

PROGETTO: Modello di transizione per i pazienti con Encefalopatie Epilettiche dello Sviluppo: dal setting pediatrico alla gestione in età adulta

INTRODUZIONE

Le encefalopatie epilettiche dello sviluppo (DEE) sono un gruppo eterogeneo di disturbi caratterizzati da crisi epilettiche precoci e gravi, anomalie elettroencefalografiche e disturbi cognitivo-comportamentali. I criteri diagnostici principali per le DEE includono:

1. Crisi epilettiche precoci e refrattarie: le DEE si manifestano con crisi epilettiche che iniziano tipicamente nell'infanzia o nella prima infanzia e sono spesso resistenti ai trattamenti farmacologici convenzionali ^[1-2];
2. Anomalie EEG persistenti: attività epilettiforme continua o quasi continua sull'elettroencefalogramma (EEG), che può includere scariche epilettiche interictali e crisi epilettiche frequenti ^[1-2];
3. Rallentamento o regressione dello sviluppo: la presenza di attività epilettiforme contribuisce a un deterioramento cognitivo significativo o a un rallentamento dello sviluppo. Questo può manifestarsi come una regressione delle abilità acquisite o un mancato raggiungimento delle tappe di sviluppo appropriate per l'età ^[1-2];
4. Comorbidità multiple: i pazienti con DEE presentano frequentemente comorbidità, tra cui disabilità intellettiva, disturbi del comportamento, problemi motori e muscoloscheletrici, disturbi gastrointestinali e del sonno, e un aumento del tasso di mortalità ^[2-3];
5. Eziologia genetica o strutturale: molte DEE hanno una base genetica identificabile, con mutazioni in numerosi geni associati. Le cause strutturali, congenite o acquisite, sono anche comuni. L'uso di tecnologie di sequenziamento di nuova generazione ha permesso di identificare oltre 900 geni monogenici associati alle DEE ^[1-3].

La diagnosi precoce e la gestione attiva sono essenziali per migliorare gli esiti dello sviluppo nei pazienti con DEE. La Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) ha contribuito alla definizione e classificazione delle sindromi epilettiche, fornendo linee guida per l'identificazione e la gestione di queste condizioni ^[4].

Encefalopatie epilettiche come la sindrome di Dravet, la sindrome di Lennox-Gastaut e la Sclerosi Tuberosa pongono sfide cliniche e assistenziali complesse, con necessità di cure personalizzate e modelli di transizione efficaci dall'età pediatrica all'età adulta. Le difficoltà principali riguardano l'evoluzione clinica verso epilessie farmaco-resistenti, con bassa probabilità di libertà dalle crisi ed effetti negativi a lungo termine sullo sviluppo intellettuale. La limitata disponibilità di farmaci specifici, inoltre, con un ridotto numero di studi clinici randomizzati, rende una sfida continua il controllo delle crisi. Concomitano disturbi comportamentali e psichiatrici che peggiorano progressivamente con un forte impatto sulla qualità di vita dei caregiver. Contestualmente si verificano cambiamenti legati all'età, tra cui la necessità di indipendenza, la pubertà e lo sviluppo psicologico e comportamentale che si muovono di pari passo con gli aspetti sociali (relazioni interpersonali, guida, impiego lavorativo). Tutti questi elementi richiedono un'accurata gestione medica al fine di garantire una transizione dall'assistenza pediatrica a quella adulta, pianificata attraverso un approccio multidisciplinare e di ridurre il rischio di interruzioni di trattamento ^[5].

La transizione avviene tipicamente intorno ai 18-19 anni, ma può essere ritardata in presenza di comorbidità cognitive o disabilità intellettive significative ^[6] e, secondo uno studio condotto presso l'Ospedale Necker-Enfants Malades, il programma di transizione include diverse fasi, culminando in un ospedale diurno multidisciplinare per la transizione (MTDH), che coinvolge valutazioni mediche, medicosociali, educative e delle abilità di vita quotidiana, con la partecipazione di un membro del team adulto ^[7].

OBIETTIVI DEL PROGETTO

1-Gestione clinica e monitoraggio dei pazienti affetti da Encefalopatie dello Sviluppo ed Epilettiche e definizione di un modello di transizione

Più specificatamente il progetto contribuirà a raggiungere i seguenti obiettivi:

- Sviluppare un modello di transizione strutturato per pazienti con encefalopatie epilettiche dello sviluppo (Development and Epileptic Encephalopathies - DEE);
- Garantire la continuità delle cure attraverso un approccio multidisciplinare;
- Migliorare la gestione delle comorbidità (disturbi comportamentali, disabilità cognitive, complicanze fisiche);
- Educare i pazienti e le loro famiglie su strategie di gestione della malattia;
- Migliorare la qualità della vita e l'autonomia dei pazienti nella vita adulta.

2-Gestione dei registri di LGS e TSC predisposti dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità.

Altri obiettivi complementari includono:

- Completamento delle procedure formali per il riconoscimento del protocollo in seno al Comitato Etico;
- Riconoscimento e selezione delle persone affette da Sclerosi Tuberosa e Lennox-Gastaut (in quest'ultimo caso in accordo con i criteri recentemente pubblicati^[4]);
- Compilazione dei registri e monitoraggio dell'aggiornamento.

MATERIALI E METODI

Partecipanti

Il progetto è rivolto a pazienti con diagnosi di encefalopatie epilettiche dello sviluppo (DEE) in età di transizione (12-25 anni), seguiti presso centri neurologici specializzati. Saranno coinvolti anche i caregiver e gli operatori sanitari.

Struttura del Programma

Il programma si articola in tre fasi principali:

1. Valutazione iniziale:

- Esame clinico, valutazione neuropsicologica e comportamentale.
- Analisi della gestione attuale della malattia e dei bisogni individuali.

2. Intervento formativo e gestionale:

- Creazione di un modello di transizione personalizzato con la collaborazione di specialisti pediatrici e adulti.

- Programma educativo su gestione delle crisi, aderenza terapeutica e strategie di autonomia.
 - Supporto psicologico per pazienti e famiglie.
3. **Monitoraggio e follow-up:**
- Valutazioni periodiche (ogni 3 -6 mesi).
 - Questionari su qualità della vita, autonomia e impatto delle strategie adottate.

VALUTAZIONE E MONITORAGGIO

I progressi dei pazienti saranno monitorati attraverso strumenti validati, che forniscono una valutazione completa delle capacità motorie, cognitive e funzionali dei pazienti con DEE, permettendo un monitoraggio accurato della progressione della malattia e l'efficacia delle terapie.

- **Adaptive Behavior Assessment System-3 (ABAS-3):** questa scala valuta le abilità motorie e adattive nei bambini con DEE, utilizzando punteggi grezzi per misurare le capacità motorie e la mobilità, sensibili a livelli di compromissione da moderata a profonda.^[8]
- **Functional Activities Questionnaire (FAQ-22):** questa scala, derivata dalla letteratura sulla paralisi cerebrale, valuta le attività funzionali quotidiane e il livello di camminata, fornendo informazioni dettagliate sulla mobilità.^[8]
- **Epidaily:** una scala specifica per l'epilessia che valuta in modo completo la funzionalità cognitiva, sociale e le attività quotidiane dei pazienti con epilessia, dimostrando alta affidabilità e validità.^[9]
- **Global Assessment of the Severity of Epilepsy (GASE) Scale:** una scala globale a 7 punti utilizzata per valutare la gravità complessiva dell'epilessia nei bambini, basata su aspetti clinici chiave come la frequenza e l'intensità delle crisi.^[10]
- **Vineland Adaptive Behavior Scales-II (Vineland-II):** questa scala valuta le abilità adattive in diverse aree, tra cui comunicazione, abilità di vita quotidiana, socializzazione e abilità motorie, ed è utilizzata per monitorare lo sviluppo nei bambini con DEE.^[11]
- **Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition (BRIEF2):** è una scala di valutazione standardizzata utilizzata per misurare il funzionamento esecutivo nei bambini e negli adolescenti. Questa scala include tre forme di valutazione: auto-report, report dei genitori e report degli insegnanti. Il BRIEF2 è progettato per valutare le manifestazioni comportamentali delle funzioni esecutive nella vita quotidiana, come la regolazione cognitiva, la regolazione comportamentale ed emotiva.^[12-13]
- **Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)** è uno strumento di screening breve e ampiamente utilizzato per valutare i problemi comportamentali ed emotivi nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 3 e 16 anni. Il questionario può essere completato dai genitori, dagli insegnanti o dagli stessi giovani (a partire dagli 11 anni) e include 25 domande suddivise in cinque sottoscale: problemi emotivi, problemi di condotta, iperattività/disattenzione, problemi con i pari e comportamento prosociale.^[14-15]
- **Neuropsychiatric Inventory (NPI)** è uno strumento clinico validato per valutare la psicopatologia nei pazienti con demenza. L'NPI valuta 12 disturbi neuropsichiatrici comuni nella demenza: deliri, allucinazioni, agitazione, disforia, ansia, apatia, irritabilità, euforia, disinibizione, comportamento motorio aberrante, disturbi del comportamento notturno e anomalie dell'appetito e dell'alimentazione. La gravità e la frequenza di ciascun sintomo

neuropsichiatrico vengono valutate attraverso domande strutturate somministrate al caregiver del paziente. L'NPI valuta anche il livello di stress del caregiver causato da ciascun disturbo neuropsichiatrico. ^[16-17]

RISULTATI ATTESI

- Miglioramento della transizione verso l'assistenza adulta con minori interruzioni terapeutiche
- Aumento della consapevolezza e dell'autonomia nella gestione della malattia
- Riduzione dell'impatto delle comorbidità comportamentali e psicologiche
- Maggiore supporto ai caregiver e riduzione del burden assistenziale
- Definizione di un modello replicabile per la gestione a lungo termine delle encefalopatie epilettiche

MODALITÀ DI SPONSORIZZAZIONE

Il progetto potrà essere sostenuto da enti pubblici, associazioni di pazienti e sponsor privati. Saranno previste attività di divulgazione scientifica e riconoscimento del supporto ricevuto tramite pubblicazioni, eventi e materiali informativi.

Questo progetto si propone di offrire un modello innovativo e strutturato per la gestione della transizione e del lungo termine nei pazienti con encefalopatie epilettiche, rispondendo alle loro esigenze cliniche e sociali con un approccio personalizzato ed efficace.

DETTAGLI COSTI

Area	Quantità	Qualifica	Specifica	Totale
Personale esterno che verrà reclutato mediante bando pubblico ad opera del dipartimento	1	Neurologo dell'adulto	Comprovata esperienza nella gestione di persone con epilessia rare e complesse	1
Costo totale				20.000 euro

REFERENZE

- [1] Developmental and Epileptic Encephalopathies: From Genetic Heterogeneity to Phenotypic Continuum. Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, et al. *Physiological Reviews*. 2023;103(1):433-513.
- [2] Developmental and Epileptic Encephalopathies. Scheffer IE, Zuberi S, Mefford HC, Guerrini R, McTague A. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2024;10(1):61.
- [3] Operational Definition of Developmental and Epileptic Encephalopathies to Underpin the Design of Therapeutic Trials. Scheffer IE, French J, Valente KD, et al. *Epilepsia*. 2025.
- [4] Deciphering the Concepts Behind "Epileptic Encephalopathy" and "Developmental and Epileptic Encephalopathy". Scheffer IE, Liao J. *European Journal of Paediatric Neurology : EJPN : Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2020; 24:11-14.
- [5] Rare and Complex Epilepsies from Childhood to Adulthood: Requirements for Separate Management or Scope for a Lifespan Holistic Approach? Balestrini S, Guerrini R, Sisodiya S M. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Nov 24;21(12):65.
- [6] Transition of Patients With Childhood Onset Epilepsy: Perspectives From Pediatric and Adult Neurologists. Nabbout R, Teng T, Chemaly N, Breuillard D, Kuchenbuch M. *Epilepsy & Behavior : E&B*. 2020
- [7] Transition From Pediatric to Adult Care System in Patients With Complex Epilepsies: Necker Model for Transition Evaluated on 70 Consecutive Patients. Nabbout R, Molimard A, Scorrano G, et al. *Epilepsia*. 2025;66(1):134-147.
- [8] Measuring the Inch Stones for Progress: Gross Motor Function in the Developmental and Epileptic Encephalopathies. Berg AT, Kaat AJ, Gaebler-Spira D. *Epilepsy & Behavior : E&B*. 2022;137(Pt A):108953.
- [9] Epidaily, a Scale for Comprehensive Functional Assessment of Patients With Epilepsy. Gutiérrez-Viedma Á, Sanz-Graciani I, Romeral-Jiménez M, et al. *Epilepsy & Behavior : E&B*. 2021;114(Pt A):107570.
- [10] Global Assessment of the Severity of Epilepsy (GASE) Scale in Children: Validity, Reliability, Responsiveness. Chan CJ, Zou G, Wiebe S, Speechley KN. *Epilepsia*. 2015;56(12):1950-6.
- [11] Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Psychiatric Disorders in Children and Adolescents With Intellectual Disability (Intellectual Developmental Disorder). Siegel M, McGuire K, Veenstra-VanderWeele J, et al. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2020;59(4):468-496.
- [12] Enhanced Interpretation of the BRIEF2: Multivariate Base Rates of Elevated Scores in the Standardization Samples. Aita SL, Moncrief GG, Carrillo A, et al. *Child Neuropsychology : A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*. 2022;28(4):535-553
- [13] Screening for Executive Function Difficulties: An Evaluation of the Behavior Rating Inventory of Executive Function-2nd Edition Screener, Teacher Report (BRIEF2-TS). Waschl N, Khng KH, Bull R, et al. *Psychological Assessment*. 2023;35(4):366-377.
- [14] Psychometric Properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire. Goodman R. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(11):1337-45.
- [15] Validity and Reliability of the Strengths and Difficulties Questionnaire in 5-6 Year Olds: Differences by Gender or by Parental Education? Mieloo C, Raat H, van Oort F, et al. *PloS One*. 2012;7(5):e36805.

[16] The Neuropsychiatric Inventory: Assessing Psychopathology in Dementia Patients. Cummings JL. Neurology. 1997;48(5 Suppl 6):S10-6.

[17] The Neuropsychiatric Inventory: Development and Applications. Cummings J. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. 2020;33(2):73-84