

Validazione e sperimentazione clinica di una Scala di valutazione in grado di individuare precocemente e monitorare nel tempo i Disturbi Neuropsichiatrici Associati alla Sindrome di Dravet (Scala DAND Dravet Associated Neuropsychiatric Disorders)

La Sindrome di Dravet è la più comune Encefalopatia epilettica e di sviluppo geneticamente determinata, nonché, senza dubbio, la più studiata (Mei et al., 2019) (Symonds et al., 2019). Dalla sua prima descrizione con il nome di "Epilessia mioclonica severa", oltre 40 anni fa, enormi passi avanti sono stati compiuti nella "comprensione" di questa patologia: la caratterizzazione del complesso fenotipo, la individuazione delle alterazioni genetiche che ne sono alla base, la delineazione del corretto approccio farmacologico e di presa in carico globale, hanno permesso un miglioramento dell'outcome di questi pazienti negli ultimi anni (Dravet, 2012).

A contribuire a questa tendenza, c'è stato il cambiamento di "visione" della Sindrome, da "Encefalopatia epilettica" a "Encefalopatia epilettica e di sviluppo" (Scheffer et al., 2017). I numerosi studi di correlazione genotipo-fenotipo hanno infatti documentato come il quadro clinico di questi pazienti sia caratterizzato da una serie di comorbidità che sono svincolate dal fenotipo epilettico.

Per tale ragione, il corretto approccio al paziente con Sindrome Dravet, prevede oggi una presa in carico multidisciplinare, che comporti non solo il monitoraggio dell'andamento dell'epilessia, ma l'individuazione precoce delle altre comorbidità.

La revisione della letteratura ha permesso di evidenziare la carenza di uno strumento specifico in grado di valutare l'impatto della Sindrome di Dravet non solo sulla qualità di vita del paziente, ma anche sulle sue abilità e sulle capacità di modulazione del comportamento e dell'emotività, nonché sugli apprendimenti scolastici ed adattivi. Inoltre, emergeva l'esigenza di realizzare una check-list di rapido utilizzo che permettesse un monitoraggio quali-quantitativo di tutte le variazioni sia della linea evolutiva delle abilità che di quegli aspetti di modulazione comportamentale e neuropsicologica che risultano influenzabili, con variazioni anche rapide, dall'andamento della patologia in sé e dall'utilizzo di diverse soluzioni farmacologiche. Si tratta, infatti, di ambiti che devono essere periodicamente monitorati, poiché contribuiscono a determinare l'outcome a lungo termine.

In collaborazione con il Centre de Référence des Epilepsies Rares dell'Ospedale Necker di Parigi (Prof. Nabbout), abbiamo messo a punto una scala di valutazione comprensiva di tutti questi aspetti. La pianificazione e la strutturazione è avvenuta attraverso meeting online che hanno coinvolto medici e neuropsicologi delle due équipes, e che si sono tenute tra dicembre 2019 e aprile 2020.

E' stata quindi realizzata una prima versione pilota della scala, sia in lingua italiana che francese, comprendente undici domini (Motricità grossolana, Motricità fine, Interazione sociale, Linguaggio e comunicazione, Autonomie, Memoria e apprendimenti scolastici, Problemi emozionali, Malfunzionamento esecutivo attentivo e mnestico, Comportamenti non adattivi, Sonno, Alimentazione), costituiti da un numero variabile di subdomini (da 4 a 11), strutturati da un numero variabile di items (da 3 a 11), per un totale di 244 items.

A seguito di una ulteriore revisione, si è suddivisa la scala in due versioni parallele.

La prima, denominata "Neurodevelopmental Scale", finalizzata a somministrazioni seriate ma distanti nel tempo, al fine di dettagliare le variazioni nelle competenze del paziente in relazione a: Abilità grossomotorie, Motricità fine, Interazione sociale, comunicazione e linguaggio, Autonomie

personali, Funzioni istintuali e Memoria e apprendimento scolastico; ognuno di questi domini ha un numero variabile di subdomini per un totale di 41 valutabili, nella gran parte dei casi, sulla base di 4 item, per un totale di 169 item.

La seconda, denominata "Follow-up Scale", ri-somministrabile anche dopo intervalli brevi, è invece finalizzata alla rilevazione di variazioni nella modulazione emotiva e comportamentale e di cambiamenti nella qualità di alcune funzioni (ad es. quelle motorie), che possono presentarsi in termini relativamente rapidi e mostrare andamento incostante nel tempo. Sono presenti i domini: Abilità grossomotorie, Motricità fine, Interazione sociale, comunicazione e linguaggio, Autonomie personali, Funzioni istintuali, Memoria e apprendimento scolastico, Problemi comportamentali ed emotivi; ognuno di questi domini ha un numero variabile di subdomini per un totale di 35 valutabili sulla base di 5 item, per un totale di 175 item.

Da maggio a novembre 2020, la scala è stata somministrata a due popolazioni, per un totale di circa 20 pazienti, seguiti presso la UOC di Neuropsichiatria Infantile di Verona ed il Centre de Référence des Epilepsies Rares dell'Ospedale Necker di Parigi.

Dai primi risultati ottenuti, la DAND appare come uno strumento pratico, che permette di tenere agevolmente le fila delle diverse problematiche multidisciplinari. Questo consentirebbe di intercettarle e trattarle precocemente ove possibile, nonché di verificare in itinere l'efficacia dei diversi interventi farmacologici e non.

Le prossime fasi prevedono:

- la revisione degli items proposti alla luce dei risultati ottenuti nella fase pilota, in termini di formulazione, sequenza all'interno della scala, tempo di somministrazione, comprensibilità per il caregiver, facilità di somministrazione per il clinico, sensibilità per diverse fasce d'età e per soggetti con diverse caratteristiche cognitive e comportamentali associate;
- lo studio statistico dei risultati;
- somministrazione della scala DAND nella sua versione definitiva, con possibilità di estendere anche ad un terzo centro reclutatore;
- presentazione della scala DAND in occasione del Congresso Mondiale di Epilessia che si terrà a Parigi dal 28 agosto all'1 settembre 2021;
- pubblicazione della scala DAND su una rivista scientifica internazionale.