



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA**

DIPARTIMENTO DI

PATOLOGIA UMANA DELL'ADULTO E DELL'ETÀ EVOLUTIVA "GAETANO BARRESI"

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN

**Terapia della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva**

Corso integrato di Scienze Pediatriche

---

**PERCORSO ABILITATIVO NELLE PAZIENTI CON  
SINDROME DI RETT: RUOLO DEL TNPEE**

HABILITATION PATHWAY IN RETT SYNDROME PATIENTS:  
ROLE OF TNPEE

Tesi di laurea di:

**Marta Rizzo**

Relatore:

**Prof.ssa Gabriella Di Rosa**

---

**Anno Accademico 2020/2021**

*Ai miei genitori,  
per avermi sempre assecondata e  
per aver riposto fiducia in me,  
per avermi dato la possibilità  
di raggiungere questo obiettivo.*

*Alla mia famiglia,  
dal più grande al più piccolo,  
punto di riferimento e  
fonte di forza.*

*Grazie.*

## INDICE

Introduzione.....	5
<b>1 – La Sindrome di Rett.....</b>	<b>7</b>
1.1 – Epidemiologia.....	8
1.2 – Eziologia.....	9
1.2.1– <i>Fisiopatologia.....</i>	<i>10</i>
1.3 – Variabilità fenotipica.....	11
1.4 – Decorso clinico.....	13
1.5 – Disordini associati.....	15
1.5.1 – <i>Disturbi motori.....</i>	<i>15</i>
1.5.2 – <i>Disturbi del comportamento e deficit cognitivo.....</i>	<i>18</i>
1.5.3 – <i>Integrazione sensoriale.....</i>	<i>19</i>
1.5.4 – <i>Disturbi del sonno.....</i>	<i>20</i>
1.5.5 – <i>Epilessia.....</i>	<i>20</i>
1.6 – Patologie correlate.....	22
1.6.1 – <i>Problemi respiratori.....</i>	<i>22</i>
1.6.2 – <i>Problemi cardiovascolari.....</i>	<i>23</i>
1.6.3 – <i>Problemi gastrointestinali.....</i>	<i>23</i>
1.6.4 – <i>Problemi ortopedici.....</i>	<i>25</i>
1.6.5 – <i>Sistema immunitario.....</i>	<i>26</i>
1.6.6 – <i>Sistema endocrino.....</i>	<i>27</i>
1.7 – La diagnosi.....	27
1.7.1 – <i>Scale di valutazione.....</i>	<i>29</i>
<b>2 – Il caso clinico.....</b>	<b>35</b>
2.1 – I stadio.....	35
2.2 – II stadio.....	37

2.2.1 – <i>Da 19 a 30 mesi</i> .....	37
2.2.2 – <i>Fase di regressione (30-36 mesi)</i> .....	38
2.3 – III stadio.....	40
2.3.1 – <i>Mutamenti della paziente tra 3-4 anni e mezzo</i> .....	40
2.3.2 – <i>Stabilità clinica (La diagnosi)</i> .....	41
<b>3 – Il trattamento</b> .....	<b>44</b>
3.1 – Follow-up multidisciplinare.....	44
3.2 – Intervento abilitativo.....	45
3.3 – Intervento abilitativo sul caso clinico.....	47
3.3.1 – <i>Area motoria</i> .....	47
3.3.2 – <i>Area cognitiva/sensoriale</i> .....	50
3.3.3 – <i>Area emotivo-relazionale</i> .....	52
3.3.4 – <i>Area del linguaggio</i> .....	53
3.4 - V. e nuovi progetti sperimentali.....	53
3.4.1 – <i>Amélie</i> .....	54
3.4.2 – <i>Tele-riabilitazione</i> .....	55
<b>4 – Più interventi</b> .....	<b>57</b>
4.1 – Musicoterapia.....	57
4.2 – Ippoterapia.....	58
4.3 – Idroterapia.....	59
4.4 – Sistemi di realtà virtuale e realtà aumentata.....	60
4.5 – Snoezelen.....	61
Conclusioni.....	63
Bibliografia.....	65
Sitografia.....	67

## INTRODUZIONE

La scelta di questa tematica, “Percorso abilitativo nelle pazienti con sindrome di Rett: ruolo del TNPEE”, nasce dall’esigenza di rendere sempre più noto un argomento di non remota scoperta, e che quindi necessita della giusta sensibilizzazione tra la popolazione generale e soprattutto esige di essere ulteriormente studiato e analizzato dall’ambito scientifico.

La Sindrome di Rett è una malattia genetica del neuro-sviluppo che interessa prevalentemente il sesso femminile; colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), e di conseguenza comporta una compromissione globale delle pazienti, a livello motorio, cognitivo, emotivo-relazionale, sensoriale, neuropsicologico. La causa che la determina è una mutazione del gene MECP2, localizzato sul braccio lungo del cromosoma X, fondamentale per lo sviluppo encefalico e la maturazione sinaptica.

Viene considerata come una malattia rara poiché rientra al di sotto della soglia di prevalenza stabilita dall’ UE (<5 su 10.000), ma ciò non significa che debba essere sottostimata.

Dalla prima rilevazione della patologia, nel 1954, la sua definizione ha subito molti cambiamenti, parallelamente al riscontro di nuove scoperte scientifiche che hanno permesso di conoscere più a fondo la sindrome, sia dal punto di vista genetico e clinico che riabilitativo. Ma ancora permangono parecchi dubbi relativamente a più ambiti, per cui è importante proseguire con una ricerca minuziosa dei processi che coinvolgono la sindrome al fine di migliorare la qualità della vita delle pazienti.

La sindrome nella sua forma “classica” ha un esordio tardivo, preceduto da un’evoluzione normo-tipica, motivo per cui la sua insorgenza determina un forte impatto sulla bambina che ne è affetta e su tutto il nucleo familiare, che si trova costretto a modificare il proprio stile di vita.

L’evoluzione della patologia è stata organizzata orientativamente in quattro fasi, caratterizzate dall’aspetto tipico della sindrome, ovvero dalla perdita delle abilità acquisite fino al momento della manifestazione, durante le quali i caregivers e chi si occupa clinicamente della bambina, devono analizzare i possibili cambiamenti della paziente e lavorare adeguatamente sugli stessi. La Sindrome di Rett viene definita

come una patologia multi-sistemica, ciò significa che è investita da molte comorbidità, per questo a seguito della diagnosi richiede una presa in carico globale da un team multidisciplinare, che deve garantire un trattamento appositamente strutturato per la singola paziente, a partire dalle cure farmacologiche fino a quelle riabilitative.

A tal proposito un punto importante del suddetto elaborato è quello di dimostrare quanto siano importanti sia il trattamento farmacologico, che quello abilitativo. Per far questo è stata necessaria l'osservazione, l'analisi, e l'esposizione di un caso clinico, ovvero di V., una bambina con Sindrome di Rett "classica", della quale viene descritta la sua evoluzione, a partire dalla gravidanza fino ad oggi, con l'annessa diagnosi, presa in carico e intervento abilitativo costruito sulla base delle sue manifestazioni cliniche. Naturalmente gli obiettivi del progetto riabilitativo non sempre sono stati raggiunti a pieno, considerando che si parla di una malattia ad evoluzione progressiva e su base genetica, ma in altri casi sì.

Il lavoro che segue è stato strutturato in quattro capitoli, di cui il primo descrive la Sindrome di Rett in tutti i suoi aspetti generali, a partire dalla storia fino alla diagnosi; il secondo capitolo si concentra sull'esposizione del caso clinico di cui ho appena accennato e il terzo prosegue con la descrizione della paziente, soffermandosi sul trattamento, sul progetto abilitativo e sulla sua evoluzione; infine, il quarto capitolo vuole portare a conoscenza della molteplicità degli interventi possibili per queste pazienti, e quanto essi, se adeguatamente associati, portano grandi risultati.

Spesso intorno alla Sindrome di Rett si crea un velo di rassegnazione, giustificato dalla difficoltà di trattare i molteplici problemi che colpiscono le pazienti e quindi di raggiungere gli obiettivi prefissati, ma ciò non significa che sia impossibile, che non si possa ottenere alcun tipo di miglioramento, o che quantomeno non si possa limitare il peggioramento della malattia.

## Capitolo 1

### *La sindrome di Rett*

Il primo a identificare la Sindrome di Rett fu colui dal quale la patologia prende il nome, ovvero Andreas Rett<sup>1</sup>. Egli era un neurologo austriaco, professore e direttore del reparto di malattie mentali infantili, da lui fondato, dell'ospedale di Vienna. Nel 1954, osservando alcune sue pazienti, notò diversi aspetti comuni tra loro, tra cui le stereotipie delle mani, l'inespressività facciale, il ritardo mentale, l'atrofia corticale e la marcia atassica. Nel 1966 Rett pubblicò la prima vera descrizione della sindrome, tramite una serie di articoli in lingua tedesca, ignorati a lungo, tanto che la sindrome venne collocata all'interno della famiglia dello spettro autistico. Nonostante questo, la ricerca del neurologo proseguì incessante.

Successivamente nel 1978 Ishikawa, medico giapponese, accennò a tre casi che avevano le medesime caratteristiche esplicate da Andreas Rett, ma anche questo riferimento venne del tutto ignorato.

Basti pensare che il primo vero riconoscimento della patologia si ebbe intorno al 1983 durante un convegno in cui Bengt Hagberg, neurologo infantile, spiegò il suo caso studio riguardante 35 bambine con una sintomatologia simile a quella che era già stata descritta da Rett. Nello stesso periodo pubblicò un articolo scientifico in lingua inglese riguardo l'argomento, e solo da questo momento in poi la Sindrome di Rett fu riconosciuta a livello internazionale e venne distinta dai disturbi dello spettro autistico. Nonostante questo nel 1994 la sindrome fu collocata, insieme con

---

<sup>1</sup>Andrea Rett si laurea nel 1949 in medicina presso l'Università di Innsbruck, lavora come medico nella medesima città, oltre che a Vienna e Zurigo. Nel 1963 apre un laboratorio protetto in cui potevano lavorare giovani con problemi neurologici. Nel 1966 pubblica la prima descrizione della Sindrome di Rett. Egli ha ricevuto numerosi riconoscimenti, ma oltre che per la scoperta della sindrome, è anche conosciuto per aver applicato misure di sterilizzazione forzata alle proprie pazienti. Andreas Rett andò a scuola a Innsbruck e nel medesimo luogo proseguì gli studi presso la facoltà di medicina. Dovette interrompere la sua carriera universitaria a causa della guerra, quando prese servizio nella marina tedesca, per poi proseguire successivamente a Innsbruck nel 1945. Concluso il primo percorso di studi nel 1949, si specializzò in pediatria, e nel 1955 fu nominato dirigente di una struttura per bambini con ritardo mentale. Nel 1967 inizia la sua carriera accademica, dopo essere stato nominato docente di neurologia e pediatria all'Università di Vienna. Nel 1973 diventa professore associato. Dal 1967 è anche a capo dell'Istituto di ricerca "Ludwig Boltzmann in Brain Disordered Children".

l'autismo, all'interno dei Disturbi Generalizzati dello Sviluppo nel manuale diagnostico DSM-IV.

La ricerca scientifica proseguì fino a quando la dottoressa Huda Zoghby nel 1999 non scoprì che la causa della malattia è un difetto genetico a livello del gene MECP2, localizzato sul cromosoma X. Contemporaneamente ci furono nuove definizioni della sindrome, rivisitazioni dei criteri diagnostici fino a giungere alla pubblicazione del DSM-V nel 2013, in cui la sindrome di Rett venne spostata dalla classificazione dei disturbi dello spettro autistico, per essere collocata all'interno delle patologie genetiche.

### **1.1 – Epidemiologia**

La Sindrome di Rett è una malattia rara del neuro-sviluppo che, nella sua forma “classica”, colpisce prevalentemente le bambine. È la causa principale di ritardo mentale grave nel sesso femminile, e la seconda per prevalenza dopo la sindrome di Down. La prevalenza è di 1/30.000 rispetto alla popolazione generale, di 1/10.000 nella popolazione femminile. Inoltre secondo uno studio (Hagberg 1997), esiste una discrepanza tra i vari paesi, riguardo l'incidenza della malattia, notata dopo aver rilevato un'anomala distribuzione geografica di casi di bambine affette, che oltre l'aspetto geografico, avevano in comune la consanguineità dei rispettivi antenati. Queste ipotesi furono consolidate nello stesso anno da uno studio (Hollody et al. 1997) eseguito in Svezia, Italia e Ungheria in cui vennero prese in esame 22 famiglie con bambine affette dalla sindrome, nate tra il 1980 e il 1993. Ne emerse che tra gli antenati di tali famiglie vi erano stati più legami di consanguineità e che effettivamente provenivano dalla medesima area geografica: questo confermò ulteriormente l'ipotesi riguardante la trasmissione genetica della malattia.

Per quanto concerne le statistiche riguardanti la sopravvivenza di questi soggetti, la soglia limite non supera i 40 anni nella maggior parte dei casi.

## 1.2 – Etiologia

Ciò che determina l'insorgenza della Rett Syndrom (RS)<sup>2</sup> è un'alterazione genetica, nello specifico una mutazione del gene MECP2, situato sul braccio lungo del cromosoma X, banda 28 (xq28); per questo motivo è un disordine presente quasi esclusivamente nel sesso femminile, poiché un'alterazione di questo tipo in un soggetto di sesso maschile non sarebbe compatibile con la vita nella maggior parte dei casi.

Il gene in questione collabora allo sviluppo dell'encefalo e alla maturazione delle sinapsi, motivo per cui le bambine affette avranno sinapsi immature e aberranti. MECP2 codifica per la sintesi della proteina MeCP2 “methyl-CpG binding protein 2”, che fino a poco tempo fa veniva considerata come importante fattore di trascrizione per specifici geni. Un recente studio (Shah et al. 2017) ha dimostrato gli alti livelli della proteina MeCP2 nel nucleo dei neuroni, il cui numero per cellula è 100/1000 volte superiore rispetto alle altre proteine. Questo dimostra le buone potenzialità del protide di coprire tutto il genoma<sup>3</sup>, o meglio, tutti i gruppi metilici del genoma dei neuroni. Dunque, a differenza di ciò che era stato ipotizzato fino a questo momento, ovvero che la proteina MeCP2 avesse la sola funzione di regolatore di specifici geni bersaglio, adesso è possibile ampliarne la visione. Nello specifico, questo studio afferma che la proteina MeCP2 agisca allo stesso modo su tutti i neuroni, a prescindere dalla regione cerebrale, motivo per cui una sua alterazione causa un problema neuronale globale, determinando la malattia sistemica multi-organo quale è la sindrome di Rett.

L'alterazione del gene MECP2 può essere causata da diversi tipi di mutazione, finora in tutto il mondo ne sono state riscontrate circa 200, ma quelle che si presentano più frequentemente sono le mutazioni: missenso<sup>4</sup>, nonsenso<sup>5</sup>, per inserzione e per

---

<sup>2</sup> Sindrome di Rett.

<sup>3</sup> Il genoma è l'insieme del patrimonio genetico appartenente ad ogni singolo soggetto. Il 5% del genoma riveste la componente codificante, cioè i geni; il restante 95% non è codificante e la sua funzione è ancora in fase di studio.

<sup>4</sup> La mutazione missenso consiste nella sostituzione di una base dell'acido nucleico, che causa l'alterazione di una tripletta con un amminoacido diverso rispetto a quello di partenza.

<sup>5</sup> La mutazione nonsenso è definita dalla mutazione di un nucleotide che comporta la formazione di una tripletta di stop, che genererà una proteina più corta.

delezione<sup>6</sup>. In letteratura è stata riportata la possibilità di individuare la gravità della malattia attraverso il tipo di mutazione che la determina, per esempio se ci si trova di fronte a una mutazione missenso la sintomatologia sarà generalmente più lieve rispetto a una mutazione nonsense; questa ipotesi non è stata ancora concretizzata poiché non si può prevedere del tutto la gravità della patologia esclusivamente dal tipo di mutazione.

E' invece più attendibile decifrare la gravità in base all'inattivazione del cromosoma X (XCI); questo è un fenomeno che si presenta nei soggetti di sesso femminile durante le prime fasi di sviluppo embrionale, poiché considerando che il cariotipo femminile è costituito da due cromosomi X, mentre quello maschile da un X e un Y, significa che in assenza di questo fenomeno, nel sesso femminile vi sarebbe una sintesi doppia di proteine rispetto al sesso maschile, motivo per cui si è sviluppato questo fenomeno epigenetico che conferisce il silenziamento trascrizionale di uno dei due cromosomi X, al fine di raggiungere un dosaggio genico equo tra i due sessi; la scelta del cromosoma X inattivo è del tutto casuale. Questo processo avviene a partire dall'espressione della molecola RNA, che riveste il cromosoma X inattivo e induce la compattazione della cromatina, il che si traduce in un arresto della trascrizione genica. Nel caso della Sindrome di Rett, se nel processo di inattivazione il cromosoma X interessato è quello che detiene la mutazione del gene MECP2, allora la sintomatologia sarà più lieve, viceversa se il cromosoma contenente la mutazione rimane attivo, sarà naturalmente molto più severa.

### ***1.2.1 – Fisiopatologia***

A livello cerebrale vi è la compromissione di aree specifiche, alle quali corrispondono le manifestazioni cliniche deputate a quell'area. Le alterazioni del movimento sono associate ad un interessamento del sistema nervoso centrale (SNC), in particolare la sostanza nera, i gangli della base, il cervelletto e il midollo spinale. Inoltre, è presente una immaturità dei centri autonomici del tronco encefalico, responsabili del controllo del sistema respiratorio, cardiovascolare, gastroenterico, del ritmo sonno/veglia, dell'area sensoriale, motivo per cui vi è un'alterazione del

---

<sup>6</sup> Le mutazioni per inserzione e per delezione, consistono rispettivamente nell'aggiunta e amputazione di parti di DNA, determinando importanti alterazioni della sequenza del gene.

sistema nervoso autonomo che è responsabile di tutte le funzioni involontarie dell'organismo umano.

Di conseguenza vi è un coinvolgimento di tutti i sistemi del SNC, quali il sistema piramidale, extrapiramidale, i sistemi cerebellari, i centri di regolazione della temperatura, del sonno, della fame, della sete.

In ultimo viene riportata un'alterazione dei sistemi dopaminergici, serotoninergici, del glutammato, infatti è stata individuata una riduzione dell'acetilcolina e dei marcatori colinergici.

### **1.3 – Variabilità fenotipica**

Il gene sopra descritto, non è l'unico responsabile dell'insorgenza della RS, poiché sono state notate altre cause genetiche che caratterizzano fenotipi simili ma non identici alla forma classica. Questo è quello che determina la forte eterogeneità della patologia tanto che fino ad oggi sono state definite sei varianti della sindrome, a seconda dei geni interessati.

L'unica variante che può essere determinata da un'alterazione del gene MECP2 è quella a “**linguaggio conservato**” o “**variante Zapella**”, che si manifesta con un fenotipo più lieve rispetto alla forma classica: infatti, queste bambine riescono a recuperare parzialmente il linguaggio, esprimendosi con parole o brevi frasi e, in parte, conservano l'uso funzionale delle mani.

Come già espresso, le varianti della sindrome sono causate da diversi geni e quelli più ampiamente descritti sono due: CDKL5 e FOXP1.

Il gene CDKL5 (Cyclin Dependent Kinase-like 5) è situato sul cromosoma X (p22) e svolge delle funzioni diverse rispetto al MECP2, però è stato dimostrato che la sua assenza determinerebbe un difetto nella maturazione e formazione dei neuroni e della rete neuronale, motivo per cui causerebbe deficit affini alla forma classica della sindrome di Rett. Generalmente è associato alla “**variante con convulsioni ad esordio precoce**” o “**variante Hanefeld**”, della quale sono stati descritti 29 casi in letteratura. La caratteristica principale è l'esordio precoce di crisi epilettiche, circa a

due mesi dalla nascita, e sono tutte farmaco-resistenti. Altro aspetto importante è che sia le crisi che il tracciato elettroencefalografico risultano misti.

Per quanto riguarda il gene FOXP1 (Forkhead Box G1), localizzato sul cromosoma 14 (q12), è il terzo ad essere stato scoperto, grazie ad uno studio italiano (Ariani et al. 2008), dopo il CDKL5. La mutazione del gene in questione è associata alla cosiddetta “**variante congenita**” o “**variante di Rolando**” che si manifesta con un’espressione clinica simile a quella causata dalla mutazione di MECP2, con la differenza che la variante congenita esordisce, per l'appunto, precocemente con un ritardo psicomotorio denotabile nei primi mesi di vita e un tracciato elettroencefalografico alterato, senza segni di epilessia precoce. L’esordio precoce dei sintomi, tipico della variante congenita, è dimostrato dal fatto che la proteina FOXP1 venga espressa durante la vita embrionale, a differenza della proteina MeCP2 la cui espressione viene completata dopo la nascita e dunque l’esordio risulta relativamente tardivo. Resta comunque il fatto che entrambi i geni codificano per proteine che regolano l’espressione di altri geni, e che sia MECP2 che FOXP1 sono impegnati nella maturazione e nello sviluppo della corteccia cerebrale e dei neuroni. Un aspetto da sottolineare è che una mutazione di questo gene, essendo localizzato sul cromosoma 14 e non sul cromosoma X, può determinare l’insorgenza della malattia anche in un soggetto di sesso maschile.

Altre varianti della sindrome di Rett sono quella a regressione tardiva, detta anche variante “Hagberg” e la variante “forme fruste”.

La “**variante a regressione tardiva**” o “**variante Hagberg**”, è molto rara ed è così definita poiché la regressione e la comparsa della sintomatologia classica si presentano intorno all’età scolare, a seguito di un periodo dominato da disabilità intellettiva di grado medio.

Invece la “**variante forme fruste**” è caratterizzata da un esordio tardivo e un decorso più lieve.

Infine l’ultima variante è quella che determina la “**sindrome di Rett maschile**”, che nella maggior parte dei casi ha un outcome negativo, letale; questo è dovuto al fatto che mentre il sesso femminile dispone di due cromosomi X, il sesso maschile di un X

e un Y, dunque il deficit non può essere compensato in alcun modo, determinando la morte, addirittura del feto, di sesso maschile.

Riguardo la manifestazione clinica della sindrome di Rett nel sesso maschile, è stato effettuato uno studio (Sartori S, Di Rosa G. et al, 2009)<sup>7</sup> riguardante una mutazione del gene CDKL5 in un soggetto di sesso maschile con cariotipo 47,XXY. È la prima volta che viene rilevata questa mutazione in un individuo maschio, tipicamente riscontrata nel sesso femminile, con la sintomatologia di encefalopatia epilettica ad esordio precoce, con disabilità intellettiva, ritardo dello sviluppo e compromissione motoria, associati a manifestazioni tipiche della sindrome di Rett.

#### **1.4 – Decorso clinico**

Il decorso clinico è il nucleo della Sindrome di Rett, ovvero ciò che la caratterizza e distingue da altre patologie. In generale, la nascita e i primi mesi di vita dei bambini affetti sono dominati da uno sviluppo apparentemente normo – tipico, al quale segue regressione e perdita di capacità acquisite. Il tutto si evolve in tappe ben precise, definite dall'età e da sintomi ad essa corrispondenti.

Tenendo conto del fatto che ogni bambino è diverso, si può affermare che generalmente la stadiazione del decorso è suddivisa in quattro periodi:

1. Il primo stadio, tra i 6-18 mesi, può durare per mesi.

È caratterizzato da rallentamento e successiva stagnazione, sia dello sviluppo psicomotorio che della crescita della circonferenza cranica, alla nascita del tutto normali. Durante il suddetto stadio iniziano a presentarsi degli accenni alle tipiche stereotipie<sup>8</sup> delle mani che caratterizzano particolarmente la sindrome. Anche l'aspetto relazionale inizia ad essere compromesso, poiché vi è una perdita dell'interesse verso l'ambiente circostante e una riduzione del contatto visivo.

---

<sup>7</sup> Sartori S, Di Rosa G, Polli R, Bettella E, Tricomi G, Tortorella G, Murgia A - Una nuova mutazione CDKL5 in un ragazzo 47,XXY con la variante convulsiva ad esordio precoce della sindrome di Rett, Am J Med Genet Parte A 149A:232-236. 2009.

<sup>8</sup> Le stereotipie sono degli schemi comportamentali ripetitivi e costanti, privi di alcun fine.

2. Il secondo stadio, tra 1-3 anni, ha una durata di settimane o mesi.

È una fase che può subire una regressione improvvisa e rapida, oppure lenta e progressiva; in ogni caso prosegue la regressione dello sviluppo psicomotorio, accompagnata da perdita delle abilità finora apprese e del linguaggio eventualmente acquisito. In più si aggiungono le stereotipie vere e proprie delle mani tra le quali la più comune è definita “hand-washing” per il tipico movimento che somiglia a quello del lavarsi le mani. La presenza delle stereotipie influisce sull’uso funzionale delle mani che, solitamente in questo stadio, viene perso. Anche la deambulazione funzionale rallenta, dando il via ad un cammino atassico<sup>9</sup>, a base allargata, con frequenti fermate e difficoltà a dare inizio ai movimenti.

In questo stadio insorgono i problemi respiratori come iperventilazione e apnee, quelli cardiovascolari oltre a irritabilità e disturbi del sonno.

3. Il terzo stadio, tra i 2-10 anni, può durare per mesi o anni.

Viene definito “pseudo - stazionario”, si tratta di una fase di apparente stabilizzazione dei deficit poiché migliora il contatto visivo, l’interesse verso il mondo esterno, la comunicazione, l’attenzione e sembra diminuire l’irritabilità. In realtà, però, è lo stadio in cui insorgono crisi epilettiche, problemi di contrazione e rigidità muscolare, aprassia.

4. Il quarto stadio va dai 10 anni in poi e ha la durata di anni e decenni.

In questa fase si evolvono i problemi motori tipici della sindrome, nella maggior parte dei casi si parla di perdita della deambulazione, dovuta soprattutto all’insorgenza di grave scoliosi, debolezza muscolare, spasticità, che obbligano queste bambine al confinamento in sedia a rotelle; in alcuni casi è possibile che mantengano la deambulazione, ma sarà pur sempre deficitaria. Spesso si presentano problemi di trofismo, che causano piedi gonfi, bluastri e freddi. Col tempo possono ridursi le stereotipie, gli attacchi

---

<sup>9</sup> L’atassia è un disturbo dell’equilibrio e significa “assenza di ordine”, si manifesta con assenza di coordinazione, movimenti instabili, alterazioni della motilità oculare e dell’eloquio.

epilettici diventano più controllabili e migliora la relazione col mondo circostante.

È importante sottolineare che ogni soggetto è diverso dall'altro, motivo per cui l'evoluzione di ciascun caso clinico è singolare.

## **1.5 – Disordini associati**

Vista l'importante compromissione del sistema nervoso, la sindrome di Rett include inevitabilmente molti disturbi neurologici. I disturbi cui possono andare incontro le bambine affette da tale patologia sono sicuramente motori, del comportamento, del sonno e nella maggior parte dei casi anche epilessia.

### ***1.5.1. – Disturbi motori***

Lo sviluppo dell'area motoria segue un'evoluzione del tutto fisiologica durante le prime tappe di sviluppo, al più si può riscontrare un impercettibile ritardo psicomotorio, che alle volte si rende più evidente in presenza di uno spostamento carponi alterato oppure del tutto assente. Il gattonare risulta molto complicato per queste bambine a causa della coordinazione richiesta dal movimento, per cui se si spostano in quadrupedia, lo fanno in modo alternativo, ovvero tramite il cosiddetto “shuffling” o il “bunny hopping”, che sono entrambe delle modalità di spostamento che permettono di far carico sugli arti superiori e non necessitano di coordinazione con quelli inferiori. Ad ogni modo la maggior parte delle bambine, in tempi più o meno variabili, riesce ad acquisire tutte le altre tappe posturali, anche fino alla deambulazione, ma ciò che è certo è la fase di regressione conseguente a questo periodo, tipica della sindrome. I primi accenni di involuzione dal punto di vista grosso-motorio sono la perdita di equilibrio, che comporta la difficoltà a sedersi, alzarsi, stare in piedi; quando presente, la marcia subisce un'alterazione e viene definita atassica. La marcia atassica è caratterizzata dalla tipica postura con base d'appoggio allargata e a livello distale i piedi si presentano in extra-rotazione; è presente incoordinazione muscolare, dalla quale ne conseguono cammino irregolare, continui cambi di direzione e instabilità, motivo per cui gli arti inferiori vengono

rilasciati bruscamente al suolo e in ultimo gli arti superiori non eseguono i tipici movimenti oscillatori della marcia fisiologica (Figura 1).



*Figura 1 – Andatura atassica.*

Vi sono grosse difficoltà ad avviare il cammino, probabilmente sia a causa di un deficit di integrazione delle informazioni propriocettive, che a causa dell'aprassia<sup>10</sup>, per cui si ottiene uno schema compensatorio dell'avvio del cammino, cioè attraverso movimenti oscillatori del tronco, spostando il baricentro da un lato e dall'altro.

Durante il terzo stadio di regressione, ovvero quello definito pseudo-stazionario, si manifestano i problemi prettamente neuromotori che compromettono notevolmente la deambulazione, se presente. Se nella maggior parte dei casi alla nascita si manifesta un'evidente ipotonia, in un secondo momento insorgono altre alterazioni del tono muscolare:

- nel 40% dei casi segue un'ipertonìa che si manifesta sottoforma di spasticità o rigidità, della quale è riscontrabile un esordio già durante il primo stadio di regressione. A questo segue di solito, dopo i dieci anni di età, un' ipertonìa spastica caratterizzata dall'atteggiamento in iperestensione degli arti inferiori e in flessione degli arti superiori;
- nel 30% delle bambine invece si presenta distonia, causata da un interessamento dell'area extrapiramidale, motivo per cui insorgono contrazioni muscolari involontarie sia a livello degli arti superiori che inferiori, in particolare nella zona crurale. Nei casi in cui la distonia sia asimmetrica, soprattutto a livello

---

<sup>10</sup> L'aprassia è l'incapacità di eseguire schemi motori intenzionali, nonostante la volontà e la conservata motilità, consiste nell'impossibilità di coordinare pensieri e movimenti.

degli arti inferiori, è più semplice che la deambulazione autonoma venga persa, poiché i movimenti volontari vengono ulteriormente inficiati;

- altre pazienti è possibile che mantengano, nel tempo, l'ipotonìa risalente alla nascita e questo determinerebbe una immobilità aposturale, con conseguente insorgenza di deformità della colonna vertebrale e dei cingoli pelvico e scapolare.

Altri disturbi neuromotori cui spesso vanno incontro le bambine con sindrome di Rett sono l'aumento dei riflessi osteo-tendinei e la riduzione della forza muscolare, che compromettono ulteriormente la funzione motoria.

Per quanto riguarda la motricità degli arti superiori è particolarmente compromessa, questo è dettato sia dalla perdita delle abilità raggiunte, che dall'insorgenza di stereotipie. Per motricità degli arti superiori si intendono l'attività di flessione-estensione, intra/extra-rotazione, adduzione/abduzione del braccio, quindi movimenti di base fondamentali per lo svolgimento di azioni quali prensione, afferramento e rilascio dell'oggetto, coordinazione bimanuale.

Per quanto riguarda le stereotipie sopra accennate, in letteratura ne sono state descritte circa 15 tipi, le più comuni sono quelle delle mani classificate in stereotipie a mani unite, unilaterali e globali. Tra le prime, le più frequenti sono:

- il “*wringing*” che significa strizzare e consiste in un movimento di intreccio delle dita con rotazione del polso;
- l' “*hand-washing*” cioè lavaggio delle mani che è quella più facilmente riscontrabile;
- il “*clapping*”, battere le mani.

Per quanto riguarda le seconde, ovvero quelle unilaterali, quindi a livello di un solo arto, si presentano azioni come:

- portare la mano alla bocca definito “*hand mouthing*”,
- il “*flapping*” cioè apertura e chiusura del palmo della mano con flessione-estensione delle dita.

Infine ci sono quei movimenti ripetitivi che coinvolgono l'arto superiore globalmente, ovvero lo “*sfarfallamento*”.

Tra tutte le stereotipie, la seconda per frequenza è il “*bruxismo*”, che non implica un coinvolgimento delle mani bensì consiste nel digrignamento dei denti che col tempo può comportare anche deformazioni oro-buccali.

Spesso si manifesta più di una stereotipia nella stessa bambina e alle volte dopo l’ultima fase di regressione, è possibile che si affievoliscano col tempo. Generalmente l’intensità delle stereotipie aumenta in corrispondenza di situazioni di stress, agitazione, eccitamento oppure di stanchezza, di contro si interrompono del tutto durante le ore di sonno.

Inoltre è possibile osservare dei pattern di movimento precoci per le stereotipie a partire dai tre mesi di vita e si presentano come movimenti ripetitivi che coinvolgono la mano o l’intero arto, come la frequente apertura e chiusura delle mani oppure il divaricamento delle dita (Einspieler et al. 2005).

### ***1.5.2. – Disturbi del comportamento e deficit cognitivo***

Tra i disturbi del comportamento rientrano agitazione psicomotoria e alterazioni del tono dell’umore, il quale anche in assenza di stimoli, varia da un estremo all’altro in poco tempo; questi non sono controllabili farmacologicamente poiché le pazienti non rispondono agli antipsicotici. Sono spesso presenti smorfie del viso, a livello di mandibola, lingua, labbra, vengono identificati come movimenti del tutto involontari che aumentano se limitate le stereotipie delle mani. Il pianto inoltre è un aspetto comportamentale che molte volte passa inosservato, poiché appare privo di una reale motivazione, in realtà è una delle poche forme di comunicazione di tali bambine, attraverso il quale esprimono rabbia, frustrazione, dolore. Una via alternativa al pianto risulta essere il comportamento, che si manifesta sottoforma di “comportamenti problema” che sono azioni negative, difficili da gestire, oppure i “comportamenti autolesivi” come mordersi, colpirsi; possono essere il risultato di una situazione di stress, oppure una modalità comunicativa, in ogni caso è importante cercare di sostituirli con comportamenti adeguati, per quanto possibile, in associazione al trattamento farmacologico.

Per quanto riguarda l’aspetto cognitivo non ci sono molti studi a riguardo, probabilmente a causa dell’assenza di test adeguati alle capacità dei soggetti con sindrome di Rett. La maggior parte dei test cognitivi necessita dell’impiego delle mani per essere portati a termine, area in cui queste pazienti sono maggiormente

deficitarie. È certo che il deficit cognitivo sia dovuto ad alterazioni neurologiche e neuropsicologiche, e che sia presente una disabilità intellettiva molto grave, però non è del tutto chiaro ciò che le pazienti riescano a comprendere ed elaborare. Una componente fondamentale dello sviluppo cognitivo è l'attenzione che sta alla base dell'apprendimento, poiché da questa scaturiscono la memoria di lavoro, la comunicazione e le funzioni esecutive. A tal proposito, recenti studi hanno dimostrato quanto sia importante l'attenzione selettiva ai fini dello sviluppo cognitivo, e quanto sia inficiata nelle pazienti Rett che effettivamente non riescono a soffermarsi su stimoli specifici, bensì su stimoli del tutto irrilevanti, ostacolando così l'elaborazione di informazioni mirate (Fabio et al. 2011). Effettivamente la presenza del deficit attentivo è dimostrata dalla compromissione delle aree cerebrali coinvolte nella sindrome, quali la regione prefrontale cingolata anteriore, laterale, ventrale e i gangli della base.

### ***1.5.3. - Integrazione sensoriale***

L'organizzazione dei movimenti, nelle bambine con sindrome di Rett, è ulteriormente compromessa da un deficit di integrazione sensoriale. Anche questo aspetto segue il progredire della patologia, in quanto durante i primi anni di vita le bambine hanno una percezione del mondo esterno del tutto intatta. Durante le fasi di regressione, invece, si trovano coinvolte in un mondo caotico, nel quale gli stimoli esterni possono diventare eccessivi e troppo intensi, motivo per cui durante questo periodo fornire troppi input risulterebbe controproducente.

Per quanto riguarda la vista è adeguata, tranne che per alcune eccezioni in cui è presente miopia o strabismo. Ciò che determina il deficit sono le competenze visuo-spaziali che causano difficoltà nella deambulazione se presente, nella percezione della distanza tra sé e un oggetto, implicando fortemente il superamento di ostacoli e la salita e soprattutto la discesa delle scale, proprio perché la percezione della profondità è alterata e si instaurano paura e insicurezza, anche solo di fronte a un cambio di materiale, pendenza, colore nel terreno sottostante.

Le bambine hanno difficoltà ad agganciare un oggetto e a seguirlo, a volte riescono a farlo solo per brevi momenti e a scatti, altre volte no; certamente gli oggetti ad alto contrasto e con contorni ben definiti permettono di osservarli con più facilità. Inoltre la dispercezione associata alla disprassia causa un'alterazione dello schema corporeo.

L'aspetto uditivo è nella norma, tanto che le bambine sfruttano questo canale per associare gli elementi dell'ambiente circostante. In modo particolare la musica risulta essere uno stimolo positivo nella maggior parte dei casi. Naturalmente gli input uditivi troppo intensi e inaspettati tendono a spaventarle, confonderle e irritarle.

L'area tattile risulta essere ipersensibile, soprattutto a livello del viso, tanto che alcune bambine non amano essere toccate. Anche la percezione del cibo è molto sensibile, non tanto per il gusto quanto per la consistenza, infatti preferiscono spesso sostanze solide anziché liquide. Anche la percezione del dolore, nonostante sia complicato da notare per chi le osserva, è alquanto sensibile e possono manifestarlo irrigidendosi, piangendo, gridando oppure non manifestarlo completamente.

L'area gustativa e olfattiva sono intatte.

#### ***1.5.4. – Disturbi del sonno***

La fase del sonno è un momento non esente dai disturbi della sindrome. Spesso è presente il fenomeno del sonnambulismo, associato al cosiddetto “pavor nocturnus” ovvero un episodio di parziale risveglio del soggetto al momento della fase non-REM del sonno, ovvero durante il sonno profondo. Nel corso dell'episodio di pavor il soggetto non è cosciente, si manifesta con urla, ansia e agitazione, aumenta il battito cardiaco, la frequenza respiratoria e la rigidità muscolare. Sono presenti momenti di sonniloquio, di riso e molto spesso il bruxismo, presente durante la veglia, persiste anche nelle ore notturne. Il riposo notturno è particolarmente inficiato, difatti vi è un'alterazione del ritmo sonno-veglia con continui risvegli notturni e una conseguente sonnolenza durante le ore diurne.

Inoltre spesso si manifestano alterazioni respiratorie che è possibile riscontrare tramite polisonnografia.

#### ***1.5.5. – Epilessia***

È una delle componenti della malattia che condiziona maggiormente la vita delle bambine e dell'intera famiglia, poiché difficile da gestire e alle volte anche da riconoscere. Le crisi epilettiche<sup>11</sup> insorgono generalmente intorno ai 4-5 anni, quindi

---

<sup>11</sup> Una crisi epilettica è una scarica elettrica sincrona e non controllata dei neuroni, che interrompe la normale funzionalità cerebrale. Determina perdita dello stato di coscienza, movimenti involontari e convulsioni.

durante il terzo stadio di regressione e tendono a scomparire verso i 20 anni. Solitamente sono severe, ma secondo alcuni studi (Jian et al. 2006-2007) esiste una relazione tra la gravità delle stesse e la qualità dell'evoluzione del disturbo, in particolar modo, la presenza di deficit motori durante i primi stadi di sviluppo e un'assenza di deambulazione, è stato correlato ad epilessia più grave.

Nel 50% dei casi è molto complicata da gestire poiché farmacoresistente e inoltre possono coesistere più tipologie di crisi anche nello stesso soggetto. Tra le più comuni vi sono le tonico-cloniche generalizzate, crisi parziali complesse, le toniche e le miocloniche. L'elettroencefalogramma non è patognomonico però sono riscontrabili delle fasi ben precise, ovvero durante la prima fase sembra del tutto normale, nella seconda fase l'attività di fondo in veglia rallenta e si presentano spike/sharp waves focali, subito dopo rallenta ulteriormente l'attività di fondo con la presenza di epilessia multifocale o generalizzata, infine l'attività diventa di tipo theta delta e persistono le anomalie parossistiche.

La tipologia di epilessia varia da caso a caso, soprattutto in base alla mutazione genetica che la caratterizza. Nella forma classica, data dalla mutazione del gene MECP2, l'esordio è relativamente tardivo, mentre risulta precoce e più grave in caso di mutazione dei geni CDKL5 e FOXP1. In modo particolare, nel primo caso, gli episodi di crisi si manifestano già durante le prime settimane di vita, più precisamente a partire dai due mesi. A differenza della forma classica le crisi sono polimorfe quindi sono presenti anche spasmi e assenze, allo stesso modo anche l'EEG mostra un quadro misto con alterazioni focali e multifocali e ipsaritmia. In questo caso l'epilessia è quasi sempre farmaco-resistente eccetto che, secondo uno studio effettuato al Gaslini di Genova (Pintaudi et al. 2007) è possibile che in alcuni casi una mutazione del gene CDKL5 comporti un quadro epilettico lieve e anche responsivo al trattamento farmacologico. I farmaci maggiormente favoriti sono la carbamazepina e l'acido valproico, impiegati singolarmente o in associazione tra loro. Nei casi di farmaco-resistenza si procede con dieta chetonica e stimolazione vagale.

È di fondamentale importanza distinguere gli episodi parossistici epilettici da quelli non epilettici poiché spesso le crisi vere e proprie vengono confuse con disturbi motori, del comportamento o quelli respiratori. Dunque è necessario diagnosticare

l'epilessia ai fini terapeutici e per farlo bisogna ricorrere alla video-EEG, soprattutto durante il sonno, momento in cui sono rilevabili anche le crisi minime, non riscontrabili in veglia.

## **1.6. – Patologie correlate**

La sindrome di Rett è una patologia multi-sistemica, infatti è accompagnata da diversi problemi che coinvolgono più organi e apparati e che compromettono ulteriormente la gravità della patologia in sé e della qualità della vita delle pazienti.

### ***1.6.1. – Problemi respiratori***

I disturbi respiratori, insieme a quelli cardiovascolari, sono una delle principali cause di compromissione nelle pazienti con la sindrome, solitamente insorgono prima dei sei anni e tendono a modularsi in età adulta. Diversi studi (Julu et al. 2008, Gallego 2012) hanno attribuito la causa delle difficoltà respiratorie, ad alterazioni neuro-anatomiche del respiro e ad una immaturità del tronco encefalico, motivo per cui la manifestazione dei sintomi è molto eterogenea. Innanzitutto la frequenza respiratoria è alterata e sono presenti episodi di apnea e iperventilazione sia diurni che notturni, particolarmente in casi di intensa eccitazione. Le apnee spesso risultano volontarie e vengono identificate come una forma di stereotipia, azionata attraverso la cosiddetta “manovra di Valsalva”, ovvero una espirazione forzata a glottide chiusa, che determina un aumento di volume a livello dell'addome, seguita infine da un rilassamento improvviso con la ripresa del ritmo respiratorio precedente; il motivo di questo fenomeno può essere dovuto a distonia dei muscoli respiratori, ad una coordinazione centrale alterata, ad irrigidimento. La conseguenza cui possono andare incontro le pazienti è una sincope riflessa dovuta al fatto che la manovra di Valsalva comporta diminuzione della pressione e della frequenza cardiaca, per cui segue svenimento temporaneo.

È possibile che si manifesti anche il fenomeno opposto all'apnea, ovvero la polipnea, dunque un aumento della frequenza respiratoria che comporta iperventilazione, e addirittura ipocapnia nel caso in cui tali episodi siano frequenti. Oltretutto visto il

quadro generale di queste bambine è molto semplice che incorrano in infezioni respiratorie, per questo è fondamentale che siano periodicamente monitorate.

### ***1.6.2. – Problemi cardiovascolari***

Oltre all'aspetto respiratorio, anche quello cardiaco è notevolmente compromesso nei soggetti con la sindrome di Rett. Tale problematica è la principale causa di decessi nei soggetti con la Rett, tanto che il rischio di morte improvvisa, dovuta alle alterazioni cardiache, è di circa 300 volte superiore rispetto al resto della popolazione femminile. La causa più frequente di compromissione cardiaca è un aumento della durata dell'intervallo tra le onde Q e le onde T, visibile al tracciato elettrocardiografico "tissue doppler imaging"; quest'alterazione comporta delle gravi anomalie aritmiche quali fibrillazioni e tachicardia ventricolare. Inoltre in un recente studio (De Felice et al. 2012) dell'A.O.U. di Siena, nel quale sono state prese in esame 92 pazienti con la sindrome e 92 normo-tipiche, delle quali è stata analizzata la funzionalità miocardica, è emerso che le prime a differenza delle seconde, presentavano un'alterazione della funzione sistolica e diastolica longitudinale di entrambi i ventricoli. Questa problematica non si manifesta clinicamente poiché si tratta di un'alterazione lieve, però essendo cronica, col tempo potrebbero insorgere i sintomi e incidere notevolmente sulla salute delle pazienti, fino a giungere ad un quadro simile allo scompenso cardiaco.

### ***1.6.3. – Problemi gastrointestinali***

La sindrome di Rett è una malattia che coinvolge diversi apparati e fra questi anche quello gastrointestinale. Una tale compromissione determina difetti di crescita e malnutrizione poiché sono presenti reflusso gastro-esofageo, deficit di masticazione, disfagia, meteorismo intestinale e stipsi. Tutti questi disturbi generalmente concorrono tra loro pertanto si influenzano reciprocamente.

Per quanto riguarda il reflusso è il più frequente, è causato da stipsi, deformazione della colonna vertebrale e dall'eccessiva contrazione a livello addominale con conseguente aumento di pressione in situ; si manifesta attraverso rigurgiti, vomito, tosse, difficoltà di respirazione, irritabilità, crisi di pianto, in associazione a possibili

infiammazioni esofagee o inalazione di alimenti nel tratto respiratorio causando la cosiddetta polmonite ab ingestis<sup>12</sup>.

La stipsi è un altro aspetto, molto frequente, da non sottovalutare poiché spesso risulta difficile da diagnosticare nelle pazienti con Rett, a causa dell'assenza di comunicazione se non tramite agitazione, irritabilità, ad ogni modo viene monitorata tramite esame obiettivo a livello addominale e rettale. Viene definita stipsi "funzionale" poiché non è causata da problemi strettamente organici, deficit intestinali, deformazioni anatomiche, bensì è determinata da un quadro di ipotonia, staticità, malnutrizione, scarso apporto idrico e cure farmacologiche. È molto importante tenere sotto controllo questa condizione, poiché potrebbe portare fino ad un blocco intestinale che necessiterebbe di una evacuazione forzata.

Il meteorismo, invece, consiste in un accumulo di aria a livello intestinale, è un sintomo riscontrabile anche in soggetti sani e in questo caso non determina complicazioni, mentre se è associato alla sindrome di Rett può portare a conseguenze importanti. E' solitamente correlato ad aerofagia, ovvero l'eccessiva deglutizione di aria, che causa distensione addominale, quindi conferisce un aspetto gonfio e duro alla pancia delle pazienti. Le complicanze cui possono andare incontro, anche se raramente, sono lacerazione addominale a causa dell'eccessiva distensione dello stomaco, peritonite, infiammazioni o infezioni. La distensione addominale certamente è aggravata in presenza di stipsi e di assunzione di più farmaci.

Per quanto riguarda il deficit di masticazione e la disfagia, ovvero il deficit di deglutizione, è ovvio quanto possano influire sulla salute e la nutrizione delle bambine. Sono causati sicuramente dai problemi neurologici generali, dalla ridotta forza muscolare a livello dei muscoli oro-buccali soprattutto durante le prime fasi della malattia, sostituita poi dalla rigidità muscolare che comunque non permette di eseguire dei movimenti adeguati ai fini della masticazione e della deglutizione.

#### ***1.6.4 – Problemi ortopedici***

I problemi ortopedici spesso derivano sia dalle posture scorrette che acquisiscono le bambine, sia dai molteplici deficit muscolari, in particolare rigidità, spasticità,

---

<sup>12</sup> La polmonite ab ingestis è una problematica data dall'inalazione, solitamente di sostanze gastriche, nei polmoni. Può causare polmonite chimica determinando infiammazione, polmonite batterica con conseguente infezione, oppure ostruzione delle vie aeree.

ipertonia che comportano l'insorgenza di retrazioni muscolo-tendinee con conseguenti deformazioni e perdita dei movimenti volontari, soprattutto a livello distale e prossimale degli arti inferiori e anche a livello del rachide.

Una delle retrazioni più frequenti è quella a livello del gastrocnemio che determina un accorciamento del tendine d'Achille; questo comporta una deformazione del piede definita equinismo e può svilupparsi in una equino-valgo-pronazione oppure, meno frequentemente, in equino-varo-supinazione nel caso in cui si presentino ulteriori retrazioni a livello del tibiale anteriore/posteriore e dei muscoli peronei. Un'alterazione di questo tipo definisce una deambulazione disfunzionale in punta di piedi, con ginocchia e anche in flessione, al fine di mantenere la posizione eretta. Solo in alcuni casi, al contrario, questa modalità di spostamento definito toe-walking, rende la deambulazione più funzionale.

Inoltre a livello prossimale degli arti inferiori, ovvero dell'anca, il problema ortopedico è dato da una eccessiva tensione degli adduttori, e nei soggetti in sedia a rotelle, anche dei flessori del femore e dei flessori del ginocchio. Questo quadro causa una sublussazione o dislocazione, quindi una fuoriuscita rispettivamente parziale o totale della testa del femore dalla cavità acetabolare, con una conseguente compromissione della crescita ossea, che determina uno sbilanciamento del bacino e quindi un'alterazione dell'assetto della colonna vertebrale. In alcuni casi il dolore causato è talmente eccessivo che non permette alle pazienti di mantenere la posizione seduta per cui al fine di rallentare l'evoluzione della deformità, è molto importante monitorare periodicamente l'andamento dello sviluppo.

La più frequente tra le problematiche ortopediche è la scoliosi che colpisce circa tre quarti delle bambine affette. La scoliosi è una deformazione della colonna vertebrale che determina generalmente una o più curve sul piano laterale e una rotazione delle vertebre interessate, ma nel caso specifico della sindrome di Rett, si presenta a singola curva toraco-lombare. Questo comporta un'alterazione dell'equilibrio e della percezione di sé, e nei casi più gravi, una deformazione della gabbia toracica con un possibile interessamento dei polmoni e anche del midollo spinale che attraversa tutta la colonna. La causa è evidentemente neuromuscolare, l'età di insorgenza è molto variabile, cioè dai tre ai dieci anni di vita e peggiora notevolmente agli esordi del menarca, periodo di maggiore accrescimento della colonna vertebrale. Inoltre, nel

2008 a Parigi il Dott. Lotan Meir, uno dei più importanti specialisti nell'ambito della Rett a livello internazionale, durante il sesto convegno mondiale per la sindrome, evidenziò alcuni fattori di rischio legati alla scoliosi, quali l'insorgenza di ipotonia, di anomalie posturali e, la perdita della deambulazione prima dei cinque anni. Motivo per cui è fondamentale un monitoraggio costante del rachide sin dai primi anni di vita poiché la curva è evolutiva e non è possibile prevenirla, ma solo rallentarla non appena diagnosticata.

Un'altra modificazione del rachide, a volte sottovalutata è la cifosi, che si tratta di un'accentuazione della curva cifotica, quindi sul piano sagittale, che determina la flessione anteriore del capo limitando sia l'interazione sociale che la deambulazione; oltre questo determina una protrazione del cingolo scapolare che riduce la già compromessa motilità degli arti superiori.

#### ***1.6.5 – Sistema immunitario***

Recenti studi hanno dimostrato quanto il sistema immunitario abbia un peso rilevante sulla sindrome di Rett, tanto che queste pazienti incorrono spesso in infezioni, come quelle respiratorie. In particolare secondo uno studio dell' "University of Massachusetts School of Medicine" di Boston eseguito su modello animale, le cellule fondamentali del sistema immunitario, quali microglia, macrofagi e monociti, sono coinvolte nella manifestazione dei sintomi della sindrome. La correlazione è data dalla mutazione del gene MECP2 che alla nascita permette comunque l'attivazione della microglia, gruppo di cellule fondamentali per la difesa immunitaria nel sistema nervoso centrale, ma poi diminuiscono in corrispondenza dell'evoluzione della malattia; anche macrofagi e monociti tendono a diminuire e rispondono in maniera alterata a stimoli minimi, incrementando l'infiammazione e quindi danneggiando ulteriormente i tessuti cerebrali. Dai risultati ottenuti da questo studio è emerso che si potrebbe giungere a un trattamento mirato al rallentamento del danno dei tessuti cerebrali, tramite farmaci diretti all'attività del sistema immunitario e tramite il trapianto di midollo.

### ***1.6.6. - Sistema endocrino***

Una problematica, recentemente valutata come complicanza della sindrome di Rett, è l'osteoporosi<sup>13</sup>. La causa di questa patologia in associazione alla sindrome non è ancora ben chiara, ma probabilmente è legata alla mutazione del gene MECP2; ciò che è certo è che il sistema nervoso, essendo immaturo, non permette una corretta formazione ossea; motivo per cui sono presenti bassi livelli di BMD<sup>14</sup>, causati non tanto dal riassorbimento osseo tipico dell'osteoporosi, bensì dal deficit di formazione ossea, di conseguenza le bambine Rett sono maggiormente esposte a fratture, sia a livello periferico che vertebrale.

Inoltre nonostante la nutrizione sia adeguata, l'età ossea risulta inferiore rispetto all'età cronologica. È fondamentale prevenire l'evoluzione dell'osteoporosi e le conseguenti fratture, soprattutto in questi soggetti fragili, che nella maggior parte dei casi non riuscirebbero neanche a comunicare i sintomi dolorosi dovuti alle eventuali fratture. È necessario effettuare valutazioni periodiche del metabolismo osseo ai fini del trattamento farmacologico che andrebbe definito in base al singolo soggetto, ma che in linea generale va approcciato tramite vitamina D, calcio e bisfosfonati, oltre che tramite l'esposizione al sole.

Altre alterazioni facilmente riscontrabili sono a carico della tiroide, del ciclo ovarico e mestruale.

## **1.7 – La diagnosi**

La sindrome di Rett viene diagnosticata tramite valutazione clinica, quindi si basa sull'anamnesi e sull'osservazione di segni e di sintomi. È sempre seguita dall'indagine genetica, che ricerca la mutazione dei geni possibilmente coinvolti, a conferma della valutazione clinica. Quest'ultima segue le linee guida internazionali fornite dal “National Institute of Neurological Disorders and Stroke” (NINDS), in cui i criteri sono suddivisi in: diagnostici principali, di supporto e di esclusione.

---

<sup>13</sup>L'osteoporosi è una malattia sistemica dell'apparato scheletrico che aumenta la fragilità delle ossa e dunque il rischio di fratture, in quanto comporta il deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo e una riduzione della massa ossea.

<sup>14</sup> “Bone Mineral Density”, ovvero densità minerale ossea.

I criteri principali sono:

- Periodo prenatale e postnatale apparentemente nella norma.
- Sviluppo psicomotorio apparentemente normale tra 6 mesi – 4 anni.
- Misura della circonferenza cranica nella norma alla nascita, seguita da rallentamento della crescita tra 6 mesi – 4 anni.
- Perdita dell'uso funzionale delle mani tra 6 mesi – 30 mesi, linguaggio ricettivo ed espressivo compromessi, ridotta socializzazione, ritardo cognitivo.
- Stereotipie delle mani.
- Aprassia e atassia della postura, aprassia della deambulazione.

I criteri di supporto comprendono sintomi possibilmente presenti, ma non necessari, la presenza di tutti i seguenti non diagnostica la sindrome di Rett, se non con la presenza dei primi. Essi si suddividono in:

- Deficit respiratori.
- Anomalie del tracciato EEG.
- Crisi epilettiche.
- Rigidità muscolare, ridotta massa muscolare.
- Scoliosi e/o ipercifosi.
- Dimensione dei piedi ridotta rispetto alla statura.
- Bruxismo.
- Ritardo di crescita.

- Anomalie del ritmo sonno-veglia.
- Disfagia e deficit di masticazione.
- Deficit circolatori, piedi freddi e bluastri.
- Stitichezza.

I criteri di esclusione si dividono in:

- Disturbi metabolici o organomegalia.
- Alterazioni della vista causate da retinopatia, atrofia ottica o cataratta.
- Microcefalia.
- Altre patologie congenite.
- Disturbi neurologici dovuti a traumi cranici o agenti infettivi.
- Ritardo della crescita in utero.
- Traumi cerebrali peri o post-natali.

### ***1.7.1. – Scale di valutazione***

A seguito della diagnosi va eseguito l’assessment, ovvero la valutazione, tramite scale relative alle aree di ricerca clinica. Le scale scientificamente approvate per la valutazione della sindrome di Rett non sono molte a causa della compromissione globale che investe le pazienti, però quelle presenti, permettono di ottenere un’analisi a trecentosessanta gradi, o comunque ci si serve di strumenti specifici per le singole aree.

Una scala che permette di rilevare la gravità della malattia è la **Rett Assessment Rating Scale (RARS)**<sup>15</sup>, messa a punto nel 2005 dal team italiano guidato dalla

---

<sup>15</sup> La scala nasce su esempio della C.A.R.S., “The Childhood Autism Rating Scale” (Schopler, Reichler, Rothen Renner, 1988), adattata quindi alla sindrome di Rett. Per ottenere lo strumento il team della Dott.ssa Fabio, ha somministrato il test a 5 mamme di bambine affette e a 10 terapeuti, come punto di partenza per poi aggiungere e modificare gli specifici items.

Dott.ssa R. A. Fabio. Lo strumento consta di 31 items raggruppati in 6 categorie, ad ogni item viene attribuito un punteggio che va da 1 a 4 dal più lieve al più grave, necessari per ottenere il punteggio finale tramite la somma del valore di tutti gli items. Il risultato finale permette di distinguere una gravità lieve (punteggio grezzo: <55 / DS: <-1), media (punteggio grezzo: 55-81 / DS: +/- 1), e alta (punteggio grezzo: >81 / DS: > +1). (Tabella I)

*Tabella I - Indici relativi alla gravità.*

<b>Lieve</b> [< -1 DS]	<b>Media</b> [+/- 1 DS]	<b>Alta</b> [> +1 DS]
0	55	81
		124

Le 6 aree valutate sono quella cognitiva, sensoriale, motoria, emotiva, delle autonomie e infine le caratteristiche tipiche della sindrome. Al termine si trova l'ultimo item, il trentunesimo, riservato al giudizio di chi somministra la scala, relativamente a impressioni e considerazioni.

1. Per quanto riguarda il primo aspetto, ovvero l'area cognitiva, considerando i gravi sintomi della malattia che interferirebbero con la valutazione, gli items sono costituiti da indicatori relativi alle abilità cognitive. Nello specifico si fa riferimento alle capacità attentive, all'orientamento spaziale e temporale, alla memoria, comunicazione verbale e non verbale, espressioni del viso, contatto visivo.
2. L'area sensoriale si riserva di valutare esclusivamente vista e udito, che sono quei sensi che potrebbero subire delle alterazioni nella sindrome.
3. In quella motoria si valutano la presenza delle stereotipie delle mani, la tipica deambulazione atassica, la postura del tronco e l'aspetto dei piedi.
4. La valutazione delle emozioni si serve innanzitutto di due items quali "emozioni di base" per valutare l'espressività delle stesse (felicità, tristezza, paura, sorpresa, rabbia, disgusto) ed "emozioni altrui" per valutare se la

bambina comprende le emozioni degli altri. Oltre questi sono presenti altri due items: “sbalzi d’umore” e “ansia”.

5. L’area successiva consiste nell’osservazione delle autonomie di base, per cui sono presenti items per il controllo sfinterico, l’alimentazione autonoma, la capacità di lavarsi e vestirsi.
6. In ultimo l’area riguardante le caratteristiche tipiche della sindrome, si suddivide in caratteristiche di malattia e caratteristiche di comportamento. Le prime riguardano i seguenti items: “epilessia”, “convulsioni”, “crisi di dispnea”, “aerofagia”. Mentre le seconde comprendono: “iperattività”, “bruxismo”, “preferenze alimentari”, “crisi oculogire”, “tensione muscolare”. Oggi gli items delle due categorie sono stati uniti indifferentemente.

**La scala PBZ<sup>16</sup>** è un altro strumento di valutazione della gravità della malattia, sia per la forma classica della sindrome che per le sue varianti. È molto sensibile alle modificazioni sintomatologiche tanto da percepire la gravità dei singoli gruppi clinici, il che risulta molto utile anche in fase di riabilitazione. La scala è costituita da 26 items suddivisi in 3 domini funzionali, ad ogni item viene assegnato un punteggio che va da 1 a 4, dal lieve al grave. In base al punteggio ottenuto sommando i valori di tutti gli items, si valuta se il grado della malattia sia lieve, medio o grave (tabella II).

*Tabella II – Livelli di gravità.*

<b>Lieve</b>	<b>Medio</b>	<b>Grave</b>
0-35	36-70	71-104

---

<sup>16</sup> Pini G. et al. (2016) 'PBZ (Pini, Bonuccelli, Zappella): Scala italiana per la valutazione clinica nella Sindrome di Rett', AUTISMO e disturbi dello sviluppo, Vol 14, n°1, pag 35-48.

I tre domini funzionali riguardano:

- Area motoria, i cui items riguardano l’aggancio visivo, mimica facciale, tono muscolare, trofismo, distonie, prassie, stereotipie, postura seduta, deambulazione.
- Abilità comunicativo–sensoriali, in cui rientrano linguaggio e comprensione, risposta a stimoli uditivi, visivi e tattili, il ritmo sonno-veglia, l’appetito, respirazione, convulsioni e aggressività.
- Abilità relative alla vita quotidiana, ovvero l’autonomia nell’alimentarsi, vestirsi, salire e scendere le scale.

Oltre queste scale che permettono di ottenere una valutazione globale della paziente Rett, esistono anche scale specifiche per determinate aree, come la **Rett Syndrome Gross Motor Scale (RSGMS)**<sup>17</sup>, ovvero una scala per la valutazione motoria. È un test semplice da somministrare che si serve di videoregistrazioni delle bambine nel loro ambiente quotidiano, nel quale vengono incoraggiate ad eseguire determinati movimenti che poi possano essere visionati e valutati.

La scala consta di 15 items raggruppati in 3 sotto-scale: “posizione seduta”, “trasferimenti”, “stazione eretta e deambulazione” (tabella III).

*Tabella III – Items RSGMS.*

<b>Posizione seduta</b>	<b>Trasferimenti</b>	<b>Stazione eretta</b>	<b>Deambulazione</b>	
A terra	Sedia-stazione eretta	3 secondi	Fare 10 passi	Pendenza
Sedia	Terra-stazione eretta	10 secondi	Ruotare di 180°	Scavalcare l’ostacolo
Sgabello	Chinarsi-stazione eretta	20 secondi	Passi indietro	Corsa

<sup>17</sup> La scala è stata messa a punto da Downs et al. basandosi sulla Gross Motor Function Measure (GMFM), il test nasce per la valutazione delle attività grosso-motorie nei soggetti con sindrome di Rett.

Il punteggio assegnato ad ogni items si basa sul livello di assistenza necessario, ovvero:

- 0 assistenza massima
- 1 assistenza moderata
- 2 assistenza minima
- 3 nessuna assistenza

Il punteggio finale si ottiene tramite la somma di tutti i punti, il cui massimo è 45, che determina il massimo delle abilità grosso-motorie.

Uno strumento che permette di valutare la **funzionalità della mano**, è la scala ideata da Down et al. nel 2010. Si basa su 8 livelli, di cui 1 corrisponde a nessuna funzionalità della mano, fino a 8 che identifica l'adattamento della mano all'oggetto. Alla fine della scala è presente uno spazio riservato all'esaminatore. In ogni caso questo è uno strumento poco utilizzato poiché limitato all'attribuzione di un punteggio tramite la sola osservazione, senza considerare un possibile diverso riscontro contenendo una delle due mani.

Inoltre esiste il cosiddetto **Metodo Portage** ideato in America e poi diffusosi anche in Italia (Zapella, 1989). È costituito da tre parti, ovvero una check-list, una guida e un manuale. Si tratta di uno strumento utile sia per la valutazione che per la riabilitazione, nel primo caso ci si serve della check-list, in cui vi sono 5 aree di sviluppo:

- area cognitiva
- area motoria
- area linguistica
- area della socializzazione
- area dell'autonomia

In più vi è una sezione destinata alle stimolazioni infantili, necessaria all'osservazione della bambina nei primi mesi di vita, in particolare tra i 0 e i 6 mesi.

In totale sono presenti 575 items e ogni ambito deficitario può essere il punto di partenza per stabilire un obiettivo.

Per quanto riguarda la guida e il manuale sono destinati all'aspetto riabilitativo, e sono indispensabili ai genitori della paziente, poiché il metodo Portage si serve dell'intervento dei caregiver, mentre l'operatore dà indicazioni e media il rapporto genitore-bambino.

L'impiego di altre scale di sviluppo come la Griffith, oppure la WISH per il quoziente intellettivo, è compromesso dal fatto che richiedono l'impiego del linguaggio, per cui non se ne può far uso nelle bambine con sindrome di Rett.

## Capitolo 2

### *Il caso clinico*

V.A. nasce il 30/10/2014 da seconda gravidanza, gemellare dizigotica, con una lieve prematurità (36+2). La gravidanza è stata normo-condotta, fino alla fine del secondo trimestre, in cui si presenta epatopatia. Si conclude con parto distocico, dovuto tra i tanti fattori da presentazione podalica, con taglio cesareo (TC) d'urgenza. I parametri alla nascita, come è possibile notare di seguito, sono nella norma:

Peso alla nascita (PN): 2.230 kg

Lunghezza: 44 cm

Circonferenza cranica (CC): 31,5 cm

Apgar<sup>18</sup>: 9 (1') -10 (5')

Inoltre la bambina ha presentato ittero neonatale e torcicollo benigno alla nascita risoltosi dopo circa una settimana.

All'anamnesi familiare i genitori non risultano consanguinei, il cugino di I grado di 10 anni, da parte materna, presenta iperattività; uno zio del padre presentava schizofrenia ed epilessia e infine sono riportate convulsioni febbrili nella madre in età pediatrica.

I quattro stadi evolutivi riportati nel primo capitolo possono essere evidenziati e rapportati al caso clinico di V. come di seguito.

#### **2.1 – I stadio**

I primi mesi di vita sono trascorsi manifestando un'evoluzione normo-tipica, con un accrescimento staturico-ponderale nella norma. La bambina è stata allattata per un mese, al IV mese post-natale è stato attuato lo svezzamento senza particolari problematiche.

---

<sup>18</sup> L'indice di Apgar è uno strumento di valutazione dello stato di salute del neonato durante i primi istanti di vita, nello specifico viene valutato a un minuto e a cinque minuti dalla nascita. I parametri presi in considerazione sono cinque: il colorito, la frequenza cardiaca, la reattività agli stimoli e la frequenza respiratoria. Ad ogni parametro viene attribuito un punteggio che va da 0 a 2, in cui il due rappresenta il punteggio migliore, i punteggi ottenuti vengono poi sommati per cui 10 rappresenterebbe il perfetto stato di salute del neonato.

Le tappe dello sviluppo psicomotorio sono state raggiunte in ritardo rispetto all'età prevista, per cui il controllo del capo è avvenuto intorno ai 9 mesi anziché 5, la posizione seduta autonoma a 12 invece di 7 mesi e la deambulazione autonoma raggiunta dopo i 24 mesi al posto di 15. Fino ai 12 mesi è stato riferito un contatto oculare scarso e in più la bambina non si girava se chiamata per nome.

All'età di 17 mesi V. giunge all'osservazione neurologica e tramite esame obiettivo viene definita come una bambina diffidente e poco collaborante, e l'interazione con l'esaminatore è osservabile solo in presenza della madre. Per quanto riguarda l'aggancio visivo e il contatto oculare sembrano essere presenti, come anche l'inseguimento. A livello degli arti superiori si presentano movimenti stereotipati soprattutto a carico della mano sinistra, però è presente una prensione radio – digitale (figura 2). La bambina ha acquisito le varie tappe posturali tranne che il passaggio in half – kneeling verso la stazione eretta, che necessita di supporto, e anche il mantenimento in postura è molto instabile; è presente l'alternanza del passo. Il tono muscolare passivo e i riflessi osteo-tendinei (ROT) sono nella norma, ma ancora presenti il grasping plantare e il riflesso di Babinski, bilateralmente.

Al termine della valutazione viene definita la seguente diagnosi funzionale: “Follow up del neonato a rischio, lieve ritardo psicomotorio in gemella nata con lieve prematurità”. Il programma terapeutico per lei definito prevede neuropsicomotricità per tre volte alla settimana della durata di 45 minuti.



*Figura 2 - Prensione radio – digitale.*

## **2.2 – II stadio**

Questo è lo stadio generalmente caratterizzato dalla netta regressione dello sviluppo, con la perdita delle abilità eventualmente acquisite e la comparsa delle stereotipie vere e proprie. Inoltre è la fase in cui iniziano a presentarsi i problemi respiratori, cardiovascolari e i disturbi del sonno e l'irritabilità.

### **2.2.1 – Da 19 mesi a 30 mesi**

All'età di 19 mesi V. viene ricoverata per tre giorni, a causa di convulsione febbrile semplice<sup>19</sup>, che si manifesta tramite un episodio critico caratterizzato da ipertono, retrovulsione dei bulbi oculari e clonie, della durata inferiore ai due minuti. Gli esami laboratoristici sono nella norma e l'elettroencefalogramma (EEG) si presenta ai limiti della norma con frequenti episodi di vomito durante la registrazione. Anche la risonanza magnetica (RM) effettuata in precedenza non ha manifestato alcuna alterazione.

Qualche mese dopo viene somministrata la scala Griffith<sup>20</sup> dalla quale emerge un quoziente di sviluppo (QS) pari a 31, quindi nettamente inferiore rispetto alla media.

Alla valutazione neuropsicomotoria, all'età di due anni, dal punto di vista adattativo-relazionale V. si presenta poco collaborante alla partecipazione ambientale e l'interazione sociale è molto scarsa se non in presenza dei genitori, il contatto oculare è presente ma per breve tempo rispetto ai mesi precedenti, la gestualità e l'imitazione assenti, i giochi sono usati in maniera afinalistica ed è presente un comportamento iperattivo e ipercinetico.

Le competenze cognitive non sono valutabili se non l'attenzione che è molto labile, e la produzione del linguaggio limitata a pochissime parole approssimative quali "acca" per acqua, "mamma", "di là", "che c'è", che sta per gioco, per il resto sono prevalentemente vocalizzi e qualche fonema.

---

<sup>19</sup> Le convulsioni febbrili semplici sono crisi convulsive generalizzate, che possono presentarsi quando la temperatura corporea sale rapidamente, nei bambini sani, in assenza di infezioni del sistema nervoso o danni cerebrali. Le crisi semplici durano meno di 15 minuti e non si ripetono nell'arco delle 24 ore.

<sup>20</sup> La scala Griffith è uno strumento di valutazione del quoziente di sviluppo per la prima infanzia.

L'aspetto motorio si presenta con ipotonia muscolare generalizzata, forza apparentemente nella norma e un trofismo ridotto. A livello di tappe posturali la bambina ha raggiunto un buon controllo del capo e del tronco, ha acquisito la posizione seduta e la stazione eretta ma con un equilibrio instabile. Sono presenti i passaggi posturali del gattonamento, rotolamento da supina a prona e viceversa, è presente la deambulazione ma è instabile e necessita di sostegno ed è caratterizzata da un'andatura atassica. Sono presenti tremori durante il tentativo di coordinare i movimenti soprattutto a livello degli AASS, più a livello distale che prossimale. In posizione seduta emerge una cifosi cervicale e dorsale e l'escursione articolare è nella norma. Per quanto riguarda la motricità fine, è presente una prensione radio – digitale, la bambina svolge solo prassie semplici come incastri e costruzioni, che comunque sono limitate dalle emergenti stereotipie delle mani quali il “clapping”, quindi la bambina batte le mani ma non contestualmente, infine le autonomie di base non risultano adeguate all'età.

### ***2.2.2 – Fase di regressione (30-36 mesi)***

Intorno ai 30 mesi/36 mesi inizia il periodo di regressione vera e propria, infatti la bambina perde le poche abilità di gioco finora acquisite, come l'attività di impilare gli anelli, che precedentemente svolgeva tramite prompt adesso non è più presente, i giochi in generale sono utilizzati in maniera del tutto afinalistica. L'interazione con l'altro è limitata al sorriso, ma non interagisce ulteriormente e non risponde a semplici richieste come salutare, battere le mani.

Dal punto di vista cognitivo l'attenzione è molto più scarsa rispetto ai mesi precedenti e il linguaggio è caratterizzato da soli vocalizzi e suoni gutturali.

Adesso compaiono le stereotipie vere e proprie, quali battere le mani sulla testa, portarle alla bocca (hand mouthing, figura 3,4) che naturalmente limitano ancor di più il movimento delle stesse e degli interi AASS.

L'aspetto motorio risulta più compromesso rispetto al periodo precedente, innanzitutto per la riduzione della forza muscolare, inoltre le reazioni di balance e l'equilibrio sono molto instabili, nonostante si siano ridotti i tremori a livello del capo e degli arti superiori. La deambulazione è instabile e del tutto afinalistica,

infatti, i percorsi che le vengono proposti necessitano di prompt<sup>21</sup> fisico totale affinché non si perda la traiettoria, inoltre sono presenti episodi di perdita di equilibrio con cadute a seguito di inarcamento della schiena. Anche i passaggi posturali quali l'half-kneeling e dalla posizione seduta (su panchetta) a quella eretta, necessitano di sostegno, inoltre a differenza di prima tollera la posizione seduta accompagnata da prompt fisico totale, anche se per pochi minuti.

La bambina risulta essere molto irritabile, motivo per cui per esprimere necessità o fastidi lo fa tramite pianto, comportamento oppositivo e ipercinetico, in più è presente una bassa tolleranza alle frustrazioni.



*Figura 3, 4 – Stereotipie, hand-mouthing.*

---

<sup>21</sup> Il prompt è un aiuto che può essere di natura fisica, gestuale o verbale e si propone al bambino per portare a termine un'attività che non riuscirebbe a svolgere da solo e che gli permetta allo stesso tempo, non solo di concludere l'attività, ma di apprendere le strategie per farlo. Affinché questo avvenga è necessario che il prompting sia sempre seguito dal fading ovvero la riduzione graduale dell'aiuto che era stato precedentemente fornito.

Gli obiettivi a breve e medio termine, previsti dal progetto riabilitativo fino a questo momento, sono stati raggiunti solo parzialmente a causa dell'evoluzione della malattia, per cui si continua a lavorare sull'aspetto motorio, quindi sulle reazioni di balance e sull'equilibrio, sui passaggi posturali non acquisiti, sulla coordinazione grosso e fino motoria, sui tempi di attenzione e sull'aspetto relazionale.

Inoltre all'età di 3 anni V. inizia il trattamento logopedico, una volta alla settimana. Alla valutazione vengono riconfermati tutti i disturbi già definiti e in più viene specificata la presenza di un'ipotonìa diffusa a livello linguo-bucco-facciale con conseguente scialorrea, l'emissione di vocalizzi non finalizzati e infine un'assente comunicazione non verbale, se non la sola presenza di aggancio visivo minimo. L'aspetto relativo alla masticazione e alla deglutizione sembra essere nella norma.

Alla luce della valutazione logopedica, gli obiettivi prevedono di migliorare l'aggancio visivo, la tonicità dei muscoli oro-facciali e di sviluppare una forma di comunicazione.

## **2.3 – III stadio**

Periodo definito pseudo-stazionario poiché solitamente sembra che ci sia un miglioramento della partecipazione ambientale, dell'interazione, del contatto oculare. Viene riferito dalla letteratura anche un aumento dei tempi di attenzione e un miglioramento della comunicazione. Ma in contemporanea si manifestano le prime crisi epilettiche, aprassia, rigidità muscolare. In ogni caso vi è un'alta variabilità, motivo per cui ogni bambina è diversa.

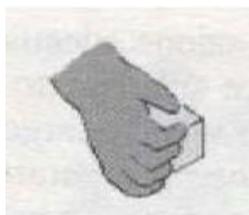
### ***2.3.1 – Mutamenti della paziente tra 3-4 anni e mezzo***

Nel caso di V. all'età di tre anni e mezzo, si registra una partecipazione ambientale simile al periodo precedente, non mostra interesse per alcun oggetto, che al massimo viene afferrato per portarlo alla bocca e lasciarlo cadere.

Dal punto di vista motorio l'equilibrio e le reazioni di balance restano deficitari. Nonostante questo, è stato raggiunto il passaggio, sotto incoraggiamento, dalla posizione seduta (da panchetta, 90°) alla stazione eretta, ma non il passaggio in half-

kneeling. Si denota un cambiamento relativo alla prensione, prima radio-palmare, adesso digito-palmare (figura 5).

In più si sono manifestati bruxismo e a volte strabismo.



*Figura 5 – Prensione digito-palmare.*

V. all'età di 3 anni e sei mesi viene ricoverata per 5 giorni, durante i quali viene sottoposta a visite, valutazione psicologica, indagini genetiche, EEG ed esami di routine.

Si denotano un rallentamento della crescita della circonferenza cranica, alla visita oculistica lieve astigmatismo miopico semplice, inoltre, otite catarrale bilaterale e rinite. Gli esami ematici risultano essere alterati, gli esami delle urine mostrano la presenza di corpi chetonici. L'EEG dimostra molte anomalie parossistiche a tipo di P, a carico delle regioni centro-temporali dei due emisferi, con prevalenza a destra, motivo per cui viene prescritta la somministrazione di Levetiracetam 3 ml per 2/die.

A questo periodo segue un momento in cui V. risulta più irritable, sempre più assente, aumentano i tremori, è assente qualsiasi forma di linguaggio se non vocalizzi e grida, è presente il riso ma non relativamente al contesto, tuttavia in qualche modo è presente il gioco motorio, la bambina è attenta alla musica e osserva qualche immagine. Purtroppo qualsiasi tipo di attività è frenata dall'incremento delle stereotipie per cui non afferra più gli oggetti, neanche per portarli alla bocca, inoltre non tollera più il prompt fisico totale.

### ***2.3.2 – Stabilità clinica (La diagnosi)***

La fase precedente è seguita da obiettività clinica stazionaria in cui non vengono rilevati né miglioramenti né peggioramenti, di conseguenza non è stato raggiunto

alcun obiettivo presente nel piano riabilitativo. Da questa fase in poi, negli anni successivi fino ad oggi V. alterna dei periodi di maggiore serenità in cui sembra che ci siano dei lievi miglioramenti in aree specifiche, a periodi di maggiore irritabilità, frustrazione, rigidità. Per esempio all'età di 4 anni e mezzo si registra una riduzione della frequenza dei tremori, e inoltre la bambina sembra manifestare gradimento nei confronti di canzoncine cantate e giochi sonori.

A maggio del 2019, ovvero all'età di 4 anni e 7 mesi, a seguito di indagine genetica giunge la diagnosi di Sindrome di Rett per mutazione del gene MECP2 (p.R294X), per cui viene confermato tutto l'aspetto clinico finora messo in evidenza. Vengono conclamate quattro forme di stereotipie, quali l'hand mouthing, il bruxismo, le apnee e l'iperventilazione. Dal punto di vista emotivo-affettivo, viene riferita una comunicazione attraverso il riso o il pianto verso gli stimoli che le vengono proposti, oltre che una risposta positiva nei confronti del contatto con i genitori. Le viene somministrata la scala Rett Assessment Rating Scale (RARS), il cui esito finale è 84 che definisce un'alta gravità della malattia. Per l'aspetto prettamente motorio viene somministrata la Rett Syndrome Gross Motor Scale (RSGMS), il cui punteggio è 33 su 45 che indica il livello di abilità grosso-motorie. In conclusione, alla luce di queste valutazioni post-diagnostiche, viene definito un potenziale di apprendimento medio, compromesso dalla presenza di stereotipie, la cui sospensione fisica permetterebbe un miglioramento dell'attenzione.

A seguito della diagnosi, gli obiettivi prefissati riguardano il mantenimento e l'incremento delle abilità finora acquisite, soprattutto dal punto di vista motorio e la riduzione delle stereotipie al fine di incentivare l'uso funzionale delle mani; dal punto di vista neuropsicologico, l'obiettivo riguarda l'aumento dell'attenzione selettiva e la stimolazione sensoriale soprattutto a livello distale; per quanto riguarda invece l'area cognitiva, si cerca di lavorare sulla discriminazione di immagini dei familiari e sul riconoscimento delle proprie parti del corpo, soprattutto delle mani; per l'area linguistica, l'obiettivo principale è quello dell'espressione di fonemi; infine per le autonomie di base viene suggerito il programma di Azrin e Foxx sul controllo sfinterico.

Dai cinque anni in poi sembra che col tempo sia migliorata la tolleranza al prompt fisico totale, inoltre la bambina sale e scende le scale anche se necessita di sostegno poiché non pianifica adeguatamente lo spostamento. Nel luglio 2020 viene proposto l'uso del Vocal Output Communication Aids (VOCA) o comunicatore vocale che consiste in uno strumento, a supporto della comunicazione aumentativa alternativa, che permette di comunicare tramite un hardware collegato ad una tastiera, ai cui tasti corrisponde un simbolo e la conseguente emissione vocale. Nel caso di V. per esempio, i simboli impiegati erano riferiti a "musica" e "bolle", ma poi l'utilizzo di questo strumento è stato messo da parte per via dell'insufficiente risposta da parte della paziente.

Fino ad oggi, all'età di 7 anni, V. non ha manifestato molti cambiamenti, però in generale è stata registrata una reazione motoria in risposta a stimoli luminosi e sonori intensi. È aumentata la tolleranza al contatto corporeo, inoltre sorride, mostra gradimento ed è presente aggancio visivo temporaneo, durante l'interazione diretta con la terapeuta, mediata da stimoli sensoriali intensi, quali contatto fisico e canzoni, a una distanza molto ravvicinata affinché si eviti la dispersione dello sguardo della bambina.

## Capitolo 3

### *Il trattamento*

La sindrome di Rett è una malattia multi-sistemica, motivo per cui necessita di un approccio multidisciplinare, e quindi di un'equipe costituita da figure specializzate per ogni ambito della malattia, che collaborino nell'iter di intervento a partire dalla diagnosi in poi.

#### **3.1 - Follow – up multidisciplinare**

Le pazienti vanno monitorate periodicamente fino all'età adulta, per contenere quanto più possibile l'insorgenza di complicanze relativamente alle patologie associate, cui potrebbero andare incontro. Quindi è necessario effettuare visite ed esami ogni sei mesi, per tenere sotto controllo i parametri del sangue, gli indici di flogosi, la funzionalità epatica e renale, elettroliti plasmatici, calcio, fosforo, la coagulazione, gli indici nutrizionali, la funzionalità tiroidea ed altri esami endocrinologici se servono. Annualmente è importante effettuare la mineralometria ossea computerizzata (MOC), dati i problemi ossei cui possono andare incontro le bambine; la visita cardiologica tramite elettrocardiogramma (ECG) per osservare se sia presente un aumento dell'intervallo QT; bisogna effettuare l'elettroencefalografia (EEG) annualmente, o comunque in base alle manifestazioni cliniche della paziente e, infine, l'ecografia dell'addome e pelvi. In più in base al quadro clinico vanno monitorati il rachide, e l'anca a partire dai sei anni, tramite radiografia (RX) in associazione a visita fisiatrica o ortopedica. In ultimo è necessaria la valutazione nutrizionale.

In caso di alterazione di uno di questi parametri si interviene tramite terapia farmacologica, per la quale non esistono delle indicazioni specifiche per la sindrome di Rett, dunque viene improntata in base ai sintomi manifestati dalla paziente. Nel caso di crisi epilettiche si interviene con antiepilettici (benzodiazepine, carbamazepina, acido valproico). Per i disturbi comportamentali e del sonno si interviene con antipsicotici atipici (risperidone). Nel caso di problemi gastrointestinali bisogna ricorrere alla combinazione di più farmaci, poiché i disturbi sono multipli, quindi con gastroprotettori, lassativi, associati a consigli nutrizionali

mirati ad evitare alimenti che possano favorire il reflusso gastro-esofageo o che rallentino l'attività intestinale; spesso il reflusso può aggravare la disfagia presente nelle pazienti e di conseguenza, nei casi più gravi, bisogna ricorrere al posizionamento di una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG). In presenza di retrazioni tendinee importanti, si ricorre a tossina botulinica; mentre nel caso di gravi alterazioni del rachide, soprattutto nel caso di scoliosi, la bambina va sottoposta ad intervento chirurgico. Naturalmente la scelta di ogni singolo farmaco è relativa alle condizioni della paziente, soprattutto perché alcuni farmaci o la loro combinazione potrebbe danneggiare altre condizioni non associate agli stessi, come le problematiche cardiovascolari e quelle respiratorie.

### **3.2 – Intervento abilitativo**

Ad oggi non esiste un approccio standard per la sindrome di Rett, per cui l'intervento abilitativo va strutturato sul singolo soggetto poiché, considerando l'alta eterogeneità dei sintomi, ogni bambina è diversa e bisogna creare un approccio d'intervento diversificato per ognuna. In ogni caso, si tratta di un approccio globale, che deve coinvolgere l'aspetto cognitivo, motorio, sensoriale, sociale, neuropsicologico, motivo per cui vede l'intervento di neuropsichiatra infantile, psicologo, neuropsicomotricista, logopedista, fisioterapista, terapeuta occupazionale e, se necessario, anche di altre figure specializzate per interventi mirati. L'obiettivo comune a tutto il team d'intervento è quello di migliorare le abilità funzionali, per quanto possibile, e ridurre le disabilità, per un miglioramento globale della qualità della vita.

Nel progetto riabilitativo vanno sempre coinvolti la famiglia e gli insegnanti, che devono essere informati e formati al fine di collaborare tutti verso un'unica direzione. All'interno del progetto, infine, bisogna sempre tenere conto delle risorse territoriali a disposizione.

In linea di massima l'intervento riabilitativo va strutturato in base all'età della bambina e di conseguenza in base allo stadio di evoluzione della sindrome.

- Durante il primo stadio, periodo in cui l'unica manifestazione evidente è il ritardo dello sviluppo psicomotorio, bisogna contrastare lo stesso, lavorando sull'acquisizione delle tappe di sviluppo, quindi il controllo del capo, il raggiungimento della stazione seduta, di quella eretta, e dei passaggi posturali quali il rotolamento, il passaggio in half-kneeling e infine la deambulazione. Bisogna migliorare la consapevolezza del proprio corpo nello spazio, stimolare la coordinazione motoria, soprattutto a livello degli arti superiori, favorendo la prensione e la manipolazione. È importante inoltre, incentivare l'interazione sociale e le abilità di gioco.
- Durante il secondo stadio invece, fase di perdita delle abilità, è importante evitare di accentuare il periodo caotico che la bambina sta attraversando, motivo per cui può essere d'aiuto ridurre l'intensità del programma terapeutico, concentrarsi su attività di stretching per ridurre la rigidità muscolare e su tecniche di rilassamento al fine di contrastare l'irritabilità spesso presente.
- Il terzo stadio, è il periodo in cui bisogna lavorare in particolar modo sull'aspetto motorio, al fine di prevenire l'insorgenza di retrazioni muscolo – tendinee, di deformità. Resta di fondamentale importanza proseguire le attività finalizzate al mantenimento delle abilità acquisite, all'interazione sociale, al contatto oculare, affinché non vengano perse.
- Il quarto e ultimo stadio, è generalmente caratterizzato dalla perdita della deambulazione ma al contempo alle volte, dall'aumento dell'interazione con il mondo circostante, per cui bisogna lavorare su entrambi i versanti. Ovvero, soprattutto in caso di confinamento in sedia a rotelle, è importante evitare l'instaurarsi di deformità e retrazioni e dall'altra parte bisogna continuare a lavorare sul contatto oculare, sull'interazione sociale.

### **3.3 – Intervento abilitativo sul caso clinico**

V. dall'età di due anni fino ad oggi effettua neuropsicomotricità trisettimanale e logopedia una volta alla settimana. Come descritto nel secondo capitolo gli obiettivi stilati per la bambina, improntati sulle sue caratteristiche e capacità, molto spesso sono stati raggiunti solo parzialmente e alle volte, soprattutto durante il secondo stadio della malattia, non sono stati raggiunti. Il progetto riabilitativo ha sempre coinvolto tutte le aree maggiormente compromesse nella sindrome di Rett, quindi quella motoria, cognitiva, sensoriale, emotivo-relazionale, neuropsicologica.

#### ***3.3.1 – Area motoria***

Dal punto di vista muscolare, tono, forza e trofismo sono ridotti e inoltre l'atteggiamento posturale è caratterizzato da un'accentuazione della lordosi a livello lombare, soprattutto in stazione eretta, oltre che dalla cifosi dorsale e cervicale più evidente in stazione seduta. La motricità spontanea della bambina è del tutto afinalistica, in particolare in posizione supina, è presente una postura asimmetrica, con extra-rotazione e abduzione degli arti inferiori (figura 6,7), i movimenti sono disorganizzati, a scatti, caratterizzati dalla sola flessione-estensione degli AAI, accompagnati dalle continue stereotipie degli AASS, per cui la posizione statica non viene mai mantenuta poiché caratterizzata da questo continuo movimento caotico globale.

In questa posizione le proposte d'intervento mirano sicuramente a distendere l'intera colonna vertebrale e gli arti inferiori, tramite mobilizzazione passiva, durante la quale si riscontra una forte resistenza causata da rigidità muscolare a livello degli AAI.

Dalla postura supina V. è in grado di mettersi seduta sulle ginocchia autonomamente (figura 8), ma non di raggiungere poi la stazione eretta poiché necessita di supporto e inoltre la posizione in long-sitting non è stabile, infatti necessita di un supporto posteriormente. Inoltre da prona riesce sia a mettersi in quadrupedia che a mantenere poi l'equilibrio sulle ginocchia, posizione che viene sfruttata per lavorare sul passaggio in half-kneeling (figura 9).



*Figure 6, 7 – postura supina, disorganizzata.*



*Figura 8 – Seduta sulle ginocchia.*



*Figura 9 – Passaggio in half – kneeling.*

Inoltre si lavora sul passaggio dalla posizione seduta su panchetta alla postura eretta, spostamento che avviene a volte autonomamente, ma sotto incoraggiamento.

Raggiunta la stazione eretta, la mantiene, ma se non viene indirizzata, la bambina inizia a deambulare cambiando continuamente direzione in maniera afinalistica.

In posizione eretta si lavora molto sulle reazioni di balance e sul controllo motorio, tramite percorsi, sempre guidati e accompagnati da prompt fisico totale, che includano il superamento di ostacoli, la presenza di scale, percorse sia a salire che a scendere; questo è importante per migliorare l'integrazione dello spazio, poiché V. di fronte a nuovi ostacoli, se non accompagnata, tende a bloccarsi a causa della difficoltà di percepire lo spazio e pianificare il movimento. Si lavora anche sulla propriocezione attraverso pedane propriocettive, facendo sentire il carico su ognuno dei due arti inferiori, e stimolando le reazioni di balance. Un altro attrezzo utilizzato è il tapis roulant, strumento che V. ha accettato da qualche mese, e qui, ponendo le mani della bambina sul manubrio, la deambulazione viene più facilmente controllata poiché le stereotipie vengono limitate e di conseguenza aumenta il livello di attenzione e i tempi di lavoro. Oltre la marcia in avanti viene proposta anche posteriormente, abilità acquisita da poco dalla bambina.

### ***3.3.2 – Area cognitiva/sensoriale***

L'intervento abilitativo si concentra soprattutto sul canale visivo, uditivo e tattile-propriocezionale. Nello specifico le capacità maggiormente deficitarie sono relative al movimento oculare finalizzato, quindi il contatto oculare, l'aggancio, l'inseguimento. Dunque, l'approccio mira innanzitutto a migliorare l'aggancio visivo, che V. mostra verso alcuni oggetti o verso il caregiver ma per non più di 2 secondi. Pertanto si è lavorato molto sulla stimolazione visiva tramite stimoli luminosi a netto contrasto figura/sfondo, per esempio viene presentato un oggetto luminoso in un setting totalmente al buio (figura 10, 11, 12), privo di stimoli se non quello visivo, affinché la bambina possa agganciarlo più facilmente e non venga distratta dall'ambiente circostante.



*Figura 10 – Presentazione dell'oggetto.*



*Figura 11 – Aggancio dell'oggetto.*



*Figura 12 – Afferramento/spegnimento dell'oggetto.*

L'attività prevede che la bambina agganci l'oggetto e che di conseguenza cerchi di afferrarlo, toccarlo o spegnerlo. Effettivamente V. ha dimostrato in più sedute di gioco un aggancio visivo anche se molto breve, seguito dal tentativo di afferrare l'oggetto, alla quale azione seguiva immediatamente una canzone come rinforzo positivo, al fine di potenziare il concetto della relazione causa-effetto. Si è notato che la bambina era più facilitata se lo stimolo veniva presentato centralmente piuttosto che alla sua destra o sinistra, inoltre l'attività è sempre stata eseguita contenendo le stereotipie della mano sinistra; naturalmente questo tipo di attività permette anche di aumentare i tempi di attenzione.

Un'altra proposta per l'aggancio e l'inseguimento visivo, accompagnata dalla stimolazione uditiva è l'impiego di giochi sonori, soprattutto strumenti con sonagli, che sembrano attirare l'attenzione di V. ma anche questi vengono agganciati per poco tempo e non è presente l'inseguimento. Vengono proposti posizionando V. sia in posizione seduta con supporto, e in questo caso alle volte ha mostrato tentativi di afferramento dell'oggetto, che in posizione supina.

Altre attività includono dei percorsi sensoriali e motorio-percettivi per aumentare la tolleranza percettivo-sensoriale e migliorare l'organizzazione visuo-spaziale, oltre che giochi di manipolazione sensoriale, pur sempre guidati e accompagnati da prompt.

### ***3.3.3 – Area emotivo-relazionale***

L'intervento neuropsicomotorio, spesso prevede il coinvolgimento di più aree disfunzionali in una singola attività, ciò significa che in un esercizio motorio per esempio, è inclusa anche la stimolazione sensoriale, cognitiva, emotiva.

Dunque le proposte di lavoro per la stimolazione visiva, espone nel paragrafo precedente, non mirano solo al miglioramento dell'area sensoriale e cognitiva, bensì anche alla stimolazione di quella affettivo-relazionale. In modo particolare in postura supina, se i movimenti di V. vengono contenuti tramite contatto corporeo, il campo visivo risulta ridotto e meno dispersivo, per cui da qui vengono proposti degli stimoli molto intensi, quali canzoni, oppure il “cucù”, o ancora gli strumenti musicali, ai quali V. risponde con espressioni di sorriso e rilassamento, soprattutto nei momenti in cui l'attività è accompagnata dalla musica. In questo rientra anche il coinvolgimento del contatto oculare, oltre che la risposta emotiva ad uno stimolo.

### **3.3.4 – Area del linguaggio**

A seguito dell'osservazione di V. durante il trattamento logopedico, è possibile confermare la fondamentale importanza della presenza di più interventi abilitativi all'interno del trattamento delle bambine con Sindrome di Rett. Naturalmente anche l'approccio logopedico coinvolge la stimolazione di più aree, quindi oltre quella prettamente linguistica si concentra sulla comunicazione non verbale.

Nello specifico l'intervento del logopedista si concentra oltre che sull'aggancio visivo tramite la presentazione di oggetti luminosi, anche sulla stimolazione buccale. Questa è necessaria per far percepire e allenare la presenza di muscoli quali il buccinatore, l'orbicolare, che V. non attiva autonomamente, ma che sono necessari affinché possa emettere suoni dentali e labiali, oltre che quelli gutturali; su questo si sta lavorando tramite stimolazione passiva dall'interno del cavo orale e anche tramite proposte che richiedano la partecipazione attiva della bambina, come per esempio soffiare verso dei fili colorati molto leggeri, al fine di prepararla alla possibile emissione di nuovi fonemi.

Inoltre il logopedista lavora molto sull'empatia, sulla ricerca del contatto visivo, sull'espressione e la comprensione delle emozioni; quindi alterna manifestazioni di estrema felicità, ad altre di tristezza, in modo da attirare l'attenzione di V. la quale, se concentrata sul logopedista, risponde correttamente alle emozioni presentategli.

Un aspetto molto importante, da considerare durante qualsiasi tipo di attività, è quello di rispettare i tempi della bambina nel momento in cui le viene richiesta l'esecuzione di un'azione, poiché ha bisogno di tempo per elaborare l'informazione e organizzare il movimento.

### **3.4 – V. e nuovi progetti sperimentali**

La Sindrome di Rett è una patologia in piena fase di studio, anche dal punto di vista riabilitativo, motivo per cui l'Associazione Italiana RETT (AIRETT), considerando che non esistono degli strumenti o interventi specifici per la Sindrome di Rett, si impegna a sperimentare sempre nuovi approcci, naturalmente con la collaborazione di famiglie in cui sono presenti bambine affette dalla sindrome, tramite progetti

sperimentali al fine di testare la funzionalità e la validità di nuove scoperte ed interventi.

V. ha preso parte ad alcuni di questi progetti, tra cui Amélie e il progetto di tele-riabilitazione.

### **3.4.1 – Amélie**

Amélie è uno strumento di comunicazione, ideato per le bambine con sindrome di Rett ma è funzionale anche per tante altre disabilità. Amélie si serve di un telefono e un computer, e consiste in una suite di software che permette di collegare i due dispositivi, precedentemente programmati. Nello specifico dal telefono, tramite app, viene gestito il computer dotato di eye-tracker Tobii<sup>22</sup>, di cui si servirà la bambina.

Il progetto è stato messo a punto da un team italiano costituito da terapisti, insieme a ingegneri informatici per la realizzazione del software, e ricercatori specializzati nella Sindrome di Rett.

V. rientra nelle 10 bambine scelte per testare lo strumento, di cui la metà di loro avevano già avuto esperienza con eye-tracker, l'altra metà invece no. Il software impiegato è in gestione demo, ovvero come se fosse in prova e ad ogni feedback, ad ogni considerazione delle famiglie che lo hanno in uso, corrisponde una valutazione e modificazione dello strumento da parte degli ideatori, in modo da migliorarlo quanto più possibile. La prima versione di Amélie era limitata alla valutazione del movimento oculare delle bambine sullo schermo. Oggi invece è costituita da dispositivo, software e piattaforma online e permette alle bambine di comunicare, di giocare e apprendere e, inoltre, è possibile monitorare i dati relativi alla risposta delle bambine. Questo è permesso grazie alla suite di software che è costituita da amélie Mobile, amélie Communicate, amélie potenziamento cognitivo e amélie Play.

- Amélie Mobile è destinato ai caregiver che tramite lo smartphone possono comunicare o impostare i giochi per la bambina.

- Amélie Communicate per la comunicazione, che avviene tramite la scelta da parte dei caregivers di cards che possono essere create tramite foto o video provenienti dal telefono oppure da internet, e vengono trasmesse al computer, dal quale la bambina

---

<sup>22</sup> L'eye-tracking, letteralmente tracciamento oculare, consiste in un dispositivo che permette di rilevare l'aggancio visivo e il movimento e posizionamento oculare rispetto alla testa.

può osservarle ed effettuare la scelta tramite l'aggancio visivo, osservato dai caregivers grazie ad un puntino rosso sullo schermo. L'aspetto ulteriormente positivo è che il sistema è totalmente personalizzato e inoltre è possibile usare più cellulari anche contemporaneamente, così che la comunicazione sia più ampia.

- Amelie potenziamento cognitivo è finalizzato all'apprendimento.

- Amelie Play è la parte destinata al gioco; i giochi sono quattro in totale e ognuno possiede diversi livelli di difficoltà che sono impostati dal caregiver.

Infine Amélie è dotata di una parte backoffice destinata agli operatori di AIRETT per la valutazione dei dati, inviati in tempo reale.

In conclusione questo progetto ha permesso di creare uno strumento, fornito a chi lo richiede, che possa facilitare la comunicazione tra bambina e caregiver, e che possa essere allo stesso tempo uno strumento riabilitativo, che punta sul potenziamento cognitivo.

#### ***3.4.2 – Tele-riabilitazione***

La tele-riabilitazione è una modalità d'intervento che si serve della tecnologia al fine di assicurare valutazione e riabilitazione anche a distanza, a pazienti con difficoltà. È stata già messa in pratica per diverse disabilità multiple, ma non per la Sindrome di Rett, pertanto AIRETT in collaborazione con l'università degli studi di Messina ha dato inizio a questo progetto in cui hanno preso parte bambine con la sindrome, con problemi motori e cognitivi, tra cui anche V. L'obiettivo è quello di dare la possibilità, anche ai soggetti impossibilitati a raggiungere un centro sia in termini di distanza che di disabilità, di ricevere delle cure.

Lo studio prevede un primo assessment globale delle bambine, seguito da un training di 10 settimane caratterizzato da riabilitazione motoria, cognitiva e da esercizi di vita quotidiana; al termine delle sedute viene eseguito un altro assessment per valutare eventuali cambiamenti e risultati. Naturalmente affinché si possa effettuare la riabilitazione a distanza sono necessari strumenti tecnologici quali hardware e software a supporto della Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA)<sup>23</sup> per la

---

<sup>23</sup> La C.A.A. è un metodo di intervento impiegato per pazienti con deficit verbali e cognitivi, per cui ha come obiettivo quello di garantire una modalità di comunicazione; viene definita aumentativa poiché il suo impiego, allo stesso tempo, implica l'apprendimento di nuove conoscenze, mentre viene definita alternativa poiché è una modalità di approccio differente, che si serve di strumenti innovativi.

parte cognitiva, mentre per la riabilitazione motoria gli esperti stanno studiando delle tecniche di intelligenza artificiale affinché si possano rilevare oggettivamente i movimenti delle bambine nello spazio, in modo da evitare l'impiego di strumenti invasivi.

Il progetto è ancora in via di svolgimento, motivo per cui non sono presenti dei dati effettivi che possano dimostrare i risultati finora ottenuti. In ogni caso, considerando che la tele-riabilitazione è stata già appurata come modalità di intervento in soggetti con disabilità multiple, certamente sarà possibile trovare degli strumenti e delle modalità appropriate per le bambine con Sindrome di Rett.

---

Questi ultimi comprendono sia sistemi low-tech, che sistemi high-tech; i primi consistono in immagini, simboli, parole, foto di cui le bambine Rett possono servirsi anche tramite l'aggancio visivo discriminandone la preferenza. I secondi sono strumenti tecnologici come l'eye-tracker (tracciamento oculare) che si serve di un software tramite il quale riconoscere il punto di aggancio visivo della bambina. La C.A.A. permette di comunicare anche tramite altri comunicatori, che includono l'emissione vocale, ma questo necessita di una discreta conservazione delle abilità oculo-manuali.

## Capitolo 4

### *Più interventi*

Gli interventi da tenere in considerazione nella sindrome di Rett sono molteplici, e l'impiego di ciascuno di essi può dare un riscontro positivo nelle bambine affette, soprattutto se combinati tra di loro. Come già espresso, non esiste un approccio standardizzato per l'intervento abilitativo nella SdR, però la ricerca progredisce anno dopo anno, focalizzando nuovi interventi che permettano il raggiungimento di obiettivi relativi a specifiche aree e che approcciati nella giusta combinazione, possano dare dei risultati evidenti.

#### **4.1 - Musicoterapia**

Uno degli interventi di supporto che ha ottenuto buoni riscontri è la musicoterapia. La musica si è rivelato uno strumento pieno di risorse per le bambine affette, sia sul piano della comunicazione e comprensione, che sul piano dell'interazione sociale e, anche dal punto di vista motorio.

La musicoterapia è strutturata in due metodi di intervento, ovvero, da una parte si parla di improvvisazione di musica attiva, tramite l'espressione di suoni, che ha come obiettivo quello di instaurare una relazione tra il paziente e il terapeuta; dall'altra parte vi è la musicoterapia ricettiva, caratterizzata dall'impiego di musica, vibrazioni, suoni che implicano la stimolazione di una risposta da parte della bambina, oltre che rilassare tutto il sistema muscolare.

In particolar modo la musicoterapia stimola quelli che sono stati definiti atti comunicativi potenziali (Sigafos et al. 1999-2000), ovvero tutti quei comportamenti che, soprattutto i soggetti con deficit del linguaggio, mettono in atto ai fini comunicativi; sono molteplici e tra questi rientrano vocalizzi, movimenti stereotipati, espressioni del volto, modalità di respirazione, gesti manuali che, naturalmente vanno interpretati per comprendere se siano realmente modalità comunicative o meno.

A tal proposito è stato sperimentato un intervento di musicoterapia (Cardani, 2010) su una ragazza di 20 anni con sindrome di Rett, suddiviso in una prima fase ricettiva, dedicata all'ascolto di canzoni sia conosciute che sconosciute alla ragazza, l'ascolto è

stato organizzato in passivo e attivo; poi una seconda fase partecipativa, caratterizzata dal coinvolgimento della ragazza attraverso l'uso di strumenti percussivi. Ciò che ne è emerso è una netta distinzione tra, la reazione della paziente di fronte all'ascolto attivo delle sue canzoni preferite e, quella in risposta alle canzoni a lei sconosciute, ovvero, nel primo caso la paziente ha manifestato risate, vocalizzi, espressione attenta e prolungata, contatto fisico continuo, stereotipie; completamente opposta invece la risposta all'ascolto passivo di brani sconosciuti. La seconda fase dell'intervento, ovvero quella partecipativa, che includeva la presenza di strumenti percussivi da lei preferiti, ha permesso di migliorare nel tempo anche l'aspetto fino-motorio, in particolare l'afferramento.

Questo studio ha permesso di dimostrare che tramite la musica, non solo la ragazza è riuscita a manifestare la preferenza verso determinati oggetti e contesti piuttosto che altri, ma è stato evidenziato anche un miglioramento dal punto di vista emotivo-relazionale, motorio e infine anche cognitivo poiché è stato notato un aumento della comprensione della relazione causa-effetto, quindi l'intenzionalità dei movimenti.

#### **4.2 – Ippoterapia**

È scientificamente provato quanto la terapia assistita con gli animali (TAA) abbia grossi benefici sui soggetti con disabilità e nel caso specifico della Sindrome di Rett, l'ippoterapia è un intervento di supporto molto importante.

È fondamentale attenzionare ogni aspetto dell'intervento, a partire dalla scelta del cavallo in base a stazza, temperamento, andatura, fino alle modalità di salita e discesa dal cavallo stesso, aspetto importante affinché la bambina si senta rassicurata e non al contrario, impaurita.

Il riscontro dell'ippoterapia sulle bambine Rett, è globale, nel senso che si ottengono miglioramenti sia sul piano neuro-motorio che neuro-psicologico. Nel primo caso la semplice postura sul cavallo permette di mantenere gli arti inferiori in triplice flessione (anca, ginocchio, caviglia), in abduzione ed extra-rotazione, effettuando uno stretching passivo naturale e interrompendo il tipico schema in estensione, gli arti superiori invece vanno posizionati in extra-rotazione ed estensione, a contrasto del tipico atteggiamento in flessione; inoltre permette di stimolare l'allineamento

posturale sulla linea mediana, l'equilibrio e il raddrizzamento del corpo in base ai movimenti dell'animale.

Dal punto di vista neuro-psicologico invece l'ippoterapia permette di aumentare i tempi di attenzione, di migliorare la concezione dello spazio, quindi la direzione, la distanza, la sequenzialità, l'orientamento. Le bambine ricevono stimoli anche dal punto di vista sensoriale, emotivo-relazionale, attraverso gli odori, la percezione del calore, della morbidezza al tatto del cavallo, oltre che la relazione che si instaura tra cavallo e paziente, la quale viene certamente percepita.

La seduta di ippoterapia, definita "ripresa", generalmente si suddivide in un primo momento a terra, durante il quale la bambina prende contatto col cavallo accarezzandolo, dopodiché viene fatta salire. In sella vengono proposte diverse attività al passo, ovvero tramite un'andatura regolare, camminata, durante la quale si prosegue su linea dritta per stabilizzare l'equilibrio, dopodiché si eseguono dei circoli durante i quali le bambine sono "costrette" a mettere in atto movimenti di raddrizzamento del tronco, inoltre vengono eseguiti dei passaggi attraverso ostacoli, in modo che venga stimolato anche un movimento antero-posteriore. Al termine della ripresa, la bambina viene aiutata a scendere nel modo più rassicurante possibile, in conclusione viene invitata ad accarezzare e salutare il cavallo.

### **4.3 – Idroterapia**

La riabilitazione in acqua è uno degli interventi prediletti dalle pazienti con Sindrome di Rett poiché, associato ad altri approcci riabilitativi, permette di raggiungere ottimi obiettivi sul piano motorio, cognitivo ed emotivo-relazionale.

In generale le proprietà dell'acqua offrono di per sé dei benefici, come la riduzione della forza di gravità grazie alla spinta di Archimede ("un corpo immerso in acqua riceve una spinta dal basso verso l'alto pari al peso del liquido spostato"), il miglioramento dell'apparato cardiovascolare, grazie alla pressione idrostatica (forza esercitata dal fluido su tutta la superficie del corpo immerso) che migliora il flusso ematico, con conseguente miglioramento anche dell'apparato renale; inoltre il calore dell'acqua regolata a 32°-33°C, permette al corpo di raggiungere uno stato omeostatico e inoltre definisce un setting accogliente e rilassante soprattutto dal punto di vista muscolare, poiché si riduce la rigidità e la spasticità prevenendo le

complicanze ortopediche, infine le forze presenti nell'acqua permettono di rinforzare la muscolatura.

Dal punto di vista motorio, grazie all'immersione in acqua e all'utilizzo di oggetti galleggianti, è facilitata l'esecuzione di movimenti che in presenza della forza di gravità non sarebbero possibili alle pazienti, ma che col tempo possono essere generalizzati e trasportati nelle attività a terra. Dunque il lavoro in acqua ha delle ripercussioni positive anche al di fuori del setting idroterapico, poiché migliora la stabilità dell'equilibrio in stazione eretta, la deambulazione e la postura in generale. Anche l'uso funzionale delle mani trae i suoi benefici da questo approccio abilitativo, poiché il terapeuta mira alla sostituzione delle stereotipie con movimenti finalizzati, quali aggrapparsi ad un galleggiante, al bordo piscina, necessari per la bambina affinché galleggi in acqua.

L'area comunicativo-relazionale è fortemente stimolata dal contatto con il terapeuta e altri pazienti, infatti si evince un miglioramento del contatto visivo, dell'attenzione condivisa, e della comunicazione non verbale in generale. Questo è facilitato, sia dal fatto che la bambina in acqua riesce a muoversi più facilmente, che dall'interazione di gruppo con altri pazienti o con i caregivers.

Infine si nota un miglioramento nel controllo del respiro. In generale l'attività in acqua necessita di una regolazione della respirazione, e per le bambine con Sindrome di Rett questo è un aspetto importante visti i problemi respiratori caratterizzati da apnee, iperventilazione, aerofagia. Le pazienti grazie all'idroterapia imparano a controllare il proprio respiro, fino alla possibilità di immergersi in acqua, questo col tempo può essere traslato anche nel normale ambiente al di fuori di quello idroterapico, riducendo la frequenza di apnee e iperventilazione.

#### **4.4 – Sistemi di realtà virtuale e realtà aumentata**

La realtà virtuale (VR) e la realtà aumentata (AR) sono due sistemi che si servono della tecnologia per agire in diversi ambiti, come quello militare, dell'intrattenimento, dello sport e anche in quello medico e specificatamente riabilitativo.

Nello specifico la realtà virtuale, grazie all'impiego di un software, crea dei setting totalmente artificiali che non corrispondono all'ambiente reale, con l'obiettivo di

conferire nuovi stimoli sensoriali ai pazienti; invece l'AR mantiene inalterato il setting in cui si trova il paziente, ma tramite la tecnologia viene modificato aggiungendo immagini, oggetti 3D, video, con l'obiettivo di approfondire la conoscenza dell'ambiente circostante. In ogni caso il fine ultimo in entrambi i casi è quello di incrementare l'apprendimento delle pazienti. Tramite questo approccio è più semplice catturare l'attenzione delle bambine e aumentare la loro motivazione, questo permette all'intervento abilitativo di avere maggior efficacia sia dal punto di vista cognitivo che sensomotorio. Quindi si notano dei miglioramenti dal punto di vista dell'umore, ma anche dal punto di vista motorio con la riduzione delle stereotipie e l'aumento dei movimenti funzionali delle mani.

In conclusione "l'idea di combinare realtà virtuale e potenziamento cognitivo o Comunicazione Aumentativa Alternativa può rappresentare una valida alternativa ai trattamenti tradizionali" (Fabio, 2019).

#### **4.5 – Snoezelen**

La "Snoezelen room" o "Stanza di Stimolazione Multisensoriale" è un setting ideato principalmente per soggetti con disabilità intellettiva, ma può essere impiegato per molte disabilità, ai fini di ottenere una stimolazione multisensoriale (vista, udito, olfatto, tatto) con l'obiettivo ultimo di migliorare la qualità della vita del paziente. Quest'ultimo, immerso nell'ambiente Snoezelen, viene sottoposto sia a stimoli motivanti che rilassanti, attraverso un'attrezzatura ben precisa posta all'interno del setting, ovvero: poltrona musicale, parete con suoni e luci, specchi, tenda a "cielo stellato", un proiettore, fibre ottiche, tubo di luce, di bolle, un diffusore di aromi. Tutti questi stimoli possono essere attivati in combinazione tra loro o singolarmente, a seconda dell'obiettivo che si vuole raggiungere. Da una parte il rilassamento indotto, aiuta le pazienti con Sindrome di Rett a ridurre le stereotipie, rilassare la muscolatura, aumentare i tempi di attenzione; dall'altra parte le bambine vengono stimulate attraverso nuovi input come luci, colori, forme, odori, grazie ai quali risultano più motivate, aspetto che si può sfruttare per migliorare la coordinazione motoria, la funzionalità dei movimenti, la concentrazione, l'esplorazione dell'ambiente e la relazione interpersonale, oltre che aumentare la consapevolezza del proprio corpo, dunque migliorare la propriocezione.

Sono pochi gli studi scientifici riguardo questo metodo di intervento, per cui non esiste un approccio standardizzato soprattutto per le bambine con Sindrome di Rett, però in letteratura (Lotan, Merrik, 2004) sono presenti dei risultati positivi in pazienti trattate tramite stimolazione multisensoriale, rispetto a quelle non trattate con questo metodo. Inoltre se associato ad approcci tradizionali certamente permette di raggiungere dei buoni obiettivi con le bambine Rett.

Come è possibile notare sono molteplici gli interventi cui si può far fronte per l'abilitazione in bambine con Sindrome di Rett, nonostante sia comunque complicato trovare il giusto intervento per ognuna di loro.

A tal proposito è stato effettuato uno studio (Rapazzini et al. 2007) per valutare quali siano gli interventi adoperati più frequentemente e quali i loro riscontri in merito alle aree deficitarie della sindrome. È stato creato un questionario destinato ai genitori di 54 bambine con Rett, suddivise per fascia d'età, le domande erano relative sia all'anamnesi che alla tipologia di intervento seguita, la sua durata, la frequenza e gli esiti. È stata valutata la relazione tra il tipo di trattamento riabilitativo e i risultati nell'area motoria, cognitiva, emotiva, del linguaggio, delle autonomie e delle caratteristiche tipiche della sindrome.

Si è riscontrato che un intervento riabilitativo rivolto specificatamente all'area cognitiva ha portato a buoni risultati sul piano comunicativo, del linguaggio e nell'ambito delle autonomie. L'intervento di neuropsicomotricità si è dimostrato di fondamentale importanza per la deambulazione, per il linguaggio, e anche per la respirazione, bruxismo e riduzione di movimenti di labbra, bocca, lingua. È stato rilevato un rapporto positivo tra musicoterapia/ippoterapia e l'area del linguaggio, dell'attenzione e delle autonomie personali come bere, lavarsi, vestirsi. Naturalmente ogni intervento agisce su più aree, ma è anche vero che ogni area deficitaria necessita di più interventi per il raggiungimento ottimale di un obiettivo, motivo per cui si ribadisce l'importanza della coordinazione di più interventi all'interno del progetto riabilitativo.

## CONCLUSIONI

Alla luce degli argomenti trattati è possibile affermare che la conoscenza della Sindrome di Rett, a partire dal 1954 fino ad oggi, è stata notevolmente approfondita, studiata e attenzionata in tutti gli aspetti oggi noti. Questo ha permesso la scoperta di buona parte dei processi che la determinano e di conseguenza i metodi per diagnosticarla ed affrontarla, sia dal punto di vista farmacologico che riabilitativo.

Premettendo che ogni paziente è singolare, che ha la propria storia e le proprie caratteristiche e dunque ognuno va trattato specificatamente alle proprie manifestazioni cliniche, nel suddetto lavoro è stato presentato il caso clinico della piccola V., bambina di 7 anni con Sindrome di Rett. A seguito dell'analisi del suo percorso evolutivo, della sua osservazione clinica si può affermare che la paziente, costantemente seguita dall'età di 2 anni, ad oggi ha raggiunto parte degli obiettivi prefissati. Per quanto riguarda l'area prettamente motoria la bambina conserva alcune abilità e ne ha acquisite delle nuove, in particolare dal punto di vista grosso-motorio, su cui comunque si continua a lavorare. Un'area su cui ci si sta concentrando particolarmente, oltre a quella motoria, è quella percettivo-sensoriale ed emotivo-relazionale; particolarmente si lavora sull'aggancio visivo e sull'espressione delle emozioni, aspetti sui quali bisogna puntare per la comunicazione non verbale, relativamente a preferenze e necessità; sono questi gli obiettivi che ci si aspetta di raggiungere in futuro, oltre al miglioramento globale della qualità della vita di V.

In linea generale, sia l'assessment che il trattamento, non dispongono ancora di un approccio standardizzato, o meglio, per la valutazione oggi esiste qualche scala specifica per la Sindrome di Rett, ma molti altri strumenti non specifici, non possono essere impiegati a causa dei limiti che pone la sindrome stessa, motivo per cui è fondamentale la ricerca di metodi di valutazione che possano andare oltre i limiti che impone la patologia, in modo tale da avere un quadro sempre più realisticamente vicino alle manifestazioni delle pazienti.

Inoltre essendo che si tratta di una patologia genetica ma con esordio relativamente tardivo, una individuazione precoce della stessa, potrebbe aprire nuovi orizzonti verso trattamenti precoci, che probabilmente non riuscirebbero ad arrestare l'evoluzione della sindrome, ma certamente potrebbero contenerla e prevenirne le

complicanze; relativamente a questo esistono già degli studi, riportati all'interno del suddetto lavoro, che riferiscono manifestazioni osservabili già durante i primi mesi di vita e che definirebbero l'indice di gravità della patologia.

Per quanto riguarda il trattamento, invece, il progredire della ricerca sta portando a grossi risultati, sia dal punto di vista farmacologico che abilitativo. In quest'ultimo caso l'approccio prevede comunque interventi mirati alle aree deficitarie e grazie al supporto della tecnologia stanno nascendo nuovi interventi, associati a quelli tradizionali. Relativamente all'associazione di più interventi inoltre, è stato dimostrato quanto, approcci come musicoterapia, ippoterapia, idroterapia, etc. inseriti all'interno del progetto abilitativo, insieme con terapie tradizionali, abbiano ottenuto notevoli riscontri e maggiori miglioramenti, soprattutto se rapportati a pazienti trattate con soli approcci tradizionali e ancor di più a coloro che non vengono seguite tramite alcun intervento.

In conclusione si può affermare, ancora una volta, quanto sia importante la presa in carico globale delle pazienti affette da Sindrome di Rett, con il totale coinvolgimento da parte di un'equipe multidisciplinare. Confidare nella scienza che condurrà verso nuove scoperte nell'ambito della Rett. Ancora si ribadisce la rilevanza dell'intervento abilitativo, la cui assenza si tradurrebbe in una completa regressione delle pazienti, da tutti i punti di vista. Si conferma l'influenza della collaborazione scolastica e soprattutto familiare sul buon esito del progetto riabilitativo, con il fine ultimo di muoversi tutti verso un'unica direzione: migliorare quanto più possibile la qualità della vita delle pazienti con Sindrome di Rett.

## BIBLIOGRAFIA

Akesson, Hagberg, Wahlstrom - Rett syndrome: presumed carriers of the genetic defect. Sexual relationship between their brothers. 1997.

Ariani Francesca, Hayek Giuseppe, Rondinella Dalila, Artuso Rosangela, Mencarelli Maria Antonietta, Ariele Spanhol – Rosseto and others, FOXP1 Is Responsible for the Congenital Variant of Rett Syndrome, *The American Journal of Human Genetics* Vol. 83 Issue 1 p89–93, 2008.

Battaglia A., Persico Antonio M. – *Manuale di neuropsichiatria infantile e dell'adolescenza*, p. 292. Roma, 2018.

Bird Adrian, Nan Xinsheng, Campoy F. Javier - MeCP2 Is a Transcriptional Repressor with Abundant Binding Sites in Genomic Chromatin, *Molecular Cell* Vol. 88, Issue 4, p.471–48. Febbraio, 1997.

Cardani F. - Intervento a base musicale con la Sindrome di Rett, 2010.

Chahrour M., Zoghbi H.Y. - The history of Rett Syndrome: from clinical to neurobiology. Houston, 2007.

Clarke Angus – Rett Syndrome, *Journal of Medical Genetics*, 1996.

De Felice C. et al. - Subclinical myocardial dysfunction in Rett syndrome, *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2012.

Di Juebin Huang - Aprassia, *Manuale MSD*, 2020.

Einspieler C, Kerr AM, Pechtl HF - Is the early development of girls with Rett disorder really normal? *ResearchGate*, 2005.

Fabio R. A., Antonietti A., Castelli I. - Trattamenti riabilitativi-educativi e gravità delle manifestazioni della Sindrome di Rett, *ResearchGate*, 2007.

Fabio R. A., S. Giannatiempo, CAA e potenziamento cognitivo nella Sindrome di Rett, *ReserchGate*, 2008.

Fabio R. A., Giannatiempo S., Oliva P. & Murdaca A. M. - The Increase of Attention in Rett Syndrome: A Pre-Test/Post-Test Research Design. *J. Dev. Phys. Disabil.* 23, 99–111, 2011.

Fabio R. A., Martinazzoli C., Antonietti A. - Development and standardization of the "r.a.r.s" (rett assessment rating scale), *ResearchGate*, 2005.

Fabio R. A., - *ViviRett* / 77, p. 22, 2019.

Hagberg, Bengt. Goteborg - Clinical manifestations and stages of Rett syndrome.: *MRDD research reviews*, p. 5, 2002.

Hollody, Borvenged, Kosztolanyi - Pedigree analysis of Hungarian Rett syndrome girls, 1997.

Jian L, Nagarajan L, et al. - Predictors of seizure onset in Rett syndrome. *Journal Pediatrics*; 149: 542-547, 2006.

Jian L, Nagarajan L, et al. - Seizures in Rett syndrome: an overview from a one-year calendar study. *European Journal of Paediatric Neurology*; 11: 310-317, 2007.

Keele S. New York : Norton&Company - Physiological analysis of motor pathways, *Cognitive Neuroscience- The biology of the mind*, 1998.

Lotan M., e Merrick J. - Gestione della sindrome di Rett con ambiente Snoezelen o multi-sensoriale controllato. *Analisi. Int. J. Adolesc. Med. Health*, 2004.

Pini G., Milano M. , Zappella M. - Importance of Rett syndrome in child neurology. Vancouver, 1996.

Pintaudi M. et al. - Clinical and electroencephalographic features in patients with CDKL5 mutations: Two new Italian cases and review of the literature, *National Library of Medicine*, 2007.

Renieri Alessandra - Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale relativo a: Sindrome di Rett, *Malattie rare Toscana*, 2017.

Ruth R. Shah & Adrian P. Bird - MeCP2 mutations: progress towards understanding and treating Rett syndrome, *Genome Medicine* volume 9, Article number: 17. 2017.

Sartori S, Di Rosa G, Polli R, Bettella E, Tricomi G, Tortorella G, Murgia A - Una nuova mutazione CDKL5 in un ragazzo 47,XXY con la variante convulsiva ad esordio precoce della sindrome di Rett, *Am J Med Genet Parte A* 149A:232-236. 2009.

Sigafoos Jeff, Butterfield Nancy e Arthur-Kelly Michael - Migliorare la comunicazione quotidiana dei bambini disabili, 1999-2000.

Sulkes S. B. – Problemi di sonno nei bambini, *Manuale MSD*, 2019.

Sulkes S. B. – Sindrome di Rett, *Manuale MSD*, 2020.

ViviRett / 77 p. 3, maggio 2019

Zappella Michele, Carboni Lucia, Mignarri Maurizio - Il Metodo Portage Guida pratica per l'educazione precoce, Torino, *Omega Edizioni*, 1989.

## SITOGRAFIA

<https://www.airett.it/amelielamica-delle-bimbe-che-da-voce-ai-loro-occhi/>

<https://www.airett.it/progetti/la-realta-virtuale/>

<https://www.airett.it/progetti/tele-airett-comprendere-comunicare-e-allenare-la-motricita/>

<https://www.brainsigns.com/it/science/s2/technologies/eyetracker>

<https://www.cdk15.org/ricerca/cure/>

<https://prorett.org/MeCP2.php>

<https://www.rettsyndrome.org/about-rett-syndrome/history-of-rett>

<http://www.unirett.org/le-varianti/>