



Campagna per le Malattie Rare non riconosciute
Diritti Non Regali per i Malati Rari
dirittinonregaliperimalatirari@gmail.com

- a:** Presidenti e Giunte Regionali;
Assessorati alla Salute e Commissioni Regionali per la Salute e i Servizi Sociali
Referenti Regionali Malattie Rare
- pc:** Ministero della Salute
Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale Malattie Rare
Coordinamento Tavolo Interregionale Malattie Rare
Comitato “Diritti non Regali per i Malati Rari”
Consulta Nazionale Malattie Rare
UNIAMO FIMR

OGGETTO: Riconoscimento dell’Emiplegia Alternante (AHC) come Malattia Rara e attribuzione di un Codice di Esenzione

La presente fa seguito alla Lettera comune alle Regioni, inviata il 4 marzo scorso, avente per oggetto “Richiesta di riconoscimento e di attribuzione di un Codice di Esenzione Regionale per le Malattie Rare non ancora inserite nell’Allegato 1 del DM 279/01”. Abbiamo infatti aderito all’iniziativa promossa dal Comitato “Diritti Non Regali per i Malati Rari”.

Segnaliamo ora nello specifico la nostra patologia, fornendo le informazioni del caso, comprovanti anche la rarità della medesima.

Siamo un gruppo di persone facenti capo a:

A.I.S.EA Onlus – Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante Onlus
(www.aisea.org ; info@aiseaonlus.org)

Siamo affetti da EMIPLEGIA ALTERNANTE (AHC)

Si tratta di una grave malattia neurologica molto rara, descritta per la prima volta nel 1971 da Verret e Steel, con insorgenza entro i primi 18 mesi di vita ed andamento cronico, la cui incidenza stimata è di circa 1 su un milione.

Tale patologia comporta: sia sintomi neurologici parossistici sia sintomi neurologici stabili.

Tra i primi, i più caratteristici sono i cosiddetti attacchi emiplegici che possono rappresentare l’esordio della malattia o costituire il sintomo che porta il paziente all’osservazione del medico. Spesso, tuttavia, nei mesi precedenti l’esordio degli attacchi emiplegici può essere presente un modesto ritardo dello sviluppo motorio o altri sintomi neurologici quali nistagmo, episodi di apnea, episodi di ipertono focale o generalizzato o crisi distoniche.

Pag. 1 di 8



A.I.S.EA Onlus

Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante

Codice Fiscale 94017520134

Via Sernovella, 37 - 23878 Verderio Superiore (LC)

Tel e Fax 039 95 180 46

E-mail info@aiseaonlus.org Sito Web www.aiseaonlus.org



I sintomi parossistici sono rappresentati da:

1. attacchi ricorrenti di emiplegia che interessano in modo alternante i due lati del corpo. L'ipomobilità può essere più o meno grave, da semplice debolezza a totale assenza di movimenti;
2. episodi di emiplegia bilaterale sia per interessamento contemporaneo dei due lati sia per progressivo coinvolgimento dell'emilato controlaterale a quello interessato all'inizio dell'attacco. In questi casi è spesso coinvolto anche il distretto orale con anartria, disfagia, scialorrea e singhiozzo; non vi è compromissione di coscienza;
3. crisi toniche, accessi distonici, deviazione laterale del capo e degli occhi, alterazione unilaterale o bilaterale della motilità oculare (strabismo, paralisi di sguardo), nistagmo unilaterale o bilaterale, alterazioni del ritmo del respiro con apnea o tachipnea, disturbi vegetativi (iperemia, pallore, vomito). Questi sintomi possono essere associati alle crisi di plegia o manifestarsi in modo indipendente.

Tipicamente gli attacchi si risolvono con il sonno, ma possono ricomparire pochi minuti dopo il risveglio e susseguirsi anche per diversi giorni e a volte anche per settimane.

I fattori scatenanti più comuni degli attacchi emiplegici sono: malattie intercorrenti a carico delle alte vie respiratorie, stress emotivi o fisici, luci intense, condizioni meteorologiche particolari (vento, variazioni di temperatura), contatto con l'acqua.

Nell'evoluzione a lungo termine si manifestano sempre più chiaramente i sintomi neurologici stabili, rappresentati da distonia e coreoatetosi, ritardo mentale di gravità variabile, deficit attentivi e di integrazione visuo-spaziale.

A questi sintomi possono essere associati disturbi di tipo psichiatrico e comportamentali, caratterizzati da aggressività o depressione, mentre le crisi epilettiche compaiono nel 40% circa dei pazienti, di solito nella seconda infanzia.

Poiché non sono ancora stati identificati dei marcatori biologici della malattia, la diagnosi di Emiplegia Alternante rimane prevalentemente clinica. La diagnosi viene posta sulla base di criteri clinici validati dalla letteratura scientifica internazionale e per esclusione, dopo avere effettuato una serie di esami (risonanza magnetica, angiografia, SPECT, CSF, video EEG, esami metabolici e genetici), per escludere altre patologie, come le anomalie vascolari (malattia di Moyamoya), le disfunzioni dei neurotrasmettitori (deficit di decarbossilasi degli aminoacidi aromatici - AADC), le malattie mitocondriali (MELAS e deficit di piruvato deidrogenasi) e le altre patologie associate a encefalopatia epilettica infantile.

Le emicranie emiplegiche familiari o sporadiche, associate a mutazioni dei geni CACNA1A, ATP1A2 e SCNA1, presentano alcune sovrapposizioni con l'Emiplegia Alternante e devono essere incluse nella diagnosi differenziale.





Al momento non sono disponibili trattamenti farmacologici specifici per l'Emiplegia Alternante. Tra le diverse terapie utilizzate per il trattamento sintomatico delle manifestazioni neurologiche, la **flunarizina** si è dimostrata efficace per la profilassi degli episodi parossistici non epilettici in un buon numero di casi. Il **topiramato** è stato di recente proposto come alternativa alla flunarizina. Altri farmaci utilizzati come profilassi, in alternativa o in aggiunta alla flunarizina, con esiti variabili da caso a caso, sono il **triptofano** e l'**acetazolamide**.

Per il trattamento in acuto, ovvero per interrompere un attacco parossistico una volta iniziato, i farmaci più utilizzati sono il **diazepam**, il **cloralio idrato**, la **niaprazina**. Data la frequenza degli attacchi e la loro persistenza negli anni, è comunque necessario anche individuare e controllare i fattori scatenanti.

Per il trattamento dell'epilessia, dei disturbi cronici del movimento e neuropsichiatrici viene utilizzata solitamente la terapia standard.

Il paziente deve essere trattato da un team multidisciplinare in grado di effettuare una diagnosi corretta e tempestiva, realizzare un corretto follow-up diagnostico e terapeutico, applicare misure di profilassi (ad esempio evitando fattori scatenanti), gestire la fase acuta degli attacchi (compresa l'induzione del sonno), gestire l'epilessia ed effettuare una adeguata terapia riabilitativa (logopedia, fisioterapia), educativa e di sostegno psicologico e psicoterapeutico.

Gravità clinica: L'emiplegia alternante una rarissima malattia neurologica, caratterizzata da esordio precoce, patogenesi non definita e quindi generale carenza di terapie causali, diagnosi difficile, andamento cronico ed esiti molto invalidanti.

Con l'età, i sintomi parossistici permangono con frequenza e intensità irregolare ma stabile, nella maggior parte dei casi, mentre aumentano i sintomi non parossistici, che provocano in disabilità motoria, sensoriale e psico-intellettuale di livello medio-grave. In alcuni soggetti, con attacchi plegici gravi e crisi epilettiche, è descritta l'insorgenza di una sindrome della morte improvvisa per insufficienza cardiorespiratoria acuta.

La disabilità multifattoriale provocata dalla malattia, a livello motorio, sensoriale e psico-intellettuale, e soprattutto la pesante componente parossistica che persiste anche nell'età adulta, limitano fortemente le possibilità di autonomia e di integrazione sociale delle persone con Emiplegia Alternante e comportano una elevata necessità assistenziale.

L'estrema rarità della malattia, la complessità dei suoi sintomi, l'assenza di marcatori specifici, la mancanza di conoscenze diffuse provocano inoltre un grave ritardo nella diagnosi, con esami molte volte inutili e duplicati, trattamenti farmacologici errati che spesso comportano anche pesanti effetti collaterali, farmaci per il trattamento in cronico e in acuto a totale carico dei pazienti.

L'accesso a terapie riabilitative, nell'età infantile, è sempre difficile e precario: la frequenza e l'imprevedibilità degli accessi parossistici fanno sì che molti centri riabilitativi non prendano in





Campagna per le Malattie Rare non riconosciute
Diritti Non Regali per i Malati Rari
dirittinonregaliperimalatirari@gmail.com

carico i pazienti con Emiplegia Alternante o sospendano prematuramente i trattamenti. Questo ha delle pesanti ricadute sugli esiti della malattia a lungo termine, soprattutto per quanto riguarda la disabilità cronica.

Il carico assistenziale è totalmente sulle spalle delle famiglie: in assenza di informazioni e di direttive precise e specifiche, le scuole, i centri diurni per disabili e i centri di lavoro protetti non si fanno carico di assistere il paziente durante un attacco parossistico e, solitamente, un familiare deve rendersi sempre reperibile per recarsi a recuperare il paziente, ricondurlo a casa ed assisterlo personalmente.

L'assistenza domiciliare, in caso di crisi emiplegiche prolungate, è praticamente impossibile da ottenere.

Le Commissioni di Invalidità molto spesso non riconoscono la gravità e la cronicità della malattia, né le necessità assistenziali, se non nel caso in cui un paziente abbia effettivamente un attacco emiplegico durante la visita di accertamento.

A questo proposito, vale la pena segnalare i risultati dello studio europeo EurordisCare 3 "The Voice of 12.000 Patients", condotto da EURORDIS nel 2008, riguardo alla qualità dell'accesso ai Servizi socio-sanitari da parte dei pazienti con 16 diverse malattie rare, su 23 nazioni. Nel caso dei pazienti con Emiplegia Alternante, si è verificata la percentuale più alta (71%), rispetto ai pazienti con altra malattia rara, di membri della famiglia costretti a ridurre o interrompere definitivamente la propria attività professionale per prendersi cura del familiare malato. Questo ha delle pesanti ricadute su tutto il nucleo familiare, per quanto riguarda sia l'aspetto economico sia in generale la qualità di vita.

Non essendo l'Emiplegia Alternante una malattia riconosciuta, in Italia non esistono Centri di riferimento ufficiali, ma solo i centri specialistici con cui l'associazione A.I.S.EA collabora per l'avvio di progetti di ricerca e a cui indirizza i propri pazienti per la diagnosi e per l'impostazione della terapia farmacologica e riabilitativa. Manca però sempre il collegamento con i servizi socio-sanitari territoriali.

Tra i centri Specialistici che collaborano con l'associazione, grazie alla presenza di alcuni medici specialisti ed esperti che compongono il Comitato Scientifico di A.I.S.EA, vi sono l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, l'Istituto Scientifico G. Gaslini di Genova, l'Ospedale Maggiore "C.A. Pizzardi" di Bologna, l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, le Cliniche di Genetica Medica dell'Università di Padova e dell'Università Cattolica di Roma, l'Istituto Scientifico "E. Medea" di Bosisio Parini (LC).



A.I.S.EA Onlus

Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante

Codice Fiscale 94017520134

Via Sernovella, 37 - 23878 Verderio Superiore (LC)

Tel e Fax 039 95 180 46

E-mail info@aiseaonlus.org Sito Web www.aiseaonlus.org



Onerosità costo trattamento: è equiparabile ai trattamenti già previsti per altre patologie. Questo, dal punto di vista della "presa in carico" da parte istituzionale.

Per quanto attiene, invece, ai costi attualmente a carico dei pazienti, questi sono molteplici: farmaci per la terapia cronica (flunarizina, triptofano) e in acuto (Niaprazina, Cloralio Idrato) in quanto non riconosciuti quali attinenti la patologia, visite specialistiche e trattamenti riabilitativi per i quali non è possibile ottenere la prescrizione (visite ortopediche ed oculistiche, logopedia, psicomotricità), ausili specifici per la mobilità e per la visione, ausili informatici, assistenza domiciliare ed educativa, supporto psicologico, per il paziente e la famiglia, supporto psicoterapico; spese per i viaggi, spesso anche extra-regione, per il paziente ed almeno un accompagnatore, per recarsi presso i centri specialistici per le visite di follow-up diagnostico e terapeutico.

Quanto sopra è lesivo del diritto alla tutela della salute, costituzionalmente sancito.

La mancanza di Centri di riferimento diffusi sul territorio, produce un nomadismo diagnostico estenuante per i pazienti e corrosivo per i costi di sistema (reiterazione esami/prestazioni, assenza di coordinamento).

L'assenza di riconoscimento della patologia, comporta anche gravi problemi sul piano dell'inserimento lavorativo e socio-assistenziale, praticamente inesistente anche per i casi meno gravi, e – per quanti sono in età scolare- sul piano dell'assistenza scolastica, in quanto vengono a mancare tutele e diritti di norma connessi ai portatori di patologie codificate.

Questo crea discriminazione rispetto ai portatori di patologia riconosciuta.

La mancanza di riconoscimento penalizza inoltre la patologia riguardo alle possibilità di finanziamento dedicate nell'ambito della ricerca.

Penalizza altresì la formazione, iniziale ed in itinere, degli operatori sanitari, con inevitabili ricadute negative sui pazienti e sui costi di sistema.

Prevalenza: non essendo l'Emiplegia Alternante una malattia rara riconosciuta ai sensi del DM 279/01, in Italia non vengono raccolti dati epidemiologici ufficiali, né nei Registri Regionali né nel Registro Nazionale Malattie Rare.

L'Associazione A.I.S.EA Onlus ha costituito, in collaborazione con il proprio Comitato Scientifico, un proprio Registro Clinico I.B.AHC www.ibahc.org, abbinato ad una Biobanca, per lo sviluppo della ricerca, nel quale sono attualmente inseriti 39 casi italiani con diagnosi validata dal Comitato Scientifico dell'associazione; l'età media è di 19 anni.

Sono stati segnalati all'associazione almeno altri 10 casi in Italia, con i quali però non è ancora stato possibile stabilire dei contatti diretti per l'inserimento nel Registro I.B.AHC.





Campagna per le Malattie Rare non riconosciute
Diritti Non Regali per i Malati Rari
dirittinonregaliperimalatirari@gmail.com

In Europa, grazie ad un progetto finanziato dall'Unione Europea nell'ambito del Sesto Programma Quadro FP6 ("ENRAH for SMEs" 2005-2007, www.enrah.net), che ha avuto A.I.S.EA Onlus come partner per l'Italia, è stato costituito nel 2007 un Registro Clinico contenente 157 casi di Emiplegia Alternante da 9 nazioni europee diverse; 30 di questi casi sono italiani.

Bibliografia scientifica inerente la patologia :

Mikati MA, Kramer U, Zupanc ML, Shanahan RJ. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol.* 2000 Aug;23(2):134-41.

Bassi MT, Bresolin N, Tonelli A, Nazos K, Crippa F, Baschiroto C, Zucca C, Bersano A, Dolcetta D, Boneschi FM, Barone V, Casari G. A novel mutation in the ATP1A2 gene causes alternating hemiplegia of childhood. *J Med Genet.* 2004 Aug;41(8):621-8.

Rinalduzzi S, Valeriani M, Vigevano F.

Brainstem dysfunction in alternating hemiplegia of childhood: a neurophysiological study. *Cephalalgia.* 2006 May;26(5):511-9.

Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M, Pedespan JM, Renault F, Arzimanoglou A, Schlesinger-Massart M, Lewelt AJ, Reyna SP, Swoboda KJ.

Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics.* 2009 Mar;123(3):e534-41.

Montirosso R, Ceppi E, D'aloisio C, Zucca C, Borgatti R.

International Classification of Functioning, Disability and Health in subjects with alternating hemiplegia of childhood. *Disabil Rehabil.* 2009;31 Suppl 1:S108-15.

Tenney JR, Schapiro MB. Child neurology: alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2010 Apr 6;74(14):e57-9.

Panagiotakaki E, Gobbi G, Neville B, Ebinger F, Campistol J, Nevsímalová S, Laan L, Casaer P, Spiel G, Giannotta M, Fons C, Ninan M, Sange G, Schyns T, Vavassori R, Poncelin D; ENRAH Consortium, Arzimanoglou A.

Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults. *Brain.* 2010 Dec;133(Pt 12):3598-610.

La Bibliografia completa e aggiornata è disponibile sul sito di A.I.S.EA a questo link

www.aisea.org/public/AhcBibliography.pdf





Riconoscimenti a livello internazionale e segnalazioni a livello nazionale

L'Emiplegia Alternante (Codice ICD10: G98) è riconosciuta come Malattia Rara a livello internazionale ed inserita nei principali database di Malattie Rare

- **NORD** – National Organization for Rare Diseases
<http://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/1027/viewAbstract>
- **NIH** - National Institute of Health <http://www.ninds.nih.gov/disorders/alternatinghemiplegia>
- **Orphanet** (Codice ORPHA2131),
- **OMIM** - Online Mendelian Inheritance in Man (Codice 104290)

L'Emiplegia Alternante è già stata ripetutamente segnalata al Ministero della Salute da parte dell'associazione e del suo Comitato Scientifico (nel 2004, nel 2007, nel 2008 e nel 2009), insieme alla richiesta del suo riconoscimento come Malattia Rara e del relativo Codice di Esenzione, ai sensi del DM 279/01.

L'Emiplegia Alternante è anche stata più volte proposta come Malattia Rara meritevole del riconoscimento ai sensi del DM 279/01, da parte del Centro di Coordinamento della Rete Regionale per le Malattie Rare della Regione Lombardia (vedasi Delibera della Giunta Regionale Lombarda N. 7/7328 – Dicembre 2001, “Proposta di revisione ed integrazione elenco malattie rare esentate dalla partecipazione al costo - Aggiornata a Maggio 2005”).

Sulla base di tali segnalazioni, e delle conseguenti indicazioni del Tavolo Tecnico di Coordinamento Interregionale e del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, l'Emiplegia Alternante era stata inserita come Malattia Rara nell'Allegato 7 (ELENCO MALATTIE RARE ESENTATE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO) del DPCM relativo ai LEA dell'Aprile 2008, con il Codice di Esenzione RF0360 .

Purtroppo tale DPCM non è mai entrato in vigore e di fatto l'Emiplegia Alternante è tuttora una malattia rara non riconosciuta.

Con il Coordinamento del Centro Nazionale Malattie Rare e in collaborazione con l'Associazione A.I.S.EA Onlus ed il Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità, sono state realizzate in Italia le “**Linee Guida per l'Assistenza alle persone con Emiplegia Alternante e ai loro familiari**”.

Il documento, disponibile on-line sul sito web del Centro Nazionale Malattie Rare (www.iss.it/lgmr), include raccomandazioni inerenti non solo agli aspetti strettamente clinici della malattia, ma anche quelli riguardanti la riabilitazione, il sostegno psicologico, l'integrazione scolastica e lavorativa, i sostegni economici ed i servizi socio-sanitari in genere.





Campagna per le Malattie Rare non riconosciute
Diritti Non Regali per i Malati Rari
dirittinonregaliperimalatirari@gmail.com

Quelle per l'Emiplegia Alternante sono le prime Linee Guida per Malattie Rare sviluppate dall'Istituto Superiore di Sanità e pubblicate dal Ministero della Salute; tuttavia, non essendo mai stata riconosciuta ufficialmente la malattia, anche l'applicazione pratica di queste Linee Guida è tuttora inesistente.

Non essendo in previsione l'aggiornamento del Registro Nazionale Rare, poiché il relativo provvedimento di contesto (la revisione dei LEA) è da tempo bloccato presso il Ministero del Tesoro, ci rivolgiamo alle Regioni, quale realtà territoriale ed istituzionale di riferimento per la tutela della salute dei cittadini, per chiedere l'inserimento dell'Emiplegia Alternante nei rispettivi Elenchi Regionali delle Malattie Rare, con uno specifico Codice di Esenzione Regionale, affinché i pazienti che ne sono afflitti ottengano il medesimo trattamento e le medesime tutele dei portatori di patologia rara riconosciuta.

Restiamo a disposizione per approfondimenti.

Rosaria Vavassori, Presidente

Laura Margherita, Vice Presidente

Vittorino Bocchi, Filippo Franchini, Michele Zangari, Consiglieri
insieme con tutte le famiglie italiane colpite dall'Emiplegia Alternante

A.I.S.EA Onlus

Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante

Via Sernovella, 37

23878 Verderio Superiore (LC)

Tel. e Fax 039 95 180 46

www.aisea.org

info@aiseaonlus.org

A.I.S.EA Onlus fa parte di

ENRAH – European Network for the Research on Alternating Hemiplegia

www.enrah.net



A.I.S.EA Onlus

Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante

Codice Fiscale 94017520134

Via Sernovella, 37 - 23878 Verderio Superiore (LC)

Tel e Fax 039 95 180 46

E-mail info@aiseaonlus.org Sito Web www.aiseaonlus.org