

# Emiplegia Alternante dell'Infanzia (AHC)

**Nota anche come: AHC o Emiplegia Alternante**

## Descrizione

L'Emiplegia Alternante dell'Infanzia (AHC) è una sindrome neurologica molto rara la cui durata si estende per l'intera vita. Nella maggioranza dei pazienti è causata da una mutazione de novo del gene ATP1A3, che codifica per un'importante pompa ATPasica sodio/potassio.

Benché la plegia sia il sintomo caratteristico della sindrome, l'emiplegia alternante comprende un'ampia ed estesa costellazione di sintomi neurologici, sia parossistici che non parossistici. Le manifestazioni non parossistiche includono compromissione motoria, cognitiva e del linguaggio di grado variabile, da moderato a grave, e talvolta regressione.

I sintomi parossistici comprendono: attacchi distonici; attacchi plegici (emiplegia/tetraplegia/ad un solo arto/a due arti di lato opposto); movimenti oculari anormali; crisi epilettiche; episodi di disfunzione autonoma; episodi di riduzione della coscienza e raramente mal di testa.

I fattori scatenanti più comuni, specialmente degli episodi plegici e distonici, includono eccitazione, stanchezza, variazioni della temperatura, contatto con l'acqua, dolore, stitichezza, febbre/malattia, sforzo fisico o esposizione alla luce solare o intensa. Tuttavia molti episodi non hanno un fattore scatenante evidente e sono completamente imprevedibili.

Il sonno è un fattore importante nell'emiplegia alternante e gli episodi plegici solitamente si risolvono con il sonno. Le persone affette da emiplegia alternante possono anche manifestare sintomi parossistici o cronici come distonia, corea, atassia, tremore o altri disturbi complessi del movimento.

## Incidenza e prevalenza

Inizialmente si riteneva che la prevalenza nella popolazione generale fosse di 1 su 1.000.000, ma studi più recenti indicano che probabilmente il dato è almeno 10 volte maggiore (1/100.000).

## Diagnosi

La presenza contestuale di una mutazione del gene ATP1A3 (spesso compreso nei pannelli dei geni delle epilessie rare) in associazione ai sintomi clinici dell'emiplegia alternante conferma la diagnosi (criteri diagnostici aggiornati nel 2021 da Mikati, Panagiotakaki, and Arzimanoglou). Va sottolineato che non tutti i pazienti presentano una mutazione di questo gene e che, in una minoranza di pazienti, mutazioni a carico di altri geni possono causare la sindrome. Alcune mutazioni ATP1A3 sono più frequenti (D801N and E815K) e sono state correlate a presentazioni cliniche differenti. Esiste un certo grado di correlazione genotipo-fenotipo, ma il tipo di mutazione non è l'unico fattore che determina il quadro clinico, che può essere anche molto variabile in pazienti con la stessa mutazione. Sono state inoltre identificate altre sindromi ATP1A3-correlate con fenotipi sovrapponibili a quelli dell'emiplegia alternante.

Per i pazienti in cui non si riscontra una mutazione ATP1A3 la diagnosi viene

effettuata in base ai dati clinici secondo i criteri classici di Aicardi oppure a quelli rivisti. E' necessario definire un quadro clinico accurato per escludere altre patologie che presentano sintomi simili.

## Età di esordio

I primi sintomi esordiscono entro i 18 mesi di vita. Si osserva una grande variabilità dell'età di esordio: alcuni soggetti sono gravemente colpiti fin dalla nascita, mentre altri presentano inizialmente sintomi più sfumati, che possono passare facilmente inosservati.

## Tipologia delle crisi epilettiche

Le crisi epilettiche non sono sempre presenti all'esordio dei sintomi dell'emiplegia alternante, ma, all'esordio, molti episodi parossistici della sindrome possono essere interpretati come crisi epilettiche. Una registrazione video-EEG prolungata può aiutare a chiarire la natura epilettica o meno di questi episodi, ma sia la sua attuazione che la sua interpretazione sono complesse. Circa il 60% dei pazienti svilupperà l'epilessia nel corso della vita. Anche un tracciato EEG normale non è sempre rassicurante nell'emiplegia alternante. Si può riscontrare un intervallo di 3-4 anni tra l'esordio dei sintomi e la comparsa di un'attività EEG anormale.

Le crisi epilettiche nell'emiplegia alternante possono essere focali (frontali, temporali e posteriori) o generalizzate (toniche, tonico-cloniche, miocloniche o assenze). Alcuni pazienti presentano crisi prolungate (status epilepticus), in seguito alle quali si può verificare una regressione neurologica.

Gli accertamenti clinici, i diari degli episodi e le loro video registrazioni a casa (anche in assenza di EEG) giocano un ruolo importante nella gestione di questa sindrome complessa. Possono essere necessari molti traccianti EEG per distinguere un episodio epilettico da un attacco "tipico" dell'emiplegia alternante, specialmente se quest'ultimo è stato seguito da una regressione non reversibile.

In alcuni altri casi estremi, episodi parossistici prolungati di AHC possono causare una depolarizzazione molto estesa e sfociare in una crisi epilettica. Può essere difficile determinare il fattore precipitante sottostante in una situazione di emergenza in assenza di monitoraggio EEG.

## Come cambiano nel tempo le crisi epilettiche?

Tipologia e semeiologia delle crisi epilettiche variano significativamente da paziente a paziente e nel corso del tempo. Nel decorso di alcuni pazienti l'epilessia si manifesta precocemente, mentre in altri può comparire diversi anni dopo i primi sintomi dell'emiplegia alternante.

## Caratteristiche dell'EEG e della RM/ altri test diagnostici

Il tracciato EEG può essere normale durante un episodio critico di emiplegia alternante e/o mostrare attività epilettiforme successivamente.

Sono state riferite molte anomalie dell'EEG ma non è stato identificato un pattern specifico.

La RM è solitamente normale. Tuttavia alcune osservazioni recenti in alcuni pazienti sono suggestive di una possibile atrofia cerebellare spesso non osservabile negli esami neuroradiologici di routine.

L'esame del fluido cerebrospinale mediante puntura lombare è solitamente normale.

L'esame neurologico può essere quasi normale nelle prime fasi della sindrome, in assenza di episodi di emiplegia alternante concomitanti. L'ipotonìa è una caratteristica presente sin dalle prime fasi ed è comune alla maggior parte dei pazienti. Disturbi del movimento ed altri sintomi neurologici sono estremamente frequenti.

## Terapia

Non esiste una terapia specifica per l'emiplegia alternante.

La gestione dei pazienti comprende il controllo dei fattori scatenanti in modo da ridurli al minimo possibile, la riduzione degli episodi critici e il monitoraggio accurato delle comorbidità. Per la presa in carico dell'emiplegia alternante è fondamentale un approccio olistico multidisciplinare.

- Episodi plegici: la Flunarizina (farmaco impiegato in origine per la profilassi dell'emigrania) ha alcuni effetti nell'emiplegia alternante (riduzione della frequenza e della severità degli episodi plegici). Gli altri farmaci impiegati comprendono le benzodiazepine, l'acetazolamide, il topiramato o altri antiepilettici.

- Episodi distonici: triexifenidile, gabapentin, clonidina, benzodiazepine, baclofen.

- Crisi epilettiche: la scelta della terapia antiepilettica dipende dalla tipologia delle crisi e dalle anomalie dell'attività ictale/interictale se presenti. La terapia antiepilettica può essere proposta ai pazienti con emiplegia alternante previo valutazione del rischio e discussione con il paziente o i famigliari.

- Altre opzioni terapeutiche: non si ha ad oggi evidenza sufficiente dell'efficacia della dieta chetogenica ed esistono solo alcune osservazioni aneddotiche sull'impiego dei cannabinoidi nell'emiplegia alternante. Sono stati effettuati alcuni studi sulla somministrazione orale dell'ATP, sull'impiego della memantina e sulle immunoglobuline per via endovenosa, senza risultati conclusivi.

Per tutti i pazienti dovrebbe essere predisposto un protocollo d'emergenza che può includere metodi di rilassamento e farmaci per uso in acuto, solitamente benzodiazepine, clorali idrato e sostanze per indurre il sonno (melatonina). Può essere occasionalmente necessaria la somministrazione di ossigeno e, nei casi più gravi, la ventilazione non invasiva od invasiva.

E' importante considerare anche le interazioni tra i farmaci per evitare l'insorgenza di fattori scatenanti (ad esempio stitichezza, dolore, irritabilità) che possono aggravare gli episodi.

## Comorbidità

- Si raccomanda un esame cardiologico annuale (il gene ATP1A3 è espresso nelle cellule cardiache) dato il rischio di aritmie e possibile morte.

- Si raccomanda uno studio del sonno a causa del rischio di apnee notturne. Alcuni pazienti con emiplegia alternante presentano un complesso interessamento respiratorio che richiede un monitoraggio accurato. Per comprendere meglio questo aspetto sono necessarie ulteriori ricerche.

- Si riscontrano comunemente difficoltà nella deglutizione, necessità di integrazione alimentare e di sondini per alimentazione e sintomi gastrointestinali.

- Alcuni pazienti con emiplegia alternante possono essere affetti da disturbi dello spettro autistico ed altri problemi comportamentali.

Verificare l'impatto di epilessia, terapia farmacologica e comorbidità in relazione a:

- Attività quotidiane; assunzione di cibo e liquidi; benessere generale e qualità della vita; salute fisica e mentale; funzionamento cognitivo e sviluppo; comportamento; sonno; autonomia e indipendenza.

## Protocolli d'emergenza individuali

Il personale medico dev'essere informato del fatto che l'emiplegia alternante può esporre a rischio di morte. Tutti i protocolli devono essere pertanto personalizzati ed individuali.

I protocolli d'emergenza dovrebbero riguardare gli episodi gravi di emiplegia alternante, le crisi epilettiche, le difficoltà respiratorie ed ogni altra manifestazione che possa comportare un intervento in urgenza.

Fornire al paziente e/o a chi lo assiste informazioni su:

- Prevenzione dei fattori scatenanti; modalità sicure per l'assunzione di cibi e bevande; effetti collaterali dei farmaci

- Confronto sull'igiene del sonno e considerare uno studio del sonno per le apnee notturne

- Confronto sugli esami cardiologici annuali

- Formazione sulle manovre di rianimazione base

- Gestione del rischio di morte improvvisa durante le crisi epilettiche

- Approccio olistico comprendente consulenza fisioterapica, terapia occupazionale e logopedia

- Consulenza genetica

- Accesso a servizi comportamentali e neuropsichiatrici qualora appropriato

- Sostegno al paziente, a chi lo assiste e al datore di lavoro (accesso a servizi sociali, psicologici e benefici economici adeguati)



Depliant informativo EpiCARE sull'emiplegia alternante dell'infanzia (AHC), di Katherine Behl, AHC-UK; Rosaria Vavassori, IAHCRC Consortium, AHC18+ e.V. Riveduto e verificato dalle d.sse. E. Panagiotakaki e M. Papadopoulou (HCL, France). Traduzione in lingua italiana di Filippo Franchini, Associazione Italiana per la Sindrome dell'Emiplegia Alternante (A.I.S.E.A Onlus), riveduta e verificata dalla d.ssa Michela Stagnaro, Unità di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy; Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Cure Materne e Pediatriche (DiNOGMI), Università di Genova, Genova, Italia. Il sostegno della Commissione Europea alla produzione di questa pubblicazione non costituisce approvazione dei contenuti, che rispecchiano l'opinione degli autori, e la Commissione non può essere ritenuta responsabile di qualsiasi uso venga fatto delle informazioni in essa contenute.

1 Mikati MA, Panagiotakaki E, Arzimanoglou A. Revision of the diagnostic criteria of alternating hemiplegia of childhood. Eur J Paediatr Neurol. 2021;32:A4-A5. doi:10.1016/j.ejpn.2021.05.004

# Emiplegia Alternante dell'Infanzia (AHC)

## Nota anche come: AHC o Emiplegia Alternante

### Descrizione

L'Emiplegia Alternante dell'Infanzia (AHC) è una patologia del neurosviluppo estremamente rara e che dura tutta la vita. Nella maggioranza dei pazienti è causata da una mutazione de novo (cioè non ereditata dai genitori) del gene ATP1A3, che codifica per un'importante pompa (energetica) ATPasica sodio/potassio. I pazienti negativi alla mutazione ATP1A3 possono comunque essere diagnosticati in base al soddisfacimento di tutti o della maggior parte dei criteri diagnostici definiti nella letteratura scientifica.

Benché il nome della sindrome ne sottolinei il sintomo principale, l'emiplegia alternante comprende un'ampia ed estesa costellazione di sintomi neurologici, sia parossistici (caratterizzati cioè da un esordio improvviso, una durata ed una conclusione, sia spontanea che indotta da farmaci) che permanenti.

I sintomi parossistici comprendono:

1. Crisi epilettiche nel 60% dei casi circa.
2. Attacchi distonici (rigidità dolorosa dei muscoli), che possono includere distonia dell'intero corpo.
3. Attacchi plegici, ossia paralisi flaccide che colpiscono o una metà del corpo (attacchi emiplegici) o singoli arti con alternanza di lato. Attacchi tetraplegici o totali possono verificarsi sia isolatamente che come generalizzazione di un attacco emiplegico.
4. Episodi caratterizzati da riduzione della coscienza.
5. Episodi di nistagmo (movimenti ripetitivi dell'occhio) ed altre anomalie oculomotorie (ad uno od entrambi gli occhi).
6. Episodi di tremore, corea (movimenti incontrollati a scatti) e raramente mal di testa (sia emicranico che non emicranico).
7. Turbe del ritmo del respiro e disturbi del sistema nervoso autonomo (arrossamento della pelle, pallore, tachicardia, vomito).

I sintomi parossistici dell'emiplegia alternante possono comparire singolarmente o in combinazione con vari altri sintomi nel corso dello stesso episodio. I fattori scatenanti più comuni includono eccitazione, stanchezza, variazioni della temperatura, contatto con l'acqua, dolore, stitichezza, febbre/malattia, sforzo fisico, esposizione alla luce solare. Tuttavia molti episodi non hanno un fattore scatenante evidente e sono imprevedibili.

Il sonno è un fattore importante nell'emiplegia alternante e la sua induzione può risolvere gli episodi plegici. Tuttavia può accadere che gli attacchi ricompaiano entro la prima ora dal risveglio.

### Quanto è diffusa l'emiplegia alternante?

Si riteneva inizialmente che la percentuale di popolazione affetta fosse di 1 su 1.000.000, ma studi più recenti indicano che probabilmente il dato è almeno 10 volte maggiore (1/100.000).

### Quando esordiscono i sintomi?

I primi sintomi parossistici si manifestano solitamente entro i 18 mesi di vita. Si osserva comunque un'ampia variabilità dell'età di esordio. Le crisi epilettiche non sono sempre presenti all'esordio dell'emiplegia alternante e possono comparire a qualsiasi età, anche negli adulti.

### Quali tipi di crisi epilettiche si osservano nell'emiplegia alternante?

Circa il 60% dei pazienti soffre di epilessia. Le crisi epilettiche nell'emiplegia alternante possono essere focali (cioè iniziare in una regione del cervello) o generalizzate (ad esordio diffuso). Alcuni pazienti soffrono anche di crisi epilettiche più gravi e prolungate (stato di male epilettico) che possono in alcuni casi provocare una regressione delle abilità acquisite.

In casi estremi, episodi distonici e plegici prolungati possono determinare dei cambiamenti così estesi da sfociare in una crisi epilettica.

In molti pazienti con sospetto di epilessia gli EEG sono normali, soprattutto all'esordio. Possono trascorrere 3 o 4 anni prima di osservare un EEG anormale, quindi per confermare la diagnosi di epilessia possono essere necessari un follow-up ed un monitoraggio costanti.

Molti pazienti con emiplegia alternante presentano anche episodi che possono essere scambiati per crisi epilettiche. Questi episodi si caratterizzano per l'insorgenza di sguardo fisso e riduzione del contatto, senza modifiche concomitanti del tracciato EEG e possono scatenare attacchi di riduzione della coscienza. Prima di prescrivere una terapia farmacologica è consigliabile un'analisi accurata da parte di un neurologo specializzato in emiplegia alternante.

### L'emiplegia alternante è collegata ad altre sindromi epilettiche?

L'emiplegia alternante è considerata una malattia rara i cui pazienti possono soffrire frequentemente di crisi epilettiche. Pertanto l'emiplegia alternante è considerata un tipo di epilessia ad eziologia specifica. Comunque, non tutti i pazienti con emiplegia alternante soffrono di epilessia.

### Qual'è la frequenza delle crisi epilettiche nell'emiplegia alternante?

Le crisi epilettiche, come qualsiasi altro sintomo parossistico, variano notevolmente per frequenza, gravità e durata, sia da paziente a paziente sia in base all'età e al periodo, senza un pattern specifico. Alcuni episodi possono durare minuti od ore, altri si prolungano per giorni o addirittura settimane.

Le crisi di natura epilettica sono solitamente brevi, ad eccezione degli episodi di stato di male epilettico. In alcuni casi possono verificarsi anche diverse volte nell'arco della giornata. E' necessario rivolgersi ad uno

specialista se un paziente manifesta sintomi nuovi o differenti, nel corso della malattia o in relazione alle manifestazioni parossistiche.

## Come possono variare nel tempo le crisi epilettiche?

Le crisi epilettiche, come qualsiasi altro sintomo parossistico, possono variare significativamente nel tempo, anche per quanto riguarda la combinazione di sintomi diversi nel corso di uno stesso episodio. L'epilessia può insorgere a qualsiasi età, anche in tarda età adulta. Anche i fattori scatenanti possono variare nel tempo.

## Quali altri problemi, oltre l'epilessia, affliggono i pazienti con emiplegia alternante?

L'emiplegia alternante è un disordine del neurosviluppo. Come tale, oltre ai sintomi parossistici, è caratterizzata da altre manifestazioni che comprendono disabilità motoria e cognitiva di grado variabile da moderato a grave. Possono manifestarsi anche disturbi dello spettro autistico ed altri disturbi del comportamento.

Inoltre il gene ATP1A3 è espresso nelle cellule cardiache, comportando il rischio di anomalie del ritmo cardiaco e di possibile morte improvvisa.

Nell'emiplegia alternante sono stati riscontrati anche disturbi gastrointestinali, complicanze respiratorie ed apnee notturne.

## Quali opzioni terapeutiche esistono per l'emiplegia alternante?

L'epilessia nell'emiplegia alternante è spesso farmacoresistente. La scelta del farmaco antiepilettico appropriato dipende dal tipo di crisi che il paziente presenta e non è specifica dell'emiplegia alternante.

In alcuni casi la stimolazione del nervo vago può essere efficace nel ridurre le crisi epilettiche. Sono stati riportati lievi benefici in seguito all'adozione della dieta chetogena. Osservazioni aneddotiche suggeriscono benefici derivanti dall'uso dei cannabinoidi, sia per le crisi epilettiche che per gli episodi distonici e plegici, ma mancano tuttora studi controllati.

Gli episodi di riduzione della coscienza non devono essere erroneamente diagnosticati come epilettici, poiché questo potrebbe determinare l'impiego inutile di farmaci antiepilettici.

Attualmente la flunarizina è il farmaco più utilizzato nel trattamento degli episodi non epilettici (principalmente di quelli plegici), con benefici limitati in termini di riduzione della loro frequenza, durata e gravità. Altri farmaci utilizzati per la profilassi sono il topiramato e l'acetazolamide.

Il trattamento della distonia può includere farmaci quali benzodiazepine, triexifenidile, gabapentin, clonidina o baclofen.

Le benzodiazepine ed il cloralio idrato sono utilizzati in situazioni d'emergenza, ad esempio per interrompere episodi plegici, distonici e convulsivi in corso. E' essenziale garantire al paziente un ambiente scuro e tranquillo per indurre il sonno.

Un metodo per prevenire ogni tipo di episodi consiste nel limitare l'esposizione ai fattori scatenanti individuali più noti.

Le anomalie cardiache dovrebbero essere adeguatamente trattate e

monitorate.

L'apnea nel sonno dovrebbe essere investigata e gestita adeguatamente. Le irregolarità del ritmo del sonno dovrebbero essere per quanto possibile evitate.

## Qual'è il protocollo d'emergenza per le crisi epilettiche e gli altri episodi critici dell'emiplegia alternante?

Per i pazienti con emiplegia alternante dev'essere predisposto fin dall'inizio un piano di trattamento d'emergenza individualizzato, da aggiornare regolarmente. I protocolli della maggior parte dei pazienti comprendono tecniche di rilassamento efficaci per gli attacchi distonici e plegici, oltre alla minimizzazione dei fattori scatenanti ed all'induzione del sonno. I farmaci da impiegare nel caso di episodi distonici e plegici prolungati e di crisi epilettiche devono essere prescritti da un neurologo pediatrico o dell'età adulta. Questo è particolarmente importante se le manifestazioni sono accompagnate da alterazioni del sistema nervoso autonomo.

## Cosa posso chiedere al mio medico o al mio specialista?

- Un piano d'emergenza personalizzato per gli episodi epilettici, distonici e plegici prolungati
- Quali sono gli effetti collaterali dei farmaci, specialmente in caso di variazioni terapeutiche
- Consulenza genetica
- Come gestire i fattori scatenanti
- Come gestire e monitorare i disturbi associati (cardiaci, gastrointestinali, respiratori, del sonno, comportamentali, psichiatrici)
- Addestramento per le manovre di rianimazione
- Riabilitazione e terapia occupazionale (fisioterapista, terapeuta occupazionale, logopedista)
- Indicazioni da parte di personale infermieristico specializzato nel trattamento dell'epilessia
- Collaborazione con la scuola o l'università per il supporto
- Quali sono i requisiti per l'accesso all'assistenza e ai benefici previsti per il paziente ed il datore di lavoro, inclusi benefici economici, valutazione neuropsicologica, consulenza, supporto e counselling psichiatrico o psicologico
- La gestione del rischio di morte improvvisa in epilessia, nel caso venga confermata la diagnosi di epilessia

## Associazioni di pazienti e scientifiche

Associazione A.I.S.EA Onlus

[www.aiseaonlus.org](http://www.aiseaonlus.org) | [info@aiseaonlus.org](mailto:info@aiseaonlus.org)



Consorzio Internazionale per la Ricerca sull'Emiplegia Alternante

IAHCRC

[www.iahcrc.net](http://www.iahcrc.net) | [info@iahcrc.net](mailto:info@iahcrc.net)



Depliant informativo EpiCARE sull'emiplegia alternante dell'infanzia (AHC), di Katherine Behl, AHC-UK; Rosaria Vavassori, IAHCRC Consortium, AHC18+ e.V. Riveduto e verificato dalle d.sse. E. Panagiotakaki e M. Papadopoulou (HCL, France). Traduzione in lingua italiana di Filippo Franchini, Associazione Italiana per la Sindrome dell'Emiplegia Alternante (A.I.S.EA Onlus), riveduta e verificata dalla d.ssa Michela Stagnaro, Unità di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy; Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Cure Materne e Pediatriche (DiNOGMI), Università di Genova, Genova, Italia. Il sostegno della Commissione Europea alla produzione di questa pubblicazione non costituisce approvazione dei contenuti, che rispecchiano l'opinione degli autori, e la Commissione non può essere ritenuta responsabile di qualsiasi uso venga fatto delle informazioni in essa contenute.

