Proposta Percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle Encefalopatie Epilettiche e dello Sviluppo in Sicilia

Gruppo di Lavoro:

***** Spanò Maria (UOC NPIA Policlinico ME), Vanadia Francesca (UOC NPIA ARNAS Di Cristina Palermo), Vetro Antonio (UOC NPIA ASP Agrigento)

****** Adamo Adriano (UOC NPIA ASP Modica), Marchese Francesca (UOC NPIA ASP Palermo-consigliere MACROAREA LICE SICILIA-CALABRIA), Sferro Caterina (UOC NPIA POLICLINICO MESSINA), Spanò Maria (UOC NPI Policlinico Messina),Tata Carmela (Autorità Garante per la Persona con disabilità Regione Siciliana-UOC NPIA SR).

(*****la composizione iniziale, che si è occupata della prima stesura; ****** l'attuale composizione modificata).

Con la collaborazione di: Beninati Annalisa (UOC di NPIA, ASP Agrigento); Biondi Erika (UOC di NPIA, ASP Enna); Bonsignore Maria (UOC di NPIA Policlinico Messina); Carbonaro Letizia (UOC di NPIA, ASP Ragusa); Diana Paola (UOC di NPIA, P. O. Acireale); Elia Maurizio (DIRETTIVO LICE, IRCCS -Troina); Galipò Simonetta (UOC di NPIA, ASP ME); Magro Anna Maria (UOC di NPIA, ASP Agrigento); Nardello Rosaria (UOS di NPIA, Policlinico Palermo); Patanè Santina (UOC di NPIA, ASP Messina); Paziente Luana (UOC di NPIA, ASP Trapani); Pitino Renata (UOC di NPIA, ARNAS Di Cristina Palermo); Russo Anna Maria (UOC di NPIA, ASP Enna); Santangelo Giuseppe (UOC di NPIA, ARNAS Di Cristina Palermo); Santoro Katia (Responsabile Associazione "Famiglie Lennox Gastaut); Torre Emanuela (UOC di NPIA, ASP Caltanisetta); Vetri Luigi (UOC di NPIA, ASP Enna).

INDICE

1. Introduzione

2. Cos'è il PDTA:
   - 2.1 Definizione
   - 2.2 Criteri di inclusione
   - 2.3 Definizione Encefalopatie Epilettiche e dello Sviluppo
   - 2.4 Epidemiologia
   - 2.5 Eziologia
   - 2.6 Tipologia
   - 2.7 Comorbidità

3. PDTA Encefalopatie Epilettiche Regione Siciliana
   - 3.1. Obiettivi
   - 3.2. Destinatari

4. Percorso Assistenziale per l'età evolutiva

5. Flow chart

6. Formazione degli operatori

7. Diffusione

8. Monitoraggio

9. Pianificazione delle revisioni

10. Acronimi

11. Riferimenti normativi, bibliografici e documentali

1.Introduzione

"La presa in carico del paziente" è un'assunzione di responsabilità proattiva da parte del Sistema Sanitario nei confronti della Persona affetta o a rischio di sviluppare una malattia cronica, fondata su un cambiamento culturale, che coinvolge professionisti e operatori a tutti i livelli. La presa in carico garantisce la continuità assistenziale longitudinalmente, nel tempo e nelle transizioni fra luoghi - domicilio/ospedale - e livelli di cura, primarie e specialistiche.

Il concetto di "presa in carico", ampiamente declinato nel Piano Nazionale della Cronicità del 2016 con riferimento alla gestione e alla prevenzione delle malattie croniche, sta a fondamento del PON GOV Cronicità, che costruisce attorno a questo approccio sistemico, strumenti organizzativi e digitali per favorirne la messa in atto. Per il malato cronico la presa in carico si declina nei domini clinico e organizzativo. ***Gli obiettivi clinici*** coinvolgono direttamente e primariamente i professionisti sanitari. Includono l'adozione omogenea di pratiche fondate sulle prove di efficacia, la classificazione individuale del rischio di progressione e l'identificazione precoce delle recidive di malattia, la ricomposizione e l'integrazione delle prescrizioni terapeutiche e diagnostiche per il singolo, la condivisione con il paziente del suo piano di trattamento per sostenerne l'aderenza al percorso di cura. ***Sul fronte organizzativo,*** la presa in carico è un approccio sistemico che ha lo scopo di migliorare l'accessibilità ai servizi, attraverso l'adeguata programmazione delle risorse professionali e strumentali in relazione alla prevalenza e complessità delle malattie croniche in un determinato contesto locale, rimuovendo ostacoli alla fruizione delle prestazioni. La persona affetta da patologia cronica, soprattutto se si tratta di patologie multiple e complesse, viene guidata attraverso il percorso che ha condiviso con il team di cura, dal case manager, suo riferimento diretto. La persona con patologia non è soggetto passivo ma, protagonista attivo di questo processo. Garantire il suo empowerment è l'obiettivo centrale della "presa in carico". Gli interventi devono essere progettati per favorire le conoscenze e valorizzare le risorse personali, le capacità di autogestione e la formazione del self-care dove fosse possibile. Un utile strumento per facilitare la convergenza dei professionisti sul comune obiettivo di un'assistenza centrata sulla persona è la costruzione di percorsi-tipo, i cosiddetti PDTA, che delineano ruoli e responsabilità nella gestione di una determinata condizione clinica. Un PDTA si basa sulle evidenze scientifiche e sulle risorse disponibili nel contesto locale, e delinea "chi fa che cosa", "quando" e "con che obiettivo", in modo da facilitare l'interazione sistematica degli attori.

[1]*Pon Gov Cronicità. La presa in carico: origine ed evoluzione" -Renata De Maria, Manuele Falcone, Gabriele Nube e Francesco Enrichens.*

2. Cos'è il PDTA

2.1 Definizione

Il **Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) o Percorso Integrato di Cura (PIC),** nel complesso delle sue fasi di **definizione, costruzione, implementazione e monitoraggio**, è uno strumento di coordinamento di varie figure che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui, diverse specializzazioni, professioni e aree d'azione (ospedale, territorio) sono implicate nella presa in cura attiva e globale di determinate categorie di pazienti affetti da **patologie croniche** e/o **complesse**. Negli anni è **progressivamente aumentata** l'applicazione dei PDTA, ritenuti i più efficaci strumenti clinici finalizzati alla presa in carico globale del paziente cronico: la domanda di "cure" è, infatti, sempre più ampia e diversificata da parte dell'utenza che, vivendo più a lungo, presenta **bisogni assistenziali crescenti** da affrontare nell' ottica della **multidisciplinarietà**. La cronicità e la complessità delle patologie corrispondono spesso all'aumento della presenza di **"comorbidità"**, con conseguente necessità di ricorrere a percorsi diagnostici, terapeutici ed assistenziali caratterizzati da competenze specialistiche diversificate che devono essere integrate secondo modelli assistenziali multilivello. Ciò presuppone, da una parte, l'affermazione di una visione **"olistica"** dello stato di salute della persona che deve essere trattata nella sua totalità ed integrità psico-fisica, mediante interventi che tengano conto sia dei diversi aspetti della cura (dalla diagnosi alla riabilitazione), che dello sviluppo della medicina "di iniziativa", "proattiva" attraverso il potenziamento della **rete dei Servizi** territoriali e dell'assistenza sociale ai fini di una migliore qualità di vita. Un PDTA delle Encefalopatie Epilettiche e dello Sviluppo (D.E.E.), proprio per le complesse caratteristiche di queste patologie, assolve al ruolo di percorso essenziale per usufruire di interventi coordinati, coerenti, sinergici, funzionali e quanto più economici possibili in termini di gestione di risorse umane, strutturali e strumentali.

2.2 Criteri di inclusione

Il presente PDTA è rivolto ai minori con sospette Encefalopatie Epilettiche e dello Sviluppo (D.E.E.) residenti o domiciliati nel territorio regionale siciliano.

2.3 Definizione Encefalopatie Epilettiche e dello Sviluppo

Le encefalopatie epilettiche sono encefalopatie dello sviluppo, tendenzialmente caratterizzate da crisi epilettiche farmacoresistenti e da una complessa compromissione del neurosviluppo (cognitiva, motoria, del linguaggio, della relazione, del comportamento) in parte aggravata dall'andamento dell'epilessia, ma in gran parte conseguente all'eziologia di base che più frequentemente è di natura genetica (2)

2.4 Epidemiologia

In Italia l'incidenza annuale di epilessia è di 33,1 nuovi casi per 100.000 abitanti, per un totale di 29.500-32.500 nuovi casi per anno, 20.000-25.000 casi con crisi isolate, e 12.000-18.000 casi con crisi sintomatiche acute. (Ministero della Salute 27 ottobre 2016). I dati relativi all'età pediatrica (Giussani et al). stimano una incidenza del 50,14/100.000 in età <15 anni e una prevalenza del 2,33/1.000. Se consideriamo poi che la popolazione siciliana residente al 1° gennaio 2019 risulta di 4.999.891 abitanti, è possibile prevedere che nella nostra regione vi siano da 22.500 a 35.000 casi prevalenti (4.5-7/1000), da 3500 a 5000 casi incidenti (70-100/100.000) di cui 1500 farmacoresistenti, tra i quali si annoverano anche le D.E.E.

2.5 Eziologia

L'eziologia è prevalentemente genetica anche se non si escludono cause metaboliche, malformative, vascolari, tumorali, anomalie cromosomiche. Nel 30% dei casi, tuttavia, l'etiologia è ancora sconosciuta.

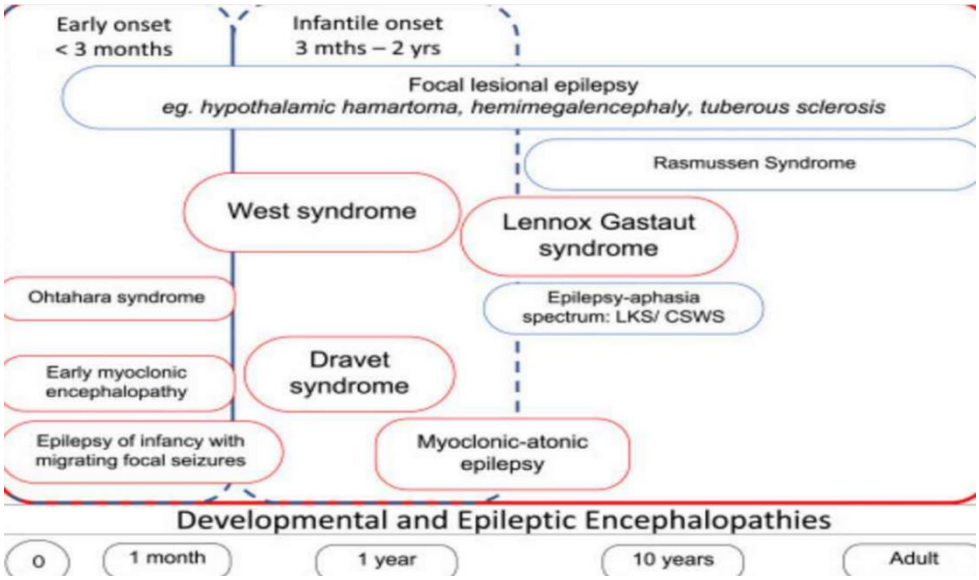
2.6 Tipologia

La tipologia delle D.E.E. è molto eterogenea, complessa e variabile. Nelle D.E.E. infatti più geni possono presentare un quadro epilettologico analogo, in associazione o meno a segni e sintomi distintivi sia a carico del sistema nervoso centrale che non (3) Nel caso delle encefalopatie epilettiche e di sviluppo, alcuni geni in particolare (e le proteine da essi codificate) possono essere comuni a più sindromi che, nel tempo, possono evolvere l'una nell'altra (es., FOXG1, CDKL5, STXBP1, ARX) o, essere associati a disturbi psichiatrici oltre al ritardo mentale (es., CDKL5, MECP2, PNKP, PCDH19) oppure, combinarsi con vari tipi di disordini del movimento (es., STXBP1, ARX, FOXG1, KCNQ2). Le diverse sovrapposizioni fenotipiche tra le varie sindromi epilettiche con una non univoca correlazione genotipo-fenotipo confermano la teoria che considera le epilessie in genere come "patologia di sistema" .

Altra caratteristica delle D.E.E. è l'insorgenza età-dipendente

Nella Tabella successiva sono riportate alcune delle più frequenti encefalopatie epilettiche, ordinate secondo l'età d'esordio

(6)



A seguire si descrivono le forme più frequentemente riscontrate di Encefalopatie Epilettiche tenendo in considerazione l'età di insorgenza:

a. **Encefalopatie ad esordio neonatale o precoce**

Si configurano in questo gruppo: la sindrome di Ohtahara (SO) e l'encefalopatia mioclonica precoce (EME), raggruppate sotto la sigla EIEE (Early Infantile Epileptic Encephalopathy), l' Epilessia dell'infanza con foci migranti.

- La **Sindrome di Ohtahara (S.O.)** è caratterizzata da crisi toniche ad esordio precocissimo (dai primi giorni di vita fino ai 3-4 mesi), accompagnate all'EEG da "burst-suppression" (BS) (7).L'imaging cerebrale evidenzia, di solito, anomalie strutturali. Le crisi sono brevi, 10 secondi circa, e possono presentarsi isolate o in cluster, sia in sonno che in veglia. Il decorso è molto grave e a prognosi infausta, può portare a morte prematura o associarsi a deterioramento dello sviluppo psicomotorio, a farmacoresistenza ed evolvere verso la sindrome di West (SW). La gravità del quadro, spesso ma non univocamente, si correla con il numero e la sede di polialanine espanse, causando quadri diversi (SW e crisi miocloniche)(3). I geni correlati a tali sindrome sono vari: ARX è un gene tipicamente associato alla SO; MECP2, quando mutato nei maschi (8), e FOXG1 sono responsabili di quadri encefalopatici precoci (9); mutazioni in CDKL5 clinicamente si manifestano con crisi toniche corrispondenti a diffuso appiattimento del tracciato seguito da anomalie focali (10); il gene STXBP1 causa circa 10-30% dei casi di SO (11); PNKP si associa a quadri di varia gravità (3-11); SCN2A e KCNQ2, geni codificanti per canali ionici, presentano un overlap con sindromi benigne (11); infine,si osserva una disregolazione dei geni ARHGEF9, SRGAP2 e MEFC2 (11). Con il sempre maggior impiego delle tecniche avanzate di

sequenziamento dell'esoma è stato inoltre possibile evidenziare il coinvolgimento di altri geni in singoli casi: KCNT1, PIGQ1, il gene CASK associato a ipoplasia pontocerebellare (13) e il gene BRAT1 che comporta anche microcefalia e dismorfismi (14).

- **Encefalopatia mioclonica precoce (EME**) L'EME è caratterizzata da un esordio precoce (entro i tre mesi di età), mioclonie parcellari, spesso associate a crisi parziali erratiche e raramente a spasmi o a mioclonie massive, con pattern Burst-Suppression all'EEG. Questo aspetto è più evidente in sonno. La prognosi è grave o infausta, non tende ad evolvere in altre sindromi epilettiche definite e la presenza di BS persiste all'EEG (15). Le cause individuate si basano su vari deficit metabolici. Non vi sono anomalie strutturali specifiche alle neuroimaging. Tra i geni si segnalano mutazioni del gene SCL25A22, del gene PNPO (17q21.32), a carico di ALDH7A1 (5q23.2) e del gene TBC1D24 (9).

- **Epilessia dell'Infanzia con crisi focali migranti (EIMFS):** L'epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti (EIMFS) è una sindrome epilettica rara e grave caratterizzata da (1) crisi epilettiche durante i primi mesi di vita, (2) crisi focali con migrazione da una regione corticale all'altra, (3) marcata farmacoresistenza, e (4) grave disabilità cognitiva a lungo termine. Nel 50% dei pazienti con EIMFS, vengono identificate mutazioni con guadagno di funzione nel gene KCNT1 (OMIM608167), che codifica per il canale del potassio attivato dal sodio (3).

b. **<u>Encefalopatie Epilettiche ad esordio entro il primo anno di vita</u>**

- La **Sindrome di West (SW)** insorge al sesto mese di vita (4-8 mesi) ed è caratterizzata dalla triade: spasmi tonici in flessione, di solito in cluster e accompagnati da pianto, quadro tipico elettroencefalografico caratterizzato da ipsaritmia, regressione psicomotoria. Può rappresentare l'evoluzione di una Sindrome di Ohthara, o etiologicamente secondaria a malformazioni, infezioni, encefalopatie ipossico-ischemiche, anomalie genetiche; nel 10-20% dei casi è criptogenetica. Può evolvere verso la sindrome di Lennox-Gastaut (SLG). I geni candidati sono: CDKL5 e il FOXG1 (8); il gene ARX sarebbe responsabile di circa il 5% dei casi di SW (31) che colpiscono i bambini di sesso maschile che presentano anche quadri di distonia e disturbi dello spettro autistico (8); STXBP1 (3), SPTAN1, PNKP, St3gal3, MAGI1 e PLCβ1.

- **Epilessia parziale maligna a crisi migranti** (**MMPSI**) La MMPSI è caratterizzata da crisi focali polimorfe e arresto dello sviluppo psicomotorio nei primi sei mesi di vita. Le crisi sono tipicamente farmacoresistenti e le scariche epilettiformi si evidenziano in varie aree di entrambi gli emisferi, "migrando" da una regione all'altra dell'encefalo. All'esordio non sono evidenti anomalie strutturali alle neuroimaging ma successivamente si possono riscontrare assottigliamento del corpo calloso e ipomielinizzazione. Entrambi i sessi sono coinvolti in egual misura. Mutazioni che aumentano la funzione del gene KCNT1 sono state recentemente individuate in pazienti con questa sindrome (18). Altri autori riportano il possibile coinvolgimento di SCN8A, il TBC1D24 (19) e ulteriori report di casi aneddotici implicano mutazioni di SCN1A associati a dismorfismi (20), SCN2A, SCL25A22 con un quadro decisamente severo e decesso precoce (**17, 21).**

- La **Sindrome di Dravet** (S.D.)si presenta tipicamente con crisi prolungate febbrili generalizzate o emicloniche nel primo anno di vita (6 mesi) e prosegue con crisi polimorfe, generalizzate (miocloniche e assenze atipiche) oppure parziali. L'EEG intercritico è poco significativo. I bambini, che solitamente hanno uno sviluppo psicomotorio regolare all'esordio, vanno incontro ad un arresto di sviluppo di varia entità (www. epilepsydiagnosis.org). Nella maggioranza dei casi, la S.D. è associata a mutazioni nel gene SCN1A (2q24.3- AD) codificante per il canale del sodio neuronale. Le mutazioni sono generalmente puntiformi ma possono riscontrarsi anche delezioni o duplicazioni. Si tratta più spesso di mutazioni de novo tuttavia l'indagine va condotta sempre nei genitori al fine di stabilire il rischio di ricorrenza (8). Anche se non è ancora stata evidenziata una chiara correlazione genotipo/fenotipo, la gravità del quadro sembra essere più accentuata nelle mutazioni troncanti(22). La positività all'indagine

genetica permette indirizzare meglio l'indicazione terapeutica (stiripentolo, acido valproico, benzodiazepine, levetiracetam, topiramato e dieta chetogena) controindicando i farmaci con azione sui canali del sodio (lamotirigina, fenitoina, vigabatrin, oxcarbazepina e carbamazepina) (8). In alcuni casi di SD sono stati riscontrati mutati i geni SCN2A, SCN8A, SCN9A e CACNA1A che, verosimilmente, assumono un ruolo di "gene modificatore" in senso peggiorativo (3). Altri geni coinvolti sono GABRA1 e STXBP1 (24).

c. **Encefalopatie Epilettiche ad esordio nella prima infanzia.**

Per queste tipologie di D.E.E. non si è evidenziato, al momento, il coinvolgimento certo di geni specifici.

- La **S. Lennox Gastaut (LGS)** esordisce tra i 2 e i 5 anni. E' caratterizzata da crisi polimorfe (crisi toniche notturne, assenze atipiche, crisi atoniche, crisi miocloniche), declino neuropsicologico e turbe comportamentali in età tardo infantile e adolescenziale (www.epilepsydiagnosis.org).Si osserva una leggera prevalenza nel sesso maschile. La prognosi è sfavorevole: il 5% dei bambini muore, l'80-90 % continua a manifestare convulsioni anche in età adulta, quasi tutti presentano problemi cognitivi e comportamentali. L'etiologia è varia. Nella maggior parte dei casi è espressione di un danno cerebrale di natura pre o perinatale di tipo ischemico, o metabolico, malformativo, tumorale, in un terzo dei soggetti la LGS è preceduta dalla SW. Anche se non vi sono report di geni specifici, è da tener presente che la LGS può essere evoluzione della SO e della SW che sottendono un' etiologia genetica (25). Si vuole segnalare il riscontro di mutazione del gene CHD2 (26) in SLG atipica. Il polimorfismo della sindrome e la sintomatologia,che può sovrapporsi ad altre sindromi, determina difficoltà nella diagnosi differenziale e nella diagnosi precoce, necessaria per una gestione efficace e globale del paziente. Emerge sempre più la necessità di criteri di gestione sanitaria non solo per le crisi epilettiche ma anche per i disturbi comportamentali, il deterioramento cognitivo e il passaggio tra i Servizi dell'infanzia e dell'età adulta. Proprio per definire tali criteri di gestione globale della Sindrome, anche alla luce di nuovi farmaci, nonostante ci siano Linee Guida internazionali, è stata effettuata una Consensus italiana (27)

- **La Sindrome di DOOSE o Epilessia Mioclonico-Astatica** (**PMMA**) si manifesta tra i 6 mesi e i 6 anni di età. Spesso le crisi febbrili e le crisi tonico-cloniche generalizzate precedono la comparsa di episodi mioclono-astatici e atonici. E' più colpito il sesso maschile. Deficit neurologici e/o cognitivi, all'esordio assenti, si possono sviluppare successivamente. All'EEG si osservano scariche generalizzate di punte e polipunte onda (www.epilepsydiagnosis. org). Nonostante numerosi studi e una certa ricorrenza familiare di sindromi epilettiche non è stato possibile individuare geni specifici della PMMA. Sono state descritte mutazioni dei geni SCN1A e GABRG2 o SCL2A1, ma il loro ruolo è ancora da definire, (28).

- La **Sindrome di Landau-Kleffner (LKS)** ha il suo esordio dai 2 agli 8 anni. Non si manifesta necessariamente con crisi epilettiche ma con un'afasia acquisita,segno caratteristico della malattia e sintomo di agnosia verbale uditiva. L'afasia ricettiva è seguita da quella espressiva ed il linguaggio spontaneo diventa limitato. La regressione del linguaggio si associa spesso a disturbi del comportamento, come deficit di attenzione, iperattività ed impulsività. Le crisi epilettiche si manifestano nei 2/3 dei pazienti, sono facilmente controllabili e regrediscono spontaneamente prima dell'adolescenza. Circa 1/3 dei pazienti non presenta convulsioni. Le crisi sono caratterizzate da crisi motorie parziali (più comuni), crisi cloniche generalizzate e assenza atipica. Il decorso della malattia è progressivo con fluttuazioni spontanee della gravità nel tempo. La diagnosi viene posta sulla base dell'afasia acquisita e sulle caratteristiche EEG che presenta anomalie epilettiformi sulle regioni temporo-parietali e parieto-occipitali durante la veglia che diventano diffuse e intense durante il sonno non-REM e che possono esitare in uno stato epilettico elettrico(ESES). L'etiologia non è nota. Le lesioni alla neuroimaging sono rare. La malattia può essere dovuta alle mutazioni di GRIN2A(16p13.2).

- **Encefalopatia epilettica con punte-onde continue durante il sonno lento (**CSWSS). Le CSWS definiscono una malattia rara che interessa lo 0,5-1,5% dei bambini affetti da epilessia, con un rapporto

maschi-femmine di 3:2. La sintomatologia è caratterizzata da convulsioni, profilo elettroencefalografico (EEG) di stato epilettico elettrico nel sonno (ESES) e regressione neurocognitiva. Dopo uno sviluppo inizialmente normale o solo moderatamente anomalo, le convulsioni di solito insorgono verso i 2-4 anni. Sono spesso monolaterali, tonico-cloniche o cloniche e si presentano tipicamente nel dormiveglia. All'età di 5-6 anni, le convulsioni diventano più frequenti, gravi e refrattarie al trattamento con un peggioramento del tracciato EEG e dello sviluppo (linguaggio, interazioni sociali, cognitivo, capacità motorie e comportamento). Durante questa fase acuta, le convulsioni (crisi di assenza, crisi cloniche, tonico-cloniche e di altro tipo) e le anomalie EEG vengono controllate con difficoltà. Il miglioramento spontaneo dell'epilessia e delle anomalie EEG si verifica dopo la pubertà, ma la maggior parte dei pazienti presenta un grave ritardo dello sviluppo.

In circa la metà dei casi, sono state descritte anomalie precoci dello sviluppo che interessano per lo più il talamo e le malformazioni dello sviluppo corticale. Le CWS sono state recentemente correlate a cause genetiche, in particolare alle mutazioni del gene GRIN2A (16p13.2) (29).

- **L'encefalopatia epilettica da mutazione del gene PCDH19**, codificante per la protocaderina 19 ha caratteristiche distintive. Le crisi polimorfe, febbrili e afebbrili, insorgono tra i 6 e i 36 mesi di età, associandosi a vari gradi di ritardo mentale e turbe del comportamento (30)

2.7 Comorbidità

Per comorbidità si intende la compresenza di due o più condizioni patologiche nello stesso individuo. La presenza di condizioni patologiche diverse ed associate alle D.E.E. ha un impatto importante sulla qualità della vita e sulla prognosi, condiziona le scelte terapeutiche e la risposta individuale alle stesse ed incrementa l'accesso ai presidi medici e, dunque, i costi sanitari.

La pronta diagnosi delle comorbidità e l'individuazione dei potenziali fattori di rischio e delle opportune strategie terapeutiche e preventive, quando possibile, sono dunque di fondamentale importanza per la gestione della persona con D.E.E.

In età evolutiva le comorbidità delle D.E.E. più frequenti sono: la paralisi cerebrale infantile, i disturbi del neurosviluppo (autismo, linguaggio, ADHD, disabilità cognitiva di vario grado), i disturbi d'ansia, del tono dell'umore, disturbi del sonno, disturbi dell'alimentazione e della nutrizione, sintomatologia riguardante anche altri organi (stipsi, reflusso gastro-esofageo, ab-ingestis, cardiopatie , problemi di coagulazione, ipertensione arteriosa).

3. PDTA nelle Encefalopatie Epilettiche e dello sviluppo in Sicilia

3.1 Obiettivo del PDTA Encefalopatie Epilettiche in Sicilia

Il presente documento nasce per la prima volta in Sicilia dal confronto di specialisti siciliani nel settore della Epilessia in età evolutiva, con l'obiettivo di definire e offrire a tutti gli operatori interessati nel processo di "care" (Aziende Ospedaliere, A.S.P., Presidi Ospedalieri, Centri di riferimento per patologia, Distretti socio-sanitari, Enti Locali) linee d'indirizzo semplici e contestualizzabili nelle realtà locali di tutto il territorio regionale siciliano , per la costruzione di un percorso di cura che garantisca livelli d'intervento essenziali e uniformi alle Persone affette da Encefalopatia Epilettica e dello sviluppo e alle loro famiglie. In considerazione delle complessità delle DEE il "Gruppo di Lavoro Epilessia della SINPIA Regione Sicilia" si è proposto di affrontare le tematiche della presa in carico della Persona affetta da Encefalopatia Epilettica nella sua globalità (famiglia, scuola, centri di ri-abilitazione, contesti socializzanti) sulla base del "concetto di Salute" che non è solo "assenza di malattia" ma "benessere della Persona e attenzione alla sua Qualità di Vita".

3.2 Destinatari

Si tratta di un Percorso per la prima volta effettuato nella Regione Sicilia, da condividere tra tutte le figure sanitarie e socioassistenziali coinvolte nel processo di cura della Persona con D.E.E.

- Pediatri di libera scelta
- Medici di famiglia
- UU.OO.di NPIA territoriali
- U.O. di NPIA Ospedaliera
- Centri di NPIA di 3°livello
- Distretti
- Pronto Soccorsi
- Istituti scolastici
- Distretti socio-sanitari
- Enti Locali

4.Percorso assistenziale per l'età evolutiva

Risulta indispensabile una Rete di Servizi accessibile che, già dai primi sintomi, e quindi dal sospetto di DEE, possa fornire al bambino prestazioni specifiche e quanto più possibili di prossimità, per evitare i tanto frequenti viaggi della speranza che aggravano i disagi alle famiglie e al bambino stesso. L'obiettivo è di utilizzare al meglio le risorse e le competenze regionali, creando le basi per un miglioramento di assistenza locale, anche per chi ha già una diagnosi di DEE. I servizi con funzione di diagnosi, riabilitazione e cura devono fornire un supporto medico, psicologico, pedagogico e sociale adeguati a fascia di età, che preveda l'interazione con la famiglia, la scuola e l'ambiente di vita.

La Sintomatologia delle DEE può avere un inizio

a. **subdolo,** con sintomatologia aspecifica (un lieve ritardo di sviluppo, convulsioni febbrili semplici)

b. **eclatante** con crisi convulsive febbrili complesse e/o crisi sub-entranti, stato epilettico che richiedono l'accesso al Pronto Soccorso e conseguente ricovero in Ambiente Ospedaliero. (vedi Flow-Chart)

In entrambi i casi i**l Pediatra di libera scelta è la prima figura** contattata dai care-givers (in presenza o per via telefonica), ponendosi al primo livello del percorso. E' l'operatore sanitario che ha un ruolo fondamentale per la valutazione dello sviluppo del bambino e l'individuazione di sintomatologia neurologica.

a. **Nel primo caso**, se il Pediatra individua una sospetta patologia neurologica, l'invio del paziente è diretto alla U.O. di Neuropsichiatria Infantile del territorio per gli approfondimenti e l'eventuale conferma diagnostica.
   Le Unità Operative multiprofessionali di NPIA (territoriali, ospedaliere, universitarie, ARNAS ed I.R.C.C.S.) rappresentano le strutture istituzionalmente preposte alla gestione dell'assistenza ai soggetti con problematiche neuropsichiatriche dell'età evolutiva. Intervengono a vari livelli e con diverse competenze.

   ***<u>Il primo approccio</u> è di competenza delle UU.OO. NPIA Territoriali.**

   ➔ **la prenotazione** deve essere effettuata dai genitori e con l'avallo di entrambi. Nel caso in cui uno dei due genitori, detentore di responsabilità genitoriale, negasse l'autorizzazione entrano in vigore le normative vigenti in materia.

   ➔ **L'accesso ai servizi territoriali di NPIA** segue le procedure validate per le prenotazioni nelle rispettive UONPIA territoriali. Modalità comune in tutta la regione, è **l'accesso diretto** alle UONPIA senza la necessità di prenotazione al CUP. L'accesso è completamente gratuito.

   ➔ **L'iter diagnostico e presa in carico diagnostica**

   - Al momento della visita prefissata, la figura professionale destinata all'accoglienza compila la "Scheda Primo Accesso" del fascicolo personale per 1° visita con acquisizione del consenso informato dei genitori.
   - Il Neuropsichiatra infantile del Territorio effettua la sua valutazione (Anamnesi, Colloquio Genitori, Esame Obiettivo/Visita Neurologica, Osservazione clinica) e decide l'iter da seguire nel caso in cui la diagnosi di DEE risulta essere verosimile.
   - Il Neuropsichiatra Infantile,sulla base delle proprie risorse territoriali, può attivare:

   ** **nel proprio territorio**, se previsti accordi interdisciplinari e se ne è possibile l'esecuzione, esami di laboratorio, genetici, neurofisiologici (EEG, Potenziali Evocati), strumentali (neuroimmagini, ecografie);

   ***__un ricovero ordinario o in day- service presso strutture ospedaliere di NPIA__ attraverso la richiesta diretta di ricovero per mail, evidenziando il grado di urgenza, per sopperire alla mancanza dei servizi nel proprio territorio;

   ****__un ricovero ordinario o in day-service c/o il Centro di riferimento della specifica DEE__ nel caso in cui si arrivi alla certezza della diagnosi attraverso richiesta diretta o, in accordo con il Pediatra, su richiesta del Pediatra;

   ***** **un ricovero ordinario o in day-service c/o le U.O. ospedaliere di Pediatria**, più diffuse nel territorio rispetto alle U.O. ospedaliere di NPIA, che collaborano con i Servizi territoriali di NPIA attraverso protocolli di intesa definiti.

b. **Nel secondo caso,** in cui la sintomatologia richiede l'accesso al Pronto Soccorso,verrà attivata la consulenza **:**

➔ dei medici dell'**U.O. di NPIA ospedaliera**, se presente nello stesso nosocomio,o in assenza

➔ dei medici dell'**U.O. di Pediatria** dello stesso P.O. che, a loro volta, in subordine, chiederanno consulenza ai Neuropsichiatri dell'ambito territoriale.

In entrambi i casi sarà effettuato un ricovero a tutela del bambino e ai fini dell'approfondimento diagnostico.

***Il ricovero diretto c/o una struttura ospedaliera di NPIA** comporta tutta la valutazione anamnestica, clinica, esami chimico-biologici, strumentali, l'assessment psicologico necessario per definire e confermare la diagnosi e per stabilire il livello di funzionamento del soggetto.

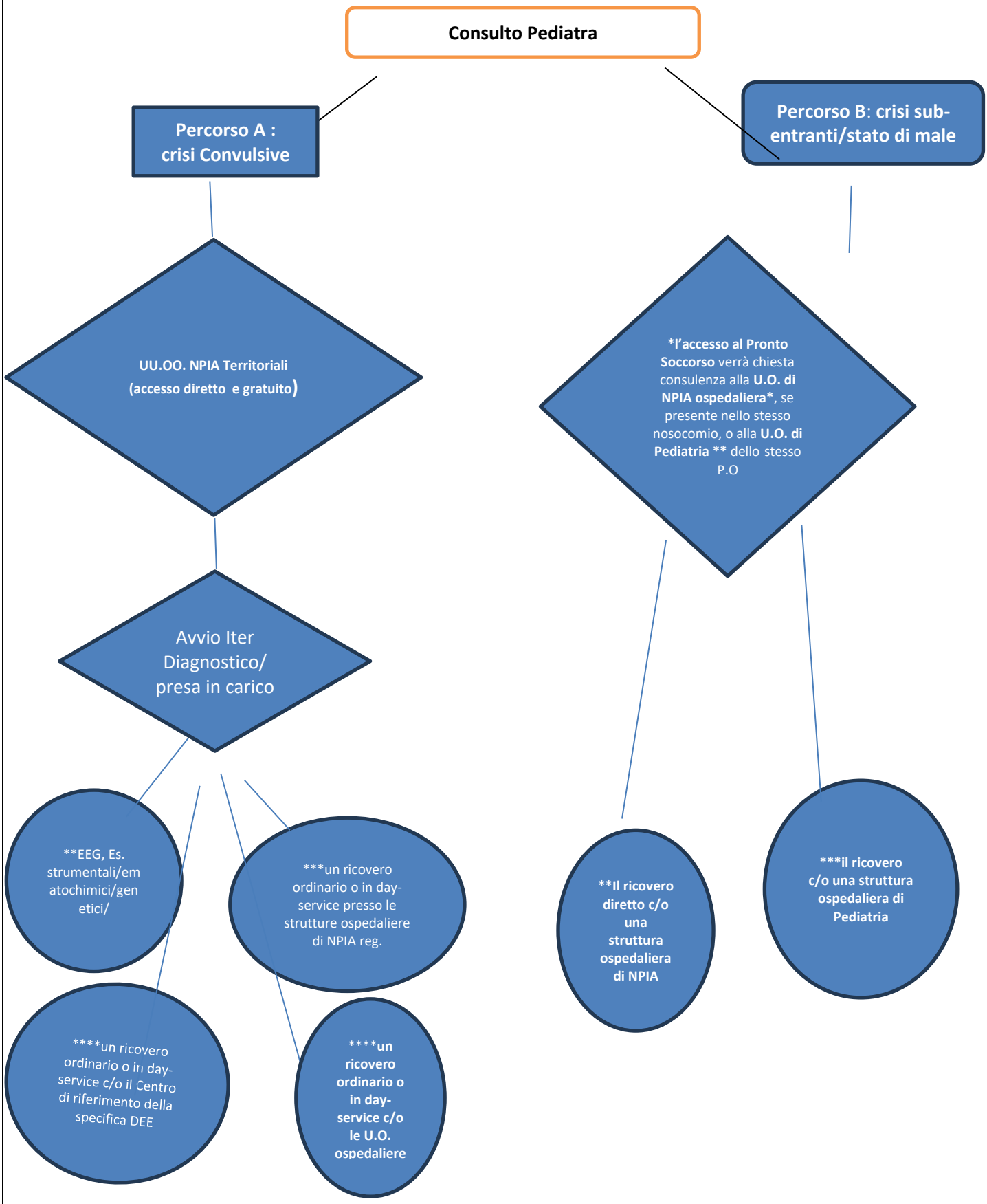
**** il ricovero c/o una struttura ospedaliera di Pediatria** richiede la consulenza del Neuropsichiatra Infantile che effettua la sua valutazione (Anamnesi, Colloquio Genitori, Esame Obiettivo/Visita Neurologica, Osservazione clinica) e decide l'iter da seguire nel caso in cui la diagnosi di DEE risulta essere verosimile.

*** Sulla base delle proprie risorse territoriali il Neuropsichiatra infantile può:

- **mantenere il ricovero ordinario in Pediatria nel proprio territorio** se è possibile l'esecuzione di esami di laboratorio, genetici, neurofisiologici (EEG, Potenziali Evocati), strumentali (neuroimmagini, ecografie) anche con eventuale sedazione;
- **avviare un ricovero ordinario presso le strutture ospedaliere di NPIA** con disponibilità di posti, preferendo quella territorialmente più vicina, attraverso il trasferimento diretto Ospedale-Ospedale evidenziando il grado di urgenza e l'assenza dei servizi nel proprio territorio

5. Flow Chart (Diagramma di flusso)

Il Diagramma di Flusso è' in grado di rappresentare schematicamente i componenti essenziali di una struttura, i passaggi fondamentali di una procedura o una cronologia. E' la rappresentazione grafica complessiva di un processo inteso come una sequenza di attività e snodi decisionali, realizzato secondo modalità standard in modo da rendere più semplice e immediata la comunicazione e la comprensione del processo a tutte le persone coinvolte. Identifica i soggetti preposti alla gestione di ogni singolo episodio o attività.



La presa in carico terapeutica riabilitativa necessita di

- interdisciplinarietà,
- coordinamento tra i Servizi
- coordinamento tra i Servizi e la Famiglia
- coordinamento tra Servizi, Scuola e Famiglia,
- formazione specifica e continua a tutti gli operatori sanitari sociali e scolastici
- sistematicità, continuità e flessibilità dell'intervento
- supporto e formazione alle famiglie

Dopo le dimissioni ospedaliere (se si è effettuato un ricovero, come succede nella maggiore parte dei casi) il collegamento ospedale-territorio diventa fondamentale per mantenere una ottimale presa in carico terapeutica, riabilitativa e di inclusione.

Compiti dei Servizi ospedalieri sono il monitoraggio di livello superiore che riguarda:

- esami chimico-biologici specifici non eseguibili in ambulatori territoriali,
- esami strumentali per cui si rende necessaria la sedazione,
- particolari e specifici esami psicodiagnostici non eseguibili nei Servizi territoriali;
- la rivalutazione terapeutica farmacologica in quei casi in cui,a causa della farmacoresistenza, diventano necessari farmaci prescrivibili solo da centri di riferimento autorizzati.
- il trattamento di stati di male e/o di acuzie della patologia che necessitano di interventi non eseguibili a livello ambulatoriale

Compiti dei Servizi di NPIA territoriali sono:

- la definizione del case- manager
- il monitoraggio di routine che riguarda la valutazione clinica, lo sviluppo del bambino riferito agli aspetti cognitivi, affettivo-relazionale e motori, gli esami di laboratorio di base, il trattamento terapeutico farmacologico;
- la riprescrizione dei farmaci con piano terapeutico già redatto in prima istanza dai centri di riferimento;
- l'inserimento nelle strutture riabilitative, che nella nostra regione vengono effettuate c/o i Centri convenzionati ex art.26, e il monitoraggio periodico delle terapie ri-abilitative, al fine di definire un progetto terapeutico-abilitativo quanto più funzionale affinché il bambino possa migliorare le sue competenze;
- favorire l'inclusione scolastica attraverso la normativa vigente in merito.
- Partecipazione alla elaborazione del progetto individuale in collaborazione con i Servizi Sociali dei Comuni, l'Unità Valutativa Multidisciplinare (UVM), la Famiglia e il soggetto stesso, secondo le nuove normative e sulla base dei costrutti di "Quality of Life". Il progetto individuale, in linea con quanto indicato dalla Convenzione delle Nazioni Unite per i diritti delle persone con disabilità ( ) ratificata dallo Stato Italiano (Legge 3 marzo 2009, n. 18), contribuisce a permettere una vita nella comunità per quanto possibile ricca di opportunità, secondo le aspettative possibili e i desideri della Persona, per i principi di pari opportunità e di empowermet.
- Supporto psicologico e formazione della famiglia del soggetto con DEE, con particolare attenzione anche ai fratelli/sorelle**.**
- Promozione delle attività associative

Compiti delle IRCCS e Strutture universitarie

- Contribuire alle ricerche scientifiche coinvolgendo anche i territori per acquisire dati sullo sviluppo delle DEE
- Promuovere Corsi di formazione per gli Operatori che a vario titolo e con vari ruoli si occupano delle Persone con DEE**.**

Al compimento del 18° anno di età la presa in carico dovrebbe proseguire presso le UU.OO. di Neurologia e i CSM, nei casi in cui si presentano anche problematiche di natura psichica. La continuità delle cure rappresenta una criticità poiché l'attuale sistema di servizi si rivolge prevalentemente all'età dello sviluppo che trova nelle UU.OO. di NPIA un approccio globale che accoglie a 360° i bisogni del bambino con DEE. Le Persone che in età adulta vivono ancora disabilità marcate vengono spesso considerate non soggette a possibili miglioramenti e ricevono interventi quasi esclusivamente assistenziali che spesso non tengono conto della qualità della vita. Il sistema di servizi dovrebbe intervenire soprattutto per aiutare queste Persone a rendere più soddisfacente la propria vita, indipendentemente dalle condizioni psico-fisiche di partenza, dal contesto di vita e dalla prognosi. Per dare continuità agli interventi globali sarebbe opportuno creare un team dedicato composto da specialisti neurologi, psichiatri, psicologi e assistenti sociali che prendano in carico la Persona con DEE considerando gli aspetti complessivi, in coerenza con quanto effettuato in età evolutiva.

Si auspica che ogni territorio, sulla base delle proprie risorse, possa predisporre protocolli di intesa tra la NPIA, la Neurologia e il CSM ai fini della transizione e della continuazione della presa in carico in età adulta.

Un percorso ideale presupporrebbe:

-il trasferimento di informazioni anamnestico-cliniche tra gli operatori delle U.O. di NPIA e di Neurologia/CSM per la presentazione del caso con produzione di sintesi clinica aggiornata;

- la continuità/integrazione con il Medico di Medicina Generale per la presa in carico sanitaria del paziente;

-la continuazione del supporto alla famiglia.

6. Formazione degli Operatori

La formazione degli Operatori che si occupano, a secondo del proprio ruolo, delle Persone con DEE risulta elemento indispensabile per dare garanzia di efficacia ed appropriatezza degli interventi effettuati e per utilizzare un linguaggio che sia comune e permetta una sinergia di azioni. I destinatari delle attività di formazione sono i pediatri di famiglia, i neuropsichiatri infantili, gli psichiatri, gli psicologi ad indirizzo clinico, i pedagogisti, i logopedisti, gli assistenti sociali, gli educatori, i terapisti della riabilitazione, gli insegnanti e le famiglie. Per tutti dovranno essere programmati interventi informativi e formativi secondo i modelli accreditati a livello scientifico internazionale.

7. Diffusione

Responsabile della diffusione del presente PDTA regionale è l'Assessorato della Sanità dopo approvazione dello stesso.

8. Monitoraggio

a) incontro/visita del pz al bisogno o almeno una volta all'anno con eventuale ridefinizione del Progetto Terapeutico Riabilitativo Individualizzato

b) gestione delle eventuali emergenze cliniche

9. Pianificazione delle revisioni

Il presente documento verrà revisionato ogni volta che intervengano sostanziali modifiche organizzative o eventuali variazioni nella normativa o di altri documenti ufficiali presi a riferimento e, comunque, entro 3 anni dalla data di applicazione. Responsabile della revisione: il Coordinatore del gruppo Sinpia Epilessia

10. Acronimi

ADHD (Sindrome da Deficit di Attenzione e Iperattività)
ARNAS (Azienda Regionale per i Servizi Sanitari)
ASP (Azienda Sanitaria Provinciale)
BS (burst-suppression)
CSW (central spike wave)
CSWSS (Continuous spike and waves during sleep syndrome)
CSM (Centri Salute Mentale)
CUP (Codice Unico di Progetto)
D.E.E. (Encefalopatia Epilettica e dello Sviluppo)
EEG (Elettroencefalogramma)
EME (Encefalopatia mioclonica precoce)
EIMFS (Epilessia dell'Infanzia con crisi focali migranti)
ESES (Stato Epilettico Elettrico Durante Sonno)
I.R.C.S.S. (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico)
LGS (Sindrome di Lennox Gastaut)
LICE (Lega Italiana Contro l'Epilessia)
LKS (Sindrome di Landau-Kleffner)
MMPSI (Epilessia parziale maligna a crisi migranti)
NPIA (Neuropsichiatria dell'infanzia e adolescenza)
PDTA (Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali)
PIC (Percorso Integrato di Cura)
PMMA (Epilessia Mioclonico-Astatica)
POCS (punte-onde continue nel sonno)
PON GOV (Programma Operativo Nazionale Governance)
S.I.N.P.I.A . (Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza)
SO (Sindrome di Ohtahara)
SW (Sindrome di West)
U.O. (Unità Operativa)
UOC (Unità Operativa Complessa)
UU.OO (Unità Operative)
UVM (Unità Valutativa Multidisciplinare)

11. Riferimenti normativi, bibliografici e documentali

1) *Classificazione delle epilessie della International League Against Epilepsy: position paper della Commissione ILAE per la Classificazione e la Terminologia -Ingrid E. Scheffer, 1Samuel Berkovic, 4Giuseppe Capovilla et al , Epilepsia, 58(4):512–521, 2017*

2)*ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions*" -Sameer M Zuberi [1], Elaine Wirrell [2], Elissa Yozawitz [3], Jo M Wilmshurst [4], Nicola Specchio [5] et al Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1349-1397.

3) *Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype.Mastrangelo M, Leuzzi V.Pediatr Neurol. 2012 Jan;46(1):24-31*

4) *La genetica delle epilessie e le epilessie genetiche. Gobbi et al . Neurologia Pediatrica Ottobre- Dicembre 2014, Vol. 44, N. 176, Pp. 226-239.*

5) *The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood* Amy McTague, *Katherine B J.Helen Cross, Manju A Kurian, Ingrid E Scheff erReview Lancet Neurol 2016 mar

6) *Deciphering the concepts behind "Epileptic encephalopathy" and "Developmental and epileptic encephalopathy" E.* Scheffer [a], Jianxiang Liao - Eur J Paediatr Neurol. 2020 Jan:24:11-14.

7) *Epileptic encephalopathies in infants and children* -Douglas R Nordli Jr [1-] J Clin Neurophysiol- Rewiev-2012 oct; 29(5)

8) *A genetic diagnostic approach to infantile epileptic encephalopathies.Kamien BA, Cardamone M, Lawson JA, Sachdev R. J Clin Neurosci. 2012 Jul;19(7):934-41. doi: 10.1016/j.jocn.2012.01.017. Epub 2012 May 20. Review.*

9) *Clinical review of genetic epileptic encephalopathies. Noh GJ, Jane Tavyev Asher Y, Graham JM Jr. Eur J Med Genet. 2012 May;55(5):281-98.. Epub 2012 Jan 25. .*

10) *Epileptogenic brain malformations: radiological and clinical presentation and indications for genetic testing. Bahi-Buisson N, Boddaert N, Saillour Y, Souville I, Poirier K, Léger PL, Castelnau L, Plouin P, Carion N, Beldjord C, Chelly J. Rev Neurol (Paris). 2008 Dec;164(12):995-1009.*

11)*A genetic diagnostic approach to infantile epileptic encephalopathies.* Kamien BA, Cardamone M, Lawson JA, Sachdev R.J Clin Neurosci. 2012 Jul;19(7):934-41. Epub 2012 May 20

12) *Molecular bases and clinical spectrum of early infantile epileptic encephalopathies* Eur J Med Genet. 2012 May;55(5):299-306. 2012 Apr 22.

13) *Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome. Saitsu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N.Ann Neurol. 2012 Aug;72(2):298-300.*

14) *Compound heterozygous BRAT1 mutations cause familial Ohtahara syndrome with hypertonia and microcephaly* Hirotomo Saitsu [1], Sumimasa Yamashita [2], Yukichi Tanaka [3], Yoshinori Tsurusaki [1], Mitsuko Nakashima [1], Noriko Miyake [1], Naomichi Matsumoto J Hum Genet2014 Dec;59(12):687-90.. Epub 2014 Oct 16.

15) *Multiple independent spike foci and epilepsy, with special reference to a new epileptic syndrome of "severe epilepsy with multiple independent spike foci".Yamatogi Y, Ohtahara S. Epilepsy Res. 2006 Aug;70 Suppl 1:S96-104.*

16) *Epilepsy with migrating focal seizures: KCNT1 mutation hotspots and phenotype variability* Barcia, G., Chemaly, N., Kuchenbuch, M., Eisermann, M., Gobin-Limballe, S., Ciorna, V., Macaya, A., Lambert, L., Dubois, F., Doummar, D., Billette de Villemeur, T., Villeneuve, N., Barthez, M. A., Nava, C., Boddaert, N., Kaminska, A., Bahi-Buisson, N., Milh, M., Auvin, S., Bonnefont, J. P., … Nabbout, R. (2019). *Neurology. Genetics*, *5*(6), e363.

17) *Malignant migrating partial seizures in infancy*. Coppola G. (2013). *Handbook of clinical neurology*, *111*, 605–609. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00062-2

18) *Early-onset epileptic encephalopathy related to germline PIGA mutations: A series of 5 cases* Cabasson, S., Van-Gils, J., Villéga, F., Abi-Warde, M. T., Barcia, G., Lazaro, L., Cancés, C., Chelly, J., Karsenty, C., Rivera, S., de Saint-Martin, A., Trimouille, A., Villard, L., & Pédespan, J. M. (2020).. *European journal of paediatric neurology: EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, *28*, 214–220. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.06.002

19) *Mutations in TBC1D24, a gene associated with epilepsy, also cause nonsyndromic deafness DFNB86.* Rehman, A. U., Santos-Cortez, R. L., Morell, R. J., Drummond, M. C., Ito, T., Lee, K., Khan, A. A., Basra, M. A., Wasif, N., Ayub, M., Ali, R. A., Raza, S. I., University of Washington Center for Mendelian Genomics, Nickerson, D. A., Shendure, J., Bamshad, M., Riazuddin, S., Billington, N., Khan, S. N., Friedman, P. L., … Friedman, T. B. (2014). *American journal of human genetics*, *94*(1), 144–152. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.12.004

20) *De novo SCN1A mutations in migrating partial seizures of infancy.* Carranza Rojo, D., Hamiwka, L., McMahon, J. M., Dibbens, L. M., Arsov, T., Suls, A., Stödberg, T., Kelley, K., Wirrell, E., Appleton, B., Mackay, M., Freeman, J. L., Yendle, S. C., Berkovic, S. F., Bienvenu, T., De Jonghe, P., Thorburn, D. R., Mulley, J. C., Mefford, H. C., & Scheffer, I. E. (2011). *Neurology*, *77*(4), 380–383. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227046d

21) *De novo mutations in epileptic encephalopathies.* Epi4K Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen, A. S., Berkovic, S. F., Cossette, P., Delanty, N., Dlugos, D., Eichler, E. E., Epstein, M. P., Glauser, T., Goldstein, D. B., Han, Y., Heinzen, E. L., Hitomi, Y., Howell, K. B., Johnson, M. R., Kuzniecky, R., Lowenstein, D. H., Lu, Y. F., Madou, M. R., … Winawer, M. R. (2013). *Nature*, *501*(7466), 217–221. https://doi.org/10.1038/nature12439

22) *Molecular bases and clinical spectrum of early infantile epileptic encephalopathies*. Tavyev Asher, Y. J., & Scaglia, F. (2012). *European journal of medical genetics*, *55*(5), 299–306. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.04.002

23) *Do mutations in SCN1B cause Dravet syndrome?* Kim, Y. O., Dibbens, L., Marini, C., Suls, A., Chemaly, N., Mei, D., McMahon, J. M., Iona, X., Berkovic, S. F., De Jonghe, P., Guerrini, R., Nabbout, R., & Scheffer, I. E. (2013).. *Epilepsy research*, *103*(1), 97–100. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.10.009

24) *GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome*. Carvill, G. L., Weckhuysen, S., McMahon, J. M., Hartmann, C., Møller, R. S., Hjalgrim, H., Cook, J., Geraghty, E., O'Roak, B. J., Petrou, S., Clarke, A., Gill, D., Sadleir, L. G., Muhle, H., von Spiczak, S., Nikanorova, M., Hodgson, B. L., Gazina, E. V., Suls, A., Shendure, J., … Mefford, H. C. (2014). *Neurology*, *82*(14), 1245–1253. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000291

25) *Epileptic encephalopathies in infants and children* Nordli D. R., Jr (2012. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, *29*(5), 420–424. https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31826bd961

26) *CHD2 mutations in Lennox-Gastaut syndrome*. Lund, C., Brodtkorb, E., Øye, A. M., Røsby, O., & Selmer, K. K. (2014). *Epilepsy & behavior : E&B*, *33*, 18–21. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.02.005

27) *An Italian consensus on the management of Lennox-Gastaut syndrome*. Riva, A., Coppola, A., Bonaventura, C. D., Elia, M., Ferlazzo, E., Gobbi, G., Marini, C., Meletti, S., Romeo, A., Santoro, K., Verrotti, A., Capovilla, G., Striano, P., & Italian LGS Delphi Group (2022). *Seizure*, *101*, 134–140. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.07.004

28) *Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy* Tang, S., & Pal, D. K. (2012).. *Epilepsia*, *53*(8), 1303–1313. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03581.x

29) *De novo GRIN2A variants associated with epilepsy and autism and literature review*. Mangano, *G. D., Riva, A., Fontana, A., Salpietro, V., Mangano, G. R., Nobile, G., Orsini, A., Iacomino, M., Battini, R., Astrea, G., Striano, P., & Nardello, R. (2022 Epilepsy & behavior: E&B, 129, 108604. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108604*

30) Progressive myoclonic epilepsies: definitive and still undetermined causes Franceschetti, S., Michelucci, R., Canafoglia, L., Striano, P., Gambardella, A., Magaudda, A., Tinuper, P., La Neve, A., Ferlazzo, E., Gobbi, G., Giallonardo, A. T., Capovilla, G., Visani, E., Panzica, F., Avanzini, G., Tassinari, C. A., Bianchi, A., Zara, F., & Collaborative LICE study group on PMEs (2014).. *Neurology*, *82*(5), 405–411. https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000000

31) *A genetic diagnostic approach to infantile epileptic encephalopathies. Kamien BA, Cardamone M, Lawson JA, Sachdev R. J Clin Neurosci. 2012 Jul;19(7):934-41.* Doi: