caregiver* non lavora;
- la maggior parte (77%) dei *caregiver* ha riferito di avere meno di un'ora di tempo al giorno completamente per sé stessi.¹⁷

In questo contesto la scuola assume un ruolo fondamentale non solo per agevolare la socializzazione del soggetto, ma anche per migliorare la qualità di vita delle persone che se ne prendono cura.

La Legge dello Stato 104/1992, "Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate", normativa nazionale di riferimento sull'assistenza, l'integrazione e i diritti dei cittadini disabili, sancisce che deve essere riconosciuto al bambino disabile il diritto all'educazione, all'istruzione e all'integrazione scolastica. In particolare l'articolo 3, comma 3, recita "Le situazioni riconosciute di gravità determinano priorità nei programmi e negli interventi dei servizi pubblici."¹⁸ Conseguentemente dovrebbe essere disponibile a scuola un supporto scolastico, identificabile con un insegnante o educatori specializzati. L'attuazione della normativa però non è garantita sull'intero territorio nazionale.

Nella disomogeneità territoriale, l'Emilia-Romagna si distingue per la gestione del mondo della scuola. In Regione esiste un *iter* ben preciso rappresentato dal servizio che la neuropsichiatria territoriale effettua organizzando incontri tra il mondo della scuola e neuropsichiatri, psicologi e logopedisti: l'obiettivo è la sensibilizzazione sull'esistenza e sulla gestione delle due sindromi. Si tratta di

un'eccellenza regionale recentemente recepita anche da altre Regioni.

Inoltre, il problema della somministrazione del farmaco a scuola è un momento fondamentale per il paziente e per le famiglie. La criticità non è data soltanto dalla somministrazione del farmaco al bisogno (in caso di crisi), ma anche dalla normale gestione giornaliera, nella quale la dose pomeridiana crea le maggiori difficoltà.

Esistono a riguardo le Linee Guida Nazionali del 2005,¹⁹ in cui è consigliato un *iter* specifico. In Emilia-Romagna è presente anche una Delibera della Giunta Regionale,²⁰ nata su proposta delle Associazioni Pazienti, in base alla quale se la famiglia, con la certificazione di malattia, fa richiesta alla scuola, quest'ultima deve individuare un operatore che verrà appositamente istruito dal servizio di Pediatria di Comunità. Sul resto del territorio nazionale ciò è meno codificato in quanto, in assenza di delibere regionali specifiche, viene attuato con maggiore difficoltà.

Inoltre per iniziativa dell'associazione pazienti A.E.E.R. in Regione vengono regolarmente organizzati i corsi "A scuola di epilessia" rivolti ai docenti, con l'obiettivo di sensibilizzare e supportare la scuola nella relazione con il bambino affetto da epilessia.

Permane, sia in regione Emilia-Romagna sia a livello nazionale, il problema del cibo somministrato a scuola e della possibilità di erogazione, a livello scolastico, della dieta chetogenica: sarebbe necessario promuovere la formazione di specifici operatori e l'introduzione nelle mense di cibi speciali.

■ L'attenzione alla *transition care*: un PDTA regionale che aiuta le famiglie

Il passaggio dai servizi pediatrici alle cure per adulti è un momento complesso e delicato: infatti l'offerta educativa scolastica termina e le risorse disponibili per gli adulti sono generalmente inferiori rispetto a quelle previste per i pazienti pediatrici; il momento di transizione in sé stesso è fonte di ansia sia per i pazienti che per le famiglie.

Recentemente è stata data concretezza alla necessità, individuata da tutti gli operatori, di istituire la *transition care*, intesa come ottimizzazione dell'assistenza del paziente e della sua famiglia nel trasferimento dal centro di cura dell'età evolutiva a quello per adulti. Su richiesta e grazie all'impegno dell'associazione pazienti A.E.E.R. che ha coordinato i lavori, è stato rivisto e rinnovato il PDTA regionale *Percorso Epilessie*; la nuova versione è attualmente in approvazione. Nel documento sono previste alcune procedure innovative ben definite che si prefiggono di semplificare il passaggio di transizione all'età adulta e di aiutare il paziente e la famiglia da un punto di vista sia pratico che psicologico.

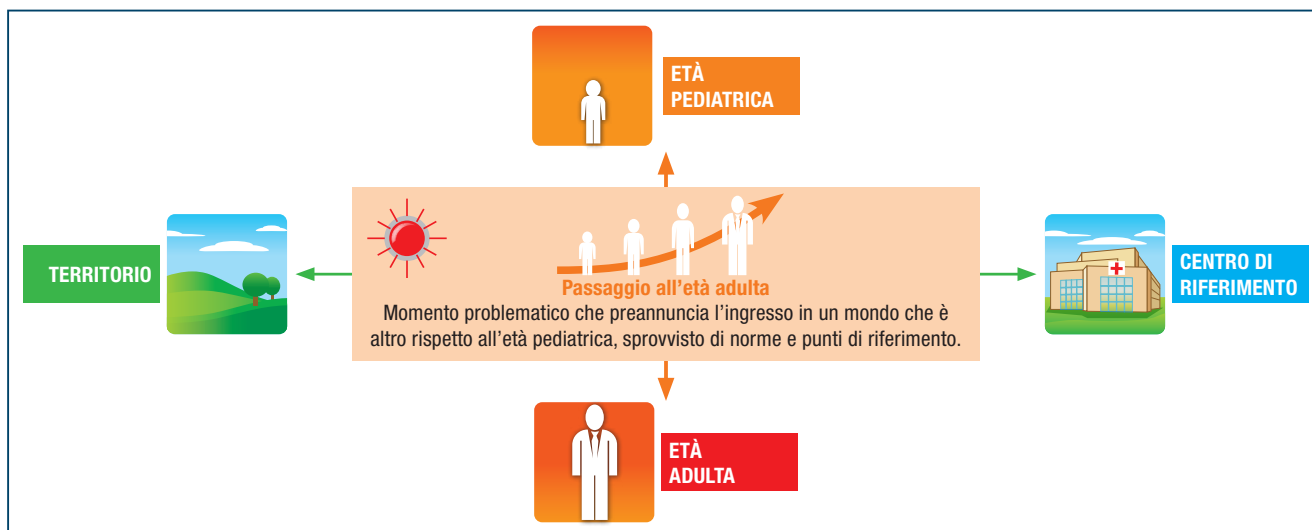


Figura 3. La *transition care* si propone di accompagnare il paziente e la famiglia nel passaggio dall'età pediatrica a quella adulta.

Innanzitutto è prevista una visita medica di *transition*, come servizio assistenziale pubblico e quindi rimborsata dal SSN, durante la quale il neurologo dell'età adulta, prendendo in carico il paziente, lo rivaluta nel suo complesso. È inoltre contemplata una nuova figura professionale, vale a dire l'*epilepsy nurse*, infermiere specializzato affiancato al medico e preposto a fornire cure di alta qualità ai pazienti con epilessia e alle loro famiglie. L'obiettivo è quello di inserire questa nuova professionalità a supporto e integrazione di quella del clinico, in modo da garantire una presenza costante di riferimento per le parti e contribuire a ridurre lo stato di ansia che caratterizza le famiglie e il paziente epilettico durante la transizione. L'*epilepsy nurse* ha diversi incarichi: nei 6 mesi prima dei 18 anni deve accompagnare il paziente e la famiglia dalla neuropsichiatria infantile ospedaliera alla neurologia per adulti ospedaliera, per far loro conoscere la struttura, ma anche per presentare il paziente agli specialisti che lo prenderanno in carico. La stessa cosa viene fatta anche a livello territoriale, attuando il passaggio dalla neuropsichiatria infantile territoriale al servizio Handicap Adulti. Inoltre l'infermiere incaricato deve contattare, al bisogno, i servizi sanitari di cui il paziente adulto può via via necessitare (dentista, psicologo, oculista, ecc.).

Assistenza nel centro di neurologia dell'adulto: la realtà consolidata dell'Istituto di Scienze Neurologiche di Bologna (ISNB)

Il paziente affetto dalle sindromi è accolto nel centro da una *team* di medici e personale ospedaliero specializzato, attento ai suoi bisogni. L'accessibilità delle strutture è agevolata da un'agenda condivisa tra medici del territorio (neurologi e neuropsichiatri) e centri di riferimento.

All'interno della struttura esistono *iter* diagnostici, di presa in carico e trattamento (*PDTA Epilessia dell'adulto*) grazie ai quali i pazienti vengono seguiti in tutto il decorso della malattia.

Nell'ambito dello sviluppo della *transition care*, nel centro è stato creato un ambulatorio dedicato per gestire il passaggio dall'età pediatrica a quella adulta. La visita di presa in carico con il neurologo è prolungata e molto approfondita: ciò comporta un notevole carico di lavoro per lo specialista, ma è fondamentale, in questa fase, rivalutare complessivamente il paziente. Essendo presenti nell'ISNB sia i servizi di Neuropsichiatria Infantile che di Neurologia dell'Adulto, questo centro presenta una realtà agevolata per il paziente, che non cambia sede ma solo i referenti ospedalieri.

È operativo un contatto diretto e strutturato con le Associazioni Pazienti: tale percorso è fondamentale in quanto il neurologo può dirottare verso questi operatori il paziente e la famiglia nel caso si pongano problemi di carattere sociale che esulano dalla sua competenza, quali ad esempio l'inserimento nel mondo del lavoro.

Recentemente al centro è stata sviluppata una nuova strategia comunicazionale, grazie alla collaborazione con le Associazioni Pazienti, che ha consentito la fornitura e la circolazione, ai pazienti e alle famiglie, di materiali e opuscoli dedicati alle sindromi e alle problematiche sociali ad esse connesse (lavoro e previdenza, sessualità, gravidanza, sport, guida, ecc.).

Il paziente adulto e il territorio: maggiori criticità delle strutture pubbliche anche in Emilia-Romagna
Dopo i 18 anni il panorama sul territorio, anche in Regione Emilia-Romagna, cambia radicalmente: l'assistenza pubbli-

ca al paziente adulto presenta percorsi molto sfumati, che riguardano soprattutto l'aspetto riabilitativo. Le strutture in quest'ambito sono poco numerose, non mirate e le famiglie devono perciò rivolgersi frequentemente a strutture private, al volontariato e alle Associazioni Pazienti; queste ultime sono presenti sul territorio con sportelli informativi, di ascolto e legali. L'associazione pazienti A.E.E.R. in particolare propone, oltre a ciò, gruppi di autoaiuto e di supporto alle famiglie, gestiti da personale con esperienza.

Esistono, sul territorio regionale, alcune tipologie di assistenza pubblica in cui i pazienti vengono accolti:

- i Centri Diurni accreditati, collegati con la Regione-Settore Handicap Adulti; questo servizio però non è specifico per DS e LGS, ma vi afferiscono pazienti con encefalopatie in generale, e risulta essere più indicato per la gestione di demenze o patologie neurodegenerative. Il referente principale è un educatore professionale che aiuta le persone a trascorre la giornata, ma che purtroppo non ha una competenza specifica in epilessia;
- i Laboratori Protetti, in cui le attività giornaliere sono percorsi semi-lavorativi coerenti con quello che la malattia permette ai pazienti.

Sono poi attive case-famiglia per pazienti indipendenti da un punto di vista motorio, che però presentano aspetti psichiatrici.

In tutti i casi manca la multidisciplinarietà, cioè figure come fisioterapisti, riabilitatori, infermieri e psicologi di cui i soggetti affetti da DS e LGS necessitano.

Conclusioni

Sebbene l'Emilia-Romagna presenti alcune realtà di eccellenza per ciò che riguarda la gestione delle sindromi DS e LGS, sarebbe importante, nell'ottica di un ulteriore miglioramento dell'assistenza pubblica, armonizzare e standardizzare i protocolli diagnostici e terapeutici tra i centri dedicati all'epilessia della Regione. Inoltre fondamentale è dare corpo alle indicazioni relative al PDTA regionale sulla *transition care* inteso come processo, con una figura di cerniera, l'*epilepsy nurse*, dedicata in ogni centro della Regione. L'applicazione del PDTA in questi termini comporta un aumento di risorse che devono essere necessariamente allocate dalle strutture competenti.

Le attuali terapie farmacologiche sono insufficienti per il controllo delle crisi epilettiche che affliggono i pazienti con DS e LGS e ciò, unito alla necessità di migliorare la conoscenza dei meccanismi che stanno alla base delle due patologie, fa sì che servano progetti di ricerca ad ampio raggio per migliorare i percorsi diagnostici e sviluppare nuove strategie terapeutiche.

Bibliografia

1. Scheffer IE et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-521
2. Cross JH et al. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Frontiers in Neurology* 2017;8(505):1-18
3. Dravet C. Dravet syndrome history. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(2):1-6
4. Anwar A et al. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus* 2019;11(6):e5006
5. Wirrell EC et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatric Neurology* 2017;68:18-34
6. Catterall W. Dravet Syndrome: A Sodium Channel Interneuronopathy. *Curr Opin Physiol* 2018;2: 42-50
7. Pina-Garza JE et al. Assessment of treatment patterns and healthcare costs associated with probable Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior* 2017;73:46-50
8. Al-Banji MH et al. Lennox-Gastaut syndrome. Management update. *Neurosciences* 2015;20(3):207-212
9. Jahngir MU et al. Lennox-Gastaut Syndrome: In a Nutshell. *Cureus* 2018;10(8):e3134
10. Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Linee Guida per il trattamento dell'epilessia in età pediatrica. 2017
11. SNLG Regione Toscana. Linee Guida: diagnosi e trattamento delle epilessie. 2014
12. Ostendorf A. Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* [Online] 2017;13:1131-114
13. Devinsky O et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *NEJM* 2017;376(21):2011-2020
14. Epidyolex. EU Summary of Product Characteristics
15. Kwan P et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077
16. Il Registro regionale per le malattie rare dell'Emilia-Romagna. Analisi dei dati di attività 2007-2018 e confronto con altri flussi informativi. Decima edizione. 2019
17. Lagae L et al. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(1):63-72
18. Legge 5 febbraio 1992, n. 104 "Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate". G.U. n. 39 del 17 febbraio 1992, suppl. ord. n.30
19. Linee guida per la somministrazione dei farmaci in orario scolastico. Ministro dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca, Ministro della Salute. 25/11/2005
20. Delibera della Giunta Regionale Emilia-Romagna n.166/2012

Publicazione realizzata con il contributo educativo incondizionato di
GW Pharmaceuticals

Neurological Sciences

Numero speciale 3 - 2020

Gestione del paziente con encefalopatie complesse

Focus su pazienti con sindromi di Dravet (DS) e di Lennox-Gastaut (LGS) nella realtà di due centri pilota in Emilia-Romagna