

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA

**CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA**

SEDE DI VERONA

TESI DI LAUREA

‘La sindrome di Rett e le malattie rare in età evolutiva’

Relatore: Prof. Dott. Franzosi Fosca

Correlatore: Dott. Faedo Milena

Laureanda

Perina Michela

ANNO ACCADEMICO 2018- 2019



Per Giacomo, rarità dentro la rarità, che se  
non esistesse dovrebbe essere inventato.



## ABSTRACT

**Introduzione:** Scopo di questa tesi è l'approfondimento del ruolo del fisioterapista nella gestione delle bambine con sindrome di Rett, una malattia genetica rara che causa gravi sequele allo sviluppo cognitivo e motorio.

**Background:** La sindrome colpisce bambine e si manifesta inizialmente tra gli 8 e i 18 mesi portando la regressione delle tappe motorie e comunicative acquisite e varie disfunzioni tra cui dispnea, costipazione, disturbi del sonno, epilessia.

**Materiali e metodi:** Il materiale è stato cercato nelle banche dati PubMed e Orphanet e siti governativi. Sono stati analizzati articoli che trattano la sindrome di Rett e le malattie rare, la loro gestione multidisciplinare e il ruolo del fisioterapista.

**Risultati:** La ricerca ha portato ad evidenziare gli elementi che il fisioterapista deve considerare quando lavora con bambine con RTT: la gestione delle stereotipie delle mani, l'aspetto cognitivo, relazionale e motorio. Sono state individuate due scale di valutazione per il quadro generale (RARS) e per l'abilità grosso-motoria (RESMES).

**Case report:** È stato descritto il caso clinico di una bambina di 3 anni seguita in fisioterapia presso l'azienda ULSS 9 Scaligera nella sede di San Bonifacio durante 4 sedute di fisioterapia e le attività principali proposte.

**Conclusioni:** Questa tesi ha raccolto le conoscenze disponibili in letteratura e si può affermare che il fisioterapista deve prestare accorgimenti per lavorare con bambine con sindrome di Rett, coinvolgere la famiglia e collaborare al meglio con un team multidisciplinare.

Parole chiave: Rett syndrome management, Physiotherapy, Multidisciplinary team



## INDICE

INTRODUZIONE	1
SINTESI DELLA STORIA DELLA SINDROME DI RETT	2
PRESUPPOSTI TEORICI	3
DIAGNOSI E STORIA NATURALE	4
ASPETTO COMUNICATIVO	5
TRATTAMENTI	5
MATERIALI E METODI	9
RISULTATI	11
LE STEREOTIPIE DELLE MANI	11
LA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE	15
IL FISIOTERAPISTA	15
FOCUS SULLE MALATTIE RARE	16
LA FAMIGLIA e LA PRESA IN CARICO PSICOLOGICA	17
CASO CLINICO	20
LA PRESA IN CARICO	20
LE 4 SEDUTE SVOLTESI NEI MESI DI LUGLIO E AGOSTO 2019.	24
DISCUSSIONE	27
CONCLUSIONI	31
RINGRAZIAMENTI	34
BIBLIOGRAFIA	36
ALLEGATI	40

## INTRODUZIONE

### PERCHÉ UNA TESI SULLE MALATTIE RARE

Durante l'esperienza di tirocinio in Riabilitazione dell'Età Evolutiva presso la ULSS 9 Scaligera nella sede di San Bonifacio ho conosciuto pazienti con malattie rare, io stessa ho vissuto a contatto con un familiare colpito da una malattia rara. Si vuole affrontare un tema poco conosciuto, di cui si parla poco anche all'università, in modo specifico, teorico ma anche pratico. In questi casi la mancanza di linee guida internazionali e il non poter attingere a studi facilmente reperibili e all'esperienza personale degli operatori sanitari pone il terapeuta in difficoltà. È complesso infatti trovare studi e proposte di trattamento efficaci per un bambino tramite i canali che si hanno a disposizione nei servizi di riabilitazione.

Il terapeuta deve quindi collaborare con altre figure professionali in modo da approfondire la conoscenza della patologia del bambino e della sua condizione globale per confrontarsi e impostare il programma riabilitativo. Questa collaborazione rientra nel profilo professionale ed ho potuto sperimentarla durante il tirocinio. Lo scopo di questa tesi è indagare l'aspetto della figura professionale del fisioterapista e del team multidisciplinare in situazioni di gestione di pazienti pediatriche, analizzando le loro difficoltà, i loro punti di forza e gli strumenti che si possono usare per riuscire al meglio nella cura del bambino/bambina con una malattia rara come la sindrome di Rett. Inoltre, ci si propone di esporre il caso clinico di una paziente con sindrome di Rett, descrivendola anche da un punto di vista globale secondo i punti ICF.

## SINTESI DELLA STORIA DELLA SINDROME DI RETT

La sindrome di Rett deve il suo nome ad Andreas Rett, pediatra viennese che per primo scoprì l'omonima malattia negli anni '60. Questi, mentre lavorava nella sua clinica di Vienna, si accorse di due bambine che, sedute in braccio alle loro madri nella sala d'attesa, muovevano le mani in modo simile tra loro. Il movimento delle mani era ripetitivo, un continuo torcersi e portarle alla bocca (wringing- mouthing). Un anno dopo il dr. Rett aveva descritto le stesse caratteristiche in 22 pazienti austriache, facendo il primo resoconto di quella condizione clinica unica che oggi porta il suo nome. (A., 1966) La sindrome è stata riconosciuta dalla comunità scientifica solo 17 anni dopo, quando il Dr. Bengt Hagberg, neurologo svedese, ha descritto 35 casi di RTT in lingua inglese ricollegandosi ai lavori di Rett. (B., 1983) Con gli sviluppi in campo laboratoristico i ricercatori hanno cercato di capire la patofisiologia della sindrome, fino alla svolta per la ricerca nella sindrome di Rett, nel 1999 quando il dr. Amir ne ha scoperto le basi genetiche nelle mutazioni del gene MECP2. (Amir, 1999) Da allora la ricerca ha fatto enormi passi avanti, dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

## PRESUPPOSTI TEORICI

È necessario che il fisioterapista abbia le conoscenze teoriche della fisiologia umana e delle sue condizioni patologiche. Nel momento in cui di fronte a un malato con patologia rara, non si conoscano le basi patologiche o non siano ancora disponibili delle linee guida sostenute dall'evidenza scientifica, non si potrà procedere ad un trattamento specifico con sicurezza metodologica.

Questo problema si sviluppa anche all'interno del contesto riabilitativo in età evolutiva, una branca della riabilitazione che ha delle caratteristiche peculiari. Un terapeuta dell'età evolutiva accompagna il bambino durante la crescita, considera le sue limitazioni ma pone particolare attenzione alle sue capacità reali e potenziali di sviluppo e attua strategie per migliorare la qualità della sua vita. Basilare risulta essere la collaborazione e la compliance della famiglia.

Con le bambine con sindrome di Rett ci si trova in una situazione particolare, in cui si deve considerare anche l'involutione marcata, cognitiva e motoria. Fortunatamente in letteratura è evidente che una parte importante della comunità scientifica sta ponendo attenzione a questa sindrome.

Sono presenti case report che descrivono gruppi di pochi pazienti, articoli di carattere genetico, e lavori sulla storia naturale e patofisiologia della malattia. Non sono purtroppo presenti articoli sul ruolo del fisioterapista nel trattamento dei pazienti con sindrome di Rett, e per questo motivo si rende necessario un approfondimento, proposto in questo lavoro.

## LA SINDROME

La sindrome di Rett o “autism-dementia-ataxia-loss of purposeful hand use syndrome” (codice OMIM 312750) è una malattia neurologica rara che colpisce prevalentemente il sesso femminile (1 bambina su 10'000 nati vivi), per questo motivo ci si riferirà alle pazienti usando il femminile. È associata a diverse mutazioni nel gene 2 della proteina legante-metil-CpG (MECP2), importante per lo sviluppo del sistema nervoso centrale. È una proteina regolatrice che quando è legata a oltre 40 altre proteine agisce come repressore sulla architettura della cromatina e che, se assente o presente in forma mutata, porta ad alterazioni nella neurogenesi, nella migrazione cellulare e nell'integrazione sinaptica. (Singh e Santosh, 2018)

La sua alterazione porta a diverse forme fenotipiche derivate dagli effetti del genotipo a seconda del sito di mutazione, dell'entità di mutazione e delle parti del gene codificante coinvolte. Il risultato sono diverse combinazioni di demenza, atassia e perdita dell'uso funzionale delle mani. (Neul *et al.*, 2010). Come descritto da Fabio *et al.* esiste una correlazione tra genotipo (tipo e entità della mutazione) e fenotipo, descritta attraverso l'uso della scala RARS. Questa scala validata nel 2005 esplora le aree cognitive, sensoriale, motoria, emozionale, delle autonomie e del comportamento. (Antonietti, Fabio e Martinazzoli, 2005) Le correlazioni mostrano come alcune mutazioni portino a maggiori deficit cognitivi (P152R), motori (R133C), emozionali (T158M, R133C), delle autonomie (R133C) o del comportamento (R133C, T158M), e a quadri in generale più (P152R T158M) o meno (R133C R306C) gravi.

La sindrome si manifesta inizialmente nella prima infanzia, dopo uno sviluppo con minime alterazioni motorie, durante un periodo di regressione che avviene generalmente tra i 6 e i 18 mesi. Si osservano una perdita graduale o improvvisa della funzione del linguaggio e della comunicazione, delle funzioni grosso motorie e una comparsa di movimenti tipici stereotipati delle mani che ne limitano o impediscono le funzioni apprese. (Fabio *et al.*, 2014)

## DIAGNOSI E STORIA NATURALE

I criteri diagnostici usati al giorno d'oggi sono i criteri di Neul, che prevedono un periodo di regressione dello sviluppo seguito da una perdita parziale o completa dell'uso volontario delle mani e della funzione comunicativa, alterazioni del passo, movimenti stereotipati delle mani e una successiva stabilizzazione del quadro clinico (Neul *et al.*, 2010). La diagnosi è esclusa se nella storia clinica è presente una cerebrolesione secondaria a trauma, una malattia neuro metabolica o infezioni neurologiche severe o uno sviluppo psicomotorio alterato nei primi sei mesi di vita (Gold *et al.*, 2018).

Durante il periodo di regressione è comune che si manifesti anche un comportamento simil-autistico, come l'isolamento sociale che può risolversi con la crescita delle pazienti (Singh e Santosh, 2018).

Il quadro sindromico completo è descritto da Pini *et al.* e Anderson *et al.* e prevede comorbidità come la crescita ridotta, problematiche gastro intestinali, osteopenia, aprassia del cammino, scoliosi (80% del campione di Anderson), disfunzioni autonome, epilessia,

disturbi della respirazione (iperventilazione ed apnee) e del sonno (A. *et al.*, 2014; Pini *et al.*, 2016).

Lo studio longitudinale più completo e recente è quello di Anderson *et al.* del 2014 che ha seguito un campione di soggetti femminili con RTT per 20 anni.

Descrive l'indice di sopravvivenza di 396 ragazze (77,6% a 20 anni e 71,5% a 25 anni) e le cause di morte più frequenti quali infezioni delle basse vie urinarie (36.8%), aspirazioni e asfissia (31.6%), insufficienza respiratoria (14.0%), problemi legati a quadri epilettici (5.3%). Lotan, nel suo studio indica che la sopravvivenza media stimata di queste bambine si aggira intorno ai 50 anni (Lotan, 2006).

Ragazze e bambine con mutazioni di delezione maggiori presentano un rischio di morte tre volte superiore rispetto a mutazioni minori. Un'elevata mortalità è legata anche a mutazioni di tipo p.Arg270, pArg 106 e pArg306. La mutazione a minor rischio sembra essere la pArg255 (A. *et al.*, 2014).

## ASPETTO COMUNICATIVO

Per quanto riguarda la capacità di comunicazione, dagli studi fatti ad oggi emerge che lo sguardo è usato più spesso dei gesti, e varia a seconda dell'età: ragazze con più di 19 anni ne fanno un uso minore rispetto a ragazze più giovani. Lo stesso Andreas Rett, ha sottolineato proprio come il loro sguardo, sia una caratteristica emblematica della sindrome.

Circa la metà delle ragazze/donne del campione dello studio di Urbanowicz usano regolarmente sguardo e gesti per richiedere attenzione, una parte minore li usa per richiedere anche aiuto o un oggetto. In generale l'età, la mutazione, l'abilità grosso motoria influenzano il modo e la frequenza in cui le ragazze e donne usano lo sguardo e i gesti per comunicare. (Urbanowicz, Downs, *et al.*, 2016)

## TRATTAMENTI

La ricerca preclinica in laboratorio si effettua su topi con sindrome di Rett e sta portando a interessanti risultati per quanto riguarda una possibile cura tramite farmaci a bersaglio genetico suggerendo che la sindrome di Rett potrebbe essere una delle prime patologie neurologiche che

potrebbe trarne beneficio. La sperimentazione resta per ora all'interno del laboratorio, ma i ricercatori puntano alla strutturazione di un farmaco per le pazienti. Il farmaco andrà a riattivare la copia del gene che sta sul cromosoma X inattivato che è sana e può compensare alla presenza del gene mutato. Avrà un effetto sul gene, o a valle, sulla proteina regolatrice che comporta l'espressione di altri geni importanti dal punto di vista neurologico, compensandone le mancanze (Shah e Bird, 2017).

## LE MALATTIE RARE

Le malattie rare (d'ora in poi MR) hanno una prevalenza nella popolazione inferiore a 5 casi ogni 100,000 abitanti. Sono patologie molto eterogenee, accomunate da difficoltà assistenziali simili, che necessitano di essere affrontate in modo globale e che richiedono una particolare e specifica attenzione per le loro problematiche dal punto di vista diagnostico, di gravità clinica, decorso cronico, esiti invalidanti e onerosità dei trattamenti. La stima realistica di incidenza e prevalenza è molto difficile da raggiungere, in quanto molte MR non vengono diagnosticate o vengono diagnosticate erroneamente e possono essere riconosciute solo successivamente alla scoperta di relazioni tra mutazioni genetiche e patologie rare specifiche (Auvin *et al.*, 2018) . . Con le ultime tecnologie di microarray di DNA e la sequenziatura genomica si è arrivati a un miglioramento dell'accuratezza diagnostica del 25-30% (Baynam *et al.*, 2016)

Secondo Baynam *et al.* le MR conosciute al momento sono tra le 5000 e le 8000 e colpiscono fino al 6-8% della popolazione mondiale. Molte compaiono nei primi anni di vita e durano per tutta la vita, possono manifestarsi con disfunzioni multi-sistemiche ed essere molto complesse, disabilitanti e sono di difficile gestione per l'individuo, la sua famiglia e i sistemi sanitari. Sono malattie con una grande componente di individualità, presentano dei caratteri che possono essere molto eterogenei nei vari casi e questo rende particolarmente difficile inquadrare la malattia e accedere a una diagnosi precisa. Inoltre, molte MR sono su base genetica quindi la consulenza genetica è diventata parte essenziale del processo diagnostico.

I quadri normativi strutturati a livello globale come la US Orphan Drug Act (1983) e lo European Union Regulation on Orphan Medicinal Products (2000) hanno aumentato la consapevolezza delle MR nel mondo e incoraggiato la ricerca e i finanziamenti. L'Orphan Drug Act definisce con il termine "rara" ogni malattia che abbia una prevalenza minore di 200.000

persone negli USA. Con questa definizione è stimato che 25-30 milioni di cittadini americani soffrono di una o più patologie rare, ovvero l'8-12% della popolazione. Inoltre, l'Orphan Drug Act definisce come rara anche ogni malattia che superi i 200.000 malati ma per la quale non esista un farmaco i cui costi di produzione vengano coperti dalla vendita dello stesso (Griggs, Batshaw e Dunkle, 2009). Secondo gli stessi autori inoltre, la consapevolezza del pubblico sulle MR è aumentata nelle ultime decadi, come risultato di cambiamenti sociali come per esempio il maggior numero e la forte influenza delle associazioni di pazienti e familiari che promuovono la conoscenza di una specifica MR. Grazie a internet inoltre le notizie inerenti alle MR riescono a raggiungere persone in tutto il mondo. Anche i *social network* hanno visto un crescente interesse da parte degli iscritti riguardo le MR sostenute dalle celebrità o di cui alcune celebrità o personaggi d'influenza sono affetti (Griggs, Batshaw e Dunkle, 2009).

Nel 2011 è stato fondato IRDiRC (*International Rare Disease Research Consortium*) che unisce 20 Paesi a livello globale per la ricerca e i finanziamenti per le MR. Tale associazione ha formulato politiche e linee guida per massimizzare i risultati della ricerca, unendo le possibilità degli stati membri nella diagnosi, nell'analisi della storia naturale, nei bisogni dei pazienti e nella letteratura scientifica (Lochmüller *et al.*, 2017). METTI MASCHI E FEMMINE

Un altro strumento di rilevante importanza è Orphanet, una piattaforma online creata nel 1997 per rispondere alla scarsità e incompletezza delle informazioni disponibili riguardo le MR. È stata fondata grazie al Programma della Salute dell'Unione Europea ed è costituita da una rete di 40 paesi. Il suo scopo è quello di fornire informazioni e dati ed è al momento il repertorio di informazioni più completo esistente per quanto riguarda documenti raccomandati e attendibili riguardo le MR, sia sotto forma di testi che di servizi disponibili per pazienti, ricercatori e professionisti sanitari. Fornisce inoltre Linee guida per la pratica clinica che sono state analizzate nell'articolo di Sonia Pavan *et al.* e destinate alla divulgazione. È risultato evidente che la maggior parte delle Linee guida disponibili riguardino patologie a maggior prevalenza, mentre articoli rivolti a malattie estremamente rare siano scarsi (Pavan *et al.*, 2017).

La strategia in atto nell'UE per quanto riguarda le MR è quella di unire tutte le risorse di ogni Stato membro, per quanto limitate esse siano, per lavorare insieme. Ogni Stato dovrebbe elaborare un piano nazionale per le MR, per permettere ai pazienti affetti un accesso universale alle strutture sanitarie, per gestire la ricerca e riunire gli esperti a livello europeo, in modo da avere una legislazione condivisa e un'organizzazione precisa sul piano nazionale. Nel 2017 sono state create dall'UE le ERN (European Reference Networks), reti su piattaforma online ancora

in fase di ampliamento che riuniscono le conoscenze e le risorse sparse nei vari paesi su malattie rare specifiche, agendo da ponte per mettere in comune le esperienze degli stati membri ([Unione Europea, 2017](#)).

In Italia la conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le provincie autonome di Trento e di Bolzano ha sancito un accordo sulla gestione delle MR con l'obiettivo di rendere più efficaci i servizi sanitari, avviare una transizione verso un modello di sistema integrato, secondo un disegno di rete multicentrica e promuovere il monitoraggio per potenziare il registro nazionale e i registri regionali. (Ministero della Salute, 2014)

## MATERIALI E METODI

Per ottenere il materiale necessario alla stesura della tesi sono state eseguite ricerche sulle piattaforme online Pubmed e Orphanet e sui portali governativi <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/rett-syndrome#>, <http://www.salute.gov.it/portale/home.html>.

Sulla banca dati Pubmed sono state effettuate 4 ricerche che hanno prodotto 736 risultati, 671 sono stati scartati attraverso la lettura del titolo, 21 sono stati scartati dopo lettura dell'abstract e 9 dopo la lettura dell'intero articolo. I rimanenti 35 sono stati analizzati e presi in considerazione per la stesura della tesi.

Le prime due ricerche in banca dati entrano più nello specifico della sindrome di Rett e di alcune caratteristiche della sindrome ossia la funzione motoria e l'uso delle mani. Per questa parte di ricerca i criteri di inclusione sono stati:

- Articoli in italiano o in inglese
- Articoli pubblicati fino a 13 anni fa, ad eccezione di 3 articoli storici, chiavi di volta nella storia della sindrome di Rett, ritenuti essenziali per segnare l'evoluzione della ricerca scientifica globale in questa patologia
- Articoli che trattassero solo la sindrome di Rett, la gestione specifica della sindrome di Rett e non di altre malattie rare

I criteri di esclusione sono stati:

- Articoli pubblicati in altre lingue
- Articoli pubblicati più di 13 anni fa
- Articoli che trattassero altre patologie rare

La ricerca "Rett physiotherapy" ha prodotto 50 articoli di cui dalla lettura di titolo e/o abstract ne sono stati mantenuti 14, i quali sono stati letti per intero e ne sono stati tenuti 13.

La ricerca "Rett assessment" AND "Rett hands" ha prodotto 42 risultati, di cui attraverso la lettura di titolo e/o abstract ne sono stati mantenuti 10.

Le ricerche successive in banca dati sono relative alla parte più generale della tesi per la gestione dei pazienti con malattie rare, sono stati cercati articoli che trattassero di malattie rare in generale, preferibilmente dal punto di vista multidisciplinare, che trattassero anche la parte del ruolo della famiglia e del fisioterapista.

Per questa parte di ricerca i criteri di inclusione sono stati:

- Articoli in italiano o in inglese
- Articoli pubblicati fino a 5 anni fa
- Articoli che trattassero di malattie rare

I criteri di esclusione sono stati:

- Articoli pubblicati in altre lingue
- Articoli pubblicati più di 5 anni fa
- Articoli che trattassero di una specifica malattia rara

La ricerca “physiotherapy” AND “rare disease” OR “rare diseases” ha prodotto 28 risultati, tutti scartati.

La ricerca “rare disease” AND “management” AND “care”, ha prodotto 149 risultati, di cui ne sono stati selezionati 14.

KEY WORDS	ARTICOLI TROVATI	ARTICOLI MATENUTI
“physiotherapy” AND “rare disease”	28	0
((rare disease [Title/Abstract]) AND management [Title/Abstract]) AND care [Title/Abstract]	149	14
“Rett syndrome physiotherapy”	50	13
“Rett assessment” AND “Rett hands”	42	10

## RISULTATI

### LE STEREOTIPIE DELLE MANI:

#### *BREVE DESCRIZIONE DELLE STEREOTIPIE*

Per quanto riguarda le stereotipie delle mani, che sono una delle caratteristiche principali della sindrome, sono stati trovati articoli che ne trattano la valutazione e le correlazioni tra genetica e gravità/prognosi.

Downs et al informano che ci sono poche scale di misura specifiche per la funzionalità delle mani delle bambine con sindrome di Rett, un esempio è la Rett-Syndrome Motor Behavioural Assessement, ma viene più comunemente valutata attraverso scale aspecifiche per la disprassia.

La più recente scala RARS prevede la voce “MANI” in cui è richiesto di assegnare un valore a quanto la bambina sappia toccare, afferrare oggetti e al suo livello di coordinazione oculomotoria. (Antonietti, Fabio e Martinazzoli, 2005) Nel 2014 stato condotto uno studio per far emergere eventuali correlazioni tra uso delle mani, severità clinica, tipo di mutazione e età su 144 bambine australiane. Sono stati forniti dalle famiglie dei video in cui le bambine/ragazze afferravano un oggetto grande e poi uno piccolo ed è stata valutata l’abilità di presa e di orientamento della mano verso l’oggetto. I ricercatori hanno potuto notare che l’abilità cala con l’avanzare dell’età, è peggiore nelle mutazioni di tipo R168X, migliore in quelle di tipo R133X / R294X e che correla con la gravità clinica della malattia. (Downs *et al.*, 2010)

In uno studio recente con un campione di 1123 soggetti con RTT, il più grande mai studiato, viene esposto che il 99,5% di questi ha una storia di stereotipie delle mani. Le più frequenti sono il *Clapping/tapping* (41%–43%), il *wringing/washing* (23%–37%), mentre il 49.5% presenta *mouthing*. (Stallworth *et al.*, 2019) Gli autori rilevano che l’abilità funzionale delle mani raggiunta è legata all’età di esordio delle stereotipie e alla frequenza delle stereotipie. Il declino nell’uso volontario della mano è indipendente dalla severità delle stereotipie, ma correla con la bradicinesia e la rigidità. Con l’aumento dell’età si osserva una diminuzione della gravità delle stereotipie di tipo *mouthing*, *tapping/clapping* e della loro variabilità e nessuna variazione nella loro frequenza.

La gestione delle stereotipie è ancora un campo poco esplorato, la review di Downs et. Al del 2014 cita trattamenti su casi singoli o su campioni di 2-5 persone che valutano l’efficacia di

interventi come l'uso di splint per le mani e per il gomito, l'idroterapia, programmi di addestramento intensivo all'autoalimentazione e l'uso di strumenti e giocattoli facilitanti la presa. Gli splint, proposti in casi in cui le stereotipie delle mani interferivano con la funzionalità delle stesse, con la socializzazione o attività della vita quotidiana o in altri casi in cui portavano a auto danneggiamenti dei tessuti, sono consigliati solo per periodi di tempo limitati e costruiti con materiali morbidi e comodi. Negli studi revisionati hanno portato, insieme a una riduzione delle stereotipie, a una maggiore abilità di auto alimentazione in 2 soggetti con splint alla mano e maggior partecipazione delle mani durante attività già presenti in un soggetto con splint al gomito. Un'altra bambina, che ha partecipato ad un training di 8 settimane di idroterapia invece ha guadagnato abilità di alimentazione e ha diminuito stereotipie, ansia e iperattività. Anche un training di 4 settimane di autoalimentazione ha portato in 5 bambine/ragazze dai 3 ai 23 anni, maggiore autonomia nell'alimentazione. In un ulteriore studio retrospettivo, una donna di 52 anni ha sviluppato abilità di auto alimentarsi dopo un training di facilitazione all'alimentazione della durata di 4 anni. Invece nel caso di tre bambine che hanno seguito un periodo di supporto delle attività funzionali non sono stati osservati miglioramenti nell'autonomia. È stato testato anche l'uso di un giocattolo modificato facilitante la presa che ha portato nel corso di un anno allo sviluppo dell'abilità di uso della mano in una bambina. (Downs *et al.*, 2014)

Lo studio di 3 ricercatori giapponesi ha indagato l'incidenza di ferite e retrazioni nelle estremità superiori del corpo nei casi di pazienti con sindrome di Rett. È stato individuato che il 41% dei 216 partecipanti presentava ferite cutanee per la maggior parte alle mani e alle dita e il 49% presentava rigidità articolare soprattutto alla spalla e al gomito.

Le ferite non seguono età o gravità di malattia, mentre la rigidità articolare sembra essere legata all'età maggiore di 10 anni e a un impairment motorio severo. Gli autori propongono come possibile intervento l'osservazione continua dell'integrità cutanea di mani e dita e un eventuale proposta di splint per gomito e spalla nei casi di maggior gravità motoria. (Hirano e Taniguchi, 2018)

## LA COMPONENTE COGNITIVO-RELAZIONALE

Dal punto di vista cognitivo lo studio di Rose et al. ha indagato due aspetti dell'attenzione, essenziali per lo sviluppo cognitivo: lo shift attenzionale e l'attenzione sostenuta che non si sono rivelati significativamente differenti da un campione prova. Il risultato significativo invece è stato quello della capacità anticipatoria, marcatamente ridotta nelle bambine con RTT. L'anticipazione infatti presuppone una rappresentazione interna della sequenza di eventi per poter prevedere eventi futuri e la difficoltà anticipatoria delle bambine con RTT suggerisce che non avvenga uno o più di questi processi cognitivi. Questo rende evidente la loro difficoltà nel rispondere a eventi ambientali, avere obiettivi, comprendere situazioni sociali. (Rose *et al.*, 2019)

Lotan e collaboratori spiegano inoltre che il tempo di reazione di queste bambine è più lungo e che occorre dunque attendere la risposta anche se durante questo tempo sembrano agitarsi o distrarsi. (Lotan, 2006)

Chou et. al nel loro studio sugli effetti di un trattamento di 6 mesi di musicoterapia, in cui le 10 bambine partecipanti hanno mostrato alla fine dello studio e ai follow-up un miglioramento significativo nelle abilità comunicative e di interazione interpersonale e una diminuzione dello stress all'interno del nucleo familiare. (Chou *et al.*, 2019)

La musica nello studio di Lotan et al è vista come un ponte per la relazione tra terapeuta e bambina e per una comunicazione non verbale che apre il bambino a nuove possibilità di espressione e emozioni. Lo stesso studio ha revisionato gli studi già esistenti sulle potenzialità terapeutiche della musica nelle bambine con sindrome di Rett e ha riportato che la musicoterapia può migliorare la funzionalità delle mani, e ridurre i movimenti stereotipi, migliorare attenzione e vocalizzazione, promuovere canali comunicativi alternativi e facilitare la presa di decisioni, (Lotan, 2006).

Nello studio di Urbanowicz e collaboratori del 2016 i genitori di 16 ragazze con RTT rispondono a un questionario sulle modalità di espressione, abilità di comprensione e fattori che influenzano questi due aspetti, mostrando l'enorme variabilità comunicativa delle ragazze (Urbanowicz, Leonard, *et al.*, 2016). Le bambine con Rett trasmettono le loro decisioni per la maggior parte con lo sguardo, nello studio della stessa autrice che ha coinvolto 64 bambine/ragazze l'82% usa lo sguardo. Circa la metà del campione usa un solo tipo di

linguaggio, l'altra metà usa due modalità di comunicazione e solo un soggetto ne usa tre. Gli autori aggiungono che il tempo di risposta nel 50% del campione è di minimo 8 secondi, variabile che non sembra modificarsi con l'età.

## L'ABILITA' MOTORIA

Lo studio randomizzato individualmente di Downs et al. del 2018 ha indagato gli effetti di un intervento riabilitativo sull'abilità motoria di 12 bambine con sindrome di Rett. Le sessioni sono state condotte per 2 o 3 ore al giorno per 6 mesi all'interno di un ambiente arricchito sensorialmente. Le bambine lavoravano singolarmente o in piccoli gruppi. Le attività proposte sono state incentrate sull'equilibrio e in modo particolare sul cammino. I ricercatori hanno stabilito lunghi tempi di allenamento con molti feedback intrinseci ed estrinseci, pause ed esecuzione di azioni che prevedessero una scelta. Ogni attività era inoltre integrata a stimoli visivi (giochi, figure), uditivi (musica, filastrocche), gustativi, vestibolari e tattili. I risultati hanno descritto come un ambiente di terapia arricchito porti a miglioramenti nella RettSyndromeGMFM e nei livelli di BDNF nel sangue, proteina necessaria per lo sviluppo neuronale. (Downs *et al.*, 2018)

Nel 2019 è stata validata una nuova scala di valutazione, la Rett Syndrome Motor Evaluation Scale, che esplora diverse abilità motorie: la stazione seduta, eretta, i passaggi posturali, il cammino, la corsa e la salita e discesa delle scale. Le analisi psicometriche mostrano che esiste una correlazione tra l'abilità del cammino e della stazione eretta, e della salita e discesa delle scale mentre le abilità di stare seduto e di poter correre non correlano con le altre variabili. (Marina Luisa Rodocanachi Roidi *et al.*, 2019) La stessa scala, può essere somministrata sia dal terapeuta che dai genitori secondo lo studio degli stessi autori in cui si confrontano i risultati della scala applicata in sede clinica e domestica. (Marina L. Rodocanachi Roidi *et al.*, 2019)

Qualche anno prima, nel 2005 è stata invece costruita la scala RARS, che esplora la parte motoria, cognitiva, sensoriale, emozionale, delle autonomie e delle caratteristiche tipiche della sindrome. Descrive attraverso un punteggio la gravità del caso tra lieve, intermedia, e alta permettendo un quadro generale dello stato delle bambine/ragazze coinvolte. Un seguente studio ha messo in luce le correlazioni tra i diversi luoghi di mutazione e il fenotipo valutato attraverso

la scala RARS osservando come i diversi genotipi impattino sullo svolgimento delle attività di base e sulle diverse aree di indagine. (Antonietti, Fabio e Martinazzoli, 2005; Fabio *et al.*, 2014)

## LA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE

Come sostiene Gold il trattamento fino ad oggi è sintomatico, e si interviene sulle comorbidità, che colpiscono vari sistemi e apparati. La loro gestione presuppone un approccio multidisciplinare, il quale è coordinato dal medico pediatra, combinato con un trattamento multidimensionale e permette alle pazienti con sindrome di Rett di vivere con una qualità di vita migliore e più a lungo.

Questo approccio include specialisti medici e chirurghi come gastroenterologi per la gestione della dismotilità intestinale e della costipazione cronica, neurologi per l'epilessia, la spasticità e i disordini del movimento, endocrinologi per monitorare la salute ossea, chirurghi ortopedici per la gestione della scoliosi, cardiologi per i difetti del ciclo cardiaco. Aggiunge che un ruolo cruciale è svolto dai professionisti sanitari, come i nutrizionisti, fisioterapisti per migliorare mobilità e normalizzare il tono muscolare, terapisti occupazionali per ottimizzare la funzione della mano e il controllo delle stereotipie, logopedisti per l'assistenza alla nutrizione e al linguaggio. (Gold *et al.*, 2018) Anche Singh ha esplorato la gestione delle bambine con RTT incentrandosi sulle alterazioni autonome e comportamentali e ha posto la conclusione che ogni sintomo vada trattato singolarmente dagli operatori di competenza e suggerendo quindi una gestione completa multidisciplinare. (Singh e Santosh, 2018)

## IL FISIOTERAPISTA

La figura del fisioterapista all'interno del team multidisciplinare è citata da Lotan in due articoli, uno del 2006 in cui propone una possibile linea guida per la gestione globale delle bambine con RTT e uno studio del 2007 in cui espone strumenti di tecnologia assistiva che potrebbero essere usati per ridurre la limitazione dell'attività e la restrizione della partecipazione sociale delle bambine con sindrome di Rett. Nel primo il FT ha il compito di valutare e intervenire sulle tensioni muscolari, il movimento, la forza, l'equilibrio nelle varie attività come il cammino, e collabora insieme al terapeuta occupazionale, il logopedista, l'insegnante di

sostegno, il medico e altre figure nel campo della musicoterapia e idroterapia. Nel secondo valuta anche la necessità di ausili e dispositivi per migliorare le abilità parametriche e composite, la mobilità e per supporto negli esercizi. (Lotan, 2006, 2007)

Nello studio di Urbanowics et al. si afferma che potrebbe essere efficace, per le bambine e donne con RTT, attuare un intervento finalizzato allo sviluppo della gestualità e un allenamento di comunicazione. A questo scopo, data la stretta relazione tra le abilità motorie e le abilità comunicative, il fisioterapista è una figura importante che dovrebbe collaborare con logopedista e terapeuta occupazionale per riconoscere, interpretare e rispondere adeguatamente alle difficoltà comunicative. (Urbanowicz, Downs, *et al.*, 2016)

## FOCUS SULLE MALATTIE RARE

Gli articoli indagati per comprendere meglio la situazione delle persone con malattie rare e delle loro famiglie hanno fatto emergere diversi elementi: la tempistica della presa in carico, l'aspetto psicologico, l'aspetto economico e il tipo di approccio sanitario.

Nel suo studio in cui propone un metodo innovativo per ridimensionare l'iter diagnostico di malattie rare, Baynam e collaboratori forniscono alcuni dati sul tema. Descrivono che il 25% dei pazienti con MR aspetta dai 5 ai 30 anni per avere una diagnosi, che nel 40% dei casi la diagnosi iniziale è sbagliata, e che il 30% dei pazienti visita almeno 6 medici specialisti prima di avere una diagnosi corretta. (Baynam *et al.*, 2016)

Similarmente riportano Zurynski et al, nel loro studio su 462 bambini australiani, di cui l'11% ha dovuto consultare più di 10 medici prima di avere una diagnosi, e un terzo dei genitori ha sottolineato che la diagnosi sarebbe potuta avvenire più precocemente. Il ritardo diagnostico ha portato secondo il 54% dei genitori conseguenze come ansia, stress e frustrazione, un peggioramento delle condizioni del bambino/bambina, costi aggiuntivi, eccessivi test strumentali, trattamenti inadeguati e squilibri all'interno della famiglia e delle relazioni familiari. (Zurynski *et al.*, 2017)

## LA FAMIGLIA E LA PRESA IN CARICO PSICOLOGICA

Per quanto riguarda i bisogni delle famiglie, lo studio di Pelentsov ha proposto un questionario a 301 famiglie australiane di bambini con MR, rilevando che i genitori di questi bambini hanno esigenze comuni non sempre soddisfatte, a prescindere dalla malattia del bambino. Attraverso un'analisi approfondita dei bisogni di queste famiglie gli autori hanno riportato che i genitori che pensano di non ricevere o di ricevere poco supporto dai servizi sanitari pubblici, privati e da amici e parenti sono dal 29 al 37% del campione. È emerso che spesso i genitori sono insoddisfatti del supporto ricevuto dai professionisti sanitari per il proprio figlio, di quanto i professionisti sanitari sappiano riguardo alla malattia del figlio (45% del campione) e di quanto questi aiutino nell'organizzazione delle cure. Ritengono che non siano stati presi sufficientemente in considerazione come parte integrante del team, di non aver ricevuto abbastanza aiuto nella gestione del figlio. Tra il 35 e il 72% dei genitori si definiscono in uno stato di disperato bisogno di informazioni sulla malattia (42%), sulla prognosi di crescita e sviluppo del figlio (55%), sui servizi di cui il figlio può usufruire (60%), sui trattamenti che potrebbe ricevere in futuro (72%) e su come gestire il comportamento del figlio (35%).

Lo studio informa anche che i genitori sentono di avere bisogno di un supporto nell'educazione del figlio con MR, nello spiegare agli altri figli la malattia del fratello/sorella e nello spiegare a parenti, amici, insegnanti e educatori la condizione del proprio figlio. Inoltre, circa il 30% dei genitori ha difficoltà nel trovare baby-sitter e altre figure che possano prendersi cura del proprio figlio e nel trovare scuole con i mezzi e gli strumenti adeguati ad accoglierlo. Il 20% dei genitori hanno bisogno di un consulente matrimoniale, il 50% di uno psicologo, il 30% di consulenti finanziari, servizi sociali e consulenti genetici.

Vengono indagate anche le emozioni e gli stati d'animo che i genitori hanno provato nella settimana prima di partecipare al questionario e i risultati sono che il 25% ha provato almeno una volta emozioni positive come la gioia, la speranza e il sollievo, mentre il 55% ha provato ansia, paura e preoccupazione, il 30-35% ha provato senso di colpa, dispiacere, senso di solitudine e abbandono, il 40% invece si è sentito senza speranza, vulnerabile, fragile, arrabbiato, frustrato o infastidito. Gli autori spiegano che ciò che vogliono i genitori è essere considerati parte del gruppo di sapere che c'è un gruppo di operatori che si prende cura del loro figlio.

Anche lo studio di Hamman svoltosi in Danimarca nel 2018 ha indagato all'interno di un progetto i bisogni dei pazienti e ha riportato che il 56% dei pazienti e dei familiari non è al corrente della possibilità di partecipare a un intervento di supporto psicologico e che il 50% dice di averne bisogno. Gli autori spiegano che attraverso un maggior intervento si potrà aumentare la conoscenza delle MR e migliorare la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Un bambino con una MR può creare un disequilibrio all'interno di una famiglia, oltre alla cura del bambino i genitori spesso vivono una fragilità emotiva e psicologica. Devono affrontare pesi economici e dare le giuste attenzioni e cure anche agli altri figli, i quali a loro volta vivono sensazioni contraddittorie nell'affrontare la malattia del fratello/sorella sia all'interno dell'ambiente domestico che nelle relazioni sociali. (Malcolm *et al.*, 2014; Haukeland *et al.*, 2015) (Pelentsov *et al.*, 2016) Gli autori ritengono che questa informazione possa aiutare nel trattamento del bambino attraverso un supporto migliore alla famiglia.

Budysh *et al.*, hanno cercato di descrivere il punto di vista del paziente con una MR, che si trova a ricevere informazioni inconsistenti e spesso contraddittorie, e di fronte a proposte di trattamenti che sono giudicate in modo differente dalle diverse figure sanitarie che non comunicano tra loro. In questo sistema in cui l'unica cosa certa è l'incertezza, la maggior parte dei trattamenti sono considerati sperimentali e la loro sicurezza e efficacia sono un dubbio per la figura sanitaria e per il paziente. (Budysh, Helms e Schultz, 2012) Anche per Garrino i pazienti con una MR di fronte a queste situazioni confuse tendono a sentirsi ancora più isolati, e i professionisti sanitari che se ne prendono cura possono provare un senso di inadeguatezza. Per questo gli autori sottolineano quanto sia importante costruire una relazione significativa tra paziente e sanitario, e tra le figure sanitarie coinvolte. (Garrino *et al.*, 2015)

Questo concetto è ripreso da Robert M. Kliegman *et al.*, secondo i quali ciò di cui hanno bisogno i pazienti con malattie rare è un approccio multidisciplinare, esemplificato dal proverbio “nessuno di noi è intelligente come tutti noi”. Sottolineano che questi pazienti si trovano spesso alla deriva, in cerca di una figura sanitaria che possa dare loro risposte in forma di un quadro completo. Un team multidisciplinare invece ha obiettivi condivisi, ruoli definiti, fiducia, comunicazione efficace e risultati misurabili e permette una presa in carico globale del paziente. Per far fronte alla poca preparazione del clinico rispetto alle malattie rare, soprattutto quelle di recente scoperta, i cui progressi scientifici sono veloci, l'autore suggerisce la figura del bibliotecario medico clinico, che ha il compito di portare nel team tutte le più recenti scoperte,

linee guida, test, valutazioni riguardanti le malattie rare riscontrate. Questa figura dovrebbe essere presente negli incontri del team e poter quindi cercare e filtrare gli articoli disponibili a seconda delle caratteristiche individuali del paziente per fornire le conoscenze rinvenute in letteratura che più si avvicinano al quadro discusso. (Kliegman, Ruggeri e Smith, 2017)

## CASO CLINICO

### LA PRESA IN CARICO

Secondo Ebaugh, sociologa americana, i ruoli sono moduli di comportamenti prevedibili legati ad una posizione all'interno della struttura sociale e possono essere assegnati da terzi o realizzati in prima persona. Per questo definire un ruolo è un passaggio chiave per comprendere le relazioni tra individui coinvolti, come le relazioni tra figura sanitaria e paziente/famiglia. I ruoli sono costruiti, ridefiniti e interpretati attraverso l'azione concreta degli individui, come espressione di sé. Per questo motivo ogni relazione professionista-paziente è unica e di grande importanza per la creazione di alleanze terapeutiche concrete ed efficaci. (Budysh, Helms e Schultz, 2012)

La storia della bambina che ho avuto la possibilità di seguire in questi mesi inizia il 24/09/2016 con un parto naturale senza complicazioni. La bambina cresce e acquisisce le abilità motorie previste per l'età cronologica, seppur con un lieve ritardo secondo la mamma rispetto ai due fratelli più grandi. A dicembre 2017 su invio della pediatra curante che osserva una regressione delle tappe motorie, la bambina effettua una prima valutazione fisiatrica che si conclude con "quadro di ritardo motorio associato a ritardo di linguaggio e tosse durante l'ingestione di liquidi" e si consiglia presa in carico per trattamento riabilitativo, valutazione NPI e visita foniatrica.

A gennaio 2018 (14 mesi) la madre accompagna la bambina ad eseguire una ulteriore visita fisiatrica, e ricostruisce la storia dell'apprendimento psicomotorio della figlia: al 9° mese rotola, fa i primi spostamenti strisciando indietro e va in posizione seduta, abilità che perde nel 10° mese. Al 12° mese una volta posizionata in stazione eretta, non la mantiene e assume una posizione di iperestensione degli AAI. Al 14° mese raggiunge la posizione seduta attivamente dalla posizione prona (divarica arti inferiori e arretra con AASS sollevando il busto).

La madre nota anche che in seguito alla comparsa di vocalizzi e rari bisillabi le acquisizioni linguistiche si sono interrotte, che la bambina non esegue il pointing e che mostra difficoltà a riconoscere posti e persone.

Durante i primi mesi del 2018 i genitori riferiscono episodi di incantamento, della durata di alcuni secondi con arresto psicomotorio e sguardo fisso in un punto e una graduale evoluzione

positiva delle capacità d'interazione della bambina, la quale mostra interesse verso i fratelli e tempi d'attenzione maggiore sulle attività di gioco proposte.

Vengono riportati anche i risultati dello studio video-poligrafico durante il sonno spontaneo eseguito nello stesso mese per indagare un eventuale stato epilettico, in cui non si evidenziano elementi parossistici né elementi patologici.

Viene eseguita una valutazione foniatrica che evidenzia: labbra prevalentemente incontinenti, scialorrea occasionale, deglutizione di piccole quantità d'acqua senza episodi di tosse durante e dopo l'atto deglutitorio. La logopedista ha preso in carico la bambina a giugno 2018 e all'inizio riporta che la bambina è presente e collaborante. Situazione che è subito cambiata, perché da settembre la bambina è risultata poco attenta e meno collaborante nei giochi. Individua due tipologie di attività che riescono a coinvolgere la bambina: le bolle di sapone e la musica. Al momento la bambina sembra riconoscere il proprio nome, si gira ma non si orienta nello spazio. La produzione orale non è possibile, anche per la presenza di mouthing (la stereotipia del portarsi le mani alla bocca). Riesce a riconoscere alcune persone e alcuni luoghi anche se questa abilità era maggiore al momento della presa in carico. Come è stato rilevato da un consulto medico esterno alla ULSS di Appartenenza, la bambina non presenta disfagia, nonostante le capiti di tossire quando beve acqua. Sono stati consigliati beccucci per il bicchiere e liquidi più densi per facilitare l'atto deglutitorio.

Viene compilato il questionario Mac Arthur, che valuta il livello di sviluppo cognitivo del bambino attraverso le abilità comunicative, a Febbraio 2018 che mostra:

- Primi segnali di comprensione 70%
- Comprensione frasi 8/28
- Capacità di imitazione non presente
- Capacità di denominazione non presente
- Comprensione di parole <10° percentile per 16-17 mesi
- Produzione di parole 10° percentile per 16-17 mesi
- Produzione di gesti <10° percentile per 16-17 mesi
- Gioco del far finta non presente

Il fisiatra descrive all'esame obiettivo in posizione supina una motilità variabile agli AASS, movimenti a scatti dell'anca e iperestensione delle ginocchia agli AAIL. Rotola da prona a supina e viceversa, maggiormente sul lato destro, da prona solleva il cingolo scapolare. Viene aiutata

per raggiungere la posizione seduta in modo attivo, e la mantiene con un buon controllo assiale, con lievi oscillazioni posteriori del busto. Afferra gli oggetti nelle vicinanze, li prende, li porta alla bocca e li lancia. Si sposta con andatura sul podice. Non ha ancora elaborato lo schema motorio per la verticalizzazione e una volta posizionata in posizione eretta ha tendenza alla retropulsione del busto.

Alla mobilizzazione passiva osserva ipotonia alternata a ipertono reattivo. Viene descritto l'atteggiamento stereotipo di osservare le proprie mani.

Si conclude con la diagnosi descrittiva di ritardo globale dello sviluppo psicomotorio associato a rallentamento dell'accrescimento staturale e della circonferenza cranica ad eziologia non ancora definita.

Solo nel settembre 2018, quando la bambina ha quasi due anni, attraverso un test su campione genetico viene eseguita una amplificazione genica mediante PCR, con risultato di assenza di mutazioni puntiformi della sequenza codificante del gene MECP2 e una riduzione della dose genica (50% della dose attesa) in corrispondenza dell'esone 4 (frammenti c.904-1055, c.1155-1270). Il dato molecolare rilevato, compatibile con una delezione di una parte della sequenza codificante del gene MECP2, che coinvolge le sequenze dell'esone 4, sostiene una diagnosi di Sindrome di Rett.

A ottobre 2018 si manifestano stereotipie delle mani che continuamente la bambina porta alla bocca, afferramento con reaching e pinza grossolana e movimenti di rotolamento da prona, estensione sulle braccia da prona, sollevamento del bacino con aiuto. I passaggi posturali non evolvono e la deambulazione resta instabile con oscillazioni laterali e occasionali perdite d'equilibrio nello spazio posteriore.

A Marzo 2019 il quadro motorio ha subito qualche lieve perdita di funzione, sono evidenti difficoltà dispercettive rispetto ai cambi posturali e tattili, in stazione eretta ha tendenza alla retropulsione e non lascia la mano di sostegno per deambulare autonomamente. Gli AAI risultano rigidi in estensione durante i passaggi posturali, nei quali necessita di sostegno. La bambina non è più in grado di passare da seduta a carponi. Da punto di vista manipolatorio la bambina afferra l'oggetto con predilezione dell'arto superiore destro, lo porta alla bocca e lo sbatte a terra. Vengono evidenziate aumentate le stereotipie delle mani, in particolare i movimenti delle dita, che continua a portare alla bocca. Il rachide risulta leggermente deviato con concavità a SX.

A febbraio 2018 la bambina ha iniziato le sedute di fisioterapia in cui si è potuto osservare che non cerca la figura parentale, non gioca a nascondersi, quando gioca con la bambola tira e morde i capelli della bambola.

A inizio maggio 2018 la bambina morde gli oggetti con forza, cerca parti dei giochi utili per essere morse. Non si attiva per cambiare posture, non mostra interesse nel cambiare posizione.

A fine maggio 2018 inizia a stropicciarsi le mani, a tirare la maglietta e i capelli della bambola con le mani.

A giugno 2018 si muove in quadrupedia solo per avvicinarsi al cellulare, ma non per raggiungere genitori o altri giochi.

Ad agosto 2018 cammina in modo instabile, con base allargata, perde equilibrio quando si trova in prossimità di un ostacolo (come la soglia della stanza). Non chiede di alzarsi in piedi, e non lo fa da sola. Non protende braccia per essere presa in braccio. Inizia a portare le mani alla bocca. Comprende il NO verbale, arresta il movimento ma poi lo riprende. Batte le mani con le mani semichiusure. Quando si copre il cellulare con un bavaglio non lo scopre, ma si limita a guardarlo.

A gennaio 2019 inizia la stereotipia delle mani, con 4° dito che si incrocia con il 3° dito in flessione di MF e pollice addotto, risultando in dita aggrovigliate. Quando è seduta tocca oggetti raggiungibili se si trova in appoggio su una mano.

Il programma riabilitativo individuale prevede un intervento multidisciplinare: visite specialistiche, interventi logopedici, terapia occupazionale, prescrizioni di ortesi, interventi nell'area sociale, interventi collegiali e chinesiterapia.

Anche la valutazione neuropsicomotoria effettuata 08/2018 nell'agosto 2018 rileva una scarsa curiosità e uno scarso interesse per i giochi, in particolare raggiunge solo oggetti facilmente accessibili che mette in bocca, mordendoli. Si evidenzia ancora un ritardo dello sviluppo motorio e del linguaggio. Viene descritta anche la regressione, in quanto la piccola è in grado di apprendere competenze (fare ciao con la mano) ma dopo alcuni giorni sembra dimenticarsene, per questo risulta deficitario il processo che permette l'apprendimento dell'esperienza, sia in ambito motorio che in ambito linguistico. Gli obiettivi posti dal NPM sono di migliorare e arricchire il repertorio degli schemi motori e la qualità motoria, individuare strategie per limitare l'uso di stereotipie per far emergere nuovi schemi motori, migliorare l'iniziativa nell'interazione e attenzione condivisa.

## LE 4 SEDUTE SVOLTESI NEI MESI DI LUGLIO E AGOSTO 2019.

La bambina arriva nella stanza di fisioterapia camminando tenuta per 1 o 2 mani dalla terapeuta, che sembra riconoscere. Quando vede la terapeuta non manifesta sempre gioia o tristezza, la guarda per 1-2 secondi e poi distoglie lo sguardo. È solitamente accompagnata dalla madre o dal nonno.

La prima difficoltà è attraversare la soglia della porta della stanza, che pur essendo priva di dislivelli rappresenta un problema per la bambina che si blocca e non sa come proseguire oltre. Una volta aiutata a superare l'ostacolo la bambina è lasciata libera di entrare e dirigersi dove preferisce, si guarda attorno e non sempre sceglie una direzione ma avanza deviando e con lievi perdite di equilibrio. Spesso va verso il computer, i genitori infatti riferiscono che è molto attratta dagli schermi, soprattutto quello del cellulare.

Le proposte della terapeuta sono state giochi colorati, rumorosi, piccoli e grandi, adatti all'età di 1-2 anni. La cosa che risulta immediatamente evidente è il poco interesse della bambina per la maggior parte dei giochi, fatta eccezione per due oggetti: un cilindro trasparente con dei brillantini fluttuanti e alcune catenine di perline e stelline. La modalità di interazione con questi oggetti è lo sguardo, la bambina aggancia con lo sguardo e segue gli oggetti, nello spazio anteriore, laterale e posteriore. Quando l'oggetto passa nello spazio posteriore la bambina gira la testa, e lo cerca. Si può notare come, quando le catenine di perline sono poste di fronte a lei all'altezza del viso o lateralmente, la bambina non cerchi di raggiungerle con le mani bensì con la testa e con la bocca, risultando poi soddisfatta del gioco. Nel momento in cui viene proposto un cellulare la situazione cambia radicalmente e la bambina mostra di avere abilità che non dimostrava da tempo. Manifesta gioia con gli occhi, con sorrisi e vocalizzi. Da prona si appoggia sui gomiti ed estende il tronco, per riuscire a guardare il video, da seduta ferma le stereotipie. Non si sposta se il telefono viene spostato su un lato, ruota solo la testa e il tronco. Attraverso questo strumento la bambina batte le mani su imitazione per 2 volte. Questo fenomeno di motivazione molto forte è compatibile con quello descritto nella review di Jenny Downs et al, in cui si descrive l'abilità di una bambina di bere da un bicchiere in modo completamente autonomo solo ed esclusivamente se il bicchiere contiene Coca Cola. (Downs *et al.*, 2014)

Le stereotipie delle mani sono di "wringing" ossia un aggrovigliamento delle dita e di "mouthing" cioè il portare le mani continuamente alla bocca. Sono talmente intense e continue

che impediscono qualunque svolgimento di attività e partecipazione. Quando una delle due mani viene però portata dietro la schiena le stereotipie diminuiscono nella mano controlaterale e la bambina sembra essere più aperta agli stimoli. Quando questa prova è eseguita sull'altro lato l'effetto è lo stesso. Dopo aver lasciato la mano libera le stereotipie ricompaiono dopo qualche secondo. Questi tentativi, insieme ai risultati degli studi di Downs et al sugli splint ci portano a credere che sia possibile elaborare delle strategie per ostacolare le stereotipie e permettere alla bambina di accedere all'uso funzionale delle mani seppur per un periodo molto limitato di tempo. (Downs *et al.*, 2014)

Coordinazione ed equilibrio sono stati indagati in diversi modi, in primo luogo con la deambulazione, ma anche facendo stare la bambina su un pallone Bobath seduta o prona e provocando destabilizzazioni. La bambina ha degli ottimi riflessi e reazioni posturali di equilibrio, risponde alle destabilizzazioni su palla Bobath prontamente e senza spaventarsi. Al contrario quando si trova in stazione eretta la bambina tende a perdere l'equilibrio posteriormente e manifesta una grande paura. La stessa agitazione si ripete quando si cerca di mettere passivamente la bambina seduta su una sedia posta dietro di lei, in quanto tiene gli arti inferiori rigidi e ha uno sguardo preoccupato.

Mancando all'interno della cartella scale di valutazione specifiche per la Sindrome di Rett, è stato proposto di somministrare le più recenti scale validate in letteratura: la scala RESMES e la scala RARS.

La bambina è stata valutata attraverso la scala RESMES il 31/07/2019. Sono state indagate la capacità di mantenere la posizione eretta, la posizione seduta (su una panca con e senza appoggio dei piedi e per terra), i passaggi posturali (è stato valutato il bisogno di assistenza richiesto per eseguirli), la deambulazione, il superamento di piccoli ostacoli (con o senza sostegno), la corsa, la salita e la discesa delle scale. La bambina ha ottenuto un punteggio di 42 punti, classificandosi come gravità moderata. Questa scala non è ancora stata validata in lingua italiana, per cui è possibile che vi siano alterazioni dei risultati dati da una traduzione non adeguata.

In data 19/08 è stata somministrata la scala RARS e un questionario validato in lingua italiana per la valutazione della qualità delle cure. Il questionario è stato compilato dalla mamma e ha mostrato una grave insoddisfazione nelle cure ricevute, con un punteggio di 34/70, segnalando una insufficiente comunicazione tra e con gli operatori sanitari che seguono la figlia, tempi di

attesa troppo lunghi e mancanza di servizi adeguati alle necessità della figlia. È emersa una totale mancanza di fiducia verso un medico che seguiva la figlia, e uno scoraggiamento in generale tanto da muovere la madre a cercare aiuto e assistenza presso un altro servizio.

La scala RARS, allegata in questo documento, servirà invece per seguire i progressi e i cambiamenti della bambina in futuro. Attraverso questo strumento è possibile avere un quadro completo della qualità di vita della bambina, ed è importante che sia compilata dal genitore che conosce la bambina al meglio. Grazie alla collaborazione da parte del genitore abbiamo potuto comprendere maggiormente la vita di tutti i giorni della bambina, molto utile per la programmazione degli interventi.

La mamma della bambina è una donna che vuole stare con i piedi per terra, forte e determinata, che ha capito che la figlia ha una patologia severa, per la quale non potrà raggiungere tappe uguali a quelle degli altri bambini, ma lavora duramente per farle ottenere le competenze da lei raggiungibili.

Abbiamo cercato di trovare un modo per stabilire una comunicazione, un contatto, per attirare la sua attenzione e cercare di capirla, è una ricerca molto complessa in questa situazione di rarità in cui non si sa ancora bene come procedere, ma penso che potrebbe essere utile per continuare a cercare un modo, di proseguire con la formazione di una relazione interpersonale, che per quanto difficile da raggiungere, è possibile.

## DISCUSSIONE

La gestione di queste pazienti, come quella di tutti i pazienti con MR, è molto complessa e lascia spazio a interrogativi e insicurezze.

Per quanto riguarda la gestione delle stereotipie e l'intervento sull'abilità manuale, è nota la correlazione tra queste, la gravità clinica e l'età. Ciò è discusso da Downs et al e rappresenta una caratteristica su cui non è ancora chiaro come intervenire. Downs nella review del 2014 cita diversi interventi, splint, idroterapia, training intensivi e ausili specifici, alcuni di questi con effetto positivo per quanto riguarda il coinvolgimento delle mani nelle attività e la limitazione delle stereotipie. Come consigliano gli autori dello studio ad ampio campione sulle stereotipie delle mani nelle bambine con RTT, per ridurre la gravità delle stereotipie si potrebbe agire su bradicinesia e rigidità. Sono necessari ulteriori studi per verificare che questo tipo di intervento sia efficace per preservare la funzionalità delle mani esistente. (Stallworth *et al.*, 2019), Downs *et al.*, 2014)

Lo studio di Hirano e Taniguchi sugli effetti sui tessuti molli è utile invece perché fornisce un ulteriore elemento di indagine all'interno della valutazione delle bambine con sindrome di Rett. Il fatto che quasi la metà del campione studiato dagli autori presenta lesioni cutanee e retrazioni a livello articolare indica che queste possano rappresentare un ostacolo alla mobilità, allo svolgimento di attività e alla partecipazione sociale. La corretta prevenzione e gestione di queste problematiche potrebbe significare miglioramenti del quadro generale. (Hirano e Taniguchi, 2018)

I limiti degli studi citati sono i seguenti:

- I campioni sono molto piccoli, spesso limitati a 3-10 pazienti e senza gruppi di controllo.
- Non viene descritto in modo dettagliato il trattamento proposto nei vari *case report*
- Non vi è validità statistica, anche tenendo conto dell'enorme variabilità individuale della sindrome
- È difficile seguire le pazienti sin da quando sono molto giovani, in quanto nella maggior parte degli studi hanno già raggiunto l'età di 4-6 anni

Le indicazioni estrapolate dallo studio di Lotan sono complete e di interessante valore, ma non sono accompagnate da una fonte in quanto frutto dell'esperienza personale dell'autore. Sono comunque prese in considerazione data l'importante conoscenza dello stesso sulla materia. Lo studio di Urbanowicz et al, supporta ciò che è descritto da Lotan sui tempi di risposta delle bambine con RTT. Si può affermare che le richieste del terapeuta debbano essere formulate in modo chiaro e lento, attraverso più modalità comunicative e si debba dare un tempo maggiore per la risposta. La bambina oggetto della tesi per comunicare le sue scelte usa lo sguardo come la maggior parte delle bambine con la stessa sindrome. Per migliorare l'aspetto dell'attenzione mantenuta viene esposto in diversi articoli il ruolo della musica. Anche la bambina scelta come caso clinico di questa tesi, in presenza di musica, si ferma e sembra essere maggiormente interessata alle proposte. Già Andreas Rett aveva riconosciuto il potenziale della musica nello scavalcare la disabilità stessa che maschera le abilità potenziali nascoste degli individui con RS. (Lotan, 2006)

Per la rieducazione all'abilità motoria è stato individuato solo uno studio. L'autrice propone un ambiente di terapia arricchito sensorialmente che ha dimostrato potrebbe essere una strategia per valorizzare le abilità motorie delle bambine con RTT, ma occorrono ulteriori studi a supporto per ampliare il campione di ricerca, in numero e variabilità di quadri clinici. (Downs et al., 2018)

Le due scale usate per la valutazione della bambina in *case report* sono state la RARS e la RESMES.

La scala RESMES è stata utilizzata e si è dimostrata uno strumento intuitivo e di facile applicazione per inquadrare l'abilità grosso motoria della bambina in modo completo.

La scala RARS può essere considerata uno strumento di grande valore, in quanto permette un'analisi del quadro globale delle bambine con sindrome di Rett. Rivela però delle complessità: durante la compilazione della stessa è stata riscontrata una difficoltà da parte del genitore in due item. Al punto *PIEDI* le alterazioni circolatorie e l'atteggiamento in valgismo dei piedi sono all'interno dello stesso punto e nei casi in cui questi due elementi siano scordinati non è chiaro come sia opportuno attribuire i punteggi, come nel caso della bambina seguita che presenta valgismo ma non i problemi di circolazione. Inoltre nell'item *ANSIA* non è chiaro come si possa individuare uno stato di ansia differenziandolo da uno stato di preoccupazione, soprattutto in bambine molto piccole in cui la capacità di comunicare i propri stati d'animo risulta deficitaria.

Purtroppo non è specificato dagli autori delle scale a quali età siano rivolte, ogni quanto vadano ripetute e non è disponibile una traccia precisa da seguire per uno svolgimento corretto delle scale.

Dalla ricerca in letteratura si può osservare che sono molte le nozioni al momento riconosciute riguardo la sindrome di Rett, in tutti gli articoli analizzati è ben chiara la modalità di manifestazione della sindrome, le tempistiche, le caratteristiche principali e le comorbidità della patologia. Nonostante questo, alcune comorbidità e manifestazioni non sono ancora spiegate da un punto di vista genetico, ma semplicemente descritte. È interessante notare come ancora non si abbiano certezze riguardo l'aspettativa di vita di queste pazienti, in quanto solo negli articoli di Anderson et al. e Lotan è citata questa variabile.

In tutti gli studi che trattano la gestione dei pazienti e dei genitori di bambini con malattie rare emergono le difficoltà che questi incontrano in ambito sanitario soprattutto durante l'iter diagnostico. Come riportato nel questionario sulla qualità delle cure, anche la famiglia della bambina seguita per questa tesi ritiene che la struttura che segue la figlia sia inadeguata per far fronte alla complessità delle problematiche della bambina. Questo ci porta a pensare che come riportano diversi studi, molti dei genitori di bambini in attesa di diagnosi o che l'hanno appena scoperta, presentano un sentimento di rabbia e/o aggressività verso i sanitari di riferimento e che sarebbe utile una presa in carico psicologica. L'affiancamento psicologico da parte di un esperto è un intervento molto importante, quasi essenziale, per una buona parte delle famiglie coinvolte. Come dimostrano gli studi una buona percentuale del campione analizzato prova spesso sentimenti di rabbia, rassegnazione, paura e senso di colpa e non riesce a vivere la propria vita in modo ottimale ma non riceve il supporto psicologico adeguato. Come è riportato dallo studio di Hammann non tutti i genitori e i pazienti con MR conoscono la possibilità dell'affiancamento psicologico ma molti sanno di averne bisogno. Questo può essere indice di una scarsità di servizi o di una scelta del genitore di non avvalersi di questi, come nel caso della famiglia seguita in questa tesi. È possibile che alcuni genitori abbiano paura di intraprendere un percorso di questo tipo e il compito degli altri professionisti è di invitare e consigliare i genitori, riferendosi al sostegno psicologico come una tappa necessaria.

Tuttora non sono presenti studi che analizzino in modo preciso il ruolo del fisioterapista così come linee guida per il trattamento fisioterapico, in quanto, solo in due articoli è descritto l'intervento di questa figura all'interno del team. Intervento che copre la valutazione e il

recupero del movimento, della forza, dell'equilibrio e della possibilità di muoversi deambulando o con l'uso di carrozzine, prevenendo gli effetti avversi dell'immobilità e cercando di superare difficoltà del quadro patologico. Sono pochi gli articoli che descrivano e sottolineino l'importanza dell'approccio multidisciplinare nella gestione delle bambine con sindrome di Rett e delle loro famiglie. (Lotan, 2006, 2007) (Gold *et al.*, 2018)

## CONCLUSIONI

La sindrome di Rett è una patologia rara ma su cui la ricerca sta portando avanti nuove importanti scoperte. È evidente che le bambine con RTT presentino molti aspetti su cui è opportuno intervenire, l'abilità motoria e prassica, le disautonomie, i disturbi comportamentali e le alterazioni attentive e comunicative. Le bambine con sindrome di Rett, così come i bambini con malattie rare si trovano spesso di fronte a un personale sanitario non abbastanza preparato e competente per l'alta specificità dei casi rari e la poca conoscenza che si ha di essi in letteratura scientifica. Anche il fisioterapista dell'età evolutiva in queste situazioni, senza chiare linee guida, si trova di fronte a un bambino con una patologia i cui diversi aspetti non sono ancora stati spiegati completamente dalla comunità scientifica e che quindi richiede un'attenzione che va oltre il singolo professionista, un'attenzione che coinvolga un team multidisciplinare. Emerge nella letteratura il bisogno di affrontare queste situazioni con la collaborazione delle diverse figure, in cui ogni parte sa come meglio affrontare un elemento del sistema paziente.

Il fisioterapista che lavora con pazienti con RTT dovrà quindi avere in mente tutta una serie di elementi che coinvolgono la famiglia e la difficile accettazione della malattia, le altre figure sanitarie e il paziente stesso. Sono state analizzate le varie parti che compongono i quadri clinici dei pazienti con RTT.

Le stereotipie delle mani sono una caratteristica clinicamente rilevante su cui è possibile intervenire secondo diversi autori per migliorare la abilità funzionale, socializzazione e per evitare eventuali auto danneggiamenti, attraverso più modalità, da scegliere nel piano individuale della singola bambina insieme a famiglia e altri membri del team. Anche se negli articoli consultati è presente l'evidenza che dei programmi terapeutici attivi possono contribuire al miglioramento delle abilità funzionali, vi è un grande bisogno di studi di maggior qualità metodologica che indaghino le strategie più efficaci per le pazienti con la sindrome di Rett, sia per quanto riguarda le stereotipie delle mani, che per le abilità grosso-motorie.

La valutazione dovrà includere anche eventuali retrazioni articolari e l'integrità cutanea. Sarebbe opportuno che si svolgessero studi sulle scale di valutazione già esistenti, per dare delle indicazioni più complete sulle modalità di svolgimento, in modo da poterle introdurre con maggior sicurezza e praticabilità in clinica.

Durante le sedute riabilitative è opportuno quindi rivolgersi alla bambina con domande semplici e lasciare il tempo di elaborare la richiesta e una risposta. Quest'ultima potrà essere veicolata attraverso suoni, gesti, parole o, più probabilmente, sguardi. Occorre anche indagare l'aspetto comunicativo, cercando quale sia la modalità di comunicazione da adottare che ha più effetto per una relazione efficace.

La gestione delle comorbidità, gestita dalle diverse figure cliniche, è di aiuto al fisioterapista per sviluppare un programma terapeutico di significato, ponendo la bambina con RTT nelle migliori condizioni possibili per fare esperienze arricchenti.

La famiglia rappresenta un'importante risorsa di aiuto nella gestione terapeutica delle bambine con RTT, in quanto ha una visione delle dinamiche in ambiente domestico. Le impressioni e le valutazioni della famiglia possono essere prese in considerazione in quanto ritenute da alcuni articoli affidabili in molti aspetti dell'ambito motorio e comunicativo. (Urbanowicz, Leonard, *et al.*, 2016; Marina L. Rodocanachi Roidi *et al.*, 2019)

La somma di tutti i disagi burocratici e logistici da affrontare può mettere le famiglie in una situazione di fragilità, che va tenuta in considerazione anche dalla figura del fisioterapista per potersi avvicinare a bambini e genitori nelle modalità più consone. È apparsa evidente l'incidenza dei disagi psicologici che colpiscono i familiari e che richiedono l'intervento da parte di un professionista, che il fisioterapista può consigliare. Si può affermare che la presa in carico psicologica da parte di un professionista esperto sia realmente necessaria, per rispondere ai bisogni delle famiglie e che è importante che sia proposta a tutti in modo che il genitore possa sentirsi parte integrante del gruppo di cure del proprio figlio e superi almeno alcune delle difficoltà della malattia. Sarebbe opportuno lo svolgimento di uno studio che indaghi quanto le famiglie ritengano necessario un accompagnamento psicologico e il valore che questo può avere all'interno dell'intero percorso, dalla ricerca della diagnosi alla presa in carico del servizio multidisciplinare.

È quindi positivo che Istituzioni Europee e Internazionali stiano dando attenzione alle MR, che i Paesi del mondo approvino piani nazionali per il miglioramento della qualità di vita, accesso alle cure e per la ricerca. Inoltre è utile che le piattaforme online impegnate nella divulgazione di informazioni sulle MR forniscano l'accesso a informazioni fruibili dai professionisti sanitari e dalle famiglie dei pazienti, permettendo ai primi di trovare le informazioni finora disponibili e ai secondi di sentirsi un po' meno abbandonati e soli.

Sarebbe opportuno che venissero effettuati studi per la redazione di una procedura di valutazione completa delle bambine con sindrome di Rett, una traccia da seguire per valutare globalmente queste pazienti, in cui a ogni punto corrisponde un professionista sanitario specializzato. Questo potrebbe dare la possibilità alle famiglie delle bambine di essere indirizzati correttamente alla persona adeguata, permettendo poi un intervento tempestivo e mirato.

## RINGRAZIAMENTI

Grazie alla mia famiglia, i miei amici e Fedi che mi sono stati vicini, anche a 2.500 km di distanza.

Grazie anche alla Taverna di Cansignorio, che ha ospitato le nostre serate a parlare del domani e tra la luce soffusa ha visto crescere in noi idee e amicizia.

Grazie alla mamma e alla famiglia della bambina conosciuta in tirocinio che mi hanno permesso di approfondire lo studio di un tema che mi sta a cuore e di intraprendere un percorso che mi ha fatto maturare conoscenze, anche di me stessa.

Grazie alla mia co-relatrice che ha fatto in modo che tutto questo lavoro fosse possibile, nonostante gli ostacoli.

## BIBLIOGRAFIA

A., A. *et al.* (2014) «Twenty years of surveillance in Rett syndrome: What does this tell us?», *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1), pagg. 1–9. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L603143183%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-9-87>.

A., R. (1966) «On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood», *Wien Med Wochenschr*, 116(37), pagg. 723–726.

Amir (1999) «Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2 encoding methyl-CpG-binding protein 2.», *Nature Genetics*, 23, pagg. 185–188.

Antonietti, A., Fabio, R. A. e Martinazzoli, C. (2005) «Costruzione e standardizzazione dello strumento RARS (Rett Assessment Rating Scale)», *Ciclo evolutivo e Disabilità*.

Auvin, S. *et al.* (2018) «The problem of rarity: Estimation of Prevalence in Rare Disease», *Science Direct*, 8(5), pag. 55.

B., H. (1983) «A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases.», *Ann Neurol*, 14, pagg. 471–479.

Baynam, G. *et al.* (2016) «The rare and undiagnosed diseases diagnostic service - Application of massively parallel sequencing in a state-wide clinical service», *Orphanet Journal of Rare Diseases*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), pagg. 1–7. doi: 10.1186/s13023-016-0462-7.

Budych, K., Helms, T. M. e Schultz, C. (2012) «How do patients with rare diseases experience the medical encounter? Exploring role behavior and its impact on patient-physician interaction», *Health Policy*, 105(2–3), pagg. 154–164. doi: 10.1016/j.healthpol.2012.02.018.

Chou, M.-Y. *et al.* (2019) «The effectiveness of music therapy for individuals with Rett syndrome and their families», *Journal of the Formosan Medical Association*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30670340>.

Downs, J. *et al.* (2010) «Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome», *Dev Child Neurol*, 52(9), pagg. 817–823. doi: 10.1038/nm.2451.A.

Downs, J. *et al.* (2014) «Perspectives on hand function in girls and women with Rett syndrome», *Developmental Neurorehabilitation*, 17(3), pagg. 210–217. doi: 10.3109/17518423.2012.758183.

Downs, J. *et al.* (2018) «Environmental enrichment intervention for Rett syndrome: An individually randomised stepped wedge trial», *Orphanet Journal of Rare Diseases*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 13(1), pagg. 1–9. doi: 10.1186/s13023-017-0752-8.

Europea, C. (2017) *European Reference Networks*. doi: 10.2875/694980.

Fabio, R. A. *et al.* (2014) «Recent insights into genotype-phenotype relationships in patients with Rett syndrome using a fine grain scale», *Research in Developmental Disabilities*. Elsevier Ltd., 35(11), pagg. 2976–2986. doi: 10.1016/j.ridd.2014.07.031.

Garrino, L. *et al.* (2015) «Living with and treating rare diseases: Experiences of patients and professional health care providers», *Qualitative Health Research*, 25(5), pagg. 636–651. doi: 10.1177/1049732315570116.

Gold, W. A. *et al.* (2018) «Rett Syndrome: A Genetic Update and Clinical Review Focusing on Comorbidities», *ACS Chemical Neuroscience*, 9(2), pagg. 167–176. doi: 10.1021/acscemneuro.7b00346.

Griggs, R., Batshaw, M. e Dunkle, M. (2009) «Clinical research for rare disease: opportunities, challenges and solutions», *Mol Gen Metab.*, 96(1), pagg. 20–26. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.10.003.CLINICAL.

Haukeland, Y. *et al.* (2015) «Emotional Experiences Among Siblings of Children With Rare Diseases», *J Pediatr Psychol*, 40(7), pagg. 712–720.

Hirano, D. e Taniguchi, T. (2018) «Skin injuries and joint contractures of the upper extremities in Rett syndrome», *Journal of Intellectual Disability Research*, 62(1), pagg. 53–59. doi: 10.1111/jir.12452.

Kliegman, R. M., Ruggeri, B. E. e Smith, M. M. (2017) «The Team-Based Approach to Undiagnosed and Rare Diseases», *Pediatric Clinics of North America*. Elsevier Inc, 64(1), pagg. 17–26. doi: 10.1016/j.pcl.2016.08.003.

Lochmüller, H. *et al.* (2017) «The International Rare Diseases Research Consortium: Policies and Guidelines to maximize impact», *European Journal of Human Genetics*. Springer US, 25(12), pagg. 1293–1302. doi: 10.1038/s41431-017-0008-z.

Lotan, M. (2006) «Rett syndrome. Guidelines for individual intervention», *TheScientificWorldJournal*, 6, pagg. 1504–1516. doi: 10.1100/tsw.2006.252.

Lotan, M. (2007) «Assistive Technology and Supplementary Treatment for Individuals with Rett Syndrome», *The Scientific World JOURNAL*, 7, pagg. 903–948. doi: 10.1100/tsw.2007.5.

Malcolm, C. *et al.* (2014) «A relational understanding of sibling experiences of children with rare life-limiting conditions: findings from a qualitative study.», *J Child Health Care*, 18(3), pagg. 230–240.

Ministero della Salute (2014) «Piano nazionale per le malattie rare».

Neul, J. *et al.* (2010) «Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature», *Ann Neurol*, 68(6), pagg. 944–950. doi: 10.3899/jrheum.121180.Response.

Pavan, S. *et al.* (2017) «Clinical practice guidelines for rare diseases: The orphanet database», *PLoS ONE*, 12(1), pagg. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0170365.

Pelentsov, L. J. *et al.* (2016) «The supportive care needs of parents with a child with a rare disease: Results of an online survey», *BMC Family Practice*. *BMC Family Practice*, 17(1), pagg. 1–13. doi: 10.1186/s12875-016-0488-x.

Pini, G. *et al.* (2016) «Rett syndrome: a wide clinical and autonomic picture», *Orphanet Journal of Rare Diseases*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), pagg. 1–16. doi: 10.1186/s13023-016-0499-7.

Rodocanachi Roidi, Marina Luisa *et al.* (2019) «A new scale to evaluate motor function in Rett Syndrome», *Pediatric Neurology*, 8(5), pag. 55.

Rodocanachi Roidi, Marina L. *et al.* (2019) «Motor function in Rett syndrome: comparing clinical and parental assessments», *Developmental Medicine and Child Neurology*, 61(8), pagg. 957–963. doi: 10.1111/dmcn.14109.

Rose, S. *et al.* (2019) «Aspects of Attention in Rett Syndrome», *Pediatric Neurology*, pagg. 1–7. doi: .1037//0033-2909.126.1.78.

Shah, R. R. e Bird, A. P. (2017) «MeCP2 mutations: Progress towards understanding and treating Rett syndrome», *Genome Medicine*, 9(1), pagg. 7–10. doi: 10.1186/s13073-017-0411-7.

Singh, J. e Santosh, P. (2018) «Key issues in Rett syndrome: Emotional, behavioural and autonomic dysregulation (EBAD) - A target for clinical trials», *Orphanet Journal of Rare Diseases*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1). doi: 10.1186/s13023-018-0873-8.

Stallworth, J. L. *et al.* (2019) «Hand stereotypies», *Neurology*, 92(22), pag. 10.1212/WNL.0000000000007560. doi: 10.1212/WNL.0000000000007560.

Urbanowicz, A., Downs, J., *et al.* (2016) «An exploration of the Use of Eye Gaze and Gestures in Females With Rett Syndrome», *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 59(November 2015), pagg. 1373–1383. doi: 10.1044/2015.

Urbanowicz, A., Leonard, H., *et al.* (2016) «Parental perspectives on the communication abilities of their daughters with Rett syndrome», *Developmental Neurorehabilitation*, 19(1), pagg. 17–25. doi: 10.3109/17518423.2013.879940.

Zurynski, Y. *et al.* (2017) «Australian children living with rare diseases: experiences of diagnosis and perceived consequences of diagnostic delays», *Orphanet Journal of Rare Diseases*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), pagg. 1–9. doi: 10.1186/s13023-017-0622-4.



ALLEGATI

CRITERI DIAGNOSTICI DI NEUL

<p><b>RTT Diagnostic Criteria 2010</b>          Consider diagnosis when postnatal deceleration of head growth observed.  <b>Required for typical or classic RTT</b></p>
<p>1 A period of regression followed by recovery or stabilization*          2 All main criteria and all exclusion criteria          3 Supportive criteria are not required, although often present in typical RTT  <b>Required for atypical or variant RTT</b></p>
<p>1 A period of regression followed by recovery or stabilization*          2 At least 2 out of the 4 main criteria          3 5 out of 11 supportive criteria</p>
<p><b>Main Criteria</b>          1 Partial or complete loss of acquired purposeful hand skills.          2 Partial or complete loss of acquired spoken language**          3 Gait abnormalities: Impaired (dyspraxic) or absence of ability.          4 Stereotypic hand movements such as hand wringing/squeezing, clapping/tapping, mouthing and washing/rubbing automatisms</p>
<p><b>Exclusion Criteria for typical RTT</b>          1 Brain injury secondary to trauma (peri- or postnatally), neurometabolic disease, or severe infection that causes neurological problems***          2 Grossly abnormal psychomotor development in first 6 months of life#</p>
<p><b>Supportive Criteria for atypical RTT##</b>          1 Breathing disturbances when awake          2 Bruxism when awake          3 Impaired sleep pattern          4 Abnormal muscle tone          5 Peripheral vasomotor disturbances          6 Scoliosis/kyphosis          7 Growth retardation          8 Small cold hands and feet          9 Inappropriate laughing/screaming spells          10 Diminished response to pain          11 Intense eye communication - “eye pointing”</p>

Tabella 1: Criteri diagnostici secondo Neul et al. (Neul *et al.*, 2010)

# QUESTIONARIO PER LA VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DELLE CURE



<http://www.riabilitazioneinfantile.eu>

## QUESTIONARIO PER LA VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DELLE CURE

Compilato dal genitore .....

Compilato dal professionista, immaginando le risposte del genitore,.....

Cognome e nome del figlio ..... Data di nascita.....

Data di compilazione 19/08/2019.....

Risponda a queste semplici domande che le permetteranno di comprendere meglio come vede il lavoro in atto per suo/a figlio/a.

Facendo riferimento agli ultimi 3 mesi, in che misura le persone che lavorano con il vostro/a bambino/a ...	1 Per niente	2 Molto raramente	3 Raramente	4 Discretamente spesso	5 Abbastanza spesso	6 Molto spesso	7 Veramente molto spesso	Non mi riguarda
... riconoscono che la vostra famiglia ha l'ultima parola quando prende decisioni circa il trattamento del bambino/a?					X			
...vi danno informazioni sulla disabilità di vostro/a figlio/a (cioè le cause, i progressi, le prospettive future)?					X			
...provvedono con continuità al trattamento ed a valutazioni periodiche del suo sviluppo?				X				
...vi assicurano parcheggio agevole, puntualità e tempi di attesa ragionevoli?				X				
...vi assicurano continuità di intervento attraverso la trasmissione di informazioni tra di loro?	X							
...vi assicurano continuità di intervento attraverso la trasmissione di informazioni con altri servizi, la scuola, ecc.?	X							
...si rendono disponibili come risorsa umana (cioè, con sostegno emotivo, appoggio, informazione)?	X							
...ne valutano con regolarità la disabilità e vi informano sulla sua evoluzione?					X			
... vi informano in modo preciso e tempestivo sulle condizioni sanitarie?					X			
... vi informano in dettaglio sui servizi disponibili, come sulle ragioni per andarci, il tipo di terapie o la durata delle stesse?			X					
Totale							<b>34</b>	<b>/ 70</b>

Figure 1: Questionario sulla qualità delle cure compilato dalla mamma della bambina.

# SCALA RARS

R.A.R.S. (Rett Assessment Rating Scale).

Nome.....

Cognome.....

Data di nascita.....

Analisi molecolare del gene MeCP2... Delezione esone 4, frammenti C904-1055, C1155-1270.....

Selezionare la voce scelta con una X sul numero corrispondente. Selezionare 1.5 o 2.5 o 3.5 con una X se l'osservazione risulta intermedia tra la voce precedente e la voce successiva.

## AREA COGNITIVA

### I. Attenzione:

1	1.5	2	2.5	3	3.5	X
La bambina presenta attenzione costante e mantenuta nel tempo, cioè non presenta un'alternanza fra uno stato di eccitabilità alto e uno stato di calma.		La bambina presenta lievi difficoltà a mantenere l'attenzione nel tempo, cioè non presenta una forte alternanza tra uno stato di eccitabilità alto e uno stato di calma.		La bambina presenta spesso difficoltà a mantenere l'attenzione nel tempo, cioè presenta una frequente alternanza tra uno stato di eccitabilità alto e uno stato di calma.		La bambina presenta eccessiva difficoltà a mantenere l'attenzione nel tempo, cioè presenta una forte alternanza tra uno stato di eccitabilità alto e uno di calma che porta ad una deficitaria attenzione selettiva.

### II. Orientamento spaziale:

1	1.5	2	2.5	3	X	4
Se alla bambina viene chiesto di guardare o andare senza aiuto verso la cucina o qualche altro luogo, lei si orienta bene.		Se alla bambina viene chiesto di guardare o andare senza aiuto verso la cucina o qualche altro luogo, lei si orienta con qualche difficoltà.		Se alla bambina viene chiesto di guardare o andare senza aiuto verso la cucina o qualche altro luogo, lei ha spesso difficoltà ad orientarsi.		Se alla bambina viene chiesto di guardare o andare senza aiuto verso la cucina o qualche altro luogo, lei non riesce ad orientarsi.

### III. Orientamento temporale:

1	1.5	2	2.5	3	3.5	X
Se alla bambina viene detta la parola "dopo", lei comprende che deve aspettare.		Se alla bambina viene detta la parola "dopo", lei comprende solo a volte che deve aspettare.		Se alla bambina viene detta la parola "dopo", lei non comprende quasi mai che deve aspettare.		Se alla bambina viene detta la parola "dopo", lei non comprende che deve aspettare.

### IV. Memoria:

1	1.5	2	X	3	3.5	4
La bambina ricorda con sicurezza i luoghi e le persone che ha già incontrato riconoscendoli con un sorriso.		La bambina non sempre ricorda con sicurezza i luoghi e le persone che ha già incontrato riconoscendoli con un sorriso.		La bambina non ricorda quasi mai con sicurezza i luoghi e le persone che ha già incontrato riconoscendoli con un sorriso.		La bambina non ricorda mai i luoghi e le persone che ha già incontrato riconoscendoli con un sorriso.

### V. Contatto oculare, risposta del sorriso, attenzione condivisa:

1	1.5	2	X	3	3.5	4
La bambina non presenta nessuna difficoltà nell'attenzione condivisa, ricerca spontaneamente l'attenzione dell'adulto, sorride in presenza di coccole		La bambina presenta talvolta difficoltà nello stabilire e mantenere il contatto oculare spontaneo, la risposta del sorriso in presenza di coccole e stimolazioni sociali, l'attenzione condivisa		La bambina presenta spesso difficoltà nello stabilire e mantenere il contatto oculare spontaneo, la risposta del sorriso in presenza di coccole e stimolazioni sociali, l'attenzione condivisa		La bambina non presenta alcun contatto oculare spontaneo, la risposta del sorriso in presenza di coccole e stimolazioni sociali, l'attenzione condivisa.

VI. Comunicazione verbale:

1	1.5	2	2.5	3	X	4
La bambina presenta intenzionalità nella comunicazione verbale: riesce a esprimere i suoi bisogni con suoni o brevi parole.		La bambina riesce solo talvolta a esprimere i suoi bisogni con suoni o brevi parole.		La bambina non riesce quasi mai a esprimere i propri bisogni con suoni o brevi parole.		La bambina non presenta alcun tipo di comunicazione verbale.

VII. Comunicazione non verbale:

1	1.5	2	2.5	3	3.5	X
La bambina utilizza normalmente la comunicazione non verbale: sa esprimersi con gesti ed espressioni del viso		La bambina presenta difficoltà nella comunicazione non verbale: riesce ad indicare e a raggiungere con la mano ciò che vuole solo in modo impreciso.		La bambina riesce a indicare e raggiungere con la mano ciò che vuole solo in modo impreciso e solo a volte.		La bambina generalmente non riesce ad esprimere sue necessità o desideri in modo non verbale.

AREA SENSORIALE

VIII. Vista:

1	1.5	2	2.5	X	3.5	4
La risposta visiva è nella norma rispetto all'età e utilizzata come mezzo di esplorazione di nuovi oggetti e lo sguardo verso l'oggetto è fisso.		La risposta visiva non è nella norma rispetto all'età; non sempre è utilizzata come mezzo di esplorazione di nuovi oggetti e lo sguardo verso l'oggetto è fisso.		La bambina utilizza uno sguardo intermittente e periferico (non guarda direttamente l'oggetto, ma lo coglie dall'angolo dell'occhio) rilevando le differenze tra oggetti conosciuti e non conosciuti.		La bambina sembra non rilevare con lo sguardo le differenze tra oggetti conosciuti e non conosciuti.

IX. Udito:

1	1.5	2	2.5	X	3.5	4
La risposta uditiva è nella norma rispetto all'età e utilizzata come mezzo di esplorazione della realtà.		La risposta uditiva non è nella norma rispetto all'età e non sempre è utilizzata come mezzo di esplorazione della realtà.		Le risposte uditive variano: la bambina alterna momenti di ipersensibilità uditiva a momenti di iposensibilità uditiva (ricepisce gli stimoli uditivi come molto forti o come nulli).		La bambina presenta una reazione eccessiva o nulla ai suoni, indipendentemente dal tipo.

XV. Emozioni altrui:

1	1.5	2	2.5	3	3.5	4 <b>X</b>
La bambina non presenta alcuna difficoltà nel comprendere le emozioni altrui.		La bambina presenta alcune difficoltà nel comprendere le emozioni altrui.		La bambina presenta molte difficoltà nel comprendere le emozioni altrui.		La bambina è incapace di comprendere le emozioni altrui.

AREA DELL' AUTONOMIA

XVI. Controllo sfinterico:

1	1.5	2	2.5	3	3.5	<b>X</b>
La bambina ha raggiunto il pieno controllo delle funzioni escretive.		La bambina non sempre dimostra di saper controllare le funzioni escretive .		La bambina solo in parte ha raggiunto il controllo delle funzioni escretive: ha bisogno di aiuto.		La bambina non è autonoma nel controllo delle funzioni escretive.

XVII. Alimentazione:

1	1.5	2	2.5	3	3.5	<b>X</b>
La bambina è autonoma nel mangiare e nel bere.		La bambina ha qualche difficoltà nel mangiare e nel bere da sola.		La bambina ha bisogno di qualche aiuto per mangiare e per bere.		La bambina non è autonoma nel mangiare e nel bere: deve essere imboccata.

XVIII. Abilità di vestirsi e lavarsi:

1	1.5	2	2.5	3	3.5	<b>X</b>
La bambina è autonoma nel vestirsi e nel lavarsi.		La bambina ha qualche difficoltà nel vestirsi e nel lavarsi.		La bambina ha bisogno di qualche aiuto nel vestirsi e nel lavarsi.		La bambina ha bisogno di essere vestita e nel lavata.

CARATTERISTICHE TIPICHE DELLA SINDROME DI RETT

XIX. Sbalzi d'umore:

1	1.5	2	2.5 <b>X</b>	3	3.5	4
La bambina non presenta sbalzi d'umore.		La bambina presenta, a volte, sbalzi d'umore.		La bambina presenta spesso sbalzi d'umore.		La bambina presenta sempre sbalzi d'umore.

XX. Convulsioni:

<b>X</b>	1.5	2	2.5	3	3.5	4
----------	-----	---	-----	---	-----	---

La bambina non ha convulsioni.	La bambina ha, a volte, convulsioni.	La bambina ha spesso convulsioni.	La bambina ha molto spesso convulsioni.
--------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	---

XXI. Crisi di dispnea:

1	1.5	2	X	3	3.5	4
La bambina non ha crisi respiratorie caratterizzate da alternanza nel ritmo e nella frequenza del respiro.		La bambina ha, a volte, crisi respiratorie caratterizzate da alternanza nel ritmo e nella frequenza del respiro.		La bambina ha spesso crisi respiratorie caratterizzate da alternanza nel ritmo e nella frequenza del respiro.		La bambina ha molto spesso crisi di respiratorie caratterizzate da alternanza nel ritmo e nella frequenza del respiro.

XXII. Iperattività:

1	1.5	2	X	3	3.5	4
La bambina non presenta comportamenti irrequieti e impulsivi.		La bambina presenta, a volte, comportamenti irrequieti e impulsivi.		La bambina presenta spesso comportamenti irrequieti e impulsivi.		La bambina presenta sempre comportamenti irrequieti e impulsivi.

XXIII. Ansia:

1	1.5	X	2.5	3	3.5	4
La bambina non presenta episodi di ansia.		La bambina presenta, a volte, episodi di ansia.		La bambina presenta spesso episodi di ansia.		La bambina presenta sempre uno stato ansioso.

XXIV. Aggressività:

1	X	2	2.5	3	3.5	4
La bambina non presenta episodi aggressivi.		La bambina presenta, a volte, episodi aggressivi.		La bambina presenta spesso episodi aggressivi.		La bambina presenta sempre episodi aggressivi.

XXV. Bruxismo:

1	1.5	X	2.5	3	3.5	4
La bambina non digrigna i denti.		La bambina digrigna, a volte, i denti.		La bambina digrigna spesso i denti.		La bambina digrigna sempre i denti.

XXVI. Crisi oculogiriche:

1	1.5	2	2.5	X	3.5	4
La bambina non presenta movimenti rotatori dell'occhio verso l'alto.		La bambina presenta, a volte, movimenti rotatori dell'occhio verso l'alto.		La bambina presenta spesso movimenti rotatori dell'occhio verso l'alto.		La bambina presenta sempre movimenti rotatori dell'occhio verso l'alto.

**XXVII. Epilessia:**

<input checked="" type="checkbox"/>	1.5	2	2.5	3	3.5	4
La bambina non presenta episodi di epilessia.		La bambina presenta, a volte, episodi di epilessia.		La bambina presenta spesso episodi di epilessia.		La bambina presenta molto spesso episodi di epilessia.

**XXVIII. Aerofagia:**

<input checked="" type="checkbox"/>	1.5	2	2.5	3	3.5	4
La bambina non soffre di aerofagia e disturbi intestinali.		La bambina soffre, a volte, di aerofagia e disturbi intestinali.		La bambina soffre spesso di aerofagia e disturbi intestinali.		La bambina soffre molto spesso di aerofagia e disturbi intestinali.

**XXIX. Tensione muscolare:**

1	1.5	2	2.5	<input checked="" type="checkbox"/>	3.5	4
La bambina non ha tensione a livello muscolare.		La bambina ha una lieve tensione a livello muscolare.		La bambina ha una tensione a livello muscolare abbastanza elevata.		La bambina ha un'intensa tensione a livello muscolare.

**XXX. Preferenze alimentari:**

1	1.5	<input checked="" type="checkbox"/>	2.5	3	3.5	4
La bambina mangia sempre volentieri.		La bambina non sempre mangia volentieri.				La bambina non mangia mai volentieri.

**XXXI. Impressione generale:**

1	1.5	2	2.5	3	<input checked="" type="checkbox"/>	4
La bambina non mostra i sintomi caratteristici della sindrome di Rett.		La bambina presenta pochi sintomi caratteristici della sindrome di Rett.		La bambina presenta molti sintomi caratteristici della sindrome di Rett.		La bambina presenta tutti i sintomi caratteristici della sindrome di Rett.

Figure 2: Scala RARS compilata insieme alla mamma della bambina seguita.

# SCALA RESMES

1

## Supplementary information

### 1. Description of the Rett Syndrome Motor Evaluation Scale (RESMES) scale

#### A. Standing

##### 1. Standing without assistance

- 0: >59s
- 1: 30-59s
- 2: 10-29s
- ~~X~~: <10s
- 4: not possible

##### 2. Standing held by one hand at girl's hand or wrist level

- ~~X~~: >59s
- 1: 30-59s
- 2: 10-29s
- 3: <10s
- 4: not possible

##### 3. Standing held by two hands at girl's hand or wrist level

- ~~X~~: >59s
- 1: 30-59s
- 2: 10-29s
- 3: <10s
- 4: not possible

#### B. Sitting

##### 4. Sitting on stool with feet raised from the ground

- ~~X~~: >59s
- 1: 30-59s
- 2: 10-29s
- 3: <10s
- 4: not possible

##### 5. Sitting on stool with feet touching ground

- ~~X~~: >59s
- 1: 30-59s
- 2: 10-29s
- 3: <10s
- 4: not possible

##### 6. Sitting on the floor

- ~~X~~: >59s
- 1: 30-59s
- 2: 10-29s
- 3: <10s
- 4: not possible

**C. Transitions**

## 7. Rolling supine → on one side

- 0: Yes, without caregiver's assistance, and always autonomous
- 1: Yes, without caregiver's assistance, but occasionally
- 2: Yes, but with caregiver's assistance
- 3: No, but if passively placed, the patient maintains the correct position
- 4: No, and even when passively placed the patient cannot maintain the correct position

## 8. Rolling supine → prone

- 0: Yes, without caregiver's assistance and always autonomous
- 1: Yes, without caregiver's assistance but only occasionally
- 2: Yes, but with caregiver's assistance
- 3: No, but if passively placed, the patient maintains the correct position
- 4: No, and even when assisted the patient cannot maintain the correct position

## 9. Supine → seated

- 0: Yes, without caregiver's assistance and always autonomous
- 1: Yes, without caregiver's assistance but only occasionally
- 2: Yes, but with caregiver's assistance
- 3: No, but if passively placed, the patient maintains the correct position
- 4: No, and even when passively placed the patient cannot maintain the correct position

## 10. Seated on the floor → standing

- 0: Yes, without caregiver's assistance and always autonomous
- 1: Yes, without caregiver's assistance but only occasionally
- 2: Yes, but with caregiver's assistance
- 3: No, but if passively placed maintains the correct position
- 4: No, and even when passively placed cannot maintain the correct position

## 11. Seated on a chair → standing

- 0: Yes, without caregiver's assistance and always autonomous
- 1: Yes, without caregiver's assistance but only occasionally
- 2: Yes, but with caregiver's assistance
- 3: No, but if passively placed, the patient maintains the correct position
- 4: No, and even when assisted the patient cannot maintain the correct position

## 12. Standing → seated on the floor

- 0: Yes, without caregiver's assistance and always autonomous
- 1: Yes, without caregiver's assistance but only occasionally
- 2: Yes, but with caregiver's assistance
- 3: No, but if passively placed, the patient maintains the correct position
- 4: No, and even when helped the patient cannot maintain the correct position

## 13. Standing → seated on the chair

- 0: Yes, without caregiver's help and always autonomous
- 1: Yes, without caregiver's help but only occasionally
- 2: Yes, but with caregiver's help
- 3: No, but if passively placed, the patient maintains the correct position
- 4: No, and even when passively placed the patient cannot maintain the correct position

**D. Walking**

14. Straight without assistance

- 0:  $\geq 11$  steps
- 1:  $< 11$  steps
- 2: Not possible

15. With assistance (held by one hand)

- 0:  $\geq 11$  steps
- 1:  $< 11$  steps
- 2: Not possible

16. With assistance (held by two hands)

- 0:  $\geq 11$  steps
- 1:  $< 11$  steps
- 2: Not possible

17. Stepping over a 3cm obstacle (stick)

- 0: Yes, always
- 1: Yes, occasionally
- 2: Not possible

18. Stepping over a 3cm obstacle (stick) held by one hand

- 0: Yes, always
- 1: Yes, occasionally
- 2: Not possible

19. Stepping over a 3cm obstacle (stick) held by two hands

- 0: Yes, always
- 1: Yes, occasionally
- 2: Not possible

20. Stepping over two 3cm obstacles (sticks) at the distance of 3 meters

- 0: Yes, always
- 1: Yes, occasionally
- 2: Not possible

21. Stepping over two 3cm obstacles (sticks) at the distance of 3 meters held by one hand

- 0: Yes, always
- 1: Yes, occasionally
- 2: Not possible

22. Stepping over two 3cm obstacles (sticks) at the distance of 3 meters held by two hands

- 0: Yes, always
- 1: Yes, occasionally
- 2: Not possible

**E. Running**

## 23. Running

- 0: always possible and autonomous
- 1: possible only occasionally (at least three steps without double support)
- 2: possible held by one hand (at least three steps without double support)
- 3: possible held by two hands
- X**: not possible

**F. Stairs**

## 24. Walking upstairs

- 0: going upstairs even without using rail by reciprocating the steps and not helped by a person
- 1: going upstairs with or without reciprocating the steps, also holding onto the handrail, but without the help of a person
- 2: climbing one or more steps with or without reciprocating the steps with uncertainty and with one-sided support
- 3: climbing one or more steps without reciprocating the steps with uncertainty and with two-sided support
- X**: cannot go upstairs even with support

## 25. Walking downstairs

- 0: going downstairs even without holding onto the handrail by alternating the steps and not helped by a person
- 1: going downstairs with or without alternating the steps, also holding onto the handrail, but without the help of a person
- 2: going down one or more steps with or without alternating the steps with uncertainty and with one-sided support
- 3: going down one or more steps without alternating the steps with uncertainty and with two-sided support
- X**: cannot go downstairs even with support

**G. Total score 42/82**

**Table S1**

Normative data for the RESMES scale (total scores), based on a standardization sample of 60 patients with RTT. Scores below 17 indicate minimal or no deficit.

Score	T score	Stanine	Score	T score	Stanine
1	29	1	42	51	5
2	30	1	43	51	5
3	31	1	44	52	5
4	31	1	45	52	5
5	32	1	46	53	6
6	32	1	47	53	6
7	33	2	48	54	6
8	33	2	49	55	6
9	34	2	50	55	6
10	34	2	51	56	6
11	35	2	52	56	6
12	35	2	53	57	6
13	36	2	54	57	6
14	36	2	55	58	7
15	37	2	56	58	7
16	37	2	57	59	7
17	38	3	58	59	7
18	38	3	59	60	7
19	39	3	60	60	7
20	39	3	61	61	7
21	40	3	62	61	7
22	40	3	63	62	7
23	41	3	64	62	7
24	41	3	65	63	8
25	42	3	66	63	8
26	43	3	67	64	8
27	43	4	68	64	8
28	44	4	69	65	8
29	44	4	70	65	8
30	45	4	71	66	8
31	45	4	72	66	8
32	46	4	73	67	8
33	46	4	74	68	8
34	47	4	75	68	9
35	47	4	76	69	9
36	48	5	77	69	9
37	48	5	78	70	9
38	49	5	79	70	9
39	49	5	80	71	9
40	50	5	81	71	9
41	50	5	82	72	9

Fig. 3 Scala RESMES compilata