



## 1. DESCRIZIONE DELLO STUDIO

### **Titolo:**

***Emiplegia Alternante: uno studio degli episodi parossistici***

### **Autori**

*Dottoressa Elisa De Grandis, Istituto G Gaslini, Università di Genova*

*Dottoressa Melania Giannotta, Ospedale Maggiore, Bologna*

*Professoressa Edvige Veneselli, Istituto G Gaslini, Università di Genova*

*Dottor Filippo Franchini, A.I.S.EA, Manager Progetto I.B.AHC*

*Rosaria Vavassori, Presidente A.I.S.EA, Coordinatore Progetto I.B.AHC*

### **Background**

*L'Emiplegia Alternante (AHC) è una malattia rara, prevalentemente sporadica, descritta per la prima volta nel 1971 e con un'incidenza stimata di circa una su un milione di nascite. Ad oggi, non è stata identificata ancora alcuna alterazione biochimica, genetica o strumentale come patognomica per questa malattia e la diagnosi è perciò strettamente clinica, basta su 7 criteri riconosciuti e accettati.*

*Tali criteri sono: esordio dei sintomi entro i primi 18 mesi di vita; ripetuti attacchi di emiplegia che colpiscono l'uno o l'altro lato del corpo; altri disturbi parossistici, inclusi attacchi tonici o distonici, anomalie oculomotorie e fenomeni di tipo neurovegetativo; episodi di emiplegia bilaterale o quadriplegia; immediata scomparsa dei sintomi con il sonno, che però possono riapparire qualche tempo dopo il risveglio; evidenza di un ritardo nello sviluppo e altre anomalie neurologiche; segni e sintomi non attribuibili a nessun'altra patologia.*

*Nonostante questi criteri clinici per la diagnosi siano ben definiti, la variazione fenotipica è comunque alta. Gli episodi emiplegici possono durare da minuti a giorni, passando da un lato all'altro del corpo e possono essere indotti dall'emozione. L'epilessia può essere associata nel 50% dei casi. Alcuni pazienti possono soffrire di gravi attacchi di emicrania e di disturbi del sistema neurovegetativo.*

*Il trattamento farmacologico rappresenta un ulteriore elemento di variabilità. Molti farmaci antiepilettici ed antiemicranici sono stati usati come profilassi per gli attacchi non epilettici, ma al momento nessuna terapia di profilassi è pienamente efficace nel controllare questi sintomi più pesanti. La Flunarizina è attualmente il trattamento a lungo termine più usato nell'Emiplegia Alternante per prevenire gli attacchi parossistici non epilettici.*

*Il sonno ha un effetto benefico, e per questo motivo i farmaci per indurre il sonno possono essere usati con successo per interrompere gli episodi parossistici. Tuttavia, nessuna terapia in acuto è al momento completamente efficace nel controllare questi sintomi più pesanti. In uno studio retrospettivo su 28 pazienti, Sasaki e collaboratori (Sasaki et al., 2001) hanno riscontrato un coinvolgimento neurologico e cognitivo più*



*grave nei pazienti non rispondenti ai farmaci: hanno perciò ipotizzato che i farmaci possano avere non solo un effetto a breve termine, ma anche un effetto più a lungo termine sullo sviluppo motorio e intellettuale di alcuni pazienti.*

*Per tutti questi motivi, è ancora in corso il dibattito se la terapia farmacologica e la frequenza degli attacchi possono effettivamente influenzare il decorso della malattia; il trattamento in acuto rappresenta inoltre un fattore estremamente importante in questa malattia incurabile.*

*In effetti, data la scarsa risposta al trattamento farmacologico, tutti questi episodi parossistici influenzano notevolmente il funzionamento adattativo individuale. Inoltre, a causa della variabilità e della difficoltà nel raccogliere informazioni riguardo gli episodi parossistici, manca ancora un'informazione corretta e pratica su come gestire questi episodi non rispondenti ai farmaci.*

### **Scopo dello Studio**

*Identificare le caratteristiche cliniche, i fattori scatenanti, la migliore gestione e il miglior supporto, nonché gli attuali trattamenti in acuto degli episodi parossistici nell'Emiplegia Alternante, che influenzano pesantemente la qualità di vita dei pazienti AHC, sfruttando il Registro Clinico I.B.AHC on line come strumento di supporto alla raccolta, validazione e analisi dei dati.*

### **Metodi**

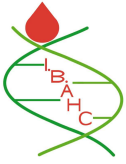
*L'arruolamento dei pazienti in questo studio durerà dal 1° Gennaio 2011 al 31 Dicembre 2011. L'unico criterio di inclusione è una diagnosi documentabile di Emiplegia Alternante AHC.*

*La raccolta dei dati inizierà il 1° Maggio 2011 e terminerà il 31 Marzo 2012; in questo modo sarà possibile raccogliere i dati di almeno 3 mesi anche per gli ultimi pazienti arruolati. L'analisi dei dati e la pubblicazione dei risultati durerà dal 1° Aprile 2012 al 31 Dicembre 2012.*

*Un resoconto dettagliato dello studio, con i risultati dell'analisi dei dati raccolti, sarà pubblicato da A.I.S.EA, divulgato attraverso i contatti dell'associazione e inviato a tutti i pazienti partecipanti e alle associazioni di pazienti che hanno collaborato all'arruolamento.*

*Per lo studio, verranno raccolte informazioni dettagliate riguardo al tipo, alla durata, ai fattori scatenanti e alla conclusione degli episodi parossistici, ai farmaci somministrati in acuto, in che dose e con che modalità, e infine l'assistenza necessaria (a casa piuttosto che in ospedale, e quali persone hanno fornito tale assistenza). Queste informazioni verranno inserite direttamente nel Registro Clinico I.B.AHC, il data base dei dati clinici dei pazienti AHC accessibile via Web ([www.ibahc.org](http://www.ibahc.org)).*

*I pazienti stessi avranno la possibilità di collegarsi al Registro e di creare il proprio diario giornaliero degli episodi parossistici e di aggiungere i loro commenti riguardo alla gestione di tali episodi. I dati raccolti saranno validati dal punto di vista clinico dai Data Manager del registro I.B.AHC (Dr. Elisa De Grandis e Dr. Melania Giannotta).*



**I.B.AHC**  
**Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia Alternante**  
[www.ibahc.org](http://www.ibahc.org)

*Il Registro I.B.AHC è progettato per raccogliere, organizzare, conservare e condividere le informazioni riguardo a un vasto numero di pazienti e delle loro famiglie, e riguardo ai progetti di ricerca sull'AHC, da parte di Centri di Esperienza riconosciuti.*

*Grazie a questo Studio, il Registro I.B.AHC sarà incrementato in modo da poter raccogliere e conservare anche le informazioni riguardo alla qualità di vita dei pazienti, secondo una modalità integrata e condivisa da tutti gli utenti del Registro: pazienti, medici e ricercatori.*

*Il Registro I.B.AHC è accessibile on-line, attraverso l'interfaccia Web di Internet, e costituisce una piattaforma sicura e stabile per la raccolta dei dati e la condivisione delle informazioni. Attualmente include la documentazione dettagliata degli aspetti clinici, demografici ed evolutivi di 38 pazienti italiani (arruolati da A.I.S.EA).*

*La diagnosi di tutti i pazienti inseriti è stata validata dal Comitato Scientifico di A.I.S.EA. Le sezioni contenenti i dati clinici dei vari pazienti, sono state compilate dai loro medici curanti e l'accuratezza delle informazioni inserite è stata validata dai Data Manager I.B.AHC.*

### **Risultati Attesi**

*Poter documentare meglio il tipo, la frequenza e la durata degli episodi parossistici e l'assistenza necessaria; inoltre sarà possibile determinare con maggior precisione la percentuale effettiva che i pazienti trascorrono in crisi. Alla fine, produrre delle raccomandazioni pratiche su come gestire al meglio questi episodi gravi e pesanti e su come fornire una migliore assistenza, basandosi sulle reali necessità dei pazienti (ausili per la mobilità, supporto psicologico, assistenza socio-sanitaria).*

*Il trattamento farmacologico sintomatico, unito a una terapia educativa e di sostegno psicologico sono attualmente le sole risorse disponibili per migliorare la qualità di vita dei pazienti AHC. Questo progetto darà l'opportunità di studiare e di descrivere minuziosamente tutti i tipi di episodi parossistici e di identificare i bisogni terapeutici ed assistenziali.*

*Essendo parte del Registro Clinico I.B.AHC, sarà anche possibile confrontare questo nuovo tipo di informazioni con le sezioni dei dati clinici, dove disponibili, per identificare come la gravità e la frequenza degli episodi parossistici possa essere in correlazione con l'evoluzione della malattia a lungo termine e con il livello di disabilità cronica che questa malattia provoca.*

*Questo studio darà inoltre la possibilità di sviluppare e implementare l'uso del Registro on-line, come strumento prezioso per aiutare non solo i ricercatori che studiano le malattie rare, ma anche i pazienti e le loro famiglie, fornendo loro accesso a una ricerca di alta qualità e ad un'esperienza e competenza unica.*



**I.B.AHC**  
**Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia Alternante**  
[www.ibahc.org](http://www.ibahc.org)

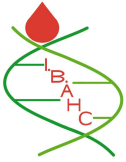
**Finanziamento**

*A.I.S.EA sosterrà tutti i costi dello Studio, vale a dire l'attività informatica di sviluppo delle nuove pagine web (sezioni) riguardo alla Qualità di Vita del Registro Clinico I.B.AHC; il lavoro del suo staff per coordinare e organizzare la partecipazione delle famiglie dei pazienti, il supporto tecnico, la divulgazione dei risultati; il lavoro dei Data Manager per validare i dati raccolti nel Registro.*

*La partecipazione dei pazienti e la loro attività di inserimento dati nel Registro Clinico I.B.AHC sarà su base gratuita e volontaria.*

**Note Aggiuntive**

*Le lingue ufficiali dello studio sono Italiano e Inglese.*



## 2. PIANO di ESECUZIONE

### 2.1 TEMPISTICA

1. Arruolamento dei pazienti:	1° Gennaio 2011	– 30° Dicembre 2011
2. Raccolta Dati:	1° Maggio 2011	– 31° Marzo 2012
3. Analisi dei Dati raccolti:	1° Aprile 2012	– 31° Settembre 2012
4. Pubblicazione dei risultati	1° Ottobre 2012	– 31° Dicembre 2012

### 2.2 Arruolamento dei pazienti

A.I.S.EA presenterà lo Studio e proporrà di parteciparvi a tutti i suoi contatti tra i pazienti e le associazioni di pazienti, in Italia e in Europa.

Un appello alla partecipazione sarà anche pubblicato sul sito pubblico [www.ibahc.org](http://www.ibahc.org).

Ai pazienti che vorranno partecipare verrà fornita una **Lettera Informativa**, che descrive in modo chiaro gli obiettivi dello studio, le modalità per parteciparvi e i loro diritti riguardo alla loro partecipazione (diritto di ritirarsi in qualsiasi momento; diritto ad essere informati riguardo ai risultati dello studio, etc.).

Ai pazienti verrà inoltre richiesto di firmare un Modulo di Consenso specifico, per documentare il loro esplicito consenso alla partecipazione, secondo i termini illustrati nella Lettera Informativa.

Dopo aver firmato il Modulo di Consenso, A.I.S.EA assegnerà ad ogni paziente un codice anonimo per identificarlo nel Registro I.B.AHC e una username e password per collegarsi al Registro on-line.

I dati anagrafici dei pazienti (nome, indirizzo, ...) saranno conservati da A.I.S.EA nel Data Base Anagrafico, un archivio separato e sicuro, e in nessun modo saranno resi pubblici o distribuiti a terze parti.

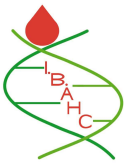
### 2.3 RACCOLTA DATI

Fin dall'avvio della fase di raccolta dati, i pazienti arruolati e/o i loro genitori potranno collegarsi al Registro I.B.AHC e inserire le informazioni riguardo a tutti i tipi di episodi parossistici (crisi/attacchi) che avranno avuto giornalmente. Potranno inoltre inserire le informazioni riguardo ai farmaci somministrati tutti i giorni in modo regolare.

L'inserimento dei dati avverrà attraverso la compilazione dei campi della pagina web appositamente creata per lo Studio (vedi Figura 1).

L'inserimento sarà guidato attraverso la selezione da menu di opzioni predefinite, da controlli automatici sulla correttezza, da messaggi di errore e di avvertimento. Un Manuale Utente specifico verrà inoltre messo a disposizione dei pazienti, come pure un supporto tecnico da parte dello staff A.I.S.EA, via email e telefono.

Ai pazienti che non hanno una connessione Internet o un computer personale, verrà fornito un apposito questionario (un foglio elettronico in formato MS Excel o una copia cartacea) da compilare giornalmente e da restituire allo staff A.I.S.EA, il quale provvederà a trasferire i dati compilati nel Registro I.B.AHC.



Tutti i pazienti che forniranno i dati di almeno sei mesi, saranno automaticamente inseriti nello Studio. I pazienti arruolati alla fine del primo anno, potranno inserire i dati solo per tre mesi e gli autori decideranno se includerli nello Studio, in base ai suoi specifici criteri tecnici e scientifici.

I.B.AHC - Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia Alternante  
un servizio per lo sviluppo della ricerca su questa malattia rara.

CID	Gruppo	Inserito il	Diagnosi	Stato	Ultima modifica
ROSS001		09/09/2009	Dubbia		01/09/2010

Menu:  
Utenti Sito  
Gruppi Sito  
Utenti  
Gruppi  
CID  
Statistiche  
Log Out

CID: ROSS001    **SCHEDA CRISI GIORNALIERE**    01/11/2010

Tipo Crisi	Durata	Fattore Scatenante	Conclusione	Modifica	Del
ATTACCO EMIPLEGICO SINISTRO	01:30	Stress fisico	Evoluzione in crisi di altro tipo		
ATTACCO EMIPLEGICO TOTALE	07:00	Evoluzione da crisi precedente	Con somministrazione farmaco		
ATTACCO EMIPLEGICO DESTRO	01:20	Evoluzione da crisi precedente	Con sonno spontaneo		

Selezionati: 3    New

**TERAPIA GIORNALIERA**

Nome Farmaco	Mattino	Mezzogiorno	Sera	Notte	Modalità	Modifica	Del
Flunarizina	5	0	2,5	0	mg - PER BOCCA (pastiglie/capsule)		
Tript-OH	0	500	500	0	mg - PER BOCCA (pastiglie/capsule)		
Acetazolamide	250	0	0	0	mg - PER BOCCA (pastiglie/capsule)		

Selezionati: 3    New

Figura 1

La pagina Web appositamente creata per dar modo ai pazienti di inserire i dati riguardo alle loro crisi giornaliere nel Registro Clinico I.B.AHC

#### 2.4 ACCESSO AI DATI RACCOLTI

I pazienti partecipanti avranno sempre la possibilità di accedere alle informazioni statistiche generali aggiornate di tutti i dati raccolti nel Registro, attraverso la funzione "Statistiche".

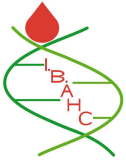
In qualsiasi momento, essi potranno anche stampare il diario completo dei propri dati finora inseriti, o salvarli in un file di tipo CSV con un formato specifico dello Studio.

I pazienti già arruolati anche nel progetto completo "I.B.AHC Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia Alternante" avranno anche la possibilità di consultare (in sola visualizzazione) i propri dati clinici, inseriti dal proprio medico curante.

Da parte loro, i medici curanti potranno consultare i dati inseriti dai loro pazienti per questo Studio.

I Data Manager I.B.AHC data avranno accesso a tutti i dati inseriti dai pazienti, per poterli validare prima dell'avvio della fase di analisi.

I pazienti, i Data Manager e i medici curanti possono comunicare e scambiarsi informazioni attraverso la funzione standard "Trouble Ticket" disponibile nel Registro I.B.AHC.



**I.B.AHC**  
**Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia Alternante**  
[www.ibahc.org](http://www.ibahc.org)

Gli autori avranno accesso a tutti i dati raccolti per questo Studio nel registro I.B.AHC, per la loro analisi e per la pubblicazione dei risultati.

Tutti i dati aggregati (per nazione) saranno anche forniti, su richiesta specifica, ai pazienti partecipanti e alle associazioni di pazienti che hanno collaborato allo Studio.

Questi dati potrebbero essere usati, ad esempio, per rinforzare le specifiche azioni di rivendicazione da parte dei rappresentanti dei pazienti, nei confronti delle rispettive istituzioni pubbliche, in merito all'assistenza socio-sanitaria fornita alle persone con AHC nelle loro rispettive nazioni.

### **2.5 CONCLUSIONE DELLO STUDIO**

Alla fine dello Studio, i dati raccolti dai pazienti saranno trattati da A.I.S.EA secondo i termini specificatamente espressi nel Modulo di Consenso da essi sottoscritto.

Attraverso il Modulo di Consenso, infatti, verrà data la possibilità ad ogni pazienti di decidere una delle seguenti opzioni standard (oppure di indicarne una propria):

1. Completa conclusione dello Studio: in questo caso, tutti i dati anagrafici del paziente saranno cancellati dal data Base Anagrafico e tutti i dati anonimi inseriti nel registro I.B.AHC saranno cancellati.
2. Conferma della partecipazione al progetto "I.B.AHC – Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia Alternante": i dati inseriti per questo Studio saranno conservati nel Registro I.B.AHC e usati secondo le modalità stabilite dal protocollo I.B.AHC. Ai pazienti verrà richiesto di continuare ad inserire i propri dati riguardo alle crisi e ai trattamenti giornalieri nel modo più regolare possibile ed eventualmente di fornire il proprio specifico ed esplicito consenso anche per la raccolta dei propri dati clinici e dei propri campioni biologici, in collaborazione con il proprio medico curante.

### **2.6 CONTATTI**

Per qualsiasi dubbio o necessità di ulteriori informazioni, è possibile contattare:

FILIPPO FRANCHINI – Manager del Progetto I.B.AHC  
[franchini@ibahc.org](mailto:franchini@ibahc.org)

ELISA DE GRANDIS, PhD – Data Manager del Registro I.B.AHC  
[datamanager@ibahc.org](mailto:datamanager@ibahc.org)

Il Progetto "I.B.AHC – Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia" è finanziato e coordinato da A.I.S.EA Onlus, in collaborazione con il suo Comitato Scientifico. Maggiori informazioni sul progetto sono disponibili sul sito pubblico [www.ibahc.org](http://www.ibahc.org)