



UNIVERSITÀ
DI SIENA
1240

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE
CHIRURGICHE E NEUROSCIENZE**

CORSO DI LAUREA IN LOGOPEDIA
Presidente Dott. Marco Mandalà

*PRESA IN CARICO RIABILITATIVA NELLA
SINDROME DI RETT: A CASE REPORT*

Relatore:
Dott.ssa Veronica Viti

Candidato:
Aurora Amadei

Anno accademico 2022-2023

“Ai miei nonni, che hanno sempre messo l’istruzione al primo posto”

INDICE

INTRODUZIONE	1
1. LA SINDROME DI RETT	3
1.1 Definizione della Sindrome di Rett	3
1.2 Prognosi.....	3
1.3 Eziologia e genetica	4
<i>1.3.1 Il gene MECP2.....</i>	<i>6</i>
<i>1.3.2 Il gene CDKL5</i>	<i>6</i>
<i>1.3.3 Il gene FOXP1.....</i>	<i>7</i>
1.4 Le varianti genetiche	8
1.5 Caratteristiche cliniche	10
<i>1.5.1 Sistema di stadiazione dell'evoluzione dei sintomi.....</i>	<i>17</i>
2. PERCORSO DIAGNOSTICO E ASSISTENZIALE	20
2.2 Criteri diagnostici.....	20
2.3 Procedure diagnostiche	23
<i>2.2.1 Indagini strumentali.....</i>	<i>24</i>
<i>2.2.2 Scale di valutazione</i>	<i>26</i>
2.3 Trattamento e gestione dei sintomi.....	29
<i>2.3.1 Terapia farmacologica dei sintomi.....</i>	<i>29</i>
<i>2.3.2 Nuove strategie terapeutiche</i>	<i>31</i>
2.4 Approcci riabilitativi	35
3. RUOLO DELLA LOGOPEDIA NELLA GESTIONE DEI DISTURBI DELLA DEGLUTIZIONE E COMUNICAZIONE	43
3.1 Deglutizione e disturbi correlati.....	44
3.2 Approcci logopedici per la deglutizione	49
3.3 Espressione comunicativa e difficoltà associate.....	52
3.4 Approcci riabilitativi di interesse logopedico per la comunicazione	55

3.4.1 Valutazione della comunicazione:	55
3.4.2 Comunicazione Aumentativa Alternativa	56
3.4.3 Uso dell'eye tracking nella CAA	58
3.4.3 Applicazione dei principi del ABA (Applied Behaviour Analysis) in ambito logopedico nella RTT.....	59
4. PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO.....	62
4.1 Dati anamnestici	62
4.2 La presa in carico	63
4.2.1 Prima fase: Intervento Pre-diagnosi	63
4.2.2 Seconda Fase: diagnosi e valutazione iniziale	64
4.2.3. Terza Fase: Intervento post-diagnosi	68
4.5 Quarta fase: Analisi dei risultati	73
4.5.1 Area comunicativo-linguistica	73
4.5.2 Area oro-alimentare	76
CONCLUSIONE.....	77
BIBLIOGRAFIA.....	79

INTRODUZIONE

Nel vasto panorama delle condizioni neurologiche e delle sfide che queste possono presentare, la sindrome di Rett emerge come un enigma complesso. La Sindrome di Rett (abbreviata come RTT o RS) è una grave malattia genetica, che colpisce prevalentemente le femmine e si manifesta nella prima infanzia, in un periodo compreso tra i 6 e i 18 mesi. Si tratta di una patologia neurologica progressiva che è presente a livello mondiale e si stima che colpisca circa 1:10.000 nuove nate, senza una specifica preferenza etnica o geografica. Dopo un primo periodo di vita apparentemente nella norma, si va incontro ad un arresto dello sviluppo e alla perdita delle abilità acquisite in precedenza. In particolare i pazienti presentano un grave deterioramento dell'aspetto motorio, cognitivo e linguistico, che li rende dipendenti dagli altri per tutto l'arco della loro vita. Questa malattia è una delle cause più comuni di ritardo mentale grave nella popolazione femminile, sono invece rari i casi descritti di sesso maschile perché nella maggioranza di essi la sindrome è letale. Ad oggi non esiste una cura definitiva e all'interno di questa tesi verranno esplorate, oltre alle implicazioni cliniche e sintomatologiche, le principali metodologie diagnostiche e le strategie terapeutiche e farmacologiche approvate e in corso di validazione. Il nostro intento è quello di analizzare in maniera approfondito le difficoltà che queste pazienti sviluppano a carico delle competenze comunicativo-linguistiche e delle abilità oro-alimentari, indagando la necessità di un'eventuale presa in carico logopedica. Con questo lavoro tesi ci proponiamo di esaminare, quindi, il ruolo che il logopedista può assumere nel percorso abilitativo o riabilitativo di questi pazienti, analizzando in particolar modo le metodologie e gli strumenti presenti nella pratica clinica proprio per la gestione delle difficoltà deglutitorie, alimentari e comunicativo-linguistiche. Attraverso un'attenta analisi degli approcci terapeutici attuali e degli interventi innovativi, cercheremo di gettare luce su come affrontare e superare le sfide logopediche che questa sindrome presenta. Nel caso specifico del nostro elaborato, riportiamo il percorso abilitativo multidisciplinare di una paziente affetta dalla sindrome di Rett, documentando in dettaglio il trattamento della disfagia, l'uso dell'ABA (*Applied Behavior Analysis*) per il potenziamento cognitivo-linguistico e l'utilizzo del tablet come strumento a supporto della comunicazione. L'obiettivo primario della presente tesi è quello di contribuire a confermare l'efficacia di strategie precedentemente impiegate nel contesto riabilitativo della Sindrome di Rett ed evidenziare la presenza di nuove prospettive terapeutiche, offrendo soluzioni pratiche e metodologie di riabilitazione che possano concretamente migliorare la qualità della vita quotidiana di questi soggetti.

Inoltre, si intende enfatizzare l'urgenza di continuare la ricerca in questo campo, al fine di generare un impatto tangibile sulle vite delle giovani ragazze affette da RTT e sulle loro famiglie. È importante notare che, ad oggi, sono ancora limitati gli studi che documentano in dettaglio percorsi riabilitativi clinicamente rilevanti per la sindrome di Rett, sia dal punto di vista motorio che cognitivo, sottolineando così la necessità di un'immediata attivazione in questo settore.

1. LA SINDROME DI RETT

1.1 Definizione della Sindrome di Rett

La Sindrome di Rett (RTT) (OMIM ID: 312750), è un grave disturbo del neurosviluppo di natura genetica caratterizzato da un progressivo esordio, solitamente tra i 6 e i 18 mesi di età (Hagberg, 2002; Chahrour e Zoghbi, 2007). Questa sindrome colpisce principalmente individui di sesso femminile, con un'incidenza di circa 1 su 10.000 nate vive di sesso femminile (Rett, 1966; Laurvick et al., 2006), rappresentando la seconda causa più comune di ritardo intellettivo tra le femmine, dopo la sindrome di Down (Weaving et al., 2005). Sebbene in modo molto raro, può colpire anche soggetti di sesso maschile (1,3% -1,7% dei casi totali) con un fenotipo clinico grave o talvolta letale (Jan et al., 1999; Villard, 2007). La causa principale della RTT in circa il 95% dei casi risiede nelle mutazioni patogenetiche de novo del gene Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2), situato nel braccio lungo del cromosoma X in posizione Xq28 (Amir et al., 1999). Questo gene codifica per la proteina MECP2, una proteina nucleare con un peso molecolare di circa 52,4 kDa. Questa proteina svolge molteplici funzioni cellulari, tra cui la rimodellazione della cromatina, il processamento di microRNA e la regolazione dello splicing dell'RNA (Young et al., 2005; Wu et al., 2010; Lyst e Bird, 2015; Ip et al., 2018; Marano et al., 2021). La proteina MeCP2 agisce anche come regolatore trascrizionale di numerosi geni, tra cui il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), che svolge un ruolo essenziale nella plasticità neuronale, nell'organizzazione sinaptica e nella memoria a lungo termine (Katz et al., 2014). La proteina MeCP2 trova la sua principale espressione all'interno del sistema nervoso centrale (SNC), nello specifico nei neuroni, ma è anche rilevante la sua presenza nella microglia, negli astrociti e negli oligodendrociti (Ballas et al., 2009; Derecki et al., 2012; Zachariah et al., 2012; Olson et al., 2014). Questa caratteristica ha portato inizialmente a considerare la RTT come una malattia del sistema nervoso centrale (SNC).

1.2 Prognosi

Per quanto riguarda la prognosi, è stato determinato che le bambine affette da RTT hanno una probabilità del 95% di sopravvivere fino all'età di 20-25 anni, mentre per la popolazione femminile generale degli Stati Uniti questa probabilità è del 98%. Tra i 25 e i 40 anni, il tasso di sopravvivenza scende al 69%, rispetto al 97% per la popolazione femminile statunitense. L'aspettativa di vita media per una bambina con diagnosi di RTT

può superare i 47 anni, sebbene ci siano casi di donne con RTT oltre i 40 anni, ma il loro numero è troppo limitato per fare stime affidabili sulla sopravvivenza oltre questa età (Pini et al., 1996). Nonostante la RTT comporti un'aspettativa di vita inferiore, questa non appare così bassa come si pensava in passato o come in alcune altre disfunzioni neurologiche simili. Va notato che i casi in cui la RTT si manifesta nei maschi sono estremamente rari, poiché la maggior parte delle mutazioni e delle delezioni del gene MECP2 è letale e quindi incompatibile con la vita fetale nel sesso maschile (tranne nei rari casi di de novo mosaico MECP2). Alcune varianti includono la forma delle femmine portatrici asintomatiche e la forma delle femmine lievemente affette con alterazioni che hanno portato all'inattivazione del cromosoma X (XCI). All'opposto c'è la variante maschile, una forma molto grave che presenta encefalopatia postnatale, morte precoce o aspettativa di vita di soli 1 anno e che non presenta caratteristiche cliniche distintive della RTT (Chahrour et al., 2007).

1.3 Eziologia e genetica

La RTT è una malattia monogenica legata al cromosoma X dominante, causata da mutazioni nel gene MECP2, che codifica per la proteina MeCP2, un fattore di trascrizione che si lega al metil-CpG (Amir et al., 1999). Studi recenti hanno scoperto che sono numerosi i geni che, data una loro mutazione, possono provocare questa patologia, tra questi 2 geni particolarmente rilevanti: il tipo chinasi ciclina-dipendente 5 (*CDKL5*) e il forkhead box G1 (*FOXG1*). La RTT è stata inizialmente ipotizzata come una malattia a trasmissione X-linked dominante, in quanto la stragrande maggioranza dei pazienti affetti dalla malattia sono di sesso femminile. Tuttavia, a causa del fatto che il 99% dei casi è sporadico e non ereditario, è stato estremamente difficile individuare il locus della malattia tramite l'analisi tradizionale dei legami genetici (analisi di linkage) (Chahrour et al., 2007). Grazie alle informazioni e ai dati ottenuti dai rari casi familiari, è stato possibile fare progressi nella comprensione della RTT. Dopo 16 anni di ricerche, che hanno coinvolto la mappatura e il sequenziamento dei geni candidati, nel 1999 Amir e colleghi hanno scoperto il primo gene coinvolto nella genesi della sindrome, che è il gene responsabile della produzione della Metil-CPG binding protein (MECP2), localizzato sul cromosoma Xq28. Gli studi condotti sui rari casi familiari, tra cui un bambino di sesso maschile gravemente colpito, hanno fornito prove che la RTT è causata da mutazioni dominanti legate al cromosoma X in un gene soggetto all'inattivazione del cromosoma X (XCI) (Amir et al., 1999). È importante notare che la stragrande maggioranza dei casi di

RTT (circa il 99,5%) è sporadica, risultante da una mutazione de novo, mentre solo circa lo 0,5% dei casi viene ereditato dalla madre o è dovuto a mosaicismo somatico (Conor et al., 2018, p. 15). La scoperta del coinvolgimento del gene MECP2 è stata sorprendente perché questa proteina non sembrava essere un forte candidato per un disturbo cerebrale primario. Tuttavia, le mutazioni nel gene MECP2 hanno dimostrato di avere un impatto significativo sullo sviluppo cerebrale e sulla manifestazione della RTT. Questa scoperta è stata cruciale per la comprensione della base genetica della malattia. Le mutazioni nel gene della proteina MECP2, che lega il metile-CpG nel genoma umano, oltre ad essere responsabili del disturbo neurologico noto come RTT sono coinvolte in alcuni casi di ritardo mentale legato al cromosoma X (X-linked mental retardation - XLMR). La proteina MeCP2 svolge un ruolo cruciale legandosi a specifici siti metilati di CpG nel DNA e reclutando corepressori trascrizionali. La sua presenza è essenziale per la normale funzione cerebrale (Amir et al., 1999). Modelli murini in cui il gene MECP2 è stato eliminato mostrano un fenotipo neurologico che si manifesta in modo ritardato nel tempo. La delezione condizionale del gene MECP2 solo nel cervello provoca sintomi indistinguibili da quelli del modello con la delezione completa del gene, confermando che il cervello è il principale organo colpito dall'assenza di MeCP2. In particolare, l'espressione di MeCP2 solo nei neuroni è sufficiente a prevenire l'insorgenza del fenotipo neurologico. Questi dati suggeriscono che MeCP2 è necessaria per interpretare il segnale di metilazione del DNA nei neuroni, ma i dettagli molecolari precisi di questo ruolo essenziale non sono ancora completamente compresi. La funzione di una proteina può essere meglio compresa identificando i suoi partner interagenti. Ad esempio, l'associazione di MeCP2 con la molecola corepressore "mSin3a" ha stabilito un collegamento tra metilazione del DNA e deacetilazione della cromatina. Successivamente, è stato scoperto che MeCP2 interagisce con numerosi altri partner proteici e RNA. Tuttavia, l'importanza relativa di queste interazioni e il loro contributo alla funzione di MeCP2 nei neuroni rimangono ancora da chiarire (Nan et al., 1997). Con gli studi più recenti e la revisione dei criteri diagnostici nel 2010, è stato riconosciuto che lo 0,5% degli individui che presenta molte delle caratteristiche cliniche della RTT non soddisfa i criteri stabiliti per la diagnosi della forma classica della malattia (Zappella et al., 2018). L'associazione di mutazioni in vari geni con la RTT e disturbi simili ha evidenziato la complessità genetica di queste condizioni, soprattutto in relazione alla grande varietà di manifestazioni cliniche.

1.3.1 Il gene MECP2

Il gene MECP2 è responsabile della maggior parte dei casi di RTT classica, con oltre il 95% dei casi attribuiti a mutazioni in questo gene. La maggior parte di queste mutazioni si verifica spontaneamente nella linea germinale paterna. Alcuni rari pazienti maschi con fenotipo RTT classico presentano un cariotipo XXY o una mutazione a mosaico. Finora, sono state identificate più di 200 mutazioni del gene MECP2 nelle pazienti con RTT. Queste mutazioni coinvolgono sequenze CpG, con otto alterazioni ricorrenti che rappresentano il 65% delle mutazioni puntiformi. Inoltre, le delezioni estese di MECP2 sono una causa significativa di RTT, soprattutto nei casi con fenotipo classico. Tuttavia, il gene MECP2 è stato identificato anche in altre patologie, tra cui la sindrome di Asperger, l'autismo, i disturbi dello spettro autistico (DSA), il ritardo mentale e condizioni simili alla sindrome di Angelman, tra gli altri. Il gene MECP2 si trova nella regione Xq28 ed è composto da quattro esoni, con due isoforme proteiche identificate: MECP2_e1 e MECP2_e2. MECP2_e1 è maggiormente espressa nel cervello ed è fondamentale per le funzioni cerebrali e la regolazione di altri geni. Questo gene agisce come un regolatore trascrizionale, legandosi alle sequenze CpG metilate e reclutando co-repressori e istonedeacetilasi per reprimere la trascrizione genica. Le mutazioni nel gene MECP2 possono includere sostituzioni di basi, inserzioni o delezioni, portando a cambiamenti nella sequenza proteica e compromettendo le sue funzioni. La maggior parte delle mutazioni MECP2 sono sporadiche e insorgono casualmente, solitamente negli spermatozoi paterni. Queste mutazioni sono generalmente presenti solo negli spermatozoi, quindi i genitori non mostrano mutazioni MECP2 prima del concepimento. Tuttavia, esistono casi molto rari in cui più membri di una stessa famiglia presentano mutazioni nel gene MECP2 (Alexandrou et al., 2018). Inoltre, le mutazioni MECP2 sono molto meno comuni nei maschi a causa della letalità delle mutazioni e delle delezioni MECP2 nel sesso maschile (Chahrour et al., 2007). Le mutazioni del gene MECP2 possono causare gravi anomalie morfologiche nel sistema nervoso centrale, con una riduzione delle dimensioni del cervello e dei singoli neuroni (Alexandrou et al., 2018). Questo disturbo è considerato un disturbo del neurosviluppo post-natale piuttosto che un processo neurodegenerativo (Reiss et al., 1993).

1.3.2 Il gene CDKL5

Nel 2005 sono state identificate le prime mutazioni nel gene CDKL5 (Cyclin-Dependent kinase-like 5), che rappresenta il secondo gene responsabile della RTT. Questo gene è

localizzato nella regione Xp22 e presenta diverse isoforme, tra cui l'isoforma I, espressa in una varietà di tessuti, e l'isoforma II, espressa principalmente nei testicoli e in misura molto limitata nel cervello fetale. Negli ultimi anni sono state scoperte due nuove isoforme, '16b' e una forma più corta con 18 esoni, che sono state considerate importanti dal punto di vista diagnostico (Fichou et al., 2011). Il gene CDKL5 codifica per una proteina con attività chinasi, il che significa che può fosforilare altre proteine, incluso se stessa. La fosforilazione è un processo cruciale che regola l'attività delle proteine all'interno delle cellule, influenzando la loro attivazione o disattivazione. Questa proteina è coinvolta nel rimodellamento dell'atto citoscheletrico, nella morfogenesi neuronale e nella crescita dell'assone e delle fibre dendritiche (Vignoli et al., 2012). Inoltre, CDKL5 interagisce con il gene MECP2 e con la DNA metiltransferasi 1 (DNMT1), suggerendo un ruolo nella regolazione della metilazione del DNA e del legame di MECP2 al DNA. Gli studi hanno dimostrato che CDKL5 fosforila anche MECP2 e che queste due proteine interagiscono reciprocamente. Le mutazioni in CDKL5 possono alterare la fosforilazione di MECP2, contribuendo ai sintomi della RTT. D'altra parte, le mutazioni in MECP2 possono influenzare l'espressione di CDKL5. Ad oggi, sono state identificate circa 80 pazienti con mutazioni in CDKL5, tra cui anche 13 maschi. Queste mutazioni possono essere puntiformi, coinvolgendo pochi nucleotidi, o possono comportare la delezione di regioni più ampie del gene. Le caratteristiche cliniche comuni associate alle mutazioni di CDKL5 includono convulsioni che iniziano precocemente (tipicamente entro i primi 3 mesi di vita), grave ritardo mentale e disabilità motoria grave. Alcuni aspetti facciali distintivi sono stati descritti nei pazienti con mutazioni CDKL5, tra cui una fronte ampia, occhi infossati, un naso ben pronunciato, dita affusolate e labbra carnose (Tao et al., 2004). Recenti studi hanno suggerito che i pazienti con mutazioni nel gene CDKL5 dovrebbero essere considerati come una entità separata dalla RTT, piuttosto che una variante dello stesso disturbo, e dovrebbero essere riconosciuti come il "disturbo CDKL5". Questa distinzione si basa sul fatto che una parte significativa di pazienti con mutazioni CDKL5 non soddisfa i criteri della RTT, in particolare per quanto riguarda l'inizio delle convulsioni. Pertanto, è considerato un disturbo distinto con caratteristiche cliniche specifiche (Fehr et al., 2013).

1.3.3 Il gene FOXG1

Il gene FOXG1 codifica per una proteina chiamata "Forkhead box G1" ed è situato sul cromosoma 14q12. Questa proteina agisce come un fattore trascrizionale, principalmente

come un repressore trascrizionale, che sopprime l'attività di alcuni geni quando non è necessaria. FOXG1 svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo cerebrale, soprattutto nella regione del cervello embrionale nota come telencefalo. Questa proteina interagisce con altre proteine, come il JARID1B e i co-repressori trascrizionali della famiglia Groucho, e queste interazioni sono cruciali per lo sviluppo cerebrale precoce (Ariani et al., 2008). L'espressione di FOXG1 è più elevata nelle fasi iniziali dello sviluppo, durante la vita embrionale, a differenza di MECP2, che raggiunge la massima espressione dopo la nascita. Le funzioni chiave di FOXG1 includono la regionalizzazione del telencefalo anteriore, la laminazione corticale, la formazione del corpo calloso e la regolazione della proliferazione dei precursori neurali e della loro differenziazione, promuovendo la sopravvivenza e l'allungamento dei neuriti nei neuroni post-mitotici, contribuendo alla plasticità neurale (Wong et al., 2019). Le mutazioni nel gene FOXG1 sono associate a un quadro clinico simile a quello della RTT., tuttavia, a differenza dei geni MECP2 e CDKL5, il gene FOXG1 non è situato sul cromosoma X ma su un autosoma, il cromosoma 14. Pertanto, le mutazioni in FOXG1 possono colpire sia individui di sesso femminile che maschile, portando alla variante congenita della RTT. Le alterazioni del gene FOXG1 includono duplicazioni, delezioni, mutazioni puntiformi e frameshift. I sintomi associati alle mutazioni di FOXG1 possono variare, ma in generale, i pazienti possono presentare microcefalia congenita, assenza di contatto visivo, compromissione dello sviluppo motorio e cognitivo, e altri sintomi neurologici. Nonostante il crescente numero di segnalazioni di pazienti con mutazioni del gene FOXG1, rimangono ancora molte incertezze sulla relazione tra il genotipo e il fenotipo in questi pazienti, a causa del limitato numero di casi descritti fino ad ora. Le mutazioni di FOXG1 possono portare a una vasta gamma di sintomi e gravità della malattia, e la comprensione dettagliata di questa relazione richiede ulteriori ricerche e studi clinici (Ariani et al., 2008).

1.4 Le varianti genetiche

Esistono 3 criteri di classificazione per quanto riguarda la RTT:

- RTT CLASSICA per le bambine che rientrano perfettamente nei criteri diagnostici.
- RTT PROVVISORIA per le bambine da 1 a 3 anni che non soddisfano la totalità dei criteri diagnostici.
- RTT ATIPICA per tutte le bambine che non rientrano nei criteri diagnostici della sindrome tradizionale (circa il 15% della totalità).

La RTT è caratterizzata da ampia eterogeneità clinica e, oltre alla forma classica, sono state descritte almeno 6 varianti della forma atipica. Queste includono:

- La variante a linguaggio conservato o variante Zappella, Questa variante è caratterizzata da un quadro clinico meno grave rispetto alla forma classica della RTT ed è associata a mutazioni nello stesso gene MECP2. Inizialmente, la PSV condivide alcune caratteristiche con la RTT classica, come la suddivisione in quattro fasi consecutive e la presenza di disprassia e stereotipie delle mani nella seconda e all'inizio della terza fase. Tuttavia, le bambine con PSV attraversano una regressione graduale che inizia dopo il terzo anno di età. Durante questa fase, perdono gran parte delle loro abilità manuali funzionali e possono sviluppare crisi epilettiche, sebbene mantengano la capacità di camminare. Un tratto distintivo della PSV è il mantenimento del linguaggio, sebbene il linguaggio espressivo raramente risulti coerente. Inoltre, le bambine con PSV possono presentare obesità o una crescita eccessiva, in contrasto con l'arresto della crescita tipico della RTT classica (Zappella, 1992).
- La variante con convulsioni ad esordio precoce o variante di Hanefeld, associata a mutazione del gene CDKL5, è caratterizzata da crisi convulsive o epilettiche che si manifestano prima del periodo di regressione (Hanefeld, 1985).
- La variante congenita o variante di Rolando, associata a mutazioni del gene FOXP1 localizzato sul cromosoma 14, si manifesta attraverso un ritardo psicomotorio evidente sin dai primi mesi di vita con alterazioni elettroencefalografiche senza evidenza di epilessia precoce (Rolando, 1985);
- La variante a regressione tardiva o variante Hagberg, di rarissima osservazione; dopo un periodo protratto dominato da ritardo mentale di grado medio, in età scolare può iniziare la regressione e comparire la sintomatologia classica (Hagberg et al., 1994).
- Le “forme fruste” in cui i segni clinici caratteristici sono più sfumati ed i sintomi più lievi; l'esordio avviene tardivamente, anche dopo i quattro anni (Hagberg et al., 1986).
- La RTT maschile con un quadro congenito di particolare gravità, nella maggior parte dei casi letale.

Preserved Speech Variant (Zappella Variant)	Early Seizure Variant (Hanefeld Variant)	Congenital Variant (Rolando Variant)
<u>Clinical features</u> •Regression at 1-3 yrs, prolonged plateau phase •Milder reduction of hand skills •better retained hand use •Recovery of language after regression •Mean age of recovery is 5 yrs •Single words or phrases •Milder intellectual disability (IQ up to 50) •Autistic behaviors common •Decreased frequency of typical RTT features •Rare epilepsy •Rare autonomic dysfunction •Milder scoliosis and kyphosis •Normal head circumference •Normal height and weight in most <u>Molecular Genetics</u> Mutations in <i>MECP2</i> found in the majority of cases	<u>Clinical features</u> •Early onset of seizures •Before 5 months of life •Infantile spasms •Refractory myoclonic epilepsy •Seizure onset before regression •Decreased frequency of typical RTT features <u>Molecular Genetics</u> Mutations in <i>MECP2</i> rarely found Analysis for mutations in <i>CDKL5</i> should be performed	<u>Clinical features</u> •Grossly abnormal initial development •Severe psychomotor delay •Inability to walk •Severe postnatal microcephaly before 4 months •Regression in first 5 months •Lack of typical intense "RTT" eye gaze •Typical RTT autonomic abnormalities present •Small cold hands and feet •Peripheral vasomotor disturbances •Breathing abnormalities while awake •Specific movement abnormalities •Tongue stereotypies •Jerky movements of the limbs <u>Molecular Genetics</u> Mutations in <i>MECP2</i> rarely found Analysis for mutations in <i>FOXP1</i> should be performed

Figura: Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, Leonard H, Bailey ME, Schanen NC, Zappella M, Renieri A, Huppke P, Percy AK; RettSearch Consortium. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann Neurol. 2010.

1.5 Caratteristiche cliniche

La RTT è caratterizzata da una precoce regressione neurologica che impatta notevolmente sulle abilità motorie, cognitive e comunicative. Questo processo può manifestarsi con sintomi quali microcefalia, assenza di sviluppo del linguaggio, comportamenti tipici dell'autismo, ritardo nell'acquisizione di nuove competenze, movimenti delle mani stereotipati e altre anomalie motorie, tra cui alterazioni del tono muscolare, atassia e aprassia. Inoltre, è comune l'insorgenza di crisi epilettiche. La diagnosi della RTT tipica si basa principalmente sull'osservazione di quattro criteri principali che verranno approfonditi successivamente (Neul et al., 2010):

1. Perdita parziale o completa delle abilità manuali mirate acquisite.
2. Perdita parziale o totale della lingua parlata acquisita (La perdita della lingua acquisita si basa sulla migliore abilità linguistica parlata acquisita, non strettamente sull'acquisizione di parole distinte o abilità linguistiche superiori. Pertanto, un individuo che ha imparato a balbettare ma poi perde questa capacità è considerato affetto da perdita del linguaggio acquisito)
3. Anomalie dell'andatura: compromissione (disprassica) o assenza di capacità.

4. Movimenti stereotipati delle mani come torcere/strizzare le mani, battere le mani/percuotere, mettere in bocca e automatismi per lavare/sfregare

Spesso, le ragazze affette dalla sindrome possono manifestare disturbi autonomici, come irregolarità nella respirazione. Questi disturbi comprendono episodi di apnea, aerofagia, espulsione forzata di aria e saliva, nonché variazioni nell'attività respiratoria durante la veglia, che può manifestarsi come ipoventilazione o iperventilazione. Il comportamento delle bambine affette da RTT può apparire peculiare e inusuale. Inoltre, l'ipotonia muscolare è spesso evidente già entro i primi mesi di vita, come confermato da un'analisi retrospettiva di registrazioni video. Tuttavia, è importante notare che durante il primo anno di vita, il progresso dello sviluppo generale non è necessariamente compromesso in modo significativo. Successivamente, inizia a manifestarsi la sintomatologia specifica della RTT. È importante sottolineare che la RTT non è più vista come una condizione di neurodegenerazione progressiva, ma piuttosto come un disturbo dello sviluppo neurologico.

Tra le caratteristiche cliniche più comuni nella RTT troviamo:

Deficit Cognitivo: valutare le funzioni cognitive nelle persone affette dalla RTT rappresenta una sfida significativa a causa della loro limitata capacità di dimostrare abilità manuali mirate e comunicazione efficace (Percy, 2014). La comunicazione in pazienti affetti da sindrome di Rett rappresenta un aspetto complesso, influenzato dalla presenza di disabilità intellettiva in vari gradi. La mancanza di linguaggio verbale nella maggior parte delle ragazze affette, unite alla disprassia e alla limitata capacità di concentrazione e di interazione ludica, rendono la valutazione dello sviluppo un compito impegnativo. Tuttavia, è essenziale preservare la funzione visiva sensoriale, anche se la RTT non comporta una patologia oftalmologica specifica, sebbene lo strabismo sia una manifestazione comune. La cataratta acquisita può verificarsi in seguito a comportamenti autolesionistici come picchiettamenti, spesso associati a turbamento comportamentale, ma non si riscontrano alterazioni retiniche. Nella fase III della RTT, definita da un "risveglio" e da una "pseudo-stabilizzazione" di lunga durata, i genitori sviluppano una notevole competenza nel comprendere e interpretare i desideri delle loro figlie attraverso intensi contatti visivi. Questo comportamento di comunicazione "oculare" diventa particolarmente pronunciato nelle ragazze più grandi, evidenziando un tipico comportamento di "puntamento degli occhi" per esprimere desideri. Gli insegnanti e i caregiver possono sfruttare questo comportamento di puntamento visivo per sviluppare

modalità alternative di comunicazione nell'ambito dei programmi di abilitazione. Va notato che, in confronto ad altre condizioni di grave disabilità intellettiva o disturbi dello spettro autistico, le ragazze con RTT mantengono la capacità di effettuare scelte e intraprendere azioni causalmente correlate. Tuttavia, è importante considerare che possono manifestare una latenza prolungata nella produzione delle risposte. Alcune di loro conservano il linguaggio verbale o utilizzano parole e frasi in modo significativo, e alcune continuano a imparare nuove parole e nomi fino alla fase III e oltre. La perdita progressiva di queste capacità linguistiche di solito si verifica in concomitanza con la cessazione della deambulazione, segnando la transizione alla fase IV. Molte famiglie riferiscono che le loro figlie comprendono il linguaggio e la conversazione in misura maggiore di quanto comunemente si creda. Questa comprensione può essere basata principalmente su contesti situazionali, espressioni facciali ed emozioni percepite dagli adulti. Durante la fase III, le ragazze e gli adulti con RTT possono manifestare gioia e coinvolgimento attraverso contatti fisici giocosi, come toccare delicatamente le persone con mani e piedi. Tuttavia, è importante notare che alcune di loro possono manifestare una preferenza o un disagio rispetto al contatto fisico in determinate parti del corpo e possono mostrare agitazione in situazioni che le mettono a disagio (Smeets et al., 2012). In alcuni casi, possono emergere caratteristiche autistiche e sottili variazioni nel tono muscolare. Complessivamente, la valutazione delle funzioni cognitive nelle persone con RTT rimane un compito estremamente impegnativo e richiederà una valutazione oggettiva mediante l'ausilio di alcune tecniche emergenti come l'eye tracker (Percy, 2014).

Convulsioni: l'epilessia è una complicanza frequente nella RTT, interessando fino all'80% degli individui affetti in qualche fase della loro vita (Steffenburg et al., 2001). Di solito, l'epilessia si manifesta dopo i 4 anni e mostra una tendenza a diminuire di intensità con l'età adulta. Le tipologie di crisi più comuni osservate comprendono le crisi parziali complesse, le crisi tonico-cloniche, le crisi toniche e le crisi miocloniche. Sebbene circa il 50% di queste crisi possa essere gestito efficacemente attraverso l'uso di farmaci antiepilettici, è rilevante notare che l'epilessia intrattabile si verifica più frequentemente nelle ragazze con segni evidenti di ritardo nella crescita della testa. In molti casi, l'epilessia tende a diminuire in intensità dopo l'età di 20 anni, con molte ragazze che sperimentano la risoluzione delle crisi o il loro adeguato controllo (Percy, 2014).

Manifestazioni autonome: la respirazione irregolare e l'apnea non epilettica sono comuni, legate a un'immaturità del tronco cerebrale e al rischio di morte improvvisa. I pazienti spesso mostrano un basso tono vagale cardiaco e rispondono male a stimoli come l'iperventilazione. Si parlano di "tempesta del tronco encefalico" ed "epilessia del tronco encefalico" per descrivere attività anormali in questa parte del cervello. Ci sono tre tipi di pazienti con RTT basati sui loro modelli respiratori e livelli di anidride carbonica: i "Respiratori Energetici" con bassi livelli di pCO_2 , i "Respiratori Deboli" con alti livelli di pCO_2 e i "Respiratori in Apnea" che hanno lunghi periodi di apnea. Le ragazze con RTT possono anche mostrare anomalie cardiache come intervallo QT prolungato e variabilità ridotta della frequenza cardiaca. Questi problemi sembrano essere causati da un disfunzionamento del sistema nervoso autonomo (Smeets et al., 2012).

Funzione Gastrointestinale: i problemi gastrointestinali sono comuni e hanno un impatto significativo sulla salute delle persone affette. Questi problemi includono difficoltà nella crescita, che possono derivare da requisiti calorici e proteici aumentati, nonché da complicazioni legate alla masticazione, deglutizione, reflusso gastroesofageo, svuotamento gastrico lento e stitichezza. Alcune ragazze con RTT potrebbero richiedere l'uso di sonde gastrostomiche (G-tube) per garantire un adeguato apporto di cibo e liquidi, evitando così aspirazioni pericolose. Il reflusso gastroesofageo (GERD) è un problema molto comune e può causare irritabilità e disagio. Il trattamento spesso coinvolge farmaci noti come inibitori di pompa protonica. La stitichezza è quasi ubiquitaria nella RTT e può derivare dalla scarsa funzione gastrointestinale generale e dalla tendenza a non bere abbastanza acqua. In alcuni casi, si è riconosciuta una disfunzione della cistifellea, anche se è piuttosto rara. La diagnosi richiede esami specifici come la scintigrafia HIDA per valutare la funzionalità della cistifellea. In casi gravi, potrebbe essere necessaria la colecistectomia, ovvero la rimozione della cistifellea (Percy, 2014).

Alimentazione e crescita fisica: le ragazze affette da RTT spesso dimostrano un forte interesse per il cibo, ma possono incontrare difficoltà nella masticazione e deglutizione. Questo è dovuto a ritardi nello sviluppo del controllo delle funzioni orali, con fuoriuscita prematura di cibo e liquidi dalla bocca verso la faringe (Motil et al., 1999); questo perché si verifica un uso inadeguato della parte anteriore e media della lingua, il che porta a problemi nella masticazione e nella formazione del bolo alimentare. Inoltre, si osserva un movimento inefficace della lingua nella parte posteriore, che si muove su e giù nella fase orale senza esercitare una pressione adeguata contro il palato. Questo rallenta il processo

di deglutizione necessario per spingere il bolo nella faringe (Fuertez-Gonzalez et al., 2014). Il reflusso gastroesofageo è comune, e la stitichezza è spesso un problema a causa della ridotta motilità intestinale. L'ingestione d'aria è frequente a causa del modello respiratorio Valsalva e della pressione dell'aria con glottide chiusa, causando gonfiore addominale significativo. Queste sfide possono influire sull'alimentazione e il benessere generale (Schultz et al., 1998). Le ragazze con RTT possono anche sperimentare problemi di peso. Dopo l'insorgenza delle mestruazioni, può verificarsi un aumento anomalo di peso, il che può influire sulla mobilità e il trasferimento, perciò mantenere un peso adeguato è cruciale. La crescita fisica può essere ritardata, con una decelerazione della crescita lineare nei primi anni di vita e un calo di altezza e/o peso rispetto all'altezza dopo i due anni, spesso notevolmente al di sotto della media. I fabbisogni energetici e idrici possono essere più elevati del normale, specialmente in pazienti con respirazione vigorosa o manovre respiratorie di tipo Valsalva (Smeets et al., 2012). La circonferenza della testa nelle forme classiche di RTT tende a diminuire ma non è più considerata un criterio essenziale per la diagnosi di RTT. In alcune forme atipiche o varianti della sindrome, la circonferenza della testa può rimanere entro i limiti normali (Hagberg et al., 2001).

Sonno: nella RTT, il sonno rappresenta una sfida comune sia nel conciliarlo che nel mantenerlo. È essenziale escludere problemi medici come il reflusso gastroesofageo, la stitichezza, infezioni delle vie urinarie o altre condizioni prima di considerare un trattamento medico. Un'igiene del sonno adeguata è importante per tutta la famiglia (Percy, 2014). Questi problemi possono persistere nell'età adulta, e il meccanismo sottostante questo risveglio notturno e il sonno diurno non è ancora completamente compreso, ma potrebbe essere collegato a disfunzioni del sistema autonomo (Smeets et al., 2012).

Deambulazione: come precedentemente menzionato, l'80% delle ragazze con RTT è in grado di camminare autonomamente. Tuttavia, il 30% perderà questa capacità durante o dopo il periodo di regressione, in modo tale che complessivamente circa il 50% delle ragazze rimangano pazienti ambulatoriali (Percy, 2014). Dal terzo o quarto anno di vita in avanti, le ragazze affette dalla RTT manifestano un particolare modo di camminare caratterizzato da atassia, aprassia e, in alcuni casi, equino dinamico. Questo comporta due distinti modelli di contatto del piede con il suolo durante la deambulazione, come evidenziato in letteratura:

1. **Andatura Plantigrada:** Questo modello si caratterizza per un costante contatto del tallone con il suolo durante l'intera fase di appoggio del piede. L'andatura plantigrada è associata alla mancanza di una dissociazione dei cingoli, a un eccessivo movimento laterale del tronco e a una base ampia.
2. **Andatura Digitigrada:** In questo caso, il contatto con il suolo avviene tramite il primo o il quinto metatarso, senza che il tallone tocchi il terreno. Questo modello è collegato a una buona capacità di selezionare i movimenti prossimali, il che lo differenzia dai modelli osservati in altre condizioni, come la diplegia spastica o la paraparesi.

Durante la deambulazione, le ragazze sviluppano una preferenza per una delle gambe, avanzandola ad ogni passo come gamba principale e utilizzando l'altra gamba come supporto e per mantenere l'equilibrio. La direzione della camminata è spesso determinata dalla gamba più avanzata, e in alcuni casi, l'altra gamba può essere posizionata lateralmente, portando la ragazza a camminare in cerchio (Smeets et al., 2012).

Cifoscoliosi: nella RTT è comune osservare una lieve ipotonia del tronco e una limitata mobilità, che possono portare allo sviluppo di cifoscoliosi. La scoliosi, in particolare, tende a manifestarsi durante l'età scolare e può variare in gravità. Solitamente, diventa evidente intorno all'età di 4 anni, quando si verifica in circa l'8% dei bambini in età prescolare. Verso l'età di 16 anni, oltre l'80% delle ragazze con RTT sviluppa qualche grado di scoliosi. L'esordio della scoliosi può verificarsi fino all'età di 8 anni e in alcuni casi la sua progressione può essere molto rapida, dipendendo dall'asimmetria del tono muscolare (distonia) e dall'atrofia muscolare (Percy, 2014). Nelle ragazze affette da RTT che mantengono la capacità di deambulare, l'evoluzione della scoliosi può essere imprevedibile. In alcuni casi, la scoliosi potrebbe non svilupparsi affatto o presentarsi in modo lieve. Tuttavia, nelle ragazze con RTT che non sono in grado di camminare e che presentano il quadro clinico classico della sindrome, la scoliosi IVB si sviluppa nonostante le misure preventive. Solitamente, la scoliosi assume la forma di una curva a "S" con una parte superiore più lunga, spesso convessa verso destra, e una parte inferiore più corta, solitamente convessa verso sinistra. È importante notare che la deviazione della colonna vertebrale continua a progredire anche in età adulta. Inoltre, la cifosi, una curvatura della colonna vertebrale che si presenta nella parte superiore del torace, è più comune nelle ragazze con RTT che conservano la capacità di deambulare. Camminare in punta di piedi, una caratteristica comune nelle ragazze con RTT, sembra essere associato

all'ansia di cadere e all'incertezza, e può fornire sostegno e stabilità attraverso la flessione in avanti delle gambe. Quando sono sedute e sonnolente, le ragazze tendono a abbassare la testa in avanti, causando una maggiore flessione nella regione cervicale e nell'alto torace (Smeets et al., 2012).

Stereotipie della mano: le stereotipie della mano costituiscono un segno distintivo della RTT. Questi movimenti stereotipati sono generalmente di piccole dimensioni, ma possono coinvolgere anche movimenti più ampi, interessando talvolta il tronco (Dan et Cheron, 2008). Tra le azioni stereotipate più comuni rientrano lo strizzare, il mettere oggetti in bocca, lo sfregare, l'accarezzare, lo spremere e il battere le mani, sia con una sola mano che con entrambe. È importante notare che la frequenza e la natura di queste stereotipie possono variare in base allo stato emotivo del paziente e spesso sono correlati con i modelli di respirazione, sia direttamente che inversamente (Elian et Rudolf, 1996). Questi movimenti stereotipati tendono a manifestarsi quando il paziente è in posizione seduta, in piedi o mentre cammina. La presenza di tali stereotipie può interferire con l'interazione comunicativa del paziente, causando distrazione e agitazione durante le attività quotidiane (Smeets et al., 2012).

Deformità del piede: la ridotta mobilità intersegmentale, spesso associata a posture stereotipate o a episodi di distonia, che possono manifestarsi come una sindrome extrapiramidale e, in misura minore, come una sindrome piramidale, può portare allo sviluppo di deformità articolari nelle ragazze con RTT. Tra le deformità articolari più comuni osservate nella RTT, si includono le posizioni di equinismo e equinovalgo/varo del piede. In presenza di accorciamento dei tendini d'Achille, si può verificare una compensazione con una posizione valga o vara. È importante notare che, nonostante queste deformità, le ragazze con RTT spesso non avvertono dolore e continuano a sviluppare la capacità di camminare. Tuttavia, se si verifica un'iperestensione delle caviglie, la necessità di compensazione può coinvolgere anche le ginocchia, le anche e la colonna vertebrale. Questo può mettere a rischio la stabilità e rendere la deambulazione estremamente difficile, se non impossibile (Smeets et al., 2012).

Estremità fredde: le estremità fredde rappresentano una manifestazione frequente nella RTT e sono attribuibili a problemi di perfusione dovuti a disfunzioni nel controllo autonomo del sistema vascolare. Nel corso del tempo, tali alterazioni vascolari possono portare a cambiamenti abiotrofici, ossia a una degenerazione dei tessuti, che interessa principalmente gli arti inferiori e i piedi (Smeets et al., 2012).

Digrignamento dei denti: il digrignamento dei denti è una manifestazione molto comune nella RTT, caratterizzato da un distintivo suono di crepitio. Questo comportamento può portare all'attrito dei denti. In alcuni casi di bruxismo estremo, viene utilizzata l'infiltrazione di tossina botulinica per ridurre il tono muscolare della mascella, ottenendo risultati positivi in termini di comfort e comportamento (Laskawi, 2008).

Nocicezione compromessa: questo è spesso visto nella RTT e talvolta è limitato a parti specifiche del corpo. Raramente, la pelle può presentarsi con facilità alla formazione di lividi e vescicole, soprattutto nella RTT classica grave. Queste lesioni sono diverse dalle ferite da decubito. La compromissione della percezione del dolore probabilmente rappresenta una sensibilità ritardata al dolore (Smeets et al., 2012).

1.5.1 Sistema di stadiazione dell'evoluzione dei sintomi

La diagnosi della RTT (RTT) si basa su una valutazione dei criteri neuro-comportamentali e sulla presenza di segni clinici distintivi, tra cui: una parziale o totale perdita delle capacità di utilizzo mirato delle mani, la regressione del linguaggio, irregolarità nella deambulazione e manifestazioni di movimenti stereotipati delle mani (Neul et al., 2010).

La progressione della malattia è spesso suddivisa in quattro stadi clinici per scopi didattici, anche se in pratica clinica può risultare difficile stabilire con precisione tali fasi (Hagberg et al., 1983; Hagberg et al., 2002).

1) Stadio I (stadio della stagnazione), 6-12 mesi di età. Si osserva un ritardo nello sviluppo psicomotorio. Questo è spesso accompagnato da un rallentamento nella crescita della circonferenza cranica iniziale (microcefalia), da una riduzione del tono muscolare e da una compromissione della crescita fisica generale (Tarquinio et al., 2012). Durante la transizione tra il primo e il secondo stadio, cominciano a manifestarsi movimenti stereotipati, principalmente coinvolgenti gli arti superiori.

2) Stadio II (stadio della regressione), insorgenza dai 12-14 mesi di età. Le pazienti attraversano una rapida perdita del linguaggio e della capacità di utilizzare le mani in modo intenzionale. Durante questa fase, possono manifestare un comportamento transitorio che rientra nello spettro autistico, spesso accompagnato da una regressione delle abilità relazionali. Emergono anche sintomi fisici come disfunzioni respiratorie (ad esempio, iperventilazione e/o apnee), problemi di coordinazione dei movimenti (atassia),

ed epilessia, evidenziata da alterazioni nel quadro elettroencefalografico (EEG) che mostrano un rallentamento del ritmo di base e possibili attività parossistiche mono o multifocali (Roche et al., 2019; Saby et al., 2020). In questa fase, possono verificarsi disturbi gastrointestinali, tra cui reflusso gastroesofageo, stipsi, disfagia e problemi nel tratto biliare. Altri sintomi includono disfunzioni del sistema nervoso autonomo, come scialorrea e disautonomia cardiaca (Guideri et al., 2001; Guideri et al., 2004), oltre a scoliosi, osteopenia e episodi di pianto immotivato, ansia, variazioni dell'umore e autolesionismo.

3) Stadio III (stadio della pseudo-stagnazione), insorgenza tra i 3 e i 10 anni di età. Caratterizzata da una marcata microcefalia, e si manifesta attraverso una regressione dei comportamenti simili all'autismo, con conseguente miglioramento dell'interazione sociale e delle abilità comunicative non verbali. Durante questo periodo, le pazienti sviluppano un prolungato e più espressivo contatto visivo, motivo per cui vengono talvolta descritte come "bambine dagli occhi belli". Tuttavia, persistono problemi riguardanti la crescita somatica, evidenziati dalle dimensioni ridotte delle mani e dei piedi, e i sintomi del sistema nervoso autonomo, come bruxismo e scialorrea, rimangono presenti. In questa fase, si verifica un significativo peggioramento della scoliosi, che spesso richiede un intervento chirurgico, oltre a una maggiore osteopenia e problematiche a livello gastrointestinale. Sebbene la progressione della malattia sembri arrestata, in realtà si verifica un lento declino delle funzioni neuromotorie. Questa fase può protrarsi per molti anni, talvolta per l'intera vita della paziente (Smeets et al., 2019).

4) Stadio IV (stadio della degenerazione motoria tardiva), insorgenza > 10-14 anni di età. Si verifica la perdita della capacità di camminare, se precedentemente acquisita.

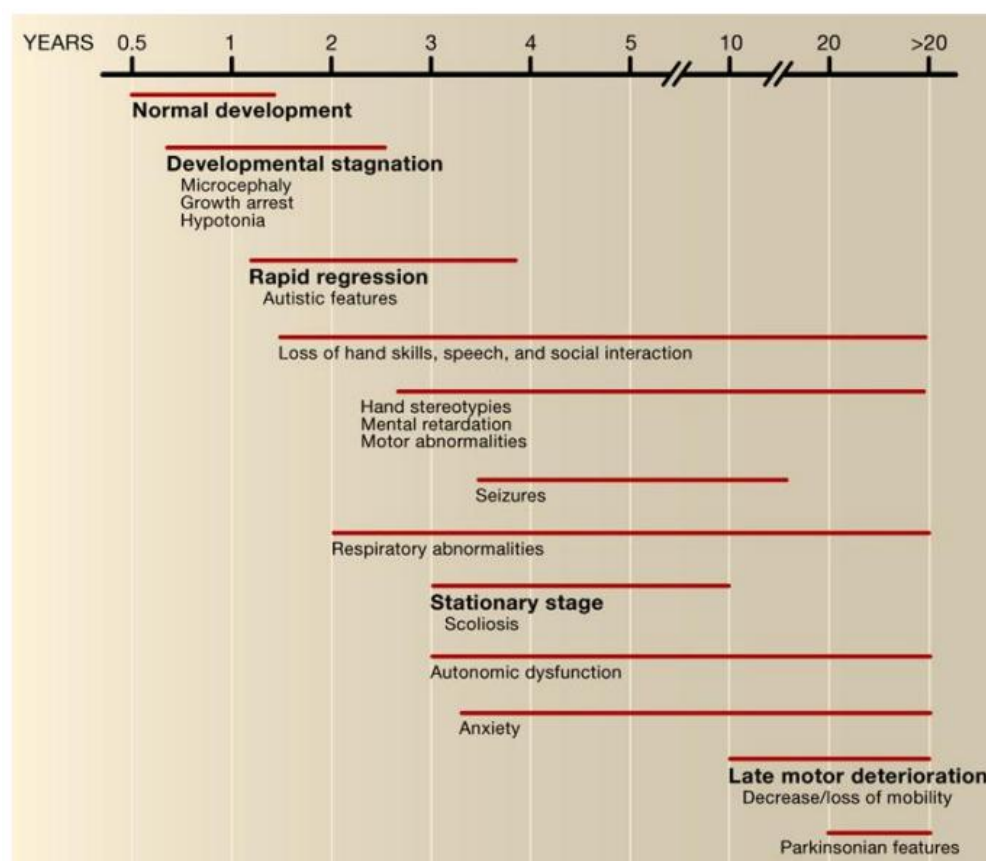


Figura: insorgenza e progressione della RTT. Dopo un periodo di sviluppo apparentemente normale, si ha un arresto seguito da un rapido deterioramento che porta alle anomalie tipiche di questa malattia (Chahrour e Zoghbi, 2007)

2. PERCORSO DIAGNOSTICO E ASSISTENZIALE

2.2 Criteri diagnostici

Nonostante la genetica molecolare, la RTT rimane principalmente una diagnosi clinica, fondata su criteri diagnostici che sono stati rivisti considerando i progressi nella comprensione delle caratteristiche genetiche, cliniche, neurobiologiche e molecolari della sindrome. Questo perché alcuni individui con queste mutazioni potrebbero non avere le caratteristiche della sindrome di RTT e al contrario, individui che non hanno mutazione MECP2 potrebbero essere affetti da RTT, come nei casi delle mutazioni dei geni CDKL5, FOXP1 e Netrin G1 che sono stati associati a RTT atipica (Neul et al., 2010). Nel 2001, Bengt Hagberg e colleghi suddivisero i criteri diagnostici in tre categorie: criteri di inclusione, criteri di supporto e criteri di esclusione (Hagberg et al, 2002). Tuttavia, nel 2010, gli studiosi riconobbero la necessità di ulteriori modifiche a tali criteri: questo perché si accorsero che uno dei criteri precedentemente considerato come necessario, ovvero la decelerazione postnatale della crescita del cranio, non doveva essere più considerato tale. Inoltre, non era stato stabilito alcun requisito per nessuno dei criteri di supporto; queste osservazioni evidenziarono come tali discrepanze potessero contribuire alla confusione nella diagnosi. Pertanto, si procedette a una revisione dei criteri diagnostici al fine di chiarire e semplificare il processo di diagnosi per la RTT tipica o classica (Neul et al., 2010).

Criteri	Diagnostici	RTT	2010
Considerare la diagnosi di RTT quando viene osservata una decelerazione postnatale della crescita del cranio (non è un elemento sempre presente)			
<i>Requisiti per la diagnosi di RTT classica /tipica</i>			
1. Un periodo di regressione seguito da recupero o stabilizzazione 2. Tutti i <i>criteri principali</i> e tutti i <i>criteri di esclusione</i> 3. <i>Criteri di supporto</i> non richiesti sebbene spesso presenti in individui con RTT classica			
<i>Requisiti per la diagnosi di variante RTT /RTT atipica</i>			
1. Un periodo di regressione seguito da recupero o stabilizzazione 2. Almeno 2 su 4 <i>criteri principali</i>			

3. 5 su 11 <i>criteri di supporto</i>	
Criteri principali	
1. Perdita parziale o completa di competenze finalistiche acquisite della mano 2. Perdita parziale o completa del linguaggio parlato acquisito 3. Anormalità del cammino: deficit (per disprassia) o assenza dell'abilità 4. Movimenti stereotipati della mano come gli automatismi 'wringing/squeezing', clapping/tapping', 'mauthing' e 'washing/rubbing'	
Criteri di esclusione per RTT classica /tipica	
1. Danno cerebrale secondario a trauma (peri- o postnatale), malattia neuro-metabolica o grave infezione che causa problemi neurologici 2. Sviluppo psicomotorio esageratamente anormale nei primi 6 mesi di vita	
Criteri di supporto per variante RTT /RTT atipica	
- Disturbi respiratori durante i periodi di veglia 2. Bruxismo durante i periodi di veglia 3. Alterazione del ciclo del sonno 4. Tono muscolare anormale 5. Disturbi vasomotori periferici 6. Scoliosi/cifosi	7. Ritardi della crescita 8. Mani e piedi piccoli e freddi 9. Intervalli di risate/urla inappropriati 10. Risposta al dolore diminuita 11. Intensa comunicazione visiva – "eye pointing"

Tabella: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature, J.L. Neul, 2010

Nella revisione dei criteri diagnostici del 2010, gli studiosi hanno apportato alcune modifiche significative. Innanzitutto, hanno ridotto i criteri necessari per la diagnosi della forma classica di RTT alla sola presenza della regressione, ma hanno introdotto 4 criteri principali assolutamente necessari. Il quadro clinico associato alla tipica RTT è caratterizzato dalla regressione dell'uso funzionale delle mani e del linguaggio, con lo sviluppo di anomalie nell'andatura e stereotipie delle mani. Dopo la fase di regressione, segue una fase di stabilizzazione e, in alcuni individui, anche una di miglioramento con un parziale recupero delle abilità. Questo mette in evidenza l'importanza di un'attenta anamnesi per identificare la presenza della regressione. Nella revisione, è stata eliminata dai criteri necessari la condizione del rallentamento post-natale della crescita del cranio, poiché questa caratteristica clinica non è presente in tutti gli individui con RTT classica.

Tuttavia, poiché può fungere da segnale per i medici nell'ipotizzare una possibile diagnosi e rappresenta una caratteristica distintiva del disturbo, è stata inclusa come un preambolo ai criteri, ovvero come una caratteristica che dovrebbe suscitare il sospetto diagnostico. I criteri di esclusione, come precedentemente stabiliti nei criteri del 2002, hanno lo scopo fondamentale di escludere altre possibili cause di patologie neurologiche, come la prematurità, che può portare a emorragie intraventricolari, meningite o lesioni cerebrali di origine perinatale. Altri criteri di esclusione servono a riconoscere che gli individui con RTT classica non manifestano deviazioni macroscopiche dal normale sviluppo nei primi sei mesi di vita. Se, nonostante il soddisfacimento dei criteri necessari, viene rilevata la presenza di uno o più criteri di esclusione, la diagnosi di RTT non può essere confermata, poiché la sindrome rimane sospesa tra i 2 e i 5 anni di età. È importante notare che, sebbene alcune alterazioni nello sviluppo iniziale possano essere presenti in questi individui, di solito né le famiglie né i medici si preoccupano dello sviluppo prima dei sei mesi di vita. Questo è in contrasto con una delle forme atipiche di RTT, la variante congenita, in cui lo sviluppo è notevolmente anomalo fin dalla nascita; pertanto, gli individui che mostrano un modello di sviluppo compromesso già prima dei 6 mesi dovrebbero essere valutati secondo i criteri per le forme atipiche di RTT e, se soddisfano tali criteri, dovrebbero essere diagnosticati come affetti dalla forma congenita di RTT (atipica). I criteri di supporto sono stati completamente eliminati dai nuovi criteri diagnostici per la RTT tipica, poiché non sono più necessari per la formulazione della diagnosi. Nei nuovi criteri, è essenziale che sia soddisfatto il criterio della regressione, insieme a tutti i criteri necessari e di esclusione, senza eccezioni, per poter diagnosticare la RTT classica. È importante sottolineare che, sebbene la sindrome fosse inizialmente riconosciuta solo nel sesso femminile, sono stati recentemente identificati casi di individui di sesso maschile che soddisfano i criteri per la RTT classica, e pertanto dovrebbero essere diagnosticati come varianti della forma classica. L'importanza della regressione nel contesto della diagnosi di RTT è stata riconosciuta da tempo, come evidenziato in una dichiarazione di Francoise Goutieres e Jean Aicardi in un documento del 1986. Pertanto, secondo questi criteri rivisti, a differenza di quanto affermato in un recente rapporto che non ha enfatizzato la regressione come elemento chiave nella diagnosi, si sottolinea che, per poter diagnosticare la RTT, un individuo deve necessariamente attraversare un periodo di regressione seguito da una fase di recupero o stabilizzazione. Questo elemento distingue chiaramente i casi di RTT da condizioni degenerative progressivamente peggiori. Inoltre, oltre alla regressione, affinché una diagnosi di RTT sia confermata, gli individui devono presentare almeno due dei quattro criteri principali e almeno cinque dei

undici criteri di supporto (Neul et al., 2010).

2.3 Procedure diagnostiche

Le procedure diagnostiche per la RTT comprendono una valutazione medica approfondita e test genetici mirati. Questi approcci combinati consentono una diagnosi accurata e tempestiva della sindrome.

Le procedure diagnostiche si esplicano come segue (Rosa et al., 2006 p. 24-25):

DIAGNOSI

Anamnesi accurata

- Storia clinica della paziente, stato di salute generale,
 - Se è presente epilessia: semeiologia delle crisi, frequenza e terapia farmacologica.
 - Indagine sulla presenza di disturbi respiratori, cardiologici, ortopedici, alimentari e del sonno.
1. Esame obiettivo generale
 - Particolare attenzione a: peso, altezza, circonferenza cranica, trofismo, scoliosi, stereotipie manuali.
 2. Esame neurologico
 3. Esami di laboratorio
 - Esami di base: emocromo, ionogramma sierico funzionalità epatica, renale, indagini per celiachia
 - Esami specifici in funzione del quadro clinico.
 4. Esami elettrofisiologici
 - EEG veglia e sonno
 - ECG basale.
 5. Esami genetici: MECP2, CDKL5, FOXP1 in base alla low-chart genetica
 6. Valutazioni specialistiche
 - Psicomotoria, e comportamentale con particolare attenzione all'utilizzo della Comunicazione Aumentativa Alternativa, se non presente il linguaggio verbale
 - Logopedica per difficoltà di deglutizione e alimentare
 - Fisiatrice, per progettazione del piano abilitativo
 - Nutrizionale, per valutare l'introito calorico

- Se sospetto di scoliosi o altri disturbi: valutazione ortopedica.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale è fondamentale quando si affrontano disturbi neurologici complessi. Diverse condizioni, tra cui encefalopatie epilettiche precoci, sindromi genetiche come la Sindrome di Angelman, malattie metaboliche e encefalopatie congenite, possono presentare sintomi simili. È essenziale distinguere tra queste condizioni per garantire trattamenti mirati e precisi. La diagnosi differenziale richiede competenza medica, test di laboratorio avanzati e spesso la collaborazione tra diverse specialità mediche (Rosa et al., 2006 p. 24-25).

FOLLOW UP

Durante le visite di follow-up, si procede a una revisione delle visite e degli approfondimenti generali e specifici effettuati in precedenza al fine di monitorare l'evoluzione della patologia. Si valuta la necessità di una rivalutazione pediatrica generale e, se sospettata, si eseguono ulteriori accertamenti, tra cui una valutazione endocrinologica e l'esecuzione di test come la DEXA o il MOC in caso di sospetto di osteoporosi. In caso di sintomi come vomito frequente, stipsi o sospetto reflusso gastro-esofageo può essere effettuata una valutazione gastroenterologica. Per problemi legati alla crescita e all'alimentazione, si considera una valutazione dietologica. Se sorgono problematiche respiratorie, si prevede una valutazione pneumologica. In età puberale, si esegue una valutazione ginecologica se necessaria. Durante il follow-up, tutti questi aspetti vengono attentamente monitorati per garantire una gestione completa e mirata della patologia (Rosa et al., 2006 p. 24-25).

2.2.1 Indagini strumentali

Gli esami elettrofisiologici e di neuroimaging sono cruciali per la diagnosi e il follow-up della RTT. Queste tecniche aiutano nella diagnosi differenziale con altre patologie, forniscono indicazioni per i test genetici e consentono lo studio della progressione della malattia, specialmente in relazione all'epilessia. Le avanzate metodologie elettrofisiologiche e di neuroimaging migliorano la comprensione della fisiopatologia della RS, rivelando il modo in cui il difetto genetico influisce sul cervello delle pazienti. Queste tecniche sono utili anche per monitorare l'efficacia di nuovi trattamenti

sperimentali e per condurre studi comparativi tra modelli animali e umani per una migliore comprensione della malattia (Rosa et al., 2006 p. 24-25).

ESAMI NEUROFISIOLOGICI

Gli esami neurofisiologici rivelano importanti informazioni sul coinvolgimento del sistema nervoso centrale e periferico nella RTT. L'elettroencefalogramma (EEG) è un utile strumento diagnostico quando valutato insieme al quadro clinico. Durante le fasi iniziali, l'EEG può sembrare normale o mostrare lievi anomalie, ma con la progressione della sindrome, diventa costantemente alterato, seguendo un pattern evolutivo caratteristico. Questi cambiamenti nell'EEG sono correlati allo stadio della malattia e possono includere alterazioni del ritmo e anomalie parossistiche (Biagi et al, 2007). I potenziali evocati, un insieme di test che valutano le risposte del sistema nervoso a stimoli sensoriali specifici, rivelano un'integrità nelle vie nervose periferiche, ma suggeriscono disfunzioni nelle componenti corticali centrali. In particolare, i potenziali evocati somestesici (PES) possono presentare risposte "giganti" durante il periodo in cui si verificano anomalie epilettiformi all'EEG. Questi PES "giganti" possono essere correlati all'accelerazione nella velocità di conduzione corticospinale osservata tramite la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS). Inoltre, è stata osservata una rarefazione delle arborizzazioni dendritiche nello strato V della corteccia cerebrale, che potrebbe essere associata a un'alterata trasmissione sinaptica (Armastrong, 2005).

INDAGINI DI NEUROIMMAGING

Le indagini di neuroimaging rivestono un ruolo fondamentale nella comprensione della RTT, offrendo una visione non invasiva della struttura e della funzione cerebrale. Queste tecniche avanzate includono la risonanza magnetica morfometrica e volumetrica, la spettroscopia protonica e fosforica in RM (MRS), la diffusione con tensore (DTI), gli studi di perfusione cerebrale in RM e gli studi PET (Positron Emission Tomography) (Naidu et al., 2001). Mediante queste tecniche è stato possibile mettere in luce quelle che sono alcune delle alterazioni neuropatologiche alla base della RTT, tra cui un progressivo declino dello sviluppo cerebrale che coinvolge sia la sostanza grigia che quella bianca, con specifiche riduzioni nei lobi frontali e temporali, nel nucleo caudato, nel talamo e nel mesencefalo, fino ad un'atrofia cerebellare negli adulti. Nei lobi frontali è stato registrato anche un apporto sanguigno ridotto (Naidu et al., 2001; Carter et al., 2008). È stata evidenziata una riduzione del N-AcetilAspartato, suggerendo una riduzione neuronale e

danni agli assoni. Al contrario, la concentrazione di colina, componente delle membrane cellulari e della mielina, sembra essere aumentata, indicando un rapido turnover dei prodotti intermedi del metabolismo lipidico (Saywell et al., 2006). È fondamentale sottolineare che, sebbene la risonanza magnetica nucleare standard sia comunemente utilizzata per scopi diagnostici in pazienti RTT, le altre indagini, quali la spettroscopia, la diffusione con tensore, gli studi di perfusione cerebrale, gli studi PET e la risonanza magnetica funzionale, sono attualmente condotte esclusivamente per scopi di ricerca.

TEST GENETICI

La diagnosi della RTT viene confermata attraverso specifici test genetici mirati a individuare mutazioni genetiche, in particolare nel gene MECP2. Questi test hanno un alto tasso di rilevamento delle mutazioni, superiore al 90% (Bourdon et al., 2001; Yaron et al., 2002; Schollen et al., 2003). Nella variante della RTT, le mutazioni rilevabili in MECP2 sono meno frequenti, ma quando si seguono criteri clinici specifici per la diagnosi, è possibile identificare casi apparentemente diversi. La maggior parte delle mutazioni di MECP2 si verifica spontaneamente e non è ereditata dai genitori, principalmente sul cromosoma X paterno (Girard et al., 2001). Queste mutazioni possono variare nei tipi, influenzando diverse parti del gene (Smeets et al., 2012). In casi in cui non vengono rilevate mutazioni note, ulteriori valutazioni possono essere necessarie, compresa un'analisi molecolare dei genitori per una migliore comprensione della situazione (Yaron et al., 2002).

2.2.2 Scale di valutazione

La RTT presenta una vasta variazione nella sua manifestazione clinica, rendendo fondamentale l'utilizzo di scale di valutazione specifiche per una gestione clinica più efficace. Questi strumenti forniscono una base oggettiva per valutare la gravità clinica, il comportamento e le capacità motorie funzionali, consentendo valutazioni precise e il monitoraggio nel tempo. Inoltre, facilitano la comunicazione tra i membri del team di cura e guidano interventi basati sull'evidenza per migliorare la qualità di vita dei pazienti. Queste scale possono essere suddivise in due categorie principali: le scale cliniche globali e quelle specifiche per valutare aspetti come la motricità o la funzionalità della mano.

Per quanto riguarda le scale di valutazione globali specifiche per la RTT, ne sono state sviluppate due:

- la Rett Assessment Rating Scale (RARS): il questionario RARS è uno strumento sviluppato per valutare la gravità della RTT attraverso le risposte dei loro genitori o caregiver. La scala valuta diverse caratteristiche del soggetto su una scala da 1 a 4, determinando un punteggio complessivo che riflette il grado di gravità, suddiviso in lieve, medio e acuto. Sebbene permetta valutazioni dettagliate, la RARS ha una bassa sensibilità per i piccoli cambiamenti nelle capacità motorie e adattive, rendendola meno utile per valutare il progresso a breve e medio termine nei trattamenti riabilitativi (Fabio et al., 2005).
- la scala italiana PBZ (Pini et al., 2016): Questa scala dimostra di essere altamente sensibile nella rilevazione di anche le più piccole modifiche nella sintomatologia durante trattamenti, riabilitazione, o modifiche ambientali, inoltre è in grado di indicare la gravità in base a vari aspetti clinici e genetici.

Per la valutazione della motricità, sono stata sviluppate

- la Rett Syndrome Gross Motor Scale: questa scala è composta da 15 items raggruppati in sottocategorie come 'Seduta', 'Stazione eretta e Cammino', e 'Sfida', ed è basata sulla Wee-FIM. Ogni attività viene valutata su una scala da 0 a 3. Tra i limiti della RSGMS ritroviamo la scarsa sensibilità nel rilevare miglioramenti relativi alla resistenza motoria o valutare attività come salire e scendere le scale, importanti per la vita quotidiana (Downs et al., 2016).
- La scala funzionale della RTT (ReFuS): è uno strumento di valutazione mirato a misurare l'abilità funzionale delle ragazze con RTT prima, durante o dopo interventi motori intensivi. Questa scala si basa esclusivamente sulle prestazioni indipendenti delle pazienti ed è altamente sensibile ai piccoli cambiamenti. Nel processo di valutazione con il ReFuS, vengono registrati i tempi di esecuzione dei compiti senza assistenza fisica. Il punteggio di ogni elemento può variare da 0 a 12 punti. La scala valuta compiti statici e di mobilità, ma richiede specifiche strutture per essere eseguita, limitandone l'applicabilità pratica in routine o in studi osservazionali (Lotan et al., 2023).
- La Functional Mobility Scale (FMS): è uno strumento di valutazione inizialmente sviluppato per valutare la mobilità funzionale nei bambini con paralisi cerebrale e disturbi del movimento. Questa scala misura il tipo e il livello di assistenza necessari per percorrere distanze di 5, 50 e 500 metri, con punteggi che variano da 1 a 6. Successivamente, è stata adattata specificamente per l'uso con individui

affetti dalla RTT, diventando la FMS-RS. Questa versione si focalizza sulla valutazione dell'assistenza richiesta per le medesime distanze, assegnando punteggi da 0 a 4. Sono richieste ulteriori studi per valutare la sua reattività ai cambiamenti nel tempo nella popolazione con RTT, limitandone attualmente l'uso come misura di risultato (Stahlhut et al., 2017).

- Il test di camminata di due minuti (2MWT): è uno strumento di valutazione funzionale del cammino adattato per la RTT; richiede di camminare avanti e indietro per due minuti su una pista di 20 metri (Stahlhut et al., 2017).

Per la valutazione della funzionalità della mano, la scala di riferimento specifica per la RTT è:

- La Rett Syndrome Hand Function Scale (RSHFS): è uno strumento essenziale specialmente durante le fasi iniziali del disturbo quando la perdita di questa funzione è comune. Basato sulla Hand Apraxia Scale, il protocollo RSHFS valuta il funzionamento manuale su una scala da 1 a 8. Include valutazioni sulla capacità di afferrare, tenere, e trasferire oggetti di varie dimensioni e forme, nonché sul tipo di presa utilizzata (Downs et al., 2010).

Per la valutazione dell'attività fisica troviamo:

- StepWatch Activity Monitor™ (SAM), ovvero un dispositivo basato su accelerometro che viene indossato alla caviglia e si occupa di registrare il numero di passi compiuti. Questo strumento è stato convalidato per le persone con disabilità intellettive e per quelle con RTT (Downs et al., 2015).
- activPAL™, ossia un dispositivo che utilizza un accelerometro e un inclinometro monoassiali per misurare il conteggio dei passi e il tempo trascorso in diverse posizioni, come seduti, in piedi o camminando (Downs et al., 2015).
- Registro dell'attività Bouchard modificato (M-BAR), ovvero una scheda di diario giornaliero che assegna un punteggio a diversi livelli di attività fisica, inclusi periodi di sedentarietà e camminata a intensità variabili. È stato modificato per essere più adatto alle persone con RTT, riducendo il numero di categorie. (Stahlhut et al., 2017).

Per quanto riguarda la valutazione della disprassia, non esiste attualmente uno strumento specificamente adattato al quadro clinico della RTT. Tuttavia, diversi strumenti di misura

per la disprassia sono disponibili in letteratura, ma richiederebbero adattamenti specifici per essere utilizzati in pazienti con RTT. Esiste anche un questionario che mira a identificare le caratteristiche comportamentali specifiche associate alla RTT (RTT): il Questionario Comportamentale sulla RTT (RSBQ). Questo questionario è stato sviluppato basandosi su caratteristiche comportamentali ed emotive tipiche dell'RTT, fornendo una scala Likert a tre punti per valutare quanto bene queste caratteristiche descrivano il comportamento di un individuo, tenendo presente che alcune voci del questionario possono risultare vaghe per i genitori e che alcune sezioni non vengono compilate se l'individuo non può eseguire determinate attività come camminare o stare in piedi (Oberman et al., 2020). Infine, va citata la Scala della Paura del Movimento della RTT (RSFMS), utile per misurare l'intensità e la gravità della paura del movimento (FOM) nelle ragazze con RTT. La FOM è una caratteristica comportamentale comune nelle persone con RTT e può rappresentare una sfida significativa per l'acquisizione del movimento funzionale e della deambulazione. Il punteggio della RSFMS si basa sulla stessa scala Likert a tre punti utilizzata nell'RSBQ, dalla quale è stata derivata. La scala è ancora in fase di sviluppo e richiede ulteriori ricerche e convalidazioni per un utilizzo più ampio (Lotan et al., 2023). In generale, sarebbe opportuno associare ai questionari dei video delle pazienti, i quali forniscono informazioni oggettive sul funzionamento dei soggetti in un contesto significativo per loro (ad esempio, a casa o a scuola), mentre i questionari completano le lacune delle registrazioni e consentono di ottenere una visione più completa del quadro clinico.

2.3 Trattamento e gestione dei sintomi

Attualmente, non esiste ancora una cura definitiva per la RTT, tuttavia vengono comunemente impiegate terapie sintomatiche al fine di alleviare i sintomi più comuni, come l'epilessia, l'osteoporosi e la costipazione, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita delle pazienti. Inoltre, si cercano approcci volti a influenzare il decorso della malattia, affrontando i problemi motori e cercando di migliorare gli aspetti comportamentali e le capacità di comunicazione.

2.3.1 Terapia farmacologica dei sintomi

Si identificano diverse categorie di farmaci da considerare per l'impiego terapeutico, in relazione ai sintomi predominanti:

- Epilessia: l'epilessia rappresenta un sintomo comune e spesso complesso da gestire nella RTT. La sua prevalenza all'interno di questa sindrome varia significativamente, colpendo da un minimo del 30% fino all'80% dei casi, con un'età media di esordio intorno ai 4 anni (Cusmai et Moavero, 2014). È importante notare che, in circa il 15-20% dei casi, le crisi epilettiche non rispondono ai trattamenti farmacologici standard, diventando farmacoresistenti. I farmaci maggiormente impiegati sono: la Carbamazepina, il Valproato e la Lamotrigina (Huppke et al., 2007), ma in alcuni casi vengono anche il Topiramato, il Diazepam e il Midazolam: tuttavia, non esiste un accordo univoco tra gli specialisti riguardo alle terapie farmacologiche più efficaci a causa della diversità delle manifestazioni epilettiche osservate nella sindrome e alla scarsità degli studi ad oggi condotti (Rosa et al., 2006 p. 47-48).
- Anomalie respiratorie: le anomalie respiratorie nella RTT sono molto comuni, soprattutto durante lo stato di veglia, mentre di solito non si verificano durante il sonno. Mentre le anomalie respiratorie sono state osservate anche nei modelli murini di RTT, attualmente non esiste un trattamento specifico per tali problemi respiratori nei pazienti umani (Veneselli e Traverso, 2012). Sono stati valutati diversi farmaci, tra cui benzodiazepine, inibitori del reuptake della serotonina, antagonisti degli oppioidi (ad es. il Naltrexone ed il Naloxone) e altri, ma nessuno ha portato a miglioramenti significativi. Alcuni farmaci, come il Bromocriptina, hanno mostrato leggeri miglioramenti nei sintomi, ma tali miglioramenti cessano una volta che il farmaco viene sospeso (Zappella et al., 1990).
- Irregolarità del sonno: questi disturbi interessano oltre l'80% delle pazienti, ma tendono a diminuire con l'età. Per affrontare tali problemi, vengono utilizzati trattamenti farmacologici come la melatonina e le benzodiazepine (Wong et al., 2015).
- L'osteoporosi: l'osteoporosi è una condizione caratterizzata dalla diminuzione della densità ossea che porta a indebolimento delle ossa stesse e aumentato rischio di fratture (Lotan et al., 2012). I trattamenti includono l'uso di estrogeni, ma il loro utilizzo a lungo termine può comportare rischi aggiuntivi come il rischio di tumori. Inoltre, è fondamentale seguire un'adeguata alimentazione ricca di proteine, calcio e fosforo. La terapia integrativa con vitamina D,

ottenuta sia tramite l'esposizione alla luce solare che attraverso l'alimentazione, è raccomandata (Rosa et al., 2006 p. 71-72).

- Problemi gastrointestinali: nella RTT i problemi gastrointestinali sono comuni e spesso includono difficoltà nella masticazione e deglutizione, che colpiscono l'80% dei pazienti (Traverso et al., 2014; Baikie et al., 2014). Questi problemi possono portare a complicazioni come malnutrizione, ritardi nella crescita e il rischio di polmoniti causate dall'aspirazione di cibo o liquidi nelle vie respiratorie. Il trattamento del reflusso gastroesofageo in questi pazienti inizia con inibitori di pompa protonica, seguiti dagli H2-antagonisti. In casi selezionati, vengono prescritti agenti procinetici (Baikie et al., 2014). La stipsi è comune nella RTT e può essere trattata con lassativi osmotici e emollienti, ma con cautela. Per il meteorismo intestinale, il simeticone può essere utilizzato per alleviare i sintomi. Una dieta equilibrata, ricca di fibre e un adeguato apporto di liquidi è raccomandata, insieme a una limitazione di alimenti acidi e grassi che rallentano lo svuotamento gastrico.
- Problematiche cardiovascolari: le terapie per gestire il rischio di morte improvvisa legate a problematiche nella RTT comprendono l'uso di beta-bloccanti e il trattamento con farmaci che non aumentano il rischio di aritmie letali, inoltre, l'acetil-L-carnitina è stato proposto come possibile trattamento per migliorare la disautonomia cardiaca. Nonostante ciò, sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia di queste terapie nel proteggere i pazienti con RTT dal rischio di morti improvvise e aritmie cardiache (Rosa et al., 2006 p. 57-58).

2.3.2 Nuove strategie terapeutiche

Nonostante non sia ancora completa la comprensione del legame tra il genotipo e il fenotipo nei diversi geni coinvolti nella RTT, le attuali ricerche sono orientate verso lo sviluppo di terapie volte a curare la malattia piuttosto che limitarsi a mitigare i sintomi associati. Questi studi si concentrano sulla creazione di molecole dirette alle cause fondamentali della RTT. Questi nuovi farmaci non solo ripristinano le alterazioni nei principali neurotrasmettitori e nel fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), ma sono anche in grado di correggere le anomalie cerebrali riscontrate in questi pazienti.

TERAPIA GENICA

La tipologia più comune di approcci innovativi negli studi preclinici riguarda la terapia genica, con tecniche come la sostituzione genetica o l'editing del genoma e dell'RNA. Tra i vettori virali, i virus adeno-associati (AAV) sono popolari per la loro capacità di espressione a lungo termine e profili di biosicurezza elevati. Tuttavia, il passaggio di queste strategie agli esseri umani richiede ulteriori ricerche (Panayotis et al., 2023).

- Tecnica di sostituzione genetica: la terapia genica per la RTT è stata studiata su modelli murini. Alcuni studi hanno dimostrato il successo dell'uso di vettori AAV per ripristinare l'espressione di MeCP2 nei topi affetti dalla sindrome, migliorando il loro stato di salute (Gadalla et al., 2013). Tuttavia, ci sono stati segni di epatotossicità in questi studi. Ulteriori ricerche hanno cercato di ridurre gli effetti collaterali e migliorare la trasduzione nel cervello (Gadalla et al., 2017). Nuovi vettori come l'AAV9-PhP.B sono stati sviluppati per ottenere una trasduzione più efficace nel sistema nervoso centrale, portando a significativi miglioramenti del fenotipo (Luoni et al., 2020). Alcuni studi propongono anche l'uso di transgeni mini-Mecp2 e strategie per controllare l'espressione di MeCP2 (Sinnott et al., 2021). Tuttavia, ulteriori ricerche sono necessarie per valutare la sicurezza ed efficacia di queste nuove strategie terapeutiche.

Le terapie principali che sfruttano questo meccanismo sono:

- La terapia TSHA-102, che utilizza un virus AAV9 per consegnare una versione corretta del gene MECP2 alle cellule affette. Questo trattamento è caratterizzato da un sistema di auto-regolazione chiamato miRNA-Responsive Auto-Regulatory Element (miRARE) per mantenere i livelli di MECP2 nei neuroni entro limiti normali. Attualmente, l'efficacia e la sicurezza di TSHA-102 sono valutate in uno studio chiamato REVEAL, coinvolgendo 12 pazienti adulti con RTT classica. I dati clinici dei primi due pazienti adulti saranno discussi prossimamente, e il dosaggio del primo paziente pediatrico è previsto nel 2024. Tuttavia, rimane una questione aperta se il gene MECP2 fornito raggiungerà un numero sufficiente di cellule per produrre effetti positivi.

- La terapia NGN-401 coinvolge uno studio clinico di Fase I/II con cinque giovani donne affette da RTT classica, di età compresa tra 4 e 10 anni, ed è stata sviluppata dalla Neurogene. Questa terapia utilizza un sistema di controllo dell'espressione genica simile a TSHA-102 e prevede la somministrazione diretta del farmaco nel cervello dei pazienti. Lo studio inizierà in Texas, poi si estenderà a Colorado e Massachusetts. Il trattamento inizierà nella seconda metà del 2023 con dati preliminari attesi entro la fine del 2024, mentre il completamento è previsto per ottobre 2019. L'obiettivo principale dello studio è valutare la sicurezza della terapia genica.
- Modifica del genoma: questo approccio terapeutico mira a correggere direttamente il gene difettoso, consentendo una corretta espressione della proteina MeCP2 in modo stabile e permanente attraverso l'editing del genoma. Uno dei principali strumenti per l'editing genetico è il sistema CRISPR-Cas9, che impiega un enzima chiamato Cas9 e una guida RNA (gRNA) su misura per riconoscere e tagliare specifiche sequenze di DNA nel genoma (Jiang et Doudna, 2017) Questi tagli possono essere riparati attraverso meccanismi cellulari, consentendo la correzione precisa dei geni difettosi. Tuttavia, ci sono sfide, come il rischio di modifiche non mirate e la complessità nell'utilizzo di due vettori AAV separati per trasdurre entrambi gli elementi, che possono limitare l'applicazione di questo sistema nella terapia genica (Zhang et al., 2015).

Nel contesto della RTT esistono due approcci promettenti all'editing del genoma in fase di sviluppo: il primo approccio si concentra sulla correzione di specifiche mutazioni puntiformi all'interno del gene MECP2 (Crocì et al., 2020): questo metodo mira a correggere mutazioni genetiche specifiche. Un secondo approccio si concentra sulla correzione di esoni specifici, in particolare gli esoni 3 e 4 del gene MECP2; correggendo questi esoni, si potrebbero affrontare una vasta gamma di mutazioni genetiche causanti la RTT (Panayotis et al., 2023). Tuttavia, questi approcci sperimentali affrontano alcune sfide significative, ad esempio, l'accesso limitato ai tessuti del sistema nervoso centrale rappresenta un ostacolo, poiché per ottenere risultati efficaci, gli agenti di editing devono raggiungere le cellule cerebrali.

- Modifica dell'RNA: L'editing dell'RNA è una promettente strategia terapeutica che consente di correggere specifiche mutazioni genetiche attraverso l'uso di enzimi come ADAR2. Questi enzimi possono riparare errori nei messaggeri genetici, ma possono causare modifiche non mirate. La somministrazione periferica dell'enzima tramite vettori può ridurre le modifiche non mirate, ma ci sono sfide legate all'accesso al cervello e alla necessità di sviluppare enzimi più precisi (Panayotis et al., 2023). L'impatto di questa tecnologia sul fenotipo nei modelli murini di RTT richiede ulteriori ricerche .

TERAPIA FARMACOLOGICA

- Trofinetide, la prima terapia farmacologica approvata negli USA: Nel recente studio clinico di Fase III chiamato LAVANDER, la trofinetide ha dimostrato efficacia e sicurezza nel trattamento della RTT. Questo farmaco, un analogo sintetico del GPE (glicina-prolina-glutammato), ha dimostrato miglioramenti significativi nei sintomi motori e respiratori nei pazienti affetti dalla RTT. Lo studio clinico ha coinvolto 187 ragazze divise in due gruppi, uno trattato con la trofinetide per 12 settimane e l'altro con un placebo. I risultati hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi nei punteggi totali delle scale RSBQ e CGI-I rispetto al gruppo del placebo. Gli eventi avversi più comuni, come vomito e diarrea, sono stati principalmente temporanei, confermando un profilo di sicurezza accettabile per la trofinetide (Neul et al., 2023). Il farmaco trofinetide ha mostrato risultati variegati e soggettivi tra le pazienti affette dalla RTT, con alcuni segnalando miglioramenti a livello verbale e altri benefici a livello motorio. Ci sono ancora domande aperte riguardo alla trofinetide, come il suo meccanismo d'azione e la durata ottimale del trattamento.
- Mirtazapina: uno studio condotto presso l'università di Trieste (2019) ha esaminato il potenziale dell'antidepressivo Mirtazapina come trattamento per la RTT. Il farmaco è stato testato su topi con la mutazione MECP2 maschi tramite uno studio seguito da Britto et al, nel 2016, e in seguito sui topi femmina mediante un progetto Airett, ed è stato confrontato con la Desipramina, della quale non è consigliato l'utilizzo in quanto comporta gravi effetti collaterali, (Pacher et Kecskemeti, 2004). Mirtazapina è invece virtualmente priva di effetti collaterali di tipo anticolinergico (Burrows et Kremer, 1997) e ha pochi effetti collaterali cardiorespiratori, sebbene un sovradosaggio induca sedazione (Hartmann, 1999).

La Mirtazapina ha dimostrato miglioramenti significativi nei pazienti affetti dalla RTT, tra cui il ripristino del peso cerebrale, il miglioramento della morfologia neurale, la normalizzazione delle funzioni cardiorespiratorie, la riduzione dell'ansia e dei problemi comportamentali, l'aumento della trasmissione GABAergica e l'espressione di BDNF. Questi risultati suggeriscono che la Mirtazapina potrebbe essere un promettente trattamento per la RTT, ma sono necessarie ulteriori ricerche per confermarne l'efficacia nei pazienti.

Ulteriori integratori/farmaci sono in fase di sperimentazione.

2.4 Approcci riabilitativi

L'intervento precoce e la gestione completa della RTT per tutta la vita possono migliorare significativamente la salute e la longevità delle persone colpite. La gestione è ottimizzata attraverso il coinvolgimento di un team multidisciplinare composto da diversi specialisti medici e paramedici e da un approccio individualizzato (Smeets et al., 2012). Per sviluppare un piano riabilitativo completo ed efficace per è essenziale comprendere chiaramente la fase in cui si trova la paziente, questo perché le esigenze e le sfide varieranno notevolmente a seconda della fase della sindrome in cui si trova. Pertanto, è fondamentale valutare attentamente la condizione specifica della paziente per fornire un trattamento mirato e appropriato in base alle sue esigenze individuali.

RIABILITAZIONE NELLE FASI PRECOCI (I)

In questa fase, caratterizzata da un significativo rallentamento o regressione dello sviluppo, si manifestano spesso sintomi quali l'ipotonìa e la perdita delle abilità motorie precedentemente acquisite, comprese quelle legate al linguaggio. Il principio teorico che deve guidare l'intervento riabilitativo è il *Motor Learning*, ovvero il processo di apprendimento motorio basato sull'imitazione, la sperimentazione attraverso tentativi ed errori, e la pratica motoria ripetuta in contesti motivanti. Nel caso della RTT, le alterazioni nelle connessioni neuronali possono ostacolare l'apprendimento spontaneo. È importante guidare attentamente il bambino, facilitare l'apprendimento motorio e avere pazienza durante la fase di isolamento e scarsa reattività. Gli obiettivi di intervento dovrebbero essere stabiliti in collaborazione con la famiglia.

RIABILITAZIONE NELLA FASE INTERMEDIA O DI STABILIZZAZIONE (II)

Non in tutte le bambine affette dalla RTT si raggiunge un livello di autonomia nella deambulazione. Nei casi in cui è presente un'ipotonìa grave e un precoce sviluppo della scoliosi, la capacità di camminare potrebbe non essere raggiunta. Nel caso in cui la deambulazione si verifichi, questa potrebbe presentare caratteristiche atassiche. La crescita e le modifiche del tono muscolare contribuiscono ad aumentare le deformità muscolo-scheletriche, come la scoliosi e le deformità da carico, che influiscono negativamente sulle abilità motorie complessive.

Tuttavia, in questa fase intermedia o di stabilizzazione, si osserva una certa stabilizzazione del quadro neuroevolutivo complessivo, e potrebbe essere possibile acquisire alcune competenze.

RIABILITAZIONE NELLA FASE DELLA PERDITA DEL CAMMINO CON RIGIDITÀ (III)

Nell'adolescenza, si verifica comunemente una regressione delle abilità motorie e cognitive, spesso accompagnata da rigidità. Benché non esistano prove scientifiche a conferma che l'intensità e la frequenza delle sessioni di riabilitazione siano in grado di rallentare questa fase di regressione, le famiglie vivono questo periodo della vita come estremamente problematico. È di fondamentale importanza valutare ogni singolo caso, stabilendo obiettivi realistici e rispettando la disponibilità della ragazza, ormai divenuta adolescente (Rosa et al., 2006 p. 73-74-75).

Gli interventi di cui necessita un paziente affetto da RTT sono numerosi:

TIPO DI INTERVENTO	INDICAZIONI
Neuropsicomotorio Intervento sugli aspetti di sviluppo psicomotorio	In fase precoce di malattia (I e II stadio) per favorire le competenze psicomotorie in termini di esplorazione dello spazio, conoscenza del proprio corpo, facilitazioni sensoriali, intenzionalità motoria, facilitazioni delle prassie manuali e competenze attentivo-relazionali. OBIETTIVI RIABILITATIVI:

	-migliorare la consapevolezza della posizione del proprio corpo nello spazio e armonizzare la risposta, agli stimoli motori e sensoriali -fornire esperienze che facilitino l'equilibrio e la coordinazione motoria -sviluppare l'utilizzo degli arti superiori con funzione di prensione, manipolazione e competenze prassiche - favorire situazioni di gioco con i genitori -favorire attività che aumentino i tempi di attenzione In fase successiva (II infanzia) -Mantenere le competenze manipolative e prassiche laddove possibile -favorire esperienze motorie e sensoriali in contesti più socializzanti -favorire l'autonomia nelle attività di vita quotidiana MODALITA': -intervento continuativo con revisione costante (almeno semestrale) del progetto riabilitativo, o annuale nelle fasi successive -associazione di cicli intensivi di trattamento precoce e di cicli di mantenimento
Fisioterapia e idrokinesiterapia	In fase precoce di malattia (I e II stadio) per favorire lo sviluppo neuroevolutivo con facilitazioni neuromotorie e neurosensoriali che permettano l'apprendimento motorio attraverso esperienze significative come il gioco, lo sviluppo di competenze motorie attraverso strategie di insegnamento motorio, un miglior controllo posturo-motorio, facilitazioni degli aspetti percettivi, stimolazioni vestibolari, maggior variabilità e allineamento posturale; valutazione ed eventuale trattamento degli aspetti respiratori. OBIETTIVI RIABILITATIVI: -favorire attività a tappeto per lo spostamento orizzontale e variabilità posturale

	-favorire il controllo assiale del capo e del tronco fino al raggiungimento della stazione seduta -fornire strategie senso-motorie che facilitino la maturazione dei passaggi posturali (supina-seduta, seduta in piedi, posizioni intermedie come quella in ginocchio o quadrupedica), le reazioni di equilibrio e di balance sia in statica che in dinamica -favorire esperienze di raggiungimento -afferramento e manipolazione dell'oggetto -facilitare esperienze di carico e spinta sugli arti superiori -favorire lo spostamento verticale fino al raggiungimento laddove possibile, del cammino con o senza aiuto. -favorire un allungamento muscolo-tendineo dei gruppi muscolari che tendono ad accorciarsi attraverso esercizi di stiramento passivo -fornire una guida pratica al genitore sulle attività/gioco da svolgere anche a casa, sulle correzioni posturali nell'arco della giornata e sulle modalità di pulizia delle vie aeree superiori -individuare le necessità funzionali di un'ortesi e di un ausilio da condividere con l'équipe specialistica -eventuale trattamento specifico degli aspetti respiratori nei pazienti più critici fin da subito Nella seconda infanzia, adolescenza ed età adulta -mantenimento/allineamento della posizione seduta e della statica eretta -mantenimento del cammino e dei passaggi posturali anche per ridurre i rischi di deformità muscolo-scheletrica, difficoltà gastrointestinali e complicanze respiratorie -mantenimento e /o recupero delle reazioni di equilibrio in statica e dinamica -prevenzione e/o riduzione delle deformità articolari, della rigidità, della patologia dolorosa e della scoliosi
--	---

	-partecipazione alla valutazione multidisciplinare (specialisti, fisioterapisti, tecnici ortopedici) con il compito specifico di individuare le necessità funzionali e valutare le caratteristiche muscolo-scheletriche per un'eventuale indicazione di ortesi o ausilio -preservare l'uso delle mani anche solo come spinta e sostegno laddove viene esclusa una manipolazione o afferramento -promozione di competenze ed iniziative motorie in contesti differenti MODALITA': -intervento continuativo con revisione costante (almeno semestrale) del progetto riabilitativo; o annuale nelle fasi successive -associazione di cicli intensivi di trattamento e di cicli di mantenimento) -possibile trattamento domiciliare in caso di impossibilità da parte del paziente di spostarsi per motivi di aggravamento clinico
Terapia occupazionale	Durante tutte le fasi di malattia OBIETTIVI: -migliorare i livelli di autonomia in relazione sia al contesto familiare che in ambito scolastico -stimolare abilità cognitive e prassiche MODALITA': -intervento continuativo con revisione costante (almeno semestrale) del progetto riabilitativo -esecuzione di cicli di trattamento con almeno 2 sedute a settimana con obiettivi mirati ed individualizzati e con interventi allargati all'ambiente familiare e scolastico -possibile trattamento domiciliare in caso di aggravamento
Musicoterapia	Durante tutte le fasi di malattia OBIETTIVI:

	-favorire lo sviluppo emozionale e l'interazione Sensoriale -migliorare il benessere emozionale e l'intenzionalità Comunicativa -promuovere il movimento globale e manuale MODALITA': -intervento continuativo con revisione costante del progetto riabilitativo -esecuzione di cicli di trattamento con 1-2 sedute a settimana
Intervento psicologico	Durante tutte le fasi di malattia OBIETTIVI: -compensazione del linguaggio espressivo MODALITA': -sedute di terapia psicologica di sostegno familiare al bisogno
Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) e riabilitazione cognitiva	Durante tutte le fasi di malattia OBIETTIVI: -sostegno familiare e prevenzione/valutazione di disturbi emozionali depressivi nei componenti della famiglia MODALITA': -intervento continuativo con revisione costante del progetto riabilitativo e degli obiettivi -esecuzione di cicli di trattamento con almeno 1-2 sedute a settimana
Educazione alimentare	Durante tutte le fasi di malattia OBIETTIVI: -valutazione di un corretto apporto di nutrienti alimentari e di una dieta volta al controllo delle problematiche gastrointestinali -addestramento ed educazione alimentare dei caregivers MODALITA': -al bisogno
Trattamento logopedico	Durante tutte le fasi di malattia OBIETTIVI:

	-Valutazione, scelta e educazione all'utilizzo di strategie alternative alla comunicazione verbale es. Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) -riabilitazione cognitiva -addestramento all'uso di ausili specifici alla comunicazione -formazione e diffusione delle corrette modalità comunicative ai vari caregiver e a tutte le persone che ruotano attorno all'assistito -valutazione e trattamento della disfagia -sviluppo comportamenti di attenzione educazione all'utilizzo di strategie comunicative prevenzione di complicanze respiratorie conseguenti a disfagia MODALITA': -intervento continuativo con revisione costante del progetto riabilitativo e degli obiettivi -esecuzione di cicli di trattamento con cicli di 2-3 sedute settimanali a seconda della fase di malattia
--	--

Tabella: Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: RTT / RF0040

Tra gli interventi terapeutici meno convenzionali vanno infine citati:

- Musicoterapia: questa attività produce buoni risultati sia perché permette una migliore accettazione da parte delle bambine di ciò che compiono in maniera involontaria, sia perché incoraggia gli atti di movimento volontario (Molinari, 2002).
- Ippoterapia: questo intervento, secondo Allan (1992) sollecita forti risposte emozionali per il solo fatto di essere in contatto fisico con un animale grande; favorisce, inoltre, il controllo dell'equilibrio e una corretta postura.
- Idroterapia: sembrerebbe produrre buoni risultati in quanto migliora le capacità motorie e risulta efficace per il rilassamento muscolare,

soprattutto legato alle stereotipie della mano e per favorire i movimenti spontanei (Bumin et al., 2003).

3. RUOLO DELLA LOGOPEDIA NELLA GESTIONE DEI DISTURBI DELLA DEGLUTIZIONE E COMUNICAZIONE

La RTT, come abbiamo già detto, è una condizione medica complessa e multisintomatica che si manifesta attraverso una vasta gamma di segni clinici che comprendono anche i notevoli problemi a carico della comunicazione e dell'alimentazione. Sebbene siano disponibili studi nella letteratura che affrontano singolarmente gli aspetti della comunicazione e dell'alimentazione in gruppi di varie dimensioni, risulta complesso ottenere una visione completa dell'entità di tali problematiche, delle loro reciproche interazioni e del loro impatto sulla quotidianità. La presa in carico di tali difficoltà appare altrettanto complessa e vede coinvolte numerose figure professionali. Tra queste spesso rientra anche il logopedista il quale si presenta spesso diventa una figura chiave nella gestione quotidiana delle difficoltà nell'ambito della comunicazione e della deglutizione dei pazienti con Sindrome di Rett. Da profilo professionale infatti (Decreto 14 settembre 1994, n.742), il logopedista si dedica alla prevenzione e alla riabilitazione delle patologie legate al linguaggio e alla comunicazione in diverse fasce d'età, dall'infanzia all'età adulta e geriatrica. La sua attività si concentra sull'educazione e rieducazione delle patologie che influenzano la voce, la parola, il linguaggio sia orale che scritto e gli eventuali handicap comunicativi. Nel rispetto della diagnosi e della prescrizione del medico, il logopedista, all'interno di un team multidisciplinare, svolge una valutazione logopedica per individuare e affrontare le necessità di salute dei pazienti disabili, effettua terapie logopediche di abilitazione e riabilitazione della comunicazione e del linguaggio, utilizzando approcci verbali e non verbali, inoltre, può suggerire l'uso di ausili e fornire istruzioni per il loro corretto utilizzo, oltre a svolgere attività di studio, didattica e consulenza professionale nei servizi sanitari e in altre situazioni che richiedono le sue competenze. L'educazione del paziente e della famiglia è parte integrante del processo, così come una continua formazione. Il Profilo professionale nazionale del logopedista non menziona esplicitamente la rieducazione della disfagia tra le competenze del logopedista, ma questa area è regolamentata dalla Legge 42/1999 e dal Codice deontologico. Il Profilo professionale europeo del logopedista, invece, riconosce la gestione della deglutizione come parte integrante della professione logopedica, includendo disturbi della deglutizione di varie cause. Le competenze del logopedista, in ambito deglutologico, riguardano la valutazione e il trattamento dei disturbi articolatori e della deglutizione, compresi quelli derivanti da lesioni organiche, malocclusioni e squilibri muscolari orofacciali. Queste

competenze si estendono all'ambito dell'adulto e dell'infante e includono anche la gestione della disfagia, l'uso di manovre di emergenza e, anche in questo caso, il counseling logopedico ai genitori. Di seguito analizzeremo la dinamica deglutitoria nella RTT, riportando nel dettaglio i numerosi segni clinici di disfagia riscontrabili in questa popolazione di pazienti e le relative implicazioni nella funzione alimentare. Successivamente approfondiremo le varie tecniche attualmente in uso per la gestione della difficoltà deglutitorie ed il ruolo che assume il logopedista sia nella gestione diretta della sintomatologia disfagica in questi pazienti sia nel supporto ai caregiver. Infine, descriveremo quali sono le caratteristiche comunicativo-linguistiche dei pazienti RTT, analizzando anche in questo caso il contributo del logopedista nella riabilitazione delle competenze verbali e, soprattutto, nella gestione dei bisogni comunicativi tramite l'implementazione di sistemi di comunicazione alternativi al linguaggio.

3.1 Deglutizione e disturbi correlati

Difficoltà di masticazione, disfagia, reflusso gastroesofageo, meteorismo intestinale e stipsi assumono una rilevanza clinica considerevole, data la loro particolare frequenza e il notevole impatto sul funzionamento e sulla qualità di vita delle bambine con RTT (Diagnostic Criteria working group 1988, p.425-428). Essi sono causa sovente di malnutrizione e conseguentemente, di difficoltà di accrescimento staturo-ponderale, ecco perché è così importante una loro corretta presa in carico. Già nei primi stadi della comprensione della sindrome, Andreas Rett osservò che la difficoltà nella deglutizione dei liquidi era il primo segno clinico descritto nel 30% delle ragazze prima dei 9 mesi di età. Ora sappiamo che il 70% dei pazienti con RTT sviluppa disfagia (Mezzedimi et al., 2017; Motil et al., 1999). Più approfonditamente, in uno studio condotto da C. Mezzedimi e colleghi del 2017, il 31,57% delle pazienti ha mostrato una disfagia lieve, il 33,33% una disfagia moderata e il 5,5% una disfagia grave. Questa elevata percentuale di disfagia sottolinea la necessità di monitorare attentamente la capacità di alimentazione dei bambini con RTT e di informare correttamente i caregiver sulle procedure di deglutizione sicure al fine di ridurre l'incidenza di aspirazione. La disfagia può derivare da vari meccanismi fisiopatologici, e nella RTT, i pazienti affrontano diverse sfide di coordinazione che rendono il processo di deglutizione estremamente complesso (Isaacs et al., 2003; Motil et al., 1999). La deglutizione è un complesso comportamento che richiede la sincronizzazione di 26 coppie di muscoli e l'implicazione di 5 nervi cranici 17, suddivisa in tre distinte fasi: orale, faringea ed esofagea. Gli studi sulla disfagia nella RTT

suggeriscono che svariati fattori compromettono questa fase iniziale. Inizialmente, il cibo subisce una frammentazione in un "bolo", coinvolgendo azioni preparatorie come la masticazione e la lateralizzazione della lingua (Mathew et al., 1988, p. 535–560). Successivamente, durante la fase di propulsione, la lingua spinge il bolo verso la parte posteriore della parete faringea, scatenando la fase faringea. I pazienti affetti da RTT presentano diverse problematiche che influiscono su questa fase orale iniziale, tra cui le principali:

- Movimenti anormali della lingua: questi movimenti irregolari della lingua sono spesso causati da una limitata mobilità nelle aree centrali e frontali della lingua. (Cocca et al., 2018; Mezzedimi et al., 2017).
- Ipotonia o ipertonia dei muscoli della lingua (Cocca et al., 2018; Mezzedimi et al., 2017; Morton et al., 1997; Motil et al., 1999)
- Cattiva postura della colonna cervicale e toracica;
- Rigidità muscolare della cinghia scapolare;
- Iperestensione del collo;
- Protrusione della lingua.
- Malocclusione

Tutti questi fattori contribuiscono ad un allungamento dei tempi di deglutizione, che superano i 10 secondi (Mezzedimi et al., 2017), e complicazioni nella successiva fase faringea della deglutizione, che includono fuoriuscita faringea, ritardo faringeo e compromissione della pulizia orofaringea (Motil et al., 1999), con il rischio di aspirazione. La deglutizione parziale o "fallita" è comune, in parte dovuta alla formazione inadeguata del bolo e alla difficoltà di spingere il bolo verso la parete faringea posteriore al palato molle (Morton et al., 1997). Inoltre, nella RTT, è noto che la cavità faringea si sovradilata (Morton et al., 1997), richiedendo una maggiore quantità di cibo/liquidi per riempirla prima che la fase faringea inizi. Entrambe queste risposte aumentano il tempo di transito orale e ritardano la fase faringea della deglutizione (Mezzedimi et al., 2017; Motil et al., 1999). In aggiunta, i pazienti con RTT sperimentano una compromissione della terza fase della deglutizione, la fase esofagea, caratterizzata dall'assenza di onde di motilità primaria o secondaria e dalla presenza di reflusso gastroesofageo (GER) (Motil et al., 1999). Nei soggetti sani, il riflesso del vomito si attiva nella zona posteriore del terzo della bocca, in prossimità del palato molle (Mortone et al., 2000; Budden et al.,

1995). Tuttavia, nei pazienti affetti da RTT, non sempre è possibile contare su una tosse efficace, il che solleva una problematica più seria. Altre manifestazioni della RTT includono aerofagia (ingestione d'aria) (Mackay et al., 2017; Morton et al., 2000) deficit sensoriali e intolleranza alla consistenza (Isaacs et al., 2003). I pazienti con RTT mostrano anche una scarsa coordinazione tra la respirazione e la masticazione, il che comporta un aumento dell'aria nello spazio faringeo che viene deglutita con il bolo (Morton et al., 1997) e l'aspirazione di materiale estraneo nei polmoni (Morton et al., 2000), pertanto, la coordinazione tra deglutizione e respirazione nella RTT è scarsamente accoppiata e in alcuni casi è assente (Morton et al., 1997). Molti pazienti con RTT sono preferenziali respiratori orali (Mezzedimi et al., 2017), il che probabilmente contribuisce all'incremento della prevalenza dell'aerofagia, che causa una distensione dolorosa dello stomaco e persino la perforazione intestinale (Mackay et al., 2017; Morton et al., 2000). Dal punto di vista neurale, esiste una considerevole sovrapposizione tra i neuroni centrali che controllano la respirazione e la deglutizione (Bissonnette et al., 2014; Dutschmann et al., 2006), e le alterazioni nella coordinazione tra questi due comportamenti sono alla base dell'aspirazione. Tuttavia, nonostante la rilevanza clinica importante, i meccanismi che portano alla disfagia nella RTT sono scarsamente compresi (Ramirez et al., 2020). La deglutizione è un processo complesso che richiede un preciso controllo propriocettivo, ma nella RTT, non sappiamo se tale controllo sia disturbato, e c'è ancora poca conoscenza riguardo al controllo centrale della deglutizione nella RTT (Ramirez et al., 2020); un aspetto interessante è che i pazienti con RTT mostrano correlazioni tra gli stereotipi delle mani e quelli della lingua (Morton et al., 1997). In altre parole, i pazienti con ipotonia e tono muscolare normale, manifestano stereotipie delle mani accompagnati da stereotipie della lingua (Budden et al., 1986) mentre nei pazienti con maggiore rigidità/ipertonia, le cui mani rimangono immobili, la lingua rimane anch'essa immobile (Morton et al., 1997). Queste osservazioni suggeriscono che nella RTT ci sono squilibri sinaptici e possibili squilibri modulatori che influenzano contemporaneamente diverse reti ritmogene. Queste conclusioni si collegano all'osservazione precedente per cui emerge l'importanza di una maggiore indagine sugli aspetti neurologici che incidono nella sintomatologia e enfatizzando la necessità di sviluppare terapie mirate a ridurre gli squilibri corticali e ripristinare l'equilibrio omeostatico tra eccitazione e inibizione al fine di un maggior controllo sui sintomi (Ramirez et al., 2020). Tuttavia, concentrarsi solo sui meccanismi neurali potrebbe rivelarsi insufficiente, considerando che la polmonite è una delle condizioni mediche più frequentemente riportate 7 e la causa più comune di morte nella RTT (Laurvick et al., 2006), nonostante sia rara nelle fasi iniziali della malattia e si

manifesti più in là (Morton et al., 1997). Tra le manifestazioni che impattano maggiormente sulla deglutizione, inoltre, troviamo alcuni tipici comportamenti orali precoci e alterazioni e i problemi parodontali, molto più comuni rispetto alle carie, pertanto gli sforzi dovrebbero concentrarsi sulla prevenzione e sulla correzione precoce delle abitudini parafunzionali, promuovendo il trattamento restaurativo e fornendo istruzioni sulla corretta igiene orale (Anders et al., 2010). Nonostante ciò, l'igiene orale è essenziale per prevenire carie, placca dentale, gengivite e polmonite. Esistono due tipi di manifestazioni orali associate alla RTT: quelle legate ai farmaci assunti dai pazienti e quelle derivate dalla stessa RTT. Tra le manifestazioni correlate alla sindrome stessa, che non sono patognomoniche per la sindrome ma piuttosto la accompagnano, e la cui prevalenza nei pazienti affetti da sindrome di rett è superiore rispetto alla popolazione sana, troviamo principalmente il bruxismo, il morso aperto anteriore, il palato ogivale, le abitudini di suzione e le difficoltà nel mantenere un'igiene orale adeguata (e. Bianco, 2018); per l'appunto, non è stato dimostrato che ci sia una relazione significativa tra il bruxismo e le difficoltà alimentari, ma considerando le conseguenze ben documentate del bruxismo, è comunque possibile che questo comportamento possa influenzare negativamente in qualche modo la funzione orale (Lavas et al., 2006). Gli eventi legati alle terapie farmacologiche a cui sono sottoposti questi pazienti (principalmente ansiolitici e anticonvulsivanti) includono xerostomia, glossite, eritema multiforme, iperplasia gengivale, disfagia e paralisi linguale (Moser et al., 2007; Molina-García et al., 2016)

Table 1: Oral and dental characteristics of patients with Rett syndrome admitted to the University Hospital of Siena, Siena, Italy (N = 56)

Characteristic	n (%)
Open bite	50 (89.3)
Open-mouth breathing	46 (82.1)
Drooling	52 (92.9)
Reduced lip continence	56 (100)
Bruxism	48 (85.7)
Involuntary tongue movements	46 (82.1)
Poor lateralisation of the tongue	52 (92.9)

Figura: Cocca S, Viviano M, Loglisci M, Parrini S, Monciatti G, Paganelli II, Livi W, Mezzedimi C. Correlation Between *Dysphagia* and Malocclusion in Rett Syndrome: A preliminary study. Sultan Qaboos Univ Med J. 2018.

Come precedentemente citato, sarebbe interessante ed utile condurre ulteriori studi su questa materia, ad esempio sarebbe interessante sapere se il trattenimento del respiro e

l'aerofagia hanno radici meccaniche comuni nel tronco cerebrale, poiché ciò potrebbe avere implicazioni terapeutiche (Ramirez et al., 2020); andrebbero considerati i dettagli del ciclo respiratorio e il coordinamento con la deglutizione, investigando in modo più approfondito la dinamica della deglutizione tramite uno studio con il bario o effettuando un sondaggio tra i caregiver per rilevare i livelli di preoccupazione e le conseguenze negative di determinati comportamenti (Mezzedimi et al., 2017). Infine, è noto che il sistema sensoriale dei pazienti con RTT, seppur non sia stato ancora completamente indagato, potrebbe avere un funzionamento non pienamente adeguato (Lindberg et al., 1991; Arvedson et al., 1994). Gli individui con RTT, infatti, potrebbero sputare il cibo caldo o freddo a causa di una ipersensibilità nell'area della bocca o perché le porzioni sono troppo grandi per loro (Mezzedimi et al., 2017).

Nella tabella sottostante sono riportate le caratteristiche cliniche della RTT implicate nei disordini della deglutizione e principali implicazioni terapeutiche secondo l'associazione Airett:

CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA SINDROME	IMPLICAZIONI
Ritardo e anomalie della crescita	Possono causare alterazioni del tono delle strutture muscolari e difficoltà a prendere peso
Disturbi gastrointestinali	Reflusso gastroesofageo, stipsi
Alterazioni respiratorie	Iperventilazione, apnee, respirazione orale
Problematiche odontoiatriche	Malocclusione, bruxismo e altro
Alterazione di tono e motilità delle strutture orofacciali	Iper tono o ipotono di una o più distretti muscolari orofacciali Riduzione dei range di movimento delle strutture orofacciali
Alterazione della sensibilità	Ipersensibilità a livello extra e intraorale. Iposensibilità a livello extra e/o intraorale. Permanenza di riflessi orali arcaici

Stereotipie che coinvolgono le strutture orofacciali	Hand mouthing, hand biting, bruxismo
Problematiche posturali	Scarso controllo del capo e/o del tronco Cifoscoliosi
Farmaci	Secchezza orale Inappetenza

3.2 Approcci logopedici per la deglutizione

L'approccio diagnostico alla disfagia prevede, innanzitutto, la raccolta di dati con un'anamnesi generale e specifica mediante questionari dettagliati da far compilare ai genitori in cui è fondamentale indagare l'ambiente sociale in cui il bambino vive e si alimenta, le limitazioni del bambino durante il pasto e le abilità generali che presenta. Successivamente l'iter diagnostico comprende una valutazione clinica diretta delle strutture coinvolte nella deglutizione, che include anche l'osservazione durante i pasti. Inoltre, viene condotta una valutazione strumentale, prevalentemente attraverso l'utilizzo della videorinofaringolaringoscopia a fibre ottiche flessibili e, se necessario, della videofluoroscopia digitale. In questo processo, foniatra e logopedista collaborano per garantire un'adeguata, sicura ed efficiente alimentazione orale. Gli obiettivi della valutazione delle abilità di deglutizione e alimentazione comprendono l'identificazione delle cause sottostanti del problema, la determinazione del livello e della gravità della disfunzione, la valutazione dello stato nutrizionale del paziente e la formulazione di strategie riabilitative o stabilizzanti. Inoltre, vengono considerate l'eventuale necessità di terapia farmacologica e ausili. Infine, il piano di trattamento viene adattato in base all'evoluzione del quadro clinico attraverso follow-up periodici, che consentono di valutare il progresso verso gli obiettivi riabilitativi. Nella RTT in alcuni casi l'alimentazione per os non è più possibile o comunque non permette di raggiungere l'introito calorico giornaliero, di conseguenza nella valutazione si deve tener conto anche della possibilità di introdurre elementi per l'alimentazione alternativa (SNG, PEG, PEJ) che però non escludono dalla possibilità di una riabilitazione per il mantenimento o il recupero parziale di alcune abilità specifiche. L'obiettivo principale dell'intervento logopedico nella gestione della disfagia nella RTT è migliorare il benessere e la qualità

di vita del paziente e dei suoi familiari (Morrison, 1987; Arvedson 2008; Cerchiari et Tufarelli, 2007). In base alle specifiche esigenze del paziente, il logopedista può attuare un trattamento diretto che coinvolge l'uso di tecniche riabilitative mirate, tra cui stimolazioni sensoriali adeguate e allenamento masticatorio, finalizzate a rinforzare la muscolatura coinvolta e a favorire una gestione più efficace e sicura del cibo durante la deglutizione. Il logopedista può altresì o in concomitanza, avvalersi di un trattamento indiretto, tramite strategie volte a facilitare o favorire l'atto deglutitorio in sicurezza, che comprendono:

- variazioni nella consistenza degli alimenti
- manovre facilitanti
- l'uso di ausili nutrizionali
- miglioramenti nella postura della testa e dell'igiene orale.

Nel contesto delle indicazioni terapeutiche, è fondamentale somministrare piccole quantità di cibo con l'obiettivo di evitare la combinazione di cibi solidi e liquidi. Questo è particolarmente importante quando il paziente manifesta sintomi come tosse, cambiamenti vocali o suoni gorgoglianti durante o dopo la deglutizione. Inoltre, è consigliabile evitare consistenze troppo granulari al fine di minimizzare il rischio di aspirazione del cibo nelle vie respiratorie, che potrebbe portare a condizioni come la polmonite. I liquidi sottili sono particolarmente inclini all'aspirazione (Mezzedimi et al., 2017). In uno studio condotto da Motil et al. del 2012, sono stati frequentemente segnalati numerosi problemi alimentari (Motil et al., 1999; Schwartzman et al., 2008; Reilly et al., 2001), legati non particolarmente all'appetito, quanto ad una maggiore difficoltà nel mangiare cibi solidi rispetto a liquidi addensati, poiché le difficoltà nella masticazione prevalgono sulle disfunzioni nella deglutizione (Motil et al., 1999; Reilly et al., 200; Issacs et al., 2003). Nel 2006, uno studio condotto da J. Lavas e colleghi ha coinvolto i genitori di pazienti affetti da RETT ed è emerso che la gestione adeguata delle consistenze del cibo è significativa per le specifiche difficoltà alimentari di questi pazienti. Sebbene lo studio non abbia raggiunto conclusioni specifiche sull'influenza della consistenza del cibo adattato sulle difficoltà alimentari, è notevole il fatto che addirittura il 7% di coloro che aspiravano frequentemente cibo e liquidi non riceveva cibo adattato. Inoltre, tra le tre tipologie di adattamento, il cibo tritato era generalmente considerato il più adatto per quelle pazienti le cui difficoltà alimentari richiedevano un cambiamento nella consistenza del cibo (Lavas et al., 2006). Questo è interessante da notare, poiché studi precedenti

condotti da Budden et al. (1990) avevano riscontrato un prevalente consumo di cibi purè o morbidi. Durante i pasti, in alcuni casi, può essere vantaggioso utilizzare specifici ausili tra cui ad esempio biberon, trainer cup o piatti con bordo per agevolare l'alimentazione a seconda dell'età e delle caratteristiche del paziente. Un'altra strategia logopedica per ridurre il rischio di aspirazione consiste nell'inclinare il mento durante la deglutizione, limitando così l'ingresso delle vie aeree. Per prevenire la disfagia, è utile mantenere una postura eretta, preferibilmente verticale, durante l'assunzione di cibo o bevande, poiché ciò agevola il passaggio del bolo nell'esofago e previene il ristagno delle secrezioni (Mezzedimi et al., 2017). Per quanto riguarda la postura durante l'assunzione del cibo, l'utilizzo di sedie appositamente adattate può risultare molto utile: sedersi su sedie ordinarie o sulle ginocchia di qualcuno potrebbe non fornire il supporto necessario, specialmente se ci sono curvature spinali alterate da considerare, pertanto, è essenziale esaminare attentamente la gestione e le capacità alimentari delle pazienti durante i pasti per garantire un'esperienza sicura ed efficace (Larsson et al., 2003; Lavas et al., 2006). Rientra tra i doveri del logopedista, infine, fornire un adeguato counselling ai caregiver, poiché l'ambiente familiare e il contesto dei genitori sono anch'essi importanti nel processo di cura e trattamento. Quando la collaborazione del paziente è limitata, la partecipazione dei caregiver è fondamentale: essi possono fornire una stimolazione adeguata durante l'alimentazione, aiutando così il paziente a gestire meglio il processo di deglutizione. Gli individui con disabilità intellettive o dello sviluppo che sono stati indirizzati per indagine dei problemi alimentari hanno mostrato aspirazione nel 26% e 27% dei casi, rispettivamente (Rogers et al., 1994; Mount et al., 2001). Poiché i difetti cognitivi dei pazienti rendono il trattamento più complesso, la terapia dovrebbe mirare a migliorare la comprensione dei caregiver (Mezzedimi et al., 2017). Tra i principali segni a cui i caregiver dovrebbero prestare attenzione nei pazienti RTT c'è la tosse; la tosse può essere un sintomo precoce o tardivo della sindrome, la sua comparsa può essere associata a problemi come una guarnizione glossopalatina difettosa e la caduta prematura del bolo, noti come aspirazione pre-deglutitoria, o a una pulizia faringea inefficace, chiamata aspirazione post-deglutitoria. La tosse è un riflesso di protezione delle vie tracheobronchiali e svolge un ruolo essenziale nella prevenzione della polmonite da aspirazione, pertanto, è fondamentale prestarvi attenzione poiché potrebbe essere un segnale di possibili problemi di deglutizione. Inoltre la febbre, in particolare se ricorrente, e la perdita di appetito possono essere indicatori di polmonite, un'importante complicanza nei pazienti affetti da questa sindrome (Mezzedimi et al., 2017). Altri segni a cui prestare attenzione riguardano la fuoriuscita di cibo dalla bocca o sputi, trattenere il cibo nelle

guance, impiegare più tempo del normale per deglutire e in generale difficoltà nella masticazione. Per affrontare queste sfide, ci sono alcune raccomandazioni pratiche: durante i pasti, sarebbe opportuno mantenere una posizione eretta il più possibile, in modo da facilitare la deglutizione; l'igiene orale è fondamentale in quanto elimina parziali residui di cibo pericolosi se aspirati, ma soprattutto perché va ad abbassare la carica batterica della saliva riducendo in questo modo il rischio di infezioni polmonari, è quindi consigliabile sciacquare la bocca con una soluzione di clorexidina allo 0,20% e spazzolare i denti almeno due volte al giorno, preferibilmente con uno spazzolino elettrico. È utile somministrare cibi omogeneizzati e liquidi addensati, in piccole quantità, per agevolare la deglutizione ed evitare di mischiare cibi solidi e liquidi nella stessa boccone, in quanto ciò potrebbe complicare ulteriormente il processo. Durante la deglutizione, è consigliabile mantenere il mento abbassato, il che contribuisce a ridurre il rischio di ingresso dell'aria nelle vie respiratorie. Inoltre, evitare di alimentare il bambino se sta piangendo, poiché ciò potrebbe ostacolare la corretta deglutizione. Per creare un ambiente di pasto il più favorevole possibile, è consigliato assicurarsi che il bambino mangi in un'atmosfera rilassata, senza distrazioni. Consumare i pasti sempre negli stessi orari del giorno può aiutare a stabilire una routine che facilita la gestione della disfagia. Infine sarebbe auspicabile evitare cibi acidi, che possono essere irritanti per il tratto digestivo.

3.3 Espressione comunicativa e difficoltà associate

Le persone con RTT hanno complessi bisogni comunicativi e possono richiedere supporti ampi per la comunicazione. Tuttavia, soddisfare tali esigenze è difficile a causa delle compromissioni motorie e comunicative proprie della RTT. Inoltre, altre caratteristiche come scoliosi, convulsioni e comportamenti stereotipati, come mettere le mani in bocca, rendono complesso l'uso di modalità di comunicazione alternative che richiedono atti motori fini delle dita o delle mani (Ferreira et Teive, 2020 ; Neul et al., 2010). Ciò solleva la domanda se ci siano interventi empiricamente validati ed efficaci per migliorare la comunicazione nelle persone con RTT. Comprendere quelle che sono le difficoltà sul versante comunicativo è una sfida importante, poiché la principale preoccupazione evidenziata sia dagli operatori sanitari che dai caregiver delle persone con RETT classica riguarda l'assenza di una comunicazione efficace (Neul et al., 2023). A causa della notevole eterogeneità fenotipica manifestata dalla RTT, l'identificazione di difficoltà specifiche risulta un'impresa complessa. È altresì importante sottolineare che la sindrome di Rett evolve attraverso diverse fasi caratterizzate da un progressivo e significativo

deterioramento che conduce irrimediabilmente ad una drammatica perdita delle abilità di funzionamento adattivo, nonché all'impairment delle funzioni relative all'uso funzionale delle mani, la mobilità, il linguaggio e le capacità comunicative, sia nella forma classica che atipica (Bartolotta et al., 2011; Hagberg, 2002). Concentrandosi sul periodo pre-regressione della RTT, possono essere osservati, seppur limitatamente e di qualità alterata, una certa quantità di atti comunicativi verbali (Renieri et al., 2009; Zappella et al., 1998; Zappella et al., 2001). Di particolare interesse è l'analisi delle prime vocalizzazioni nelle donne con PSV, una variante lieve di RTT associata a capacità linguistiche relativamente migliori nella quale è stato osservato in numerosi studi un mix intermittente di vocalizzazioni tipiche e atipiche fin dai primi mesi di vita. Una delle caratteristiche più salienti riscontrata nelle donne con PVS era un tipo di vocalizzazione inspiratoria anormale, ovvero alternanze di protovocali o protoconsonanti prodotte sul flusso d'aria in ingresso e sulle caratteristiche della voce respirata (Marschik, Pini et al., 2012). Questa qualità atipica della vocalizzazione era evidente sia ai professionisti sia a persone non esperte, suggerendo così che la percezione uditiva della Gestalt è un potenziale contributo alla rilevazione di deviazioni precoci nelle donne con RTT (Marschik, Einspieler, et al., 2012). Una ricerca condotta da J. Lavas, che ha coinvolto i caregiver di 152 donne affette da RTT, ha rilevato che nel periodo pre-regressione, il 69% di queste femmine aveva iniziato a utilizzare una o più parole, mentre solo il 12% aveva iniziato a costruire frasi complesse (Lavas et al., 2006). La maggior parte delle parole iniziali si componeva di sillabe radoppiate, come "mamma" e "pappa", comuni tra i neonati (Lavas et al., 2006). Risultati simili sono stati riportati da Uchino e colleghi (2001). Tuttavia, a differenza della maggior parte delle partecipanti dello studio condotto da Uchino, la cui abilità linguistica diminuiva col tempo, una proporzione più significativa delle partecipanti nello studio di Lavas continuava a utilizzare parole, anche se in un contesto non necessariamente comunicativo, al momento della compilazione del questionario, segnalando solo il 5% di utilizzo di parole per esprimere la propria volontà. Inoltre, i risultati dello studio hanno rivelato che ben il 66% delle femmine coinvolte aveva cessato di parlare prima di compiere i 36 mesi di età, risultato analogo al 64,6% riportato da Uchino e colleghi a 40 mesi. In queste femmine, l'abilità di esprimere volontà e desideri era spesso notevolmente compromessa, e la modalità più comune di espressione risultava essere quella attraverso atti motori, alcuni di questi specificati come atti che indicano un livello più sviluppato di linguaggio (puntare con gli occhi, puntare con il dito e gesti) e solo raramente sotto forma di suoni vocali (Lavas et al., 2006). È giunta a conclusioni analoghe anche la ricerca condotta da Marschik, nel quale i comportamenti

comunicativi non verbali hanno prevalso sulle forme di comunicazione verbale; quest'ultima è stata usata nel 60% dei casi per rispondere o commentare, solo nel 40% dei casi per richiedere un oggetto (Marschik et al., 2012). Tra forme più tipiche di comunicazione durante il secondo anno di vita troviamo diversi movimenti del corpo, espressioni facciali, movimenti oculari, vocalizzazioni e – seppure raramente – anche forme simboliche di rappresentazione gesti, parole e combinazioni di parole (Didden et al., 2010; Sigafoos et al., 2009; Sigafoos, Woodyatt, Tucker, et al., 2000; Marschik et al., 2012), tuttavia, il repertorio di tutte queste forme comunicative può essere considerato povero o ristretto. Anche la qualità di vari comportamenti comunicativi osservati era anormale, ad esempio carattere ripetitivo di movimenti o vocalizzazioni-ecolalia, risposta ritardata quando chiamati, sorriso bizzarro (Einspieler et al., 2005). Questi risultati rafforzano l'ipotesi avanzata in uno dei primi articoli sul PSV da Zappella, Gillberg ed Ehlers (1998), secondo cui lievi anomalie nell'interazione socio-comunicativa sono già presenti durante il periodo pre-regressione. Tutti gli studi a riguardo concordano sull'affermare che, tra gli atti motori utilizzati per esprimere la propria volontà, il contatto visivo o lo sguardo fisso risultano essere i mezzi preferenziali (Lavasa et al., 2006; Marschik et al., 2012; Hagberg, 1995; Urbanowicz et al., 2016). L'età, il tipo di mutazione MECP2 e le abilità motorie giocano un ruolo significativo nel determinare la frequenza con cui queste pazienti utilizzano lo sguardo oculare e i gesti (Urbanowicz et al., 2016). Inoltre, nonostante altre abilità comunicative possano essere compromesse, l'uso dello sguardo rimane una risorsa importante anche nelle forme più gravi con manifestazioni maggiormente invalidanti (Urbanowicz et al., 2016). Infine, uno dei temi di maggiore rilevanza nello studio del linguaggio parlato e lo sviluppo comunicativo nella RTT è rappresentato dall'analisi delle funzioni pragmatiche e delle abilità socio-comunicative prima della fase di regressione. Come visto in precedenza, gli individui con Rett utilizzano comportamenti idiosincratici, come sguardi fissi, vocalizzazioni non convenzionali, espressioni facciali o movimenti del corpo, a fini comunicativi (Dahlgren Sandberg et al., 2000; Sigafoos et al., 2011; Sigafoos, Woodyatt, Keen, et al., 2000; Sigafoos, Woodyatt, Tucker et al., 2000). Uno strumento efficace per documentare accuratamente queste potenziali forme e funzioni comunicative dei bambini con gravi disturbi della comunicazione, che è stato applicato anche a individui con RTT durante le loro fasi successive di sviluppo, è l'Inventario dei potenziali atti comunicativi (IPCA; Didden et al., 2010; Sigafoos, Arthur-Kelly e Butterfield, 2006; Sigafoos, Woodyatt, Keen, et al., 2000; Sigafoos, Woodyatt, Tucker, et al., 2000). Durante lo studio condotto da Marschik e colleghi, è emerso che i partecipanti hanno mostrato potenziali atti comunicativi in

contesti che potrebbero apparire non comunicativi. Questo rende l'interpretazione delle forme e delle funzioni comunicative osservate più complessa, poiché non è sempre chiaro se tali comportamenti siano atti di comunicazione veri e propri o semplici reazioni agli stimoli ambientali. L'utilizzo combinato dell'IPCA e dell'analisi video retrospettiva si è dimostrato uno strumento efficace per descrivere le capacità comunicative precoci nei bambini in fase di sviluppo, permettendo di identificare differenze individuali e parametri comunicativi non convenzionali. Tuttavia, per comprendere appieno il potenziale predittivo di tali comportamenti comunicativi precoci e le relazioni con le abilità comunicative a lungo termine, sono necessarie ulteriori ricerche. In ogni caso, questo approccio si presenta promettente per valutare le prime funzioni socio-pragmatiche e pianificare interventi mirati per bambini con esigenze speciali (Marschik et al., 2012).

3.1 Approcci riabilitativi di interesse logopedico per la comunicazione

Attualmente, non è possibile delineare una singola modalità di intervento per l'abilitazione e la riabilitazione della comunicazione nel paziente RTT. Sebbene siano stati esplorati vari approcci potenzialmente promettenti per il miglioramento della comunicazione in questo contesto, è importante notare che questi spesso mancano di un solido supporto empirico a causa della limitata disponibilità di studi approfonditi e dati scientifici consolidati. Nei pazienti con RTT la terapia logopedica per essere efficace si deve basare sulla combinazione sinergica di più approcci per potersi adattare a pieno alle esigenze ed alle caratteristiche specifiche del paziente. Ciò ci permette di progettare un trattamento altamente personalizzato, con l'obiettivo di massimizzare i benefici terapeutici per l'individuo affetto da RTT.

3.4.1 Valutazione della comunicazione:

La valutazione delle abilità comunicative nella RTT è un processo fondamentale per comprendere il livello di comunicazione e le esigenze specifiche del paziente. Secondo le linee guida basate sul consenso per la gestione della comunicazione degli individui con sindrome di Rett, l'iter valutativo dovrebbe comprendere (Townend GS et al, 2020):

1. Raccolta di informazioni: la valutazione dovrebbe iniziare con una raccolta approfondita di informazioni sulle abilità comunicative attuali dell'individuo. Queste includono le abilità verbali e non verbali, come il contatto visivo, i gesti, l'uso di dispositivi di comunicazione assistita (CAA), e altre forme di espressione,

il livello di consapevolezza cognitiva, la modalità di comunicazione attuale, interessi e motivazioni, nonché lo stato delle abilità oro-motorie.

2. Valutazione dei partner di comunicazione: è essenziale coinvolgere i partner di comunicazione significativi, come familiari, insegnanti, terapisti e operatori sanitari, nella valutazione. Questi partner possono fornire preziose informazioni sulle modalità di comunicazione preferite e sulle sfide affrontate dall'individuo.
3. Contesti di valutazione: le valutazioni dovrebbero essere condotte in una varietà di contesti, sia naturali che strutturati. Questo aiuta a ottenere una visione completa delle abilità comunicative dell'individuo, poiché le risposte possono variare in base all'ambiente.
4. Strumenti di valutazione: i professionisti possono utilizzare una combinazione di strumenti di valutazione, tra cui interviste, questionari, osservazioni dirette e registrazioni video. Questi strumenti aiutano a catturare una panoramica completa delle abilità comunicative.
5. Valutazione dinamica: la Valutazione Dinamica è un approccio che implica l'assegnazione di strategie di supporto durante la valutazione stessa. Questo aiuta a identificare le strategie efficaci per migliorare la comunicazione.
6. Considerazioni individuali: ogni individuo con RTT è unico, quindi le valutazioni dovrebbero essere altamente personalizzate per adattarsi alle esigenze specifiche di ciascuna persona.
7. Uso di CAA: molte persone con RTT beneficiano dell'uso di dispositivi di comunicazione assistita. La valutazione dovrebbe esaminare se questi strumenti possono migliorare la comunicazione e quali tipi di CAA potrebbero essere più adatti.
8. Feedback e aggiustamenti: la valutazione è un processo continuo, e i piani di intervento dovrebbero essere regolarmente rivisti

3.4.2 Comunicazione Aumentativa Alternativa

L'intervento di Comunicazione Aumentativa e Alternativa (CAA) rappresenta una delle principali priorità terapeutiche per le persone affette dalla sindrome di Rett. La CAA è un approccio clinico finalizzato a mitigare le sfide legate al linguaggio espressivo, che possono essere temporanee o permanenti. L'obiettivo primario è creare un ambiente in cui

le persone con difficoltà di comunicazione abbiano l'opportunità di esprimere i propri pensieri e tradurli in segni comprensibili per gli altri, specialmente quando il linguaggio verbale è limitato o assente. Soddisfare le esigenze di comunicazione delle persone con sindrome di Rett può essere difficile a causa di diverse caratteristiche uniche associate a questa condizione. Oltre alle difficoltà motorie e comunicative – che sono di per sé impegnative – la sindrome di Rett è anche caratterizzata da scoliosi, convulsioni, livelli fluttuanti di attenzione, perdita dell'uso mirato delle mani e comparsa di manierismi stereotipati, come mettere le mani in bocca, battere le mani e movimenti delle mani simili a strizzare/lavare (Ferreira et Teive, 2020; Neul et al., 2010). Quest'ultima caratteristica complica e forse addirittura controindica l'uso di alcune modalità di comunicazione alternative che richiedono un preciso controllo volontario delle dita, delle mani e/o delle braccia, come la firma manuale, lo scambio di immagini e l'indicazione di simboli grafici. La CAA prevede vari livelli di supporto per le persone che necessitano di un supplemento o di una sostituzione del linguaggio naturale. Questa comprende una gamma di approcci e strumenti che possono essere adattati alle esigenze specifiche di un individuo. La CAA ad alta tecnologia include tecnologie di produzione vocale, come i dispositivi Tobii attivati dallo sguardo, nonché iPad o tablet attivati manualmente sui touch screen, che consentono l'interfaccia del computer e coinvolgono il parlato digitalizzato o sintetizzato. La CAA mid-tech (ad esempio, i microinterruttori) include alcune tecnologie di produzione vocale ma mancano di alcune funzionalità presenti nei dispositivi high-tech, come la sintesi vocale e la costruzione di frasi. La CAA a bassa tecnologia non include componenti elettronici, con esempi che comprendono libri di comunicazione (PECS) e comitati di scelta (Reichle et al., 2019; Simacek et al., 2016). La scelta delle modalità di CAA appropriate per un individuo dovrebbe tenere conto delle sue capacità motorie, consentendo loro di utilizzare una forma di CAA di cui sono fisicamente capaci e che è la meno restrittiva per l'individuo. È inoltre importante considerare quanto efficacemente l'individuo potrebbe essere in grado di utilizzare varie modalità di CAA in una varietà di contesti e situazioni (Reichle et al., 2019). E' importante evidenziare che gli individui con RTT hanno il potenziale per acquisire l'uso di più di una modalità di CAA (Unholz-Bowden EK et al., 2023) dando a loro e agli operatori che se ne prendono cura la possibilità di sperimentare diverse modalità di espressione dei propri bisogni e preferenze. Avere più modalità di comunicazione da utilizzare può essere utile anche quando un dispositivo è inutilizzabile o non disponibile (Unholz-Bowden EK et al., 2023; Stasolla et al., 2014). Di conseguenza, proprio come coloro che usano il linguaggio naturale utilizzano una varietà di modalità per comunicare, come i gesti e il linguaggio scritto,

anche gli individui che usano un linguaggio naturale limitato o assente possono trarre vantaggio dall'avere a loro disposizione molteplici modalità di comunicazione. Inoltre, non è necessario dimostrare un livello minimo di prestazioni con la CAA a bassa tecnologia prima di essere introdotti alla CAA ad alta tecnologia (Townend et al., 2020). Secondo le attuali pratiche, non sono richieste competenze prerequisito prima di considerare l'uso della CAA, che può essere un'opzione fin dall'inizio, anche prima che un individuo dimostri competenze come la comprensione di cause ed effetti o la chiara scelta comunicativa. L'Uso di Ausili alla Comunicazione può contribuire allo sviluppo di tali competenze. Pertanto, è importante indirizzare le persone a una valutazione CAA al momento della diagnosi o poco dopo per massimizzare lo sviluppo comunicativo e linguistico e prevenire l'apprendimento dell'impotenza dovuto alla mancanza di opportunità comunicative (Gillian et al, 2020). Ci sono vari modelli di best practice in CAA appropriati per individui con RTT (Gillian et al, 2020), tra cui il Modello delle Sei Fasi, il Modello della Partecipazione e il Modello della Competenza Comunicativa. Questi modelli guidano l'assessment e l'intervento nell'uso degli Ausili alla Comunicazione Aumentativa e Alternativa per massimizzare le capacità comunicative dei pazienti RETT. Ogni modello fornisce una struttura per valutare e sviluppare le abilità comunicative, tenendo conto delle esigenze individuali. Attualmente esiste una carenza di protocolli standard adeguati nelle valutazioni della CAA, sebbene esistano strumenti di potenziale valore clinico, come l'IPCA, RAACS e CCCP. Poiché fanno molto affidamento su azioni volontarie, gli strumenti esistenti devono essere adattati alle persone affette da sindrome di Rett.

3.4.3 Uso dell'eye tracking nella CAA

La tecnologia Eye-gaze consente alle persone di controllare un computer attraverso lo sguardo. Il dispositivo controllato dallo sguardo traccia il movimento degli occhi dell'utente attraverso telecamere a infrarossi. L'utente può attivare un elemento sullo schermo fissando gli occhi su un elemento per un tempo preimpostato (ad esempio, tempo di permanenza). Il tempo di permanenza deve essere sufficientemente breve da consentire all'utente di mantenere la fissazione per attivare il pulsante, ma sufficientemente lungo da non attivare accidentalmente un pulsante. Il dispositivo di controllato dallo sguardo è calibrato per gli occhi di ciascun utente. Affinché la tecnologia eye-gaze funzioni correttamente, gli occhi devono essere posizionati a circa 60 cm dal dispositivo. Precedenti ricerche mostrano che i dispositivi controllati dallo sguardo possono

consentire valutazioni delle capacità cognitive negli individui con RTT (Ahonniska-Assa et al., 2017; Clarkson et al., 201). In due studi di indagine, genitori e logopedisti hanno riportato esperienze positive con dispositivi controllati dallo sguardo come mezzo di comunicazione per individui con RTT (Townend GS. et al., 2016; Vessoyan et al., 2018). Sebbene siano emerse alcune frustrazioni riguardo alla tecnologia, la maggior parte delle famiglie che ha sperimentato l'eye-gaze ha riportato soddisfazione e miglioramenti nelle abilità dei loro figli, soprattutto nei casi di famiglie che hanno avuto accesso a questi dispositivi per un periodo significativo (Townend GS et al., 2016; Vessoyan et al., 2018). Borgestig e colleghi (2017) hanno evidenziato come le famiglie che hanno avuto accesso a questa tecnologia abbiano acquisito una comprensione più profonda delle personalità dei loro figli, del loro senso dell'umorismo e dei loro sentimenti, allo stesso modo, nello studio di Vessoyan, i genitori hanno descritto alcuni dei principali benefici dell'uso della tecnologia come "conoscere meglio la figlia e la sua personalità" e "essere in grado di comprendere più chiaramente i suoi bisogni". Inoltre, è stato notato che anche gli adulti con Rett possono beneficiare dell'introduzione di queste tecnologie (Townend et al., 2016). Le tecnologie di eye tracking rappresentano un'opportunità significativa per le persone con sindrome di Rett e le loro famiglie. Tuttavia, per massimizzare i benefici, è essenziale un maggiore coinvolgimento da parte di fornitori e professionisti esperti in Comunicazione Aumentativa e Alternativa (CAA), nonché una maggiore accessibilità nella configurazione dei programmi e delle pagine di comunicazione (Townend et al., 2016; Vessoyan et al., 2018).

3.4.3 Applicazione dei principi del ABA (Applied Behaviour Analysis) in ambito logopedico nella RTT

L'Analisi Applicata del Comportamento (ABA) è una scienza che si concentra sulla comprensione e il miglioramento del comportamento umano, mirando a migliorare la qualità della vita delle persone (Cooper et al., 2007). Questa scienza applicata si basa su prassi scientifiche, studi di laboratorio e ricerche applicate (Perini, 1996), impiegando strategie basate sui principi della Scienza del Comportamento per individuare e gestire le variabili ambientali che influenzano il comportamento umano (Heward, 2005). La letteratura scientifica evidenzia numerosi studi che dimostrano l'efficacia dell'ABA nell'ambito educativo, suggerendo una correlazione diretta tra gli interventi basati su questa scienza e i risultati ottenuti (Becker, 1971; Bijou & Ruiz, 1981; Brigham, Hawkins, Scott & McLaughlin, 1976; Crandall, Jacobson & Sloane, 1997; Gardner et al., 1994;

Heward, Heron, Hill & Trap-Porter, 1984; Neef et al., 2004; O'Leary & O'Leary, 1972; Ramp & Semb, 1975; Thoresen, 1972; Ulrich, Stanchnik & Mabry, 1974; West & Hamerlynch, 1992). Questi interventi dimostrano l'esistenza di una relazione funzionale tra gli approcci utilizzati e i risultati ottenuti nell'ambito educativo, grazie all'impiego della valutazione, dell'analisi del comportamento e di strategie risolutive (Bear, 1982). I principi di base dell'ABA, sebbene complessi, possono essere compresi ed applicati con successo da professionisti del settore educativo. Pertanto, questa scienza trova applicazione nell'ambito delle disabilità, specialmente nell'autismo, dove è inclusa nelle linee guida consigliate per migliorare diversi aspetti, tra cui il linguaggio, le abilità di gioco, le competenze accademiche, le abilità sociali e l'autonomia. Nonostante l'ABA sia spesso associata all'autismo, le ricerche sopra menzionate dimostrano che i principi di questa scienza possono essere utilizzati con successo in diverse situazioni, compresi contesti di insegnamento di gruppo e ambienti di lavoro aziendali. In riferimento alle applicazioni della Scienza del Comportamento nella Sindrome di Rett, si notano pochi studi documentati in letteratura, con menzione particolare di un singolo caso di applicazione nel contesto motorio (Lotan, Shavit, Merrick, 2015) e un'ulteriore applicazione che coinvolge due gemelle affette da Sindrome di Rett (Berg Titlestad, Eldevik, 2019). In entrambi questi casi, emerge l'efficacia dell'intervento nell'ottica di migliorare le abilità oggetto di studio grazie all'applicazione intensiva del trattamento. Anche se i progressi sono stati di entità moderata, le abilità acquisite sono clinicamente significative poiché contribuiscono a una maggiore indipendenza e a una migliore qualità di vita. È inoltre importante notare che non è stata osservata alcuna perdita di abilità né alcuna regressione, sia dal punto di vista motorio che linguistico, durante l'intero periodo dell'intervento. I risultati di questi studi si allineano perfettamente con le ricerche condotte dalla Prof.ssa Fabio riguardo agli interventi di potenziamento cognitivo nella Sindrome di Rett, le quali suggeriscono che procedure ben strutturate e ripetute in maniera sistematica e quotidiana possano incrementare l'attenzione e le abilità cognitive, aumentando così la quantità di concetti appresi (Fabio, Giannatiempo, Oliva et al., 2011). E' fondamentale, per massimizzare i risultati del trattamento, coinvolgere i genitori nell'apprendimento sui principi della ABA e sulle strategie didattiche e partecipare a incontri con il supervisore e gli operatori dell'intervento. Se le abilità apprese devono sopravvivere al di fuori dell'insegnamento strutturato e avere un significato nella vita quotidiana, i genitori devono essere membri integrali del team del loro bambino. Altri punti in comune tra le applicazioni della Scienza del Comportamento e l'impiego di strategie derivate dal potenziamento cognitivo riguardano l'assunto di base secondo il

quale ogni individuo è capace di apprendere e che la modificabilità sia sempre possibile (Feuerstein et al., 1988). Inoltre, si sostiene che anche abilità apparentemente complesse possano essere insegnate, mantenute e generalizzate nel tempo (Sulzer-Azerof, 1986). Un altro elemento condiviso tra questi due tipi di interventi è l'importanza della misurazione costante e della raccolta dati, permettendo di correggere le pratiche inefficaci e di concentrarsi solo su interventi efficaci (Bushell et Baer, 1994; Greenwood et Maheady, 1997). Per quanto riguarda gli aspetti comportamentali, un lavoro condotto da Fabio, Marchetti, Castelli (2013) dimostra come l'applicazione di training basati sulle teorie della modificabilità e dell'apprendimento mediato di Feuerstein (Feuerstein, Rand, Rynders, 1988) possa migliorare le performance cognitive delle bambine con Sindrome di Rett. Questi principi di base, derivati dall'esperienza di apprendimento mediato di Feuerstein, trovano riscontro nella Scienza del Comportamento e includono l'accettazione incondizionata, l'implementazione di regole, l'uso del rinforzo per influenzare la motivazione, il contenimento fisico, lo shaping e il fading, come ampiamente descritto nel lavoro citato. Nel contesto della terapia logopedica, il logopedista può incorporare i principi dell'Applied Behavior Analysis nel suo approccio terapeutico, ad esempio utilizzando rinforzi positivi per premiare e incoraggiare i comportamenti comunicativi desiderati o suddividendo gli obiettivi in passi più piccoli per rendere più misurabili i progressi. Analogamente all'ABA, l'analisi delle funzioni comportamentali viene utilizzata per comprendere le cause sottostanti dei comportamenti comunicativi del paziente e sviluppare strategie per affrontarli. L'approccio enfatizza la comunicazione funzionale, cioè come il paziente utilizza la comunicazione per soddisfare i propri bisogni e desideri. I logopedisti implementano sistemi di rinforzo per premiare i comportamenti comunicativi desiderati, che possono includere feedback positivo e ricompense tangibili. In sintesi, emerge da questa breve analisi che gli interventi basati sulla Scienza del Comportamento possono dimostrarsi efficaci per individui affetti dalla Sindrome di Rett, sia in termini di miglioramento delle abilità che nella gestione di comportamenti problematici. La chiave del successo sembra risiedere nella sistematicità dell'intervento, nell'intensità dell'applicazione e nella raccolta continua di dati, che assicurano che il processo educativo sia frutto di valutazione e analisi anziché di improvvisazione.

4. PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO

In base a quanto esposto finora, risulta evidente che le pazienti con sindrome di RTT presentano un quadro clinico estremamente complesso con notevole variabilità clinica non solo a seconda dello specifico caso clinico o della variante genica alla base ma anche a seconda della fase evolutiva della malattia. Questa complessità clinico-assistenziale richiede il coinvolgimento di un'équipe multidisciplinare che comprende non solo le figure mediche ma anche numerose professioni sanitarie, tra cui spesso rientra anche il logopedista per la gestione degli aspetti comunicativo-linguistici, oro-alimentari e deglutitori. A tal proposito ci è sembrato emblematico riportare il caso di una paziente con Sindrome di RTT che è giunta alla nostra osservazione intorno ai tre anni d'età per avviare un intervento riabilitativo che ha visto coinvolto, tra le varie figure professionali, proprio il logopedista. Di seguito riporteremo, quindi, i dati anamnestici, la valutazione iniziale, il percorso riabilitativo ed i risultati raggiunti nell'area comunicativo-linguistica ed oro-alimentare.

4.1 Dati anamnestici

Come già accennato, il soggetto in esame è una bambina di tre anni con diagnosi di Sindrome di Rett variante frusta. I genitori riferiscono uno sviluppo tipico della bambina fino al raggiungimento del suo primo anno di età; successivamente, riportano un progressivo rallentamento nell'acquisizione delle sue abilità anziché una regressione marcata. La bambina non risulta essere autonoma nell'eseguire le attività quotidiane di cura personale, quali alimentarsi, vestirsi o espletare le normali funzioni igieniche. Viene segnalata, inoltre, la presenza di secrezioni mucose che la bambina tende ad accumulare nelle vie respiratorie poiché non è in grado di espellerle con efficacia; ciò determina fastidio prolungato che causa frequenti colpi di tosse, presenti soprattutto durante la notte e ai pasti. Segnalano anche una modesta produzione di saliva in eccesso (scialorrea). La sua masticazione sembra essere buona, e non ci sono segni di reflusso gastro-esofageo riportati. Riguardo alle sue abilità motorie, Gaia ha iniziato a camminare in modo autonomo solo a partire dai 21 mesi, con una coordinazione limitata. Ha acquisito la capacità di sedersi autonomamente intorno ai 6-7 mesi e utilizzava il rotolamento come principale modalità di spostamento. Il gattonamento è comparso intorno ai 14 mesi, mentre il passaggio dalla posizione supina a quella eretta è avvenuto solo verso i 22 mesi, con la possibilità di raccogliere oggetti da terra. Dal punto di vista del linguaggio, la

bambina ha iniziato a produrre vocalizzi e alcune combinazioni sillabiche intorno a 5-6 mesi. Attualmente produce alcune sequenze di sillabe come "ba-ba" o "dai", anche se non sempre in contesti chiaramente significativi, ed utilizza il termine "mamma" principalmente per esprimere richieste o proteste. Dal punto di vista comunicativo e relazionale, è reattiva agli stimoli esterni, seppure in modo intermittente, esprimendo principalmente richieste, frustrazione e piacere attraverso il pianto, il sorriso e vocalizzi.

4.2 La presa in carico

Il percorso riabilitativo della paziente in esame è iniziato nel mese gennaio con coinvolgimento, inizialmente, di professionisti quali fisioterapisti, psicomotricisti ed educatori professionali dell'asilo. Successivamente ed in seguito al completamento dell'iter diagnostico, è stato implementato un protocollo terapeutico intensivo e interdisciplinare basato sull'applicazione del modello educativo ABA (*Applied Behavior Analysis*) che, oltre a prevedere la prosecuzione dell'intervento fisioterapico ed educativo, ha previsto anche l'introduzione della figura del logopedista. Nello specifico la bambina svolge 1 ora di fisioterapia alla settimana, 6 ore di ABA ed 1 ora di logopedia. Nelle fasi finali del nostro progetto di tesi è stata introdotta anche un'ora di ippoterapia.

4.2.1 Prima fase: Intervento Pre-diagnosi

Fin dall'inizio la bambina ha effettuato fisioterapia ed un trattamento integrato cognitivo-comportamentale. Per coerenza con la tematica di questo elaborato, non riporteremo nel dettaglio le caratteristiche dell'intervento fisioterapico, mentre descriveremo in modo chiaro cosa è stato fatto nella fase iniziale del percorso educativo basato sui principi ABA riportando, innanzitutto, gli obiettivi di partenza:

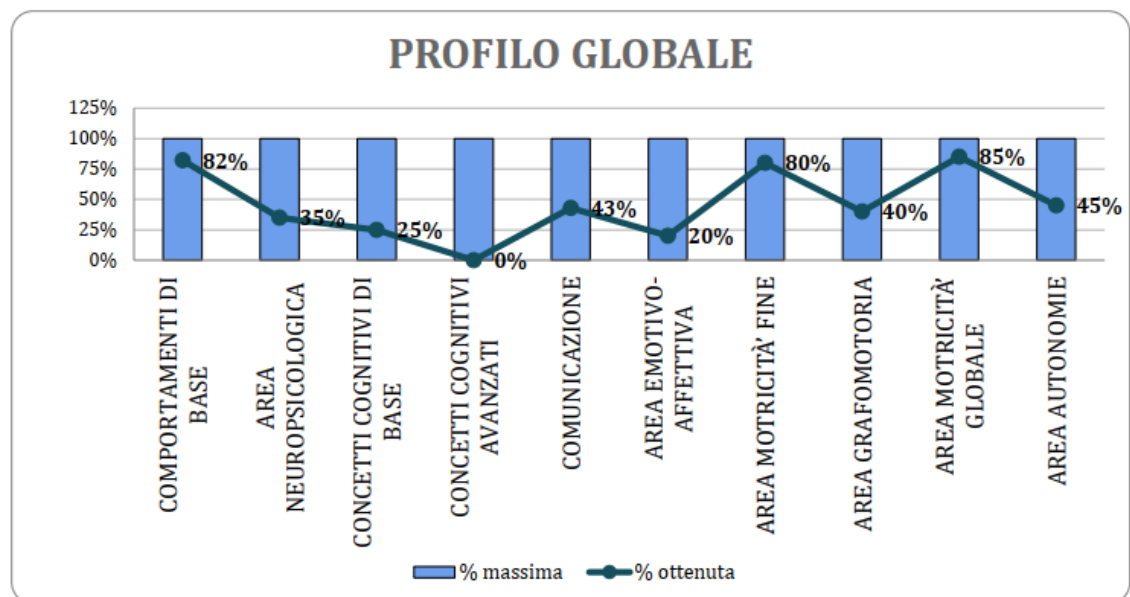
1. Aumento dell'attenzione selettiva;
2. Miglioramento della coordinazione oculo-motoria;
3. Utilizzo del tablet come mezzo di comunicazione per formulare richieste;
4. Associazione etichetta lessicale ai principali item di richiesta;
5. Aumento autonomie;
6. Condizionamento di nuove attività;

7. Imitazione;

Inizialmente, è stata effettuata una selezione delle preferenze di Gaia, che sono state poi utilizzate come rinforzatori. All'inizio, le attività preferite identificate erano la musica e il cibo, successivamente è stata inclusa anche l'acqua. Attraverso l'uso di questi rinforzatori, la bambina veniva premiata ogni volta che completava un'attività richiesta dall'operatore. Al contrario, non veniva rinforzata se l'attività non veniva nemmeno parzialmente completata o se si manifestavano comportamenti problematici. Un aspetto cruciale è stato il training iniziale in cui Gaia è stata introdotta all'uso del tablet come mezzo per esprimere le sue richieste, ed è stata istruita su come utilizzarlo. All'inizio veniva rinforzata anche in caso di risposte motorie parziali se il suo sguardo si dirigeva verso l'item giusto. Per fare ciò è stato fondamentale, in questa prima fase, dedicare molto tempo al potenziamento della coordinazione oculo manuale e plasmare la risposta motoria in modo tale che fosse funzionale alla selezione dell'item giusto sul tablet. L'aumento dell'attenzione selettiva e dei tempi di attenzione sono stati elementi decisivi per orientare i successivi training dopo il primo intervento. Con lo stesso approccio basato sulla ricompensa, ci siamo concentrati sulla riduzione dello stimolo di esplorazione orale, un comportamento ancora molto evidente in Gaia. Nelle fasi finali di questo primo iter di trattamento, abbiamo lavorato sull'associazione tra oggetti e immagini a etichette lessicali, soprattutto per i principali obiettivi richiesti da Gaia, che spesso erano nomi di animali presenti nelle sue canzoni preferite.

4.2.2 Seconda Fase: diagnosi e valutazione iniziale

La bambina, tra gennaio e marzo, ottiene la certezza diagnostica per la Sindrome di RTT con variante frusta. Nello stesso periodo la famiglia si rivolge ad un centro specializzato in cui viene effettuata una valutazione globale della bambina, i cui risultati si riportano sintetizzati nella tabella sottostante:



Più nello specifico dalla valutazione effettuata emergono i seguenti risultati:

AREA: COMPORTAMENTO DI BASE-PREREQUISITI

Contatto oculare spontaneo e su richiesta costante con capacità di localizzare gli stimoli salienti nello spazio, capacità di mantenimento del controllo oculare e di inseguire con lo sguardo oggetti e volti in movimento; la bambina possiede anche la capacità, che va consolidata, di svolgere alcuni gesti comunicativi funzionali come ad esempio di indicare, dare un bacio, battere un cinque, consegnare un oggetto; la capacità di cooperare nello svolgere semplici richieste verbali, come la capacità di stare seduti abbastanza per completare un lavoro sono presenti ma a volte inficiati dai suoi tempi di attenzione ulteriormente da potenziare; anche la capacità di attesa senza la presenza di comportamenti disfunzionali è limitata ad alcuni secondi. Rispetto alla capacità di comunicare i suoi bisogni fondamentali la bambina è in grado di operare delle scelte tramite il tablet soprattutto legate ai suoi rinforzatori; talvolta non c'è corrispondenza fra la risposta oculare, che appare essere maggiormente intenzionale e quella motoria più vincolata dalla presenza di comportamenti di impulsività o impaccio motorio tipici della sua Sindrome, con conseguente comparsa di comportamenti di frustrazione.

AREA: NEUROPSICOLOGICA

Per quanto riguarda l'area neuropsicologica Gaia presenta livelli di arousal attivati e questa attivazione determina una buona capacità di cogliere gli elementi dell'esterno. I tempi di attenzione e di attesa sono buoni ma con possibilità di essere implementati. Le

stereotipie hanno una frequenza e intensità moderata se la bambina è impegnata nell'uso funzionale delle mani, più intensa nei momenti di pausa. La consapevolezza dei concetti spaziali e temporali non è ancora presente a livello astratto in quanto manca ancora la risposta intenzionale a comandi di tipo verbale (ad es. passa sopra, sotto, vicino etc.), così come a livello temporale la bambina mostra di seguire le routine legate ad alcune azioni di vita quotidiana ma non è ancora presente la presenza dei concetti temporali (prima, dopo, infine).

AREA: CONCETTI COGNITIVI

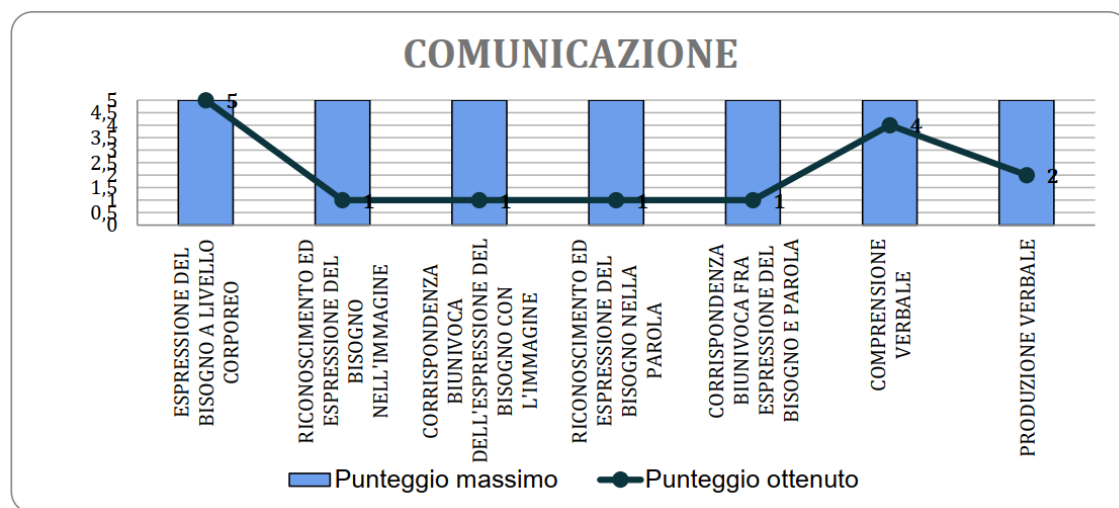
A livello cognitivo, Gaia presenta un buon potenziale di apprendimento; tramite l'intervento riabilitativo in atto la bambina sta acquisendo la capacità di accoppiare stimoli e di riconoscere immagini appartenenti a diverse categorie. La bambina presenta una buona coordinazione oculo-manuale, con tocco talvolta globale, talvolta tramite pointing.

AREA: AUTONOMIE DEL QUOTIDIANO

La bambina aiuta il caregiver durante la s/vestizione. La bambina si alimenta per os, è in grado di prendere il cibo con le mani e di portarlo alla bocca. Riesce inoltre a portare alla bocca la posata precedentemente caricata dal caregiver. Predilige video e musiche e possiede un buon contatto oculare.

AREA: COMUNICAZIONE

Per quanto riguarda la comunicazione a livello comportamentale Gaia esprime i bisogni fondamentali, sta allenando l'utilizzo del pointing e la capacità di scelta fra più stimoli tramite il Tablet per la comunicazione. L'utilizzo della mano nella comunicazione è presente ma non sempre corrispondente e immediato; permane, quindi, un aspetto da allenare in ambito motorio e da favorire con l'aiuto necessario da parte del caregivers nelle attività comunicative. È costante la triangolazione dello sguardo durante lo scambio comunicativo. Gaia mostra di accettare e rifiutare le proposte a livello comportamentale. Nel grafico sottostante si riportano in modo più dettagliato gli item comunicativo-linguistici indagati ed il livello della bambina al momento della valutazione iniziale:



Oltre ai dati fin qui riportati, nella valutazione iniziale viene riportato anche un inquadramento logopedico degli aspetti linguistici, orali ed alimentari della bambina. Dal report logopedico emerge che, per quanto riguarda la produzione linguistica, la bambina produce suoni, vocalizzi e alcune parole con struttura cvcv reduplicata (es./mamma/ utilizzato coerentemente per richiamare l'attenzione del genitore). All'anamnesi non sono state riportate allergie, RGE né stipsi. La bambina si alimenta per os e mostra un buon livello di autonomia al momento del pasto. La madre riferisce una dieta variata e una buona gestione di ogni tipo di consistenza. Sono stati riportati episodi sporadici di tosse riferita efficace, no picchi febbrili o polmoniti. È stata effettuata una visita foniatria in aprile 2023 che non ha evidenziato segni di disfagia con bolo di consistenza solida. Gaia presenta un buon tono muscolare a livello delle strutture orofacciali e buone competenze orali e alimentari. L'articolazione temporo-mandibolare non presenta asimmetrie strutturali ed è dotata di una buona cinetica nei movimenti di apertura. I masseteri sono ipotonici ma simmetrici, rilevata presenza di bolle di Bichat. Il muscolo linguale è normo conformato ma ipotonico. La competenza labiale a riposo è scarsa, la bocca permane aperta. La respirazione è orale, è presente lieve scialorrea. La sensibilità extra orale appare equilibrata con una buona tolleranza al tocco. Si rileva ipersensibilità a livello intraorale, testata tramite tamponi orali monouso, con perdurare del riflesso del morso. La mamma riferisce, inoltre, ipersensibilità termica ad alimenti freddi e caldi. Permane una forte tendenza all'esplorazione orale degli oggetti. L'autonomia al pasto è buona, Gaia è in grado di prendere il cibo con le mani e di portarlo alla bocca. Riesce a portare alla bocca la posata precedentemente caricata dal caregiver. Alle prove di deglutizione con i liquidi, la bambina beve da una borraccia che utilizza anche a casa tenendola con due mani. Possibile anche l'utilizzo del bicchiere. Lo scolo labiale è minimo e non è stata rilevata

tosse. Alle prove di deglutizione con consistenze solide, il sigillo labiale durante la fase di preparazione orale non è mantenuto ma non si verificano perdite di cibo dalla rima labiale. La masticazione è laterale anche se non rotatoria. La lingua si muove in maniera efficace sul piano latero-laterale e sono presenti grossolani movimenti di elevazione del dorso linguale. Il riflesso di deglutizione è immediato ed efficace.

ESITI DEL TEST RARS

Infine si riportano i risultati del Test RARS, uno strumento sviluppato per valutare l'intensità della gravità della malattia nelle bambine con Sindrome di Rett. È composta da 31 punti relativi alle diverse aree comportamentali a ciascuna delle quali verrà assegnato un punteggio variabile dal 1 a 4. La somma dei punteggi darà un valore complessivo che determina una gravità lieve, media o alta della Sindrome di Rett. Qui sotto il grafico relativo a Gaia.



Gradi di gravità della RTT individuati tramite la R.A.R.S. =62

- Area cognitiva:15,5
- Area sensoriale:3
- Area motoria:5,5
- Area emozioni:8,5
- Area autonomia:11
- Caratteristiche tipiche della sindrome di rett:5,5
- Caratteristiche comportamentali:10,5
- Impressioni generali:2,5

4.2.3. Terza Fase: Intervento post-diagnosi

Sulla base di tutti questi dati, sono stati definiti gli obiettivi e le strategie per sfruttare le competenze già acquisite e per sviluppare le potenzialità emerse durante la valutazione. I dati raccolti che riportiamo nel nostro progetto coprono un periodo che va da marzo a

giugno per le abilità oro-alimentari e da maggio a settembre per le competenze comunicative e cognitivo-linguistiche.

ABILITA' ORO-ALIMENTARI E DEGLUTITORIE: Obiettivi e strategie d'intervento

Gli obiettivi d'intervento nell'area oro-alimentare che sono stati definiti in seguito alla valutazione iniziale riguardano: la normalizzazione della sensibilità orale, il miglioramento delle motorie orali ed il mantenimento dell'attuale regime alimentare (dieta solida al cucchiaino e liquidi al bicchiere. Tutte le sedute hanno tenuto conto della motivazione della bimba e al suo coinvolgimento attivo durante la terapia tramite procedure comportamentali come paring, erogazione di rinforzi e gestione corretta delle fughe e evitamento del compito.

Nelle tabelle sottostanti si riportano più nel dettaglio gli obiettivi dell'intervento ed eventuali ausili indicati:

AREA	SUGGERIMENTI	SETTING
BERE	Si consiglia di utilizzare bottigliette con presa facilitata. Nonostante la suzione della cannuccia sia difficoltosa per la bambina, aiutandola con una leggera pressione della bottiglietta si potrà aumentare il suo introito di liquidi oltre a potenziare la muscolatura labiale e linguale. L'utilizzo di questo ausilio non deve sostituirsi all'uso del bicchiere ma può fornire utili stimoli per la muscolatura oltre a poter essere di pratico utilizzo	CASA
SENSIBILITA' ORALE	Si consiglia di proseguire, affiancati dalla logopedista, il percorso terapeutico mirato al riequilibrio della sensibilità orale al fine di estinguere i riflessi arcaici e di ridurre la forte tendenza all'oralità. Quando possibile durante queste stimolazioni, è suggerito lavorare	CASA/LOGOPEDISTA

	passivamente sull'innalzamento della lingua.	
--	--	--

Per raggiungere gli obiettivi prefissati abbiamo lavorato sulla stimolazione non nutritiva tramite stimoli di tipo tattile e vibratorio, poi sulle stimolazioni nutritive con piccole quantità di cibo e densità e consistenze diverse, corretto la postura durante la nutrizione e tramite Tecniche deglutitorie riarmonizzando le fasi volontarie e involontarie della deglutizione. Abbiamo utilizzato un ausilio vibratorio (Novafon) per trattare la muscolatura orbicolare della bocca con la testina sfera per circa cinque minuti ogni sessione, tramite movimenti lenti e continui. Per la zona intraorale abbiamo utilizzato una stimolazione diretta tramite Tampone andando ad elicitarne i movimenti coordinati di chiusura e apertura delle arcate e spostamenti della lingua.

ABILITA' COMUNICATIVE E COGNITIVO-LINGUISTICHE: Obiettivi e strategie d'intervento

In quest'area gli obiettivi dell'intervento riguardano l'elicitazione ed il perfezionamento della richiesta, l'attenzione all'ascolto, la comprensione e la discriminazione di semplici istruzioni, la produzione di suoni linguistici ai fini comunicativi e potenziare i concetti cognitivi di base. In merito al primo obiettivo, ovvero la richiesta, occorre precisare che non intendiamo soltanto la richiesta tramite il canale verbale ma ci riferiamo alla capacità di comunicare intenzionalmente tramite tutti i canali comunicativi e/o tramite un eventuale sistema di CAA. Per raggiungere questi obiettivi, come strategia d'intervento, si è scelto di riferirsi ai principi ABA in accordo con quanto emerso dalla valutazione iniziale e dai progressi ottenuti al termine dell'intervento pre-diagnosi. Usando dunque la terminologia ABA, scegliamo di utilizzare "MAND" quando parliamo delle richieste o di un qualsiasi comportamento comunicativo attraverso il quale una persona esprime un bisogno. Analogamente quando parleremo di comprensione verbale e di risposta non verbale faremo riferimento al termine "LISTENER," ovvero al comportamento dell'ascoltatore.

Nella tabella sottostante sono riassunti gli obiettivi cognitivi di base:

AREA	SUGGERIMENTI	SETTING
COMPORTAMENTI DI BASE-PREREQUISITI		

GESTI FUNZIONALI	Continuare ad allenarli come già si sta facendo	SCUOLA/TERAPIA
AUMENTO DEI TEMPI DI ATTENZIONE	Continuare ad allenarli come già si sta facendo	SCUOLA/TERAPIA
AREA NEUROPSICOLOGICA		
ATTENZIONE SELETTIVA	Continuare ad allenarli come già si sta facendo	SCUOLA/TERAPIA
STEREOTIPIE	Attivare una procedura di condizionamento per intervalli di tempo per aumentare la sua capacità di separare intenzionalmente le mani; in contemporanea continuare a sostituire con un uso funzionale delle stesse come già si sta facendo	SCUOLA/TERAPIA
STRUTTURAZIONE TEMPORALE	Continuare a strutturare la giornata come già si sta facendo scandendo i diversi momenti della routine con un'agenda visiva enfatizzando i concetti di "prima" e "dopo"	SCUOLA/CASA
STRUTTURAZIONE SPAZIALE	Proporre a Gaia dei percorsi motori per arrivare a un rinforzatore che prevedano di seguire le indicazioni spaziali di "dentro"- "fuori"- "sopra"- "sotto"- "davanti"- "dietro". Da eseguire con l'aiuto fisico	SCUOLA/CASA

CONCETTI COGNITIVI		
CONCETTI COGNITIVI DI BASE	Proseguire le attività avviate mediante l'approccio ABA	SCUOLA/CASA
COMUNICAZIONE		
UTILIZZO DELLA CAA	Valutare di utilizzare una differente applicazione, valutare se ai fini comunicativi rinforzare maggiormente la risposta oculare e poi motoria	SCUOLA/CASA

Per acquisire oggetti e compiere azioni, quindi per eseguire richieste (MAND), abbiamo utilizzato un tablet con un'applicazione chiamata "Let me talk". Il piano di trattamento prevedeva almeno 15 diverse richieste e 10 opportunità per ogni richiesta, il che significa che dovevamo fare almeno 10 prove per ciascuna richiesta in ogni sessione (idealmente, dovevamo allenare 5 richieste di oggetti e 5 richieste di verbi in ciascuna sessione). Sulla pagina di richiesta erano presenti tre immagini diverse tra cui scegliere. Una richiesta poteva considerarsi acquisita quando si avevano successo in 3 prove consecutive in 3 sessioni diverse (idealmente, la bambina doveva richiedere autonomamente dall'applicazione, ma data la presenza di difficoltà motorie, poteva essere considerato acquisito anche se era necessario un aiuto fisico e la direzione dello sguardo corretta verso l'oggetto desiderato).

Per allenare l'abilità di discriminazione e l'esecuzione di richieste (LISTENER), è stato creato un programma di associazione tra oggetti, immagini e etichette verbali. Durante questo training, la bambina doveva consegnare correttamente l'immagine o l'oggetto richiesto dall'adulto tra tre opzioni, poi doveva associare l'immagine dell'oggetto richiesto con l'immagine corrispondente, e infine associare l'oggetto all'immagine corrispondente alla richiesta dell'adulto. Erano previste 10 prove per ciascuna abilità in ogni sessione, e ogni obiettivo veniva considerato acquisito quando la bambina selezionava correttamente l'oggetto nella prima prova (fase 1) in due sessioni consecutive. Dopo aver acquisito competenza su un determinato oggetto, si procedeva con l'introduzione di uno nuovo. Tuttavia, in sessioni successive, veniva occasionalmente richiesto alla bambina di recuperare oggetti già appresi, al fine di rafforzare e consolidare le conoscenze

precedentemente acquisite. Nel nostro approccio educativo, entrambe le abilità sono state esercitate, ma abbiamo utilizzato il *Natural Environmental Teaching* (NET) per il MAND e il *Discrete Trial Training* (DTT) per il LISTENER. Nel NET, creavamo un ambiente in cui stimolavamo la bambina a partecipare a un gioco specifico o a richiedere un oggetto, o parte di esso, senza aspettare che l'insegnamento avvenisse casualmente.

4.5 Quarta fase: Analisi dei risultati

Nell'analisi dei risultati, è essenziale considerare la motivazione della bambina e l'ampia variazione comportamentale e prestazionale che ha reso complesso il processo di raccolta dei dati in modo lineare. Di conseguenza, per molte delle conclusioni che verranno tratte ci si affida ad un'analisi qualitativa.

4.5.1 Area comunicativo-linguistica

A fine Settembre i risultati ottenuti per l'area delle richieste (MAND) hanno mostrato un aumento significativo del numero di richieste effettuate spontaneamente con sempre una maggior riduzione di prompt fisici. La richiesta maggiore veniva effettuata per parole legate a target strettamente connessi agli interessi di Gaia (musica, cibo).



Immagine: FP= full prompt; 80=prompt dal polso; 50=prompt gomito; 30=prompt spalla; INDIP= richiesta indipendente. Riportato un esempio di target legato alla musica e uno legato ad un'attività piacevole. Richieste compiute maggiormente in maniera indipendente o con minimo aiuto.

Molto meno precise invece la richiesta di verbi ed azioni (richiesta di prompt fisici dell'80-50% nella maggior parte dei casi). Gli item su cui si è lavorato sono:

- Apri
- Accendi

- Attacca
- Gira
- Versa
- Soffia

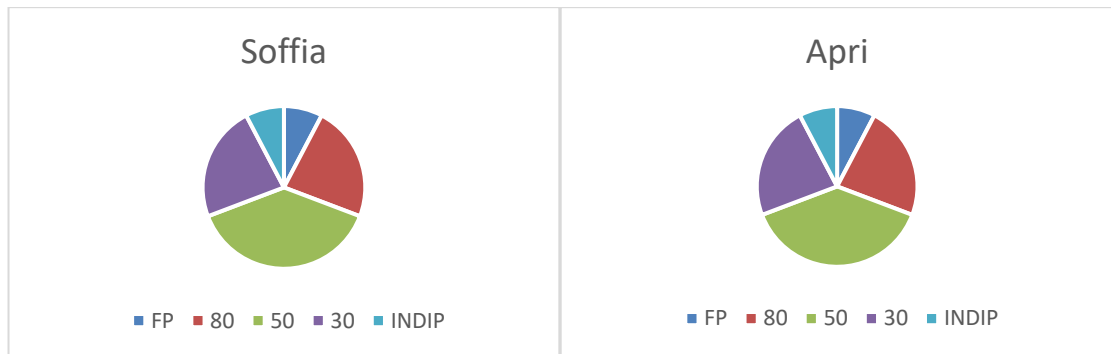


Immagine: Riportato un esempio di target legato alle richieste di azioni. Richieste compite maggiormente con aiuto del 50-80%.

I risultati ottenuti in seguito al training LISTENER hanno portato all'acquisizione, in ordine temporale, delle seguenti parole:

- Macchina
- Mucca
- Bicchiere
- Pulcino
- Cavallo
- Coccodrillo
- Maiale
- Cane
- Moto
- Pane
- Leone
- Treno
- Aereo

Si evidenzia come, negli ultimi mesi di intervento, Gaia sia diventata più veloce nell'acquisire nuove parole, anche grazie all'aumento dei tempi di attenzione.

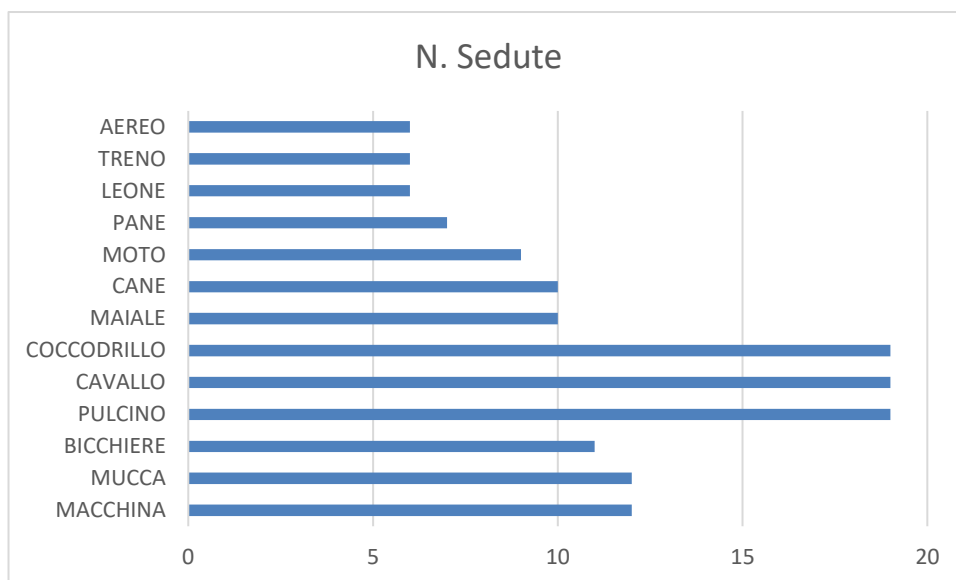


Tabella: acquisizione dei target in relazione al numero di sedute.

A fine Settembre è stato fatto poi un check di alcune parole di uso comune al fine di evidenziare quelle apprese in maniera spontanea dalla bimba e da tenere solo in allenamento; sono emerse, ad oggi:

- Spugna
- Spazzolino
- Spazzola
- Sapone
- Cocomero
- Pomodoro
- Fragola
- Banana

Ci si sta muovendo infine per la richiesta e l'ottenimento di un dispositivo di controllo oculare per effettuare scelte e richieste, in modo da poter sfruttare tutte le opportunità comunicative di Gaia e poter offrire ai caregivers e terapeuti un'opportunità in più per comprendere la bimba e i suoi bisogni.

4.5.2 Area oro-alimentare

I risultati ottenuti in un ciclo di incontri (15 circa) sono stati:

- miglioramento grading mandibolare,
- riduzione della sensibilità orale
- scomparsa di tosse post deglutizione
- gestione volontaria più attenta
- postura mantenuta

I progressi ottenuti riguardano principalmente il repertorio delle abilità motorie orali, il controllo posturale e l'equilibrio tra le fasi involontarie e volontarie della deglutizione.

Nel processo di raccolta dei dati, sono stati monitorati due indicatori specifici: la presenza o l'assenza di tosse post-deglutizione e l'altezza mandibolare. Al termine del percorso terapeutico, si è osservato che Gaia è passata da un quadro di tosse sistematica dopo ogni atto deglutitorio a un'assenza di tosse o alla sua sporadica manifestazione. Per quanto concerne l'altezza mandibolare, l'analisi pre e post trattamento si è avvalsa del protocollo "System Analysis Observation". Tale protocollo prevede un sistema di valutazione articolato in 7 stati dello speech; nel nostro caso il livello di interesse era il 3, ovvero il grading mandibolare. Prima dell'inizio del trattamento riabilitativo, Gaia presentava un livello 4 (mandibola molto aperta), successivamente al trattamento, è stata in grado di migliorare raggiungendo il livello 2-3 (miglior controllo nella chiusura mandibolare).

CONCLUSIONE

In sintesi, il percorso di intervento condotto con Gaia, affetta dalla sindrome di Rett, ha prodotto risultati significativi in entrambe le principali aree di analisi: la sfera comunicativo-linguistica e quella oro-alimentare. Nell'ambito della comunicazione e del linguaggio, i risultati ottenuti dopo il training MAND hanno rivelato un notevole incremento delle richieste effettuate spontaneamente, con una notevole riduzione dell'uso di prompt fisici. È stato osservato che Gaia manifestava un particolare interesse per parole legate ai suoi interessi personali, come la musica e il cibo. Tuttavia, è emerso che le richieste riguardanti verbi ed azioni tendevano ad essere meno precise, spesso richiedendo un supporto fisico nell'80-50% dei casi. L'utilizzo del tablet ha dimostrato di essere un utile strumento per la promozione della volontà della bambina nonostante le limitazioni fisiche proprie della sindrome non ne permettono un utilizzo agevole e indipendente, lasciando sempre un margine di dubbio dell'interpretazione personale di colui che è chiamato ad assisterla nella scelta. Dopo il training LISTENER, Gaia ha dimostrato un notevole miglioramento nella sua capacità di acquisire nuove parole. Questo progresso è stato reso possibile anche grazie all'aumento dell'attenzione dedicata all'intervento. La padronanza di parole come 'bicchiere', 'macchina', 'pulcino', 'coccodrillo' e altre simili è un chiaro segno del suo rapido apprendimento. È importante notare che Gaia ha mostrato la capacità di apprendere alcune parole in modo spontaneo, suggerendo che l'intervento sistematico ha contribuito a stimolare la sua capacità di apprendimento. Questi risultati sono coerenti con quanto precedentemente riportato in letteratura riguardo alla RTT. Gli studi precedenti hanno dimostrato che attraverso programmi di riabilitazione sistematica, i pazienti affetti dalla RTT possono mostrare miglioramenti significativi sia dal punto di vista cognitivo (Fabio et al., 2009; Fabio et al., 2018; Fabio et al., 2020) sia nella riabilitazione motoria (Fabio et al., 2022). Un aspetto importante considerato in questo lavoro è l'importanza della motivazione nell'apprendimento. La motivazione è strettamente connessa all'attenzione e ai processi di apprendimento. Gkora (2023) ha sottolineato come i pazienti con sindrome di Rett possano essere particolarmente vulnerabili alla mancanza di motivazione e ai problemi di attenzione durante il loro percorso educativo, con alta probabilità che sia la mancanza di motivazione che i problemi di attenzione influenzino il loro sforzo di apprendimento. Nell'area oro-alimentare, i risultati ottenuti dopo un ciclo di incontri hanno rivelato un miglioramento della motricità orale, una riduzione della sensibilità orale e l'eliminazione della tosse post-deglutizione. Ciò è stato accompagnato da una maggiore attenzione alla gestione volontaria e una

postura più stabile durante il processo di deglutizione. I risultati ottenuti mettono in luce l'importanza cruciale di un intervento riabilitativo precoce ed intensivo in pazienti affetti da RTT, così come in molte altre patologie neurodegenerative. Il nostro lavoro ha confermato, in particolare, il contributo positivo che può apportare la figura del logopedista nella presa in carico dei pazienti con sindrome di RTT in molteplici aspetti, diventando un elemento fondamentale nell'équipe multidisciplinare. Riportiamo infine alcune limitazioni nella generalizzazione dell'applicabilità dello studio: in primo luogo la vastità fenotipica della sindrome non ci permette di generalizzare gli interventi, in parole povere non è assicurato che se un intervento è stato efficace per una bambina possa esserlo anche per tutte le altre. In secondo luogo va considerata anche l'età della paziente, la sua plasticità neurale e la sua fase nella sindrome. In conclusione, i risultati di questo intervento, in relazione anche con le metodologie riabilitative descritte nella tesi stessa, dimostrano che esiste la possibilità di miglioramento sia della comunicazione che delle abilità motorie orali in individui affetti dalla RTT e che il logopedista può contribuire efficacemente al raggiungimento di tali obiettivi. Il proseguimento degli studi e l'esplorazione di ulteriori modalità di comunicazione, come l'uso di dispositivi di controllo oculare, offrono prospettive promettenti per il futuro di Gaia e di altri individui con questa sindrome, migliorando la loro qualità di vita e consentendo ai caregiver e ai terapisti di comprendere meglio le esigenze di tali individui.

BIBLIOGRAFIA

- Alan Percy, "Sindrome di Rett: venire a patti con il trattamento", *Advances in Neuroscience*, vol. 2014, articolo ID 345270, 20 pagine, 2014.
- Alexandrou A, Papaevripidou I, Alexandrou IM, Theodosiou A, Evangelidou P, Kousoulidou L, Tanteles G, Christophidou-Anastasiadou V, Sismani C. De novo mosaic MECP2 mutation in a female with Rett syndrome. *Clin Case Rep.* 2019 Jan 15;7(2):366-370.
- Allan L., Sindrome di Rett: uno sguardo sull'autoc e management, associazione internazionale per la sindrome di Rett, Washton, 1992.
- Anders PL, Davis EL. Oral health of patients with intellectual disabilities: a systematic review. *Spec Care Dentist.* 2010;30:110-117
- Ariani F, Hayek G, Rondinella D, Artuso R, Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, Pollazzon M, Buoni S, Spiga O, Ricciardi S, Meloni I, Longo I, Mari F, Broccoli V, Zappella M, Renieri A. FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008 Jul;83(1):89-93.
- Armstrong DD. Neuropathology of Rett syndrome. *J Child Neurol.* 2005 Sep;20(9):747-53.
- Arvedson J, Rogers B, Buck G, et al. Silent aspiration prominent in children with dysphagia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994; 28:173-181.
- Baikie G, Ravikumara M, Downs J, Naseem N, Wong K, Percy A, Lane J, Weiss B, Ellaway C, Bathgate K, Leonard H. Gastrointestinal dysmotility in Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Feb;58(2):237-44.
- Ballas N, Liou DT, Grunseich C, Mandel G. Non-cell autonomous influence of MeCP2-deficient glia on neuronal dendritic morphology. *Nat Neurosci.* 2009 Mar;12(3):311-7.
- Bartolotta, Theresa & Zipp, Genevieve & Simpkins, Susan & Glazewski,. (2010). Communication Skills in Girls With Rett Syndrome. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*,. 9. 10.1177/1088357610380042.
- Becker, W. C. (1971). Teaching techniques for autistic children. University Park Press.
- Berg Titlestad, I., Eldevik, S. (2019). ABA and Rett Syndrome: A tale of Two sisters. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(11), 4645-4655.
- Biagi L, Abbruzzese A, Bianchi MC, Alsop DC, Del Guerra A, Tosetti M. Age dependence of cerebral perfusion assessed by magnetic resonance continuous arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging.* 2007 Apr;25(4):696-702.
- Bijou, S. W., & Ruiz, M. (1981). Analysis of multiple behaviors: The search for order and the problem of design. In P. M. Dews & R. B. Robinson (Eds.), *Contributions to behavior modification: Vol. 1. Operant learning theory* (pp. 167-220). Academic Press.
- Bissonnette JM, Schaevitz LR, Knopp SJ, Zhou Z. Respiratory phenotypes are distinctly affected in mice with common Rett syndrome mutations MeCP2 T158A and R168X. *Neuroscience* 267: 166–176, 2014.
- Bourdon V, Philippe C, Labrune O, Amsellem D, Arnould C, Jonveaux P. A detailed analysis of the MECP2 gene: prevalence of recurrent mutations and gross DNA rearrangements in Rett syndrome patients. *Hum Genet.* 2001 Jan;108(1):43-50.
- Brigham, T. A., Hawkins, R. P., Scott, J. L., & McLaughlin, T. F. (1976). The teaching of reading to nonhandicapped and severely handicapped students through token reinforcement. In J. Tapp (Ed.), *Reinforcement and student behavior* (pp. 225-261). Lexington Books.

- Budden S, Meek M, Henighan C. Communication and oral- motor function in Rett syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1990;32:51 - 55.
- Budden SS, Opitz JM, Reynolds JF. Rett syndrome: studies of 13 affected girls. *Am J Med Genet Suppl* 1: 99–109, 1986.
- Budden SS. Management of Rett syndrome: a ten year experience. *Neuropediatrics*. 1995;26:75-77
- Bumin, Gonca & Uyanik, Mine & Yilmaz, Ilker & Kayihan, Hülya & Topçu, Meral. (2003). Hydrotherapy for Rett Syndrome. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 35. 44-5.
- Burrows GD, Kremer CM. Mirtazapine: clinical advantages in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1997 Apr;17 Suppl 1:34S-39S.
- Bushell, D., & Baer, D. M. (1994). Measuring preference for different teachers' classroom interventions. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 27(4), 543-554.
- Carter JC, Lanham DC, Pham D, Bibat G, Naidu S, Kaufmann WE. Selective cerebral volume reduction in Rett syndrome: a multiple-approach MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Mar;29(3):436-41.
- Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron*. 2007 Nov 8;56(3):422-37.
- Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron*. 2007 Nov 8;56(3):422-37.
- Clarkson, Evan M. Movimenti oculari bilaterali e il ruolo delle emozioni nel processo decisionale morale . L'Università di Toledo, 2019.
- Cocca S, Viviano M, Loglisci M, Parrini S, Monciatti G, Paganelli II, Livi W, Mezzedimi C. Correlazione tra disfagia e malocclusione nella sindrome di Rett: uno studio preliminare. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018 Nov;18(4):e489-e493.
- Cocca S, Viviano M, Loglisci M, Parrini S, Monciatti G, Paganelli II, Livi W, Mezzedimi C. Correlation between dysphagia and malocclusion in Rett syndrome: a preliminary study. *Sultan Qaboos Univ Med J* 18: e489–e493, 2018.
- Cooper, J. O., Heron, T. E., & Heward, W. L. (2007). *Applied behavior analysis*. Pearson.
- Crandall, J., Jacobson, L. K., & Sloane, H. N. (1997). Cognitive behavior modification: An analysis of a token economy program. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 10(1), 69-82.
- Croci S, Carriero ML, Capitani K, et al. Alto tasso di HDR nell'editing genetico dell'hotspot mutazionale p.(Thr158Met) MECP2. *Giornale europeo di genetica umana* 2020; 28 : 1231–1242. doi: 10.1038/s41431-020-0624-x.
- Cusmai, R., Moavero, R., Il trattamento delle crisi epilettiche prolungate nella sindrome di RETT, in “Vivirett”, Anno XVII, n. 66, 2014, 21.
- Dahlgren Sandberg A., Ehlers S., Hagberg B., Gillberg C. The Rett syndrome complex: Communicative functions in relation to developmental level and autistic features. *Autism*. 2000;4:249–267.
- Dan B, Cheron B. Controllo posturale nei bambini con sindrome di Rett o sindrome di Angelman. In: Hadders-Algra M, Brogren Carlberg E, a cura di. *Postura: una questione chiave nei disturbi dello sviluppo*. Londra: Mac Keith Press; 2008, pagine 148–169.
- Daniel G Glaze, Rebecca J Schultz, James D Frost, Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Volume 106, Issue 1, 1998, Pages 79-83, ISSN 0013-4694.

- Derecki NC, Cronk JC, Lu Z, Xu E, Abbott SB, Guyenet PG, Kipnis J. Wild-type microglia arrest pathology in a mouse model of Rett syndrome. *Nature*. 2012 Mar 18;484(7392):105-9.
- Didden R, Korzilius H, Smeets E, Green VA, Lang R, Lancioni GE, Curfs LM. Communication in Individuals with Rett Syndrome: an Assessment of Forms and Functions. *J Dev Phys Disabil*. 2010 Apr;22(2):105-118.
- Didden R., Korzilius H., Smeets E., Green V.A., Lang R., Lancioni G.E. Communication in individuals with Rett syndrome: An assessment of forms and functions. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2010;22:105–118.
- Downs J, Bebbington A, Jacoby P, Williams AM, Ghosh S, Kaufmann WE, Leonard H. Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Sep;52(9):817-23.
- Downs J, Leonard H, Jacoby P, Brisco L, Baikie G, Hill K. Rett syndrome: establishing a novel outcome measure for walking activity in an era of clinical trials for rare disorders. *Disabil Rehabil*. 2015;37(21):1992-6.
- Downs J, Stahlhut M, Wong K, Syhler B, Bisgaard AM, Jacoby P, Leonard H. Validating the Rett Syndrome Gross Motor Scale. *PLoS One*. 2016 Jan 22;11(1):e0147555.
- Dutschmann M, Herbert H. The Kölliker-Fuse nucleus gates the postinspiratory phase of the respiratory cycle to control inspiratory off-switch and upper airway resistance in rat. *Eur J Neurosci* 24: 1071–1084, 2006.
- Einspieler C, Kerr AM, Prechtl HF. Abnormal general movements in girls with Rett disorder: the first four months of life. *Brain Dev*. 2005 Nov;27 Suppl 1:S8-S13.
- Elian M, de M Rudolf N. Osservazioni sui movimenti delle mani nella sindrome di Rett: uno studio pilota. *Acta Neurol Scand*. 1996; 94 :212–214.
- Meir Lotan, Efrat Shavit and Joav Merrick; Enhancing Walking Ability in Individuals with Rett Syndrome Through the Use of Applied Behavioral Analysis (ABA): Review and a Case Study; 27/2/2015. Enrico Molinari (2002); Clinica psicologica in sindromi rare. Aspetti genetici e Clinica psicologica in sindromi rare. Aspetti genetici e riabilitativi.
- Eric E. Smeets, Gillian S. Townend, Leopold M.G. Curfs, Rett syndrome and developmental regression, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 104, 2019, Pages 100-101, ISSN 0149-7634.
- Eyre JA, Ker A, Miller S, O’Sullivan MC, Ramesh V. Neurophysiological observations on corticospinal projections to the upper limb in subjects with Rett syndrome. *J Neurol NeuroSurgPsyc* 1990; 53:874-9.
- Fabio, R. A., Antonietti, A., Castelli, I., & Marchetti, A. (2009). Attention and communication in rett syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3(2), 329-335.
- Fabio, R. A., Capri, T., Nucita, A., Iannizzotto, G., & Mohammadhasani, N. (2018). Eye-gaze digital games improve motivational and attentional abilities in RETT syndrome. *Defektoloska Teorija i Praktika*, 19(3-4), 105-126.
- Fabio, R. A., Gangemi, A., Semino, M., Vignoli, A., Priori, A., Canevini, M. P., . . . Capri, T. (2020). Effects of combined transcranial direct current stimulation with cognitive training in girls with rett syndrome. *Brain Sciences*, 10(5), 276.
- Fabio, R. A., Giannatiempo, S., Capri, T., & Semino, M. (2022). Repeated motor training on attention reaching skills and stereotypies in Rett syndrome. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9(5), 637-646.
- Fabio, R. A., Giannatiempo, S., Oliva, P., Murdolo, M., Mondo, M., Ferri, R. (2011). Cognitive enhancement in intellectually impaired Rett women: A Neuropsychological Examination, *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 23(3), 255-269.

- Fabio, RA; Martinazzoli, C.; Antonietti, A. Sviluppo e standardizzazione dei “Rars” (Rett Assessment Rating Scale). *Durata della vita disabilitata* 2005, 8, 257–281.
- Fabio, Rosa & S., Giannatiempo & Antonietti, Alessandro. (2006). L’approccio psicologico nella Sindrome di Rett.
- Fabio, Rosa & S., Giannatiempo & Oliva, Patrizia & Murdaca, Anna. (2011). The Increase of Attention in Rett Syndrome: A Pre-Test/Post-Test Research Design. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 23. 99-111.
- Fehr S, Wilson M, Downs J, Williams S, Murgia A, Sartori S, Vecchi M, Ho G, Polli R, Psoni S, Bao X, de Klerk N, Leonard H, Christodoulou J. The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet*. 2013 Mar;21(3):266-73.
- Ferreira MG, Teive HAG. Hand Stereotypies in Rett Syndrome. *Pediatr Neurol Briefs*. 2020 Feb 12;34:2.
- Feuerstein, R., Rand, Y., & Rynders, J. E. (1988). Don't accept me as I am: Helping "retarded" people to excel. Plenum Press.
- Fonzo M, Sirico F, Corrado B. Evidence-Based Physical Therapy for Individuals with Rett Syndrome: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2020 Jun 30;10(7):410.
- Fuertes-González MC, Silvestre FJ. Oral health in a group of patients with Rett syndrome in the regions of Valencia and Murcia (Spain): a case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 Nov 1;19(6):e598-604.
- Gadalla KKE, Bailey MES, Spike RC, et al. Miglioramento della sopravvivenza e riduzione della gravità fenotipica in seguito al trasferimento del gene AAV9/MECP2 in topi maschi neonati e giovani knockout per Mecp2 . *Terapia Molecolare* 2013; 21 : 18–30.
- Gadalla KKE, Vudhironarit T, Hector RD, et al. Sviluppo di una nuova cassetta per terapia genica AAV con caratteristiche di sicurezza ed efficacia migliorate in un modello murino di sindrome di Rett . *Terapia molecolare. Metodi e sviluppo clinico* 2017; 5 : 180–190.
- Gardner, R., Howell, R. J., Austin, R., & Hallett, P. (1994). Token reinforcement and response cost as interventions for disruptive classroom behavior. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 27(1), 263-267.
- Gillian S. Townsend , Theresa E. Bartolotta , Anna Urbanowicz , Helena Wandin & Leopold M.G. Curfs (2020) Development of consensus-based guidelines for managing communication of individuals with Rett syndrome, *Augmentative and Alternative Communication*, 36:2, 71-81.
- Girard M, Couvert P, Carrié A, Tardieu M, Chelly J, Beldjord C, Bienvenu T. Parental origin of de novo MECP2 mutations in Rett syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2001 Mar;9(3):231-6.
- Gkora, V., & Karabatzaki, Z. (2023). Motivation in learning disabilities and the impact of ICTs. *TechHub Journal*, 3, 14-26.
- Greenwood, C. R., & Maheady, L. (1997). Educational and psychological consultation: A handbook. Taylor & Francis.
- Guideri F, Acampa M, Bardi P, de Lalla A, Zappella M, Hayek Y. Disautonomia cardiaca e livelli plasmatici di serotonina nella sindrome di Rett. *Neuropediatria*. 2004; 35 (1): 36–38. doi: 10.1055/s-2004-815789.
- Guideri F, Acampa M, DiPerri T, Zappella M, Hayek Y. Disautonomia cardiaca progressiva osservata in pazienti affetti dalla sindrome di Rett classica e non nella variante del linguaggio conservato. *Giornale di neurologia infantile* . 2001;16(5):370-373.
- Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. *Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric*

- Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6(5):293-7.
- Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6(5):293-7.
- Hagberg B, Witt-Engerström I. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet Suppl.* 1986;1:47-59. doi: 10.1002/ajmg.1320250506. PMID: 3087203.
- Hagberg BA, Skjeldal OH. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol.* 1994 Jul;11(1):5-11.
- Hanefeld F. The clinical pattern of the Rett syndrome. *Brain Dev.* 1985;7(3):320-5.
- Hartmann PM. Mirtazapine: a newer antidepressant. *Am Fam Physician.* 1999 Jan 1;59(1):159-61. PMID: 9917581.
- Heward, W. L. (2005). *Focus on behavior analysis in education: Achievements, challenges, and opportunities.* Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall.
- Heward, W. L., Heron, T. E., Hill, D. S., & Trap-Porter, J. (1984). Generalization of "behavioral interventions for young children with autism" to an early childhood special education classroom. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 17(4), 579-596.
- Huppke, P., K. Kohler, K. Brockmann, G. M. Stettner, J. Gartner (2007), Treatment of epilepsy in Rett syndrome, *European Journal of Paediatric Neurology*, 11(1): 10-16
- Ip JPK, Mellios N, Sur M. Rett syndrome: insights into genetic, molecular and circuit mechanisms. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Jun;19(6):368-382.
- Isaacs JS, Murdock M, Lane J, Percy AK. Eating difficulties in girls with Rett syndrome compared with other developmental disabilities. *J Am Diet Assoc* 103: 224–230, 2003.
- Jaana Ahonniska-Assa, Orli Polack, Einat Saraf, Judy Wine, Tamar Silberg, Andreea Nissenkorn, Bruria Ben-Zeev, Assessing cognitive functioning in females with Rett syndrome by eye-tracking methodology, *European Journal of Paediatric Neurology*, Volume 22, Issue 1, 2018, Pages 39-45, ISSN 1090-3798.
- Jeff Sigafoos, Vanessa A. Green, Ralf Schlosser, Mark F. O'eilly, Giulio E. Lancioni, Mandy Rispoli, Russell Lang, Communication intervention in Rett syndrome: A systematic review, *Research in Autism Spectrum Disorders*, Volume 3, Issue 2, 2009, Pages 304-318.
- Jennie Lavås , Annika Slotte , Magdalena Jochym-Nygren , Professor Jan van Doorn e Ingegerd Witt Engerström (2006) *Comunicazione e competenza alimentare in 125 donne con sindrome di Rett: The Swedish Rett center Survey, Disability and Rehabilitation*, 28:20, 1267-1279
- Jiang F, Doudna JA. CRISPR-Cas9 Structures and Mechanisms. *Annu Rev Biophys.* 2017 May 22;46:505-529. doi: 10.1146/annurev-biophys-062215-010822. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28375731.
- Katz, D. M., 2014. Brain-derived neurotrophic factor and Rett syndrome. *Handb Exp Pharmacol* 220, 481-495.
- Keogh C, Pini G, Dyer AH, Bigoni S, DiMarco P, Gemo I, Reilly R, Tropea D. Clinical and genetic Rett syndrome variants are defined by stable electrophysiological profiles. *BMC Pediatr.* 2018 Oct 19;18(1):333.
- Larsson G. General development in females with Rett syndrome, focusing on abilities, deformities and management: The Swedish Rett Center Survey [Masters thesis]. Umea, Sweden; 2003. Available from: Dept of Community Medicine and Rehabilitation, Umea University, Sweden.

- Laskawi R. L'uso della tossina botulinica nella medicina della testa e del viso: un campo interdisciplinare. *Testa Faccia Med.* 2008; 10 :4–5.
- Laurvick CL, de Klerk N, Bower C, Christodoulou J, Ravine D, Ellaway C, Williamson S, Leonard H. Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *J Pediatr.* 2006 Mar;148(3):347-52.
- Lavås J, Slotte A, Jochym-Nygren M, van Doorn J, Engerström IW. Communication and eating proficiency in 125 females with Rett syndrome: The Swedish Rett Center Survey. *Disabil Rehabil.* 2006 Oct 30;28(20):1267-79.
- Lindberg B. *Understanding Rett Syndrome: A Practice Guide for Parents, Teachers and Therapists.* Toronto: Hogrefe and Huber Publishers;1991.
- Lotan M. Alternative therapeutic intervention for individuals with Rett syndrome. *ScientificWorldJournal.* 2007 May 29;7:698-714. doi: 10.1100/tsw.2007.4. PMID: 17619753; PMCID: PMC5901307.
- Lotan Meir et al. L'osteoporosi nella SR: lo studio di un caso che presenta la gestione di una grave forma di osteoporosi, in "Vivirett", Anno XV, n.62, 2012, 33-41
- Lotan, M., Shavit, I., & Merrick, J. (2015). The application of the theory of structural cognitive modifiability to Rett syndrome. *The Scientific World Journal*, 2015, 1-5.
- Lotan, M.; Zwilling, M.; Romano, A. Valori psicometrici di una nuova scala: la scala della paura del movimento della sindrome di Rett (RSFMS). *Diagnostica* 2023, 13, 2148.
- Luoni M, Giannelli S, Indrigo MT, Niro A, Massimino L, Iannielli A, Passeri L, Russo F, Morabito G, Calamita P, Gregori S, Deverman B, Broccoli V. Whole brain delivery of an instability- prone Mecp2 il transgene migliora i difetti comportamentali e patologici molecolari nei modelli murini della sindrome di Rett . *Elife.* 2020; 9 : e52629
- Lyst MJ, Bird A. Rett syndrome: a complex disorder with simple roots. *Nat Rev Genet.* 2015 May;16(5):261-75.
- Mackay J, Downs J, Wong K, Heyworth J, Epstein A, Leonard H. Autonomic breathing abnormalities in Rett syndrome: caregiver perspectives in an international database study. *J Neurodev Disord* 9: 15, 2017.
- Male Rett syndrome variant: application of diagnostic criteria, *Pediatric Neurology*, Volume 20, Issue 3, 1999, Pages 238-240, ISSN 0887-8994.
- Marano D, Fioriniello S, D'Esposito M, Della Ragione F. Transcriptomic and Epigenomic Landscape in Rett Syndrome. *Biomolecules.* 2021 Jun 30;11(7):967.
- Marschik PB, Kaufmann WE, Einspieler C, Bartl-Pokorny KD, Wolin T, Pini G, Budimirovic DB, Zappella M, Sigafos J. Profiling early socio-communicative development in five young girls with the preserved speech variant of Rett syndrome. *Res Dev Disabil.* 2012 Nov-Dec;33(6):1749-56.
- Marschik, p.b., pini, g., bartl-pokorny, k.d., duckworth, m., gugatschka, m., vollmann, r., zappella, m. And einspieler, c. (2012), Early speech–language development in females with Rett syndrome: focusing on the preserved speech variant. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54: 451-456.
- Mathew OP. Regulation of breathing pattern during feeding: role of suck, swallow and nutrients. In: *Respiratory Function of the Upper Airway*, edited by Oommen P, Mathew FBSA. New York: Dekker, 1988, p. 535–560
- Mezzedimi C, Livi W, De Felice C, Cocca S. Dysphagia in Rett syndrome: a descriptive study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 126: 640–645, 2017.
- Michelle Stahlhut , Jenny Downs , Helen Leonard , AnneMarie Bisgaard & Eva Nordmark (2017) Costruire il repertorio di misure di deambulazione nella sindrome di Rett, *Disabilità e riabilitazione*, 39:19, 1926-1931.

- Molina-García A, Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Posada-de la Paz M. Impact of rare diseases in oral health. *Med Oral Patol Oral Circ Bucal* 2016; 21:e587–94
- Molinari E., clinica psicologica in sindromi rare, torino, Bollati Boringhieri, 2002.
- Morton RE, Bonas R, Minford J, Kerr A, Ellis RE. Feeding ability in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 39: 331–335, 1997.
- Morton RE, Bonas R, Minford J, Tarrant SC, Ellis RE. Respiration patterns during feeding in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 39: 607–613, 1997.
- Morton RE, Pinnington L, Ellis RE. Air swallowing in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 42: 271– 275, 2000.
- Morton RE, Pinnington L, Ellis Re. Air swallowing in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:271-275.
- Moser SJ, Weber P, Lütschg J. Rett syndrome: Clinical and electrophysiologic aspects. *Pediatr Neurol* 2007; 36:95–100.
- Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, Geerts S, Lane JB, Percy AK, Annese F, McNair L, Skinner SA, Lee HS, Neul JL, Glaze DG. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):292-8.
- Motil KJ, Schultz RJ, Browning K, et al. Oropharyngeal dysfunction and gastroesophageal dysmotility are present in girls and women with Rett Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29:31–7.
- Motil KJ, Schultz RJ, Browning K, Trautwein L, Glaze DG. Oropharyngeal dysfunction and gastroesophageal dysmotility are present in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29: 31–37, 1999.
- Mount RH, Hastings RP, Reilly S, et al. Behavioral and emotional features in Rett syndrome. *Disabil Rehabil*. 2001;23:129-138
- Naidu S, Kaufman MT, Abrams GD, Pearlson DC, Lanham KA et al. Neuroimaging studies in Rett syndrome. *Brain Dev* 2001; 23(Suppl 1):S62-S71.
- Nan X, Campoy FJ, Bird A (1997) MeCP2 è un repressore trascrizionale con abbondanti siti di legame nella cromatina genomica. *Cella* 88:471–481.
- Neef, N. A., Iwata, B. A., Page, T. J., & Neef, A. M. (2004). Baseline manipulation and generalization in application of the matching law to problem behavior. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 37(1), 89-104.
- Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, Leonard H, Bailey ME, Schanen NC, Zappella M, Renieri A, Huppke P, Percy AK; RettSearch Consortium. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):944-50.
- Neul JL, Percy AK, Benke TA, Berry-Kravis EM, Glaze DG, Marsh ED, Lin T, Stankovic S, Bishop KM, Youakim JM. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nat Med*. 2023 Jun;29(6):1468-1475.
- O’Leary, K. D., & O’Leary, S. G. (1972). Classroom management: An ecological model. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 39(1), 111-118.
- Oberman LM, Downs J, Cianfaglione R, Leonard H, Kaufmann WE. Assessment of a Clinical Trial Metric for Rett Syndrome: Critical Analysis of the Rett Syndrome Behaviour Questionnaire. *Pediatr Neurol*. 2020 Oct;111:4.
- Olson CO, Pejhan S, Kroft D, Sheikholeslami K, Fuss D, Buist M, Ali Sher A, Del Bigio MR, Sztainberg Y, Siu VM, Ang LC, Sabourin-Felix M, Moss T, Rastegar M. MECP2 Mutation Interrupts Nucleolin-mTOR-

- P70S6K Signaling in Rett Syndrome Patients. *Front Genet.* 2018 Dec 19;9:635.
- Pacher P, Kecskemeti V. Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel? *Curr Med Chem.* 2004 Apr;11(7):925-43.
- Panayotis N, Ehinger Y, Felix MS, Roux JC. State-of-the-art therapies for Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Feb;65(2):162-170.
- Perini, S. J. (1996). The experimental (research) evidence for the applied behavior analysis of language and language disorders. *Journal of Speech and Hearing Research*, 39(1), 121-136.
- Pini G. et al. (2016) 'PBZ (Pini, Bonuccelli, Zappella): Scala italiana per la valutazione clinica nella Sindrome di Rett', *AUTISMO e disturbi dello sviluppo*, Vol14, n°1, pag35–48.
- Pini, Giorgio, Mario Milan e Michele Zappella. "Sindrome di Rett nel nord della Toscana (Italia): studi sugli alberi genealogici." *Genetica clinica* 50.6 (1996): 486-490.
- Ramp, E., & Semb, G. (1975). The use of tokens with mentally retarded and emotionally disturbed children. In C. E. Meyers & R. M. Whelan (Eds.), *Children in behavior modification: Vol. 3. Toward the final solution* (pp. 107-156). Academic Press.
- Reichle J, Simacek J, Wattanawongwan S, Ganz J. Implementing Aided Augmentative Communication Systems With Persons Having Complex Communicative Needs. *Behav Modif.* 2019 Nov;43(6):841-878.
- Reilly S, Cass H. Growth and nutrition in Rett syndrome. *Disabil Rehabil.* 2001; 23:118–28
- Reiss AL, Faruque F, Naidu S, Abrams M, Beaty T, Bryan RN, Moser H. Neuroanatomy of Rett syndrome: a volumetric imaging study. *Ann Neurol.* 1993 Aug;34(2):227-34
- Renieri, A., Mari, F., Mencarelli, M.a., Scala, E., Ariani, F., Longo, I., et al. (2009). Diagnostic criteria for the Zappella variant of Rett syndrome (the preserved speech variant). *BRAIN & DEVELOPMENT*, 31(3), 208-216.
- Revisione sistematica-narrativa aggiornata sull'intervento comunicativo nella sindrome di Rett: 2010–2022 Jeff Sigafos, Laura Roche, Mark F. O'Reilly, Giulio E. Lancioni, Peter B. Marschik
- Roche KJ, LeBlanc JJ, Levin AR, O'Leary HM, Baczewski LM, Nelson CA. Electroencephalographic spectral power as a marker of cortical function and disease severity in girls with Rett syndrome. *J Neurodev Disord.* 2019 Jul 31;11(1):15.
- Rogers B, Stratton P, Msall M, et al. Long-term morbidity and management strategies of tracheal aspiration in adults with severe developmental disabilities. *Am J Ment Retard.* 1994;98:490-498.
- Rolando S. Rett syndrome: report of eight cases. *Brain Dev.* 1985;7(3):290-6.
- Saby JN, Peters SU, Roberts TPL, Nelson CA, Marsh ED. Evoked Potentials and EEG Analysis in Rett Syndrome and Related Developmental Encephalopathies: Towards a Biomarker for Translational Research. *Front Integr Neurosci.* 2020 May 28;14:30.
- Saywell V, Viola A, Counfort-Gouny S, Le Fur Y, Villard L, Cozzone PJ. Brain magnetic resonance studies of MECP2 deletion effects on anatomy and metabolism. *Biochem Biophys Res Comm* 2006; 340(3):776-783.
- Schollen E, Smeets E, Deflem E, Fryns JP, Matthijs G. Gross rearrangements in the MECP2 gene in three patients with Rett syndrome: implications for routine diagnosis of Rett syndrome. *Hum Mutat.* 2003 Aug;22(2):116-20.
- Schwartzman F, Vitolo MR, Schwartzman JS, et al. Eating practices, nutritional status and constipation in patients with Rett syndrome. *Arq Gastroenterol.* 2008; 45:284–9.
- Shih-Ya Wang, Wang-Tso Lee, Jeng-Yi Shieh, Yen-Hsun Huang, Lee-Chin Wong, Chih-Hsuan Tsao, Yi-Lun Chiu, Yen-Tzu Wu, Sviluppo multidimensionale e funzionamento comportamentale adattivo nei giovani e

- negli anziani Bambini con sindrome di Rett, *Terapia fisica*, volume 102, numero 4, aprile 2022.
- Sigafoos J, Roche L, O'Reilly MF, Lancioni GE, Marschik PB. Updated systematic-narrative review on communication intervention in Rett Syndrome: 2010-2022. *Augment Altern Commun*. 2023 Aug 1:1-15.
- Sigafoos J., Arthur-Kelly M., Butterfield N. Brookes Publishing Company; Baltimore: 2006. Enhancing everyday communication with children with disabilities.
- Sigafoos J., Kagohara D., van der Meer L., Green V.A., O'Reilly M.F., Lancioni G.E. Communication assessment for individuals with Rett syndrome: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011;5:692–700.
- Sigafoos J., Woodyatt G., Keen D., Tait K., Tucker M., Roberts-Pennell D. Identifying potential communicative acts in children with developmental and physical disabilities. *Communication Disorders Quarterly*. 2000;21:77–86.
- Sigafoos J., Woodyatt G., Tucker M., Roberts-Pennell D., Pittendreigh N. Assessment of potential communicative acts in three individuals with Rett syndrome. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2000;12:203–216.
- Sigafoos, J., Woodyatt, G., Tucker, M. et al. Valutazione di potenziali atti comunicativi in tre individui con sindrome di Rett. *Journal of Developmental and Physical Disabilities* 12, 203–216 (2000).
- Simacek J, Reichle J, McComas JJ. Communication intervention to teach requesting through aided AAC for two learners with Rett syndrome. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2016;28:59–81.
- Sinnett SE, Boyle E, Lyons C, Gray SJ. L'elemento regolatore ingegnerizzato basato su microRNA consente una terapia genica miniMECP2 ad alte dosi sicura nei topi Rett. *Cervello* 2021; 144 : 3005-3019.
- Smeets EE, Pelc K, Dan B. Rett Syndrome. *Mol Syndromol*. 2012 Apr;2(3-5):113-127.
- Stasolla F, De Pace C, Damiani R, Di Leone A, Albano V, Perilli V. Comparing PECS and VOCA to promote communication opportunities and to reduce stereotyped behaviors by three girls with Rett syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2014;8:1269–1278.
- Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilessia in una serie rappresentativa della sindrome di Rett. *Acta Paediatr*. 2001; 90 : 34–39.
- Sulzer-Azerof, B. (1986). Reinforcement and shaping in teaching children with severe disabilities: A review. *Journal of the Association for the Severely Handicapped*, 11(4), 249-258.
- Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greiwe M, Hoffmann K, Moser B, Raynaud M, Sperner J, Fryns JP, Schwinger E, Gécz J, Ropers HH, Kalscheuer VM. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet*. 2004 Dec;75(6):1149-54.
- Tarquinio DC, Motil KJ, Hou W, Lee HS, Glaze DG, Skinner SA, Neul JL, Annese F, McNair L, Barrish JO, Geerts SP, Lane JB, Percy AK. Growth failure and outcome in Rett syndrome: specific growth references. *Neurology*. 2012 Oct 16;79(16):1653-61.
- Thoresen, C. E. (1972). Behavior modification and the modification of behavior. In C. M. Franks (Ed.), *Behavior therapy: Appraisal and status* (pp. 194-238). McGraw-Hill.
- Titlestad KB, Eldevik S. Brief Report: Modest but Clinically Meaningful Effects of Early Behavioral Intervention in Twins with Rett Syndrome-A Case Study. *J Autism Dev Disord*. 2019 Dec;49(12):5063-5072.
- Townend GS, Bartolotta TE, Urbanowicz A, Wandin H, Curfs LMG. Development of consensus-based guidelines for managing communication of individuals with Rett syndrome. *Augment Altern Commun*.

2020 Jun;36(2):71-81.

- Townend GS, Marschik PB, Smeets E, van de Berg R, van den Berg M, Curfs LM. Eye Gaze Technology as a Form of Augmentative and Alternative Communication for Individuals with Rett Syndrome: Experiences of Families in The Netherlands. *J Dev Phys Disabil.* 2016;28:101-112.
- Traverso, M., Pintaudi, M., Veneselli, E. I disturbi gastrointestinali nella Sindrome di Rett, in "Vivirett", Anno XVII, n. 67, 2014, 15-17.
- Ulrich, R. E., Stanchnik, A. C., & Mabry, P. (1974). Evaluation of a token system in a secondary school. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 7(2), 189-197.
- Unholz-Bowden EK, Girtler SN, Shipchandler A, Kolb RL, McComas JJ. Use of Augmentative and Alternative Communication by Individuals with Rett Syndrome Part 2: High-Tech and Low-Tech Modalities. *J Dev Phys Disabil.* 2023 Apr 14:1-21.
- Urbanowicz A, Downs J, Girdler S, Ciccone N, Leonard H. An Exploration of the Use of Eye Gaze and Gestures in Females With Rett Syndrome. *J Speech Lang Hear Res.* 2016 Dec 1;59(6):1373-1383.
- Urbanowicz A, Leonard H, Girdler S, Ciccone N, Downs J. Parental perspectives on the communication abilities of their daughters with Rett syndrome. *Dev Neurorehabil.* 2016;19(1):17-25.
- Van der Aa N, Van den Bergh M, Ponomarenko N, Verstraete L, Ceulemans B, Storm K. Analysis of *FOXG1* Is Highly Recommended in Male and Female Patients with Rett Syndrome. *Mol Syndromol.* 2011 Sep;1(6):290-293.
- Veneselli, E., Traverso, M. (2012). Contributi dalle sessioni parallele, in "Vivirett", Anno XV, n.62, 2012, 45-62.
- Vessoyan K, Steckle G, Easton B, Nichols M, Mok Siu V, McDougall J. Using eye-tracking technology for communication in Rett syndrome: perceptions of impact. *Augment Altern Commun.* 2018 Sep;34(3):230-241.
- Vignoli A, La Briola F, Peron A, Turner K, Savini M, Cogliati F, Russo S, Canevini MP. Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: an Italian study. *Am J Med Genet A.* 2012 Jan;158A(1):13-8.
- Villard L. *MECP2* mutations in males. *J Med Genet.* 2007 Jul;44(7):417-23.
- Wandin H, Lindberg P, Sonnander K. Aided language modelling, responsive communication and eye-gaze technology as communication intervention for adults with Rett syndrome: three experimental single case studies. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2021 Aug 28:1-15.
- Wandin H, Lindberg P, Sonnander K. Communication intervention in Rett syndrome: a survey of speech language pathologists in Swedish health services. *Disabil Rehabil.* 2015;37(15):1324-33.
- West, R. P., & Hamerlynck, L. A. (1992). Token reinforcement procedures: Data-based decisions and future directions. In K. R. Harris & L. E. Klem (Eds.), *Advances in token reinforcement* (pp. 241-264). JAI Press.
- Wong K, Leonard H, Jacoby P, Ellaway C, Downs J. The trajectories of sleep disturbances in Rett syndrome. *J Sleep Res.* 2015 Apr;24(2):223-33.
- Wong LC, Singh S, Wang HP, Hsu CJ, Hu SC, Lee WT. *FOXG1*-Related Syndrome: From Clinical to Molecular Genetics and Pathogenic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 26;20(17):4176.
- Wu H, Tao J, Chen PJ, Shahab A, Ge W, Hart RP, Ruan X, Ruan Y, Sun YE. Genome-wide analysis reveals methyl-CpG-binding protein 2-dependent regulation of microRNAs in a mouse model of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Oct 19;107(42):18161-6.
- Young JI, Hong EP, Castle JC, Crespo-Barreto J, Bowman AB, Rose MF, Kang D, Richman R, Johnson JM, Berget S, Zoghbi HY. Regulation of RNA splicing by the methylation-dependent transcriptional repressor

- methyl-CpG binding protein 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Dec 6;102(49):17551-8.
- Zachariah RM, Rastegar M. Linking epigenetics to human disease and Rett syndrome: the emerging novel and challenging concepts in MeCP2 research. *Neural Plast*. 2012;2012:415825.
- Zappella M, Gillberg C, Ehlers S. The preserved speech variant: A subgroup of the Rett complex: A Clinical report of 30 cases. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1998;28:519–526.
- Zappella M, Gillberg C, Ehlers S. The preserved speech variant: a subgroup of the Rett complex: a clinical report of 30 cases. *J Autism Dev Disord*. 1998 Dec;28(6):519-26.
- Zappella, M., et al. 2018, *Orphanet journal of rare diseases*; *Sindrome di rett: un ampio quadro clinico ed autonomo*.
- Zappella, M., Genazzani, A., Facchinetti, F., Hayek, G. (1990), Bromocriptine in the Rett syndrome, *Brain & Development*,12(2):221-5.
- Zeev BB, Yaron Y, Schanen NC, Wolf H, Brandt N, Ginot N, Shomrat R, Orr-Urtreger A. Rett syndrome: clinical manifestations in males with MECP2 mutations. *J Child Neurol*. 2002 Jan;17(1):20-4.
- Zhang XH, Tee LY, Wang XG, Huang QS e Yang SH. Effetti fuori bersaglio nell'ingegneria genomica mediata da CRISPR/Cas9. *Terapia molecolare. Acidi nucleici* 2015; 4: e264.