

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA

LAUREA IN INFERMIERISTICA

Sede di Trento

**PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA DISFAGIA E  
DELLE COMPLICANZE RESPIRATORIE NELLA SINDROME  
DI RETT**

**Revisione narrativa della letteratura**

Relatore:

Dott.ssa Anita Bevilacqua

Laureanda:

Valeria Tiberti

VR478737

ANNO ACCADEMICO 2023/2024



## DICHIARAZIONE DEI DIRITTI D'AUTORE

Il Relatore mi ha coinvolto nello sviluppo di un lavoro di revisione e analisi di un problema assistenziale. Il sottoscritto Valeria Tiberti DICHIARA altresì di essere consapevole e informato/a che i contenuti del lavoro di Tesi sono soggetti ai diritti di proprietà intellettuale della:

- Dottoressa Anita Bevilacqua
- Studentessa Valeria Tiberti

In fede \_\_\_\_\_

*Valeria Tiberti*

Firma Relatore \_\_\_\_\_

*Anita Bevilacqua*



## INDICE

### Introduzione

1. EZIOPATOGENESI DELLA SINDROME DI RETT ..... pag. 3
  - 1.1. Inquadramento diagnostico, caratteristiche e varianti genetiche ..... pag. 3
  - 1.2. Dalla scoperta alle principali manifestazioni cliniche ..... pag. 4
2. DISFAGIA NELLA SINDROME DI RETT ..... pag. 6
  - 2.1. Epidemiologia, incidenza e classificazione della disfagia ..... pag. 6
  - 2.2. Valutazione della disfagia ..... pag. 8
3. COMPLICANZE RESPIRATORIE NELLA SINDROME DI RETT ..... pag. 10
  - 3.1. Fisiopatologia e manifestazioni delle complicanze respiratorie ..... pag. 10
  - 3.2. Frequenza ed andamento nel corso della crescita ..... pag. 14
4. INTERVENTI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO ..... pag. 16
  - 4.1. Approcci terapeutici e riabilitativi per la gestione dei principali disturbi respiratori ..... pag. 16
  - 4.2. Approcci nutrizionali e tecniche di adattamento alimentare ..... pag. 19
5. CONCLUSIONI E IMPLICAZIONI PER LA PRATICA ..... pag. 21

### Bibliografia

### Allegato I - Tabellazione Studi



## Introduzione

L'interesse per questo argomento nasce da un vissuto personale che ha segnato profondamente la mia vita. Mia sorella G. è affetta dalla Sindrome di Rett, una condizione che ha trasformato il quotidiano della nostra famiglia in un percorso fatto di sfide, resilienza e speranza. Sin dall'infanzia, gli ospedali sono diventati per noi una seconda casa, luoghi in cui la fiducia si alternava alla paura, in cui ogni ricovero rappresentava un nuovo ostacolo da superare. Uno degli episodi che ha lasciato in me un segno indelebile è stato un lungo ricovero all'Ospedale Borgo Trento di Verona. Vedere G. soffrire, sentirla lontana e non poter fare nulla per alleviare il suo dolore, mi ha fatto provare un forte senso di impotenza e inutilità. È stato in quel momento, che ho deciso di intraprendere questo percorso di studi, con il desiderio di essere d'aiuto non solo a G., ma anche a tutte le persone e le famiglie che si trovano a vivere esperienze simili alla nostra. Durante il tirocinio svolto presso l'Unità Operativa di Pediatria della clinica ISMETT di Palermo, ho avuto la possibilità di trasformare quel senso di impotenza in consapevolezza e di comprendere concretamente il ruolo che avrei potuto ricoprire in futuro. Questa tesi nasce proprio da quel desiderio: approfondire le complicanze respiratorie collegate al rischio di polmoniti, la causa principale delle frequenti ospedalizzazioni in G. Affrontare questo tema è stato un modo per dare il mio piccolo contributo e per concludere un percorso iniziato da quel sentimento che, anni fa, ha segnato il mio cammino.

L'obiettivo della tesi di ricerca è quello di analizzare due problemi prioritari per la sicurezza nella vita delle pazienti con Sindrome di Rett. Si tratta dei problemi respiratori e le loro possibili complicanze correlate alle polmoniti e il rischio di aspirazione silente annesso alla disfagia, manifestazione che colpisce un gran numero di pazienti. Nell'elaborato si prendono in esame i diversi disturbi approfondendo la fisiopatologia, la prevenzione e la gestione sia da parte degli esperti che coinvolgendo i caregiver.

Il processo di ricerca si è sviluppato principale su due banche dati: *PubMed* e *Cochrane Library*, nella ricerca ho incluso dieci studi, di cui tre studi osservazionali, tre revisioni sistematiche, uno studio trasversale, un *case report*, un editoriale e le linee guida vigenti per la gestione della Sindrome di Rett. Per la ricerca è stato impostato un limite temporale di cinque anni; quindi, gli articoli scelti sono pubblicazioni a partire dal 2020, (Allegato I). La ricerca della letteratura è stata effettuata utilizzando le seguenti stringhe di ricerca:

*Rett Syndrome AND dysphagia AND aspiration;*

*Rett Syndrome AND (respiratory OR secretions) AND management;*

*Rett Syndrome AND breathing disturbances;*

*Rett Syndrome AND breathing disturbances AND communication;*

*Rett Syndrome AND guidelines.*

La popolazione inclusa negli studi è rappresentata principalmente da pazienti femmine affette da Sindrome di Rett, familiari e caregiver ed esperti; sono stati inclusi interventi riabilitativi e misure preventive con l'obiettivo di ridurre le complicanze respiratorie e garantire maggiore sicurezza e competenza di gestione da parte di familiari e caregiver.

La tesi si articola in cinque capitoli, il primo è introduttivo alla patologia e fornisce un inquadramento generale sulla storia, sintomatologia e principali quadri clinici. Nel secondo capitolo viene approfondita la disfagia, l'incidenza delle sue manifestazioni e il rischio d'aspirazione e polmoniti silenti. Il terzo capitolo tratta la fisiologia e le manifestazioni dei disturbi respiratori. Il quarto capitolo esamina gli interventi preventivi e riabilitativi per il trattamento di tali problemi, interventi che si basano principalmente sulla fisioterapia respiratoria, su interventi educativi di addestramento per i caregiver e sulle corrette strategie di trattamento.

# 1. EZIOPATOGENESI DELLA SINDROME DI RETT

## 1.1. Inquadramento diagnostico, caratteristiche e varianti genetiche

La Sindrome di Rett è un disturbo progressivo del neurosviluppo che si manifesta quasi esclusivamente nel genere femminile con una prevalenza stimata di 1:10.000-15.000 nati vivi. La patologia si caratterizza per il suo peculiare sviluppo, nei primi 6-18 mesi di vita le bambine presentano uno sviluppo apparentemente normale, acquisendo le abilità tipiche che i bambini apprendono nella prima infanzia. Successivamente, si osserva una rapida regressione neurocognitiva, caratterizzata dalla perdita progressiva delle capacità manuali e motorie precedentemente acquisite, dall'insorgenza di stereotipie come torcersi o battere le mani, dalla scomparsa del linguaggio parlato e dall'atassia. Nel corso della malattia possono comparire complicanze respiratorie, gastrointestinali, crisi epilettiche e scoliosi. Le bambine affette da Sindrome di Rett, nonostante le gravi difficoltà motorie e comunicative, si caratterizzano per uno sguardo attento e profondamente espressivo, motivo per il quale vengono spesso definite "le bambine dagli occhi belli" (Cerchi et al., 2023).

La maggior parte dei casi di Sindrome di Rett è causata da mutazioni nel gene MECP2 (*methyl-CpG-binding protein 2*), localizzato sul cromosoma X e fondamentale per la metilazione del DNA, dove agisce come regolatore trascrizionale di molti altri geni. Questo gene è responsabile della malattia in circa il 95% delle pazienti con fenotipo classico. Le mutazioni patogenetiche nella Sindrome di Rett sono nel 99% dei casi *de novo*, ovvero non ereditarie, e insorgono quasi sempre al momento del concepimento, il restante 1% è dovuto all'ereditarietà con madre asintomatica. La maggior parte dei casi (~67%) è dovuta a mutazioni puntiformi, mentre delezioni terminali e grossi riarrangiamenti sono meno frequenti (~9% e 3-4%). Le caratteristiche descritte finora riguardano il decorso della forma tipica della patologia, vi sono poi altre forme definite atipiche, caratterizzate da un'evoluzione diversa rispetto a quella classica. Le due varianti atipiche più comuni sono la variante congenita (variante di Rolando) causata da mutazioni nel gene FOXP1, autosomico dominante, localizzato sul cromosoma 14; essa si manifesta fin dalla nascita con un grave ritardo nello sviluppo neurocognitivo, senza una fase iniziale di apparente normalità. L'altra forma atipica molto diffusa è la variante con esordio precoce dell'epilessia (variante di Hanefeld); associata a mutazioni nel gene CDKL5, anch'esso localizzato sul cromosoma X come il gene MECP2, la variante si caratterizza per crisi epilettiche precoci che compaiono nei primi mesi di vita, spesso prima ancora della regressione tipica della Sindrome di Rett. Esistono poi altre forme meno comuni, tra cui la variante di Zappella, a linguaggio conservato, ove le pazienti mantengono capacità linguistiche e motorie migliori rispetto alla forma classica e la variante di Hagberg caratterizzata da un'insorgenza tardiva dei sintomi rispetto alla Sindrome di Rett tipica. Queste varianti, pur

condividendo alcune caratteristiche della Sindrome di Rett, presentano differenze cliniche e genetiche che ne influenzano la gravità e il decorso (Gruppo multidisciplinare per la Sindrome di Rett, 2021).

La Sindrome di Rett negli individui maschi con mutazioni nel gene MECP2 presenta un quadro clinico generalmente più grave rispetto alle femmine. Nella maggior parte dei casi, una mutazione che nelle femmine causa la Sindrome di Rett classica risulta letale nei maschi già nei primi anni di vita. L'"encefalopatia di Rett maschile", descritta nell'editoriale (Ramirez et al., 2022) è una forma particolarmente grave che porta a morte precoce, tipicamente entro i due anni di età.

## **1.2. Dalla scoperta alle principali manifestazioni cliniche**

La Sindrome di Rett è la seconda causa genetica di disabilità intellettiva nelle bambine, questa venne descritta per la prima volta dal neurologo austriaco Andreas Rett nel 1966, quando notò due bimbe nella sala d'attesa del suo studio che si strofinano le mani in modo insolito, egli dopo averle visitate scoprì che le loro anamnesi e le manifestazioni cliniche erano sorprendentemente simili. Per i vent'anni successivi nessuno approfondì il quadro clinico. Nel 1982 la patologia divenne nota alla comunità scientifica internazionale dopo la pubblicazione da parte del neurologo svedese Bengt Hagberg di un articolo in lingua inglese che descrive questo disturbo col nome di "Sindrome di Rett". All'interno veniva descritta accuratamente la sintomatologia e i casi clinici finora osservati. Dieci anni dopo, durante un convegno a Siena, Andreas Rett parlò pubblicamente per la prima volta della patologia. Egli attribuì la mancata identificazione di questa Sindrome al fatto che, fino a quel momento, gli esperti l'avevano erroneamente classificata come una forma di autismo. In effetti, la Sindrome di Rett rappresenta la seconda causa di ritardo mentale erroneamente diagnosticato nelle femmine che viene classificata come autismo o come un generico ritardo dello sviluppo.

Sebbene le manifestazioni neurologiche siano predominanti, la Sindrome di Rett colpisce anche diversi organi e sistemi non neurologici, rendendo il quadro clinico complesso e sfaccettato. La patologia evolve nel tempo, dando origine a comorbidità multisistemiche di diversa gravità, tra cui disturbi gastrointestinali, ortopedici, endocrini e cardiaci. Sono inoltre riportate lesioni epatiche, disfunzioni urologiche, alterazioni del tessuto adiposo e disturbi della risposta infiammatoria. Un segno distintivo della Sindrome di Rett sono i disturbi respiratori, che si manifestano sia durante la veglia che durante il sonno portando a respirazione disturbata del sonno. Molte di queste complicanze croniche compromettono

significativamente la qualità di vita delle pazienti affette da Sindrome di Rett a tal punto da richiedere un'assistenza costante e multidisciplinare continua (Cerchi et al., 2023).

Nei capitoli seguenti verranno approfonditi i principali disturbi respiratori e la disfagia, che, come anticipato, sono due delle complicanze più rilevanti nella Sindrome di Rett. I disturbi respiratori, caratterizzati da iperventilazione, apnea e trattenimento del respiro, possono portare a episodi di desaturazione e insufficienza respiratoria. La disfagia, ossia la difficoltà nella deglutizione, aumenta il rischio di aspirazione silente, una condizione in cui cibo o liquidi entrano nelle vie respiratorie senza segni evidenti di soffocamento. Questo fenomeno può causare polmoniti ab ingestis, una delle principali cause di ospedalizzazione e mortalità nei pazienti con Sindrome di Rett. Approfondire questi aspetti è fondamentale per comprendere le strategie di gestione e prevenzione di tali complicanze.

## **2. DISFAGIA NELLA SINDROME DI RETT**

La disfagia è una delle manifestazioni cliniche più rilevanti nella Sindrome di Rett, il 70% delle pazienti presenta difficoltà a coordinare la respirazione e la deglutizione, con conseguente disfagia (Ramirez et al., 2022). Questa condizione compromette la capacità di deglutire, influenzando la sicurezza alimentare e la qualità della vita delle pazienti, con una variabilità nei sintomi che può portare a gravi complicanze, tra cui malnutrizione, disidratazione e polmoniti ab ingestis.

In questo capitolo verranno analizzati i meccanismi fisiopatologici alla base della disfagia nella Sindrome di Rett, l'incidenza ed i suoi metodi di valutazione e classificazione.

### **2.1. Epidemiologia, incidenza e classificazione della disfagia**

Le anomalie dell'alimentazione, le difficoltà nella deglutizione e la comparsa di sintomi gastrointestinali si manifestano prevalentemente nella prima infanzia (Fu et al., 2020). In particolare, tali disturbi emergono intorno ai due anni di età, fase in cui iniziano a delinearsi le principali complicanze associate alla patologia, la maggior parte di essi si presentano nella fase orale preparatoria del bolo, mentre una minoranza nella fase orofaringea ed esofagea. Queste problematiche si verificano in uno stadio di malattia pseudo-stazionario, successivo alla fase di regressione, e si caratterizzano per uno scarso incremento ponderale, difficoltà nell'assunzione del cibo, disfunzioni motorie orali con movimenti discinetici della lingua, morso aperto con malocclusione dentale e deglutizione aerea. Nei soggetti affetti dalla Sindrome di Rett, la cavità faringea tende a dilatarsi eccessivamente, determinando la necessità di un maggior volume di cibo o liquidi per avviare la fase faringea della deglutizione. Inoltre, si caratterizzano per l'incapacità nella formazione adeguata del bolo e da un sigillo glossofaringeo inefficace, compromettendo ulteriormente il processo deglutitorio (Fu et al., 2020). L'aerofagia, ovvero la deglutizione eccessiva di aria, e la malocclusione rappresentano problematiche frequenti nella Sindrome di Rett. In questa patologia, la coordinazione tra deglutizione e respirazione risulta compromessa, fino a essere in alcuni casi completamente assente. Nelle pazienti affette dalla Sindrome di Rett, la respirazione orale rappresenta un comportamento frequentemente osservato, che potrebbe contribuire all'elevata incidenza di aerofagia; sebbene questa condizione sia riscontrabile anche in altre patologie neurologiche e orofaringee, nella Sindrome di Rett sembra manifestarsi con una frequenza significativamente maggiore. Secondo lo studio di storia naturale, il 47% dei genitori di pazienti con Sindrome di Rett ha riportato episodi di deglutizione d'aria durante la veglia, tale disturbo contribuisce al

peggioramento della disfagia poiché l'aria ingerita interferisce con il normale processo di deglutizione e aumenta la distensione addominale, rendendo più difficoltoso il passaggio del cibo (Ramirez et al., 2022).

L'incidenza della disfagia nella Sindrome di Rett in Italia è dell'81%, nello studio trasversale italiano (Cerchi et al., 2023), condotto da specialisti che collaborano con l'associazione AIRETT (Associazione Italiana Rett), in altri studi il 38,4% della popolazione presa in esame, presenta disfagia. L'analisi trasversale condotta ha avuto l'obiettivo di valutare la prevalenza e incidenza dei disturbi che colpiscono la patologia in pazienti italiane le cui famiglie sono associate ad AIRETT. Lo studio ha coinvolto 52 pazienti femmine, di età compresa tra 2 e 44 anni, suddivise in tre varianti della patologia. Di queste, 43 presentano la variante classica, con il 34,8% di loro affetto da disfagia. Sei pazienti sono risultate affette dalla variante congenita, di cui il 50% manifesta disfagia. Infine, tre pazienti sono portatrici della variante a linguaggio conservato; il 66,6% di queste soffre di disfagia. La principale limitazione dello studio ha riguardato la scarsa adesione al sondaggio. Sebbene l'indagine sia stata rivolta a 250 famiglie di pazienti iscritte all'associazione, solo 52 hanno aderito, determinando così risultati basati su un campione limitato di pazienti italiane. Questa ridotta partecipazione potrebbe influenzare la rappresentatività dei dati e la generalizzabilità delle conclusioni.

La revisione sistematica con validazione del questionario realizzata nel Regno Unito (Singh et al., 2022), ha fornito un'indagine dettagliata sui disturbi correlati alla disfagia su un campione di 106 soggetti con Sindrome di Rett (105 femmine, 1 maschio) negli studi inclusi; nella popolazione in analisi 77 soggetti hanno presentato disfagia o problematiche ad essa correlati. I dati sono stati elaborati attraverso la valutazione del profilo multisistemico dei sintomi, *Multi-System Profile of Symptoms Scale -Item Response Theory*. Di seguito, nella Tabella I viene riportata la probabilità, espressa in valori decimali, dell'espressione delle differenti manifestazioni. I parametri considerati includono il *parametro di pendenza* (a) che riflette la capacità discriminante degli item del *Multi-System Profile of Symptoms Scale* (MPSS) nell'identificare i pazienti a diversi livelli della condizione latente esaminata. L'altro parametro in considerazione è il *parametro di localizzazione* (b) che indica la difficoltà nel rispondere correttamente agli item dell'MPSS.

I risultati evidenziano che la chiusura della bocca presenta una probabilità significativa ( $p = 0.0105$ ) di manifestazione, suggerendo un'associazione rilevante con le problematiche disfagiche. Gli altri parametri mostrano valori di probabilità non significativi.

Manifestazioni correlate alla disfagia	<i>a</i>	<i>b<sub>1</sub></i>	<i>b<sub>5</sub></i>	<i>s.e.</i>	<i>X<sup>2</sup></i>	<i>d.f.</i>	Probabilità
Masticare	6.46	-0.35	0.77	0.13	23.12	19	0.2314
Deglutizione	2.89	-0.23	1.04	0.18	32.88	24	0.1064
Mobilità della lingua	2.83	0.09	1.31	0.2	33.98	25	0.1079
Chiusura della bocca	1.46	0	1.4	0.29	49.39	29	0.0105
Deglutizione dell'aria	3.1	-0.15	1.36	0.2	32.86	27	0.2012

Tabella I - Analisi del profilo multisistemico della disfagia tratto da Singh et al., 2022

## 2.2. Valutazione della disfagia

La disfagia è una manifestazione comune e può esercitare un impatto significativo sulla qualità della vita e sull'alimentazione, la sua valutazione è dunque fondamentale per una gestione clinica efficace. Le caratteristiche peculiari della Sindrome, che comportano alterazioni dei meccanismi neurologici e orofaringei, rendono necessaria l'adozione di metodi di valutazione altamente specializzati, volti a garantire una diagnosi precisa e a indirizzare adeguatamente le strategie terapeutiche.

A causa della complessità della Sindrome di Rett ed alla barriera comunicativa presente nella gran parte delle pazienti nell'esternare un sintomo disturbante come la percezione di un senso di soffocamento, la valutazione della disfagia non dovrebbe mai essere limitata ad un solo ambito, ma dovrebbe coinvolgere una squadra multidisciplinare di professionisti. Oltre ai medici, è fondamentale il contributo di logopedisti, dietisti, fisioterapisti e terapisti occupazionali, che possono fornire un quadro completo delle difficoltà del paziente e proporre strategie personalizzate di intervento (Fu et al., 2020). La videofluoroscopia della deglutizione (VFSS) è lo strumento di riferimento per la valutazione della disfagia. Questo esame consente di osservare il processo di deglutizione in tempo reale, permettendo un'analisi approfondita delle fasi orali, faringee ed esofagee. Nel contesto della Sindrome di Rett, la VFSS rappresenta il *gold standard* per la diagnosi della disfagia e per l'identificazione di anomalie specifiche come la formazione inadeguata del bolo alimentare, la difficoltà nel sigillo glossofaringeo e i ritardi nella fase faringea della deglutizione (Sideris et al., 2024).

Nello studio descrittivo greco (Sideris et al., 2024) è stata presa in esame una popolazione di 11 bambine affette da Sindrome di Rett residenti in Grecia e con un'età compresa tra i 3 e i 13 anni, l'obiettivo dello studio è stato di valutare gli esiti della deglutizione nelle pazienti e di conseguenza formulare una diagnosi di disfagia. Attraverso l'analisi con un endoscopio pediatrico a fibre ottiche da 2,5 mm è emerso che in 8 delle 11 bambine è stata osservata l'entrata di liquidi nelle vie aeree con tosse minima o assente, predisponendo le pazienti ad una polmonite ab ingestis con aspirazione silente. Lo studio evidenzia come l'aspirazione silente può iniziare sin dalle prime fasi di vita, mentre la polmonite tende a svilupparsi più avanti. Questo avviene perché, con l'aumentare dell'età, un numero sempre minore di pazienti riesce a formare e trasportare il bolo in faringe per via orale, aumentando così la frequenza di polmoniti e le conseguenti ospedalizzazioni. A causa della bassa soglia dei meccanismi protettivi laringei, l'infezione del tratto respiratorio inferiore rappresenta la principale causa di morte nelle pazienti con Sindrome di Rett.

### **3. COMPLICANZE RESPIRATORIE NELLA SINDROME DI RETT**

Le alterazioni della funzione respiratoria rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità nelle pazienti affette da Sindrome di Rett. Comprendere i meccanismi alla base di queste complicanze è essenziale per sviluppare strategie di gestione più efficaci e migliorare l'*outcome* clinico.

In questo capitolo verranno analizzati i principali disturbi respiratori correlati alla Sindrome di Rett, la loro fisiopatologia e la loro evoluzione nel corso della vita.

#### **3.1. Fisiopatologia e manifestazioni delle complicanze respiratorie**

In tutti i soggetti sani la proteina MECP2 è una proteina importante per il funzionamento del cervello e il controllo della respirazione per via della sua localizzazione nella gran parte del tronco encefalico e del midollo. Nella Sindrome di Rett, MECP2 è presente in quantità ridotte, questa mancanza può causare problemi nella respirazione, portando a schemi respiratori irregolari, con respirazione che alterna momenti di iperventilazione seguiti da apnee e desaturazione, trattenimento del respiro, respirazione rapida e superficiale (Ramirez et al., 2022).

La Figura I rappresenta il meccanismo fisiopatologico della respirazione nella Sindrome di Rett in carenza della proteina MECP2, a confronto con la fisiologia della respirazione di un individuo sano dove MECP2 si localizza nelle isole CPG per influenzare la regolazione della trascrizione.

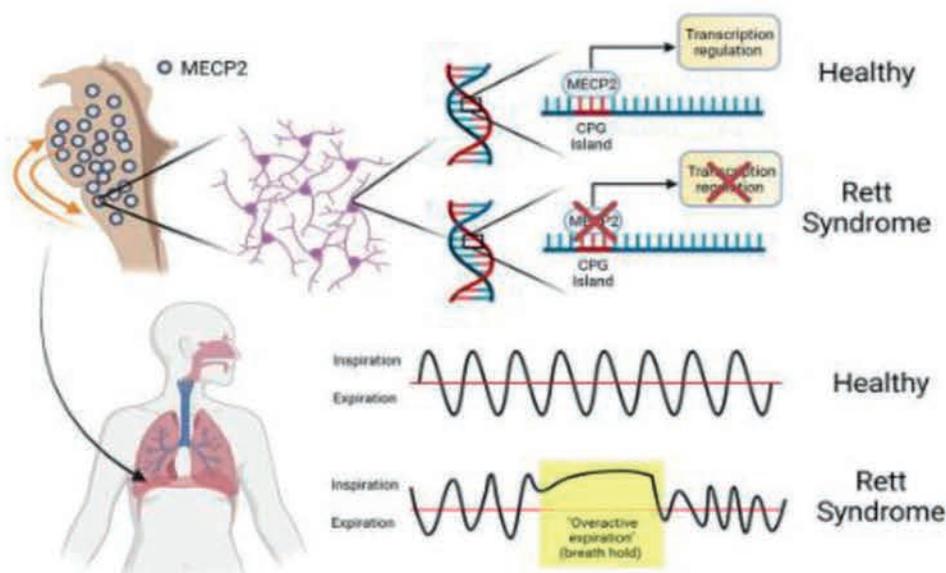


Figura I - Fisiopatologia respiratoria nella Sindrome di Rett tratto da Ramirez et al., 2022

L'analisi della respirazione in Figura I mostra un'alterazione sia nella frequenza respiratoria che nel volume d'aria inspirato ed espirato nelle bambine affette da Sindrome di Rett, infatti queste presentano frequenza respiratoria e cardiaca più elevate rispetto ai bambini sani, con respiri che possono essere sia superficiali che intensi o interrotti da blocchi respiratorie ed apnee. Si è osservato che la respirazione delle pazienti con Sindrome di Rett ricorda vagamente la manovra di Valsalva, caratterizzata da espirazioni forzate a glottide chiusa durante le quali gli individui esercitano una forte pressione d'aria contro di essa; il fenomeno è stato descritto da Andreas Rett con il termine di “*Pressatmug*”. Questi disturbi non sono sempre presenti nelle pazienti, ma si manifestano in modo intermittente, il motivo di questa variabilità non è ancora ad oggi chiaro e resta oggetto di numerosi studi.

Come si evince dalla pletismografia a induttanza rappresentata in Figura II, le crisi respiratorie nella Sindrome di Rett iniziano con un normale sforzo inspiratorio, seguito da una breve fase post-inspiratoria con bradicardia. La respirazione riprende con un rapido aumento della frequenza cardiaca, assente nei soggetti sani. Questa tachicardia persiste per alcuni respiri dopo la normalizzazione della respirazione ed è attribuita a fattori come l'aumento della pressione toracica che innesca alterazioni della circolazione polmonare, della gittata cardiaca e una tachicardia compensatoria. Questo suggerisce che, oltre ai riflessi fisiologici, le crisi respiratorie nella Sindrome di Rett siano principalmente causate da alterazioni nei meccanismi del sistema nervoso centrale, che ne determinano l'andamento episodico. Questi causano desaturazioni intermittenti di ossigeno, con possibili conseguenze simili all'ipossia intermittente causata dalle apnee ostruttiva del sonno. Inoltre, episodi di tachicardia episodica

si verificano anche durante il sonno, indipendentemente dalla respirazione, suggerendo un'origine disautonomica a livello del sistema nervoso centrale.

Figura II – Legenda:

AMP: ampiezza della somma

RC: gabbia toracica

AB: addome

HR: frequenza cardiaca

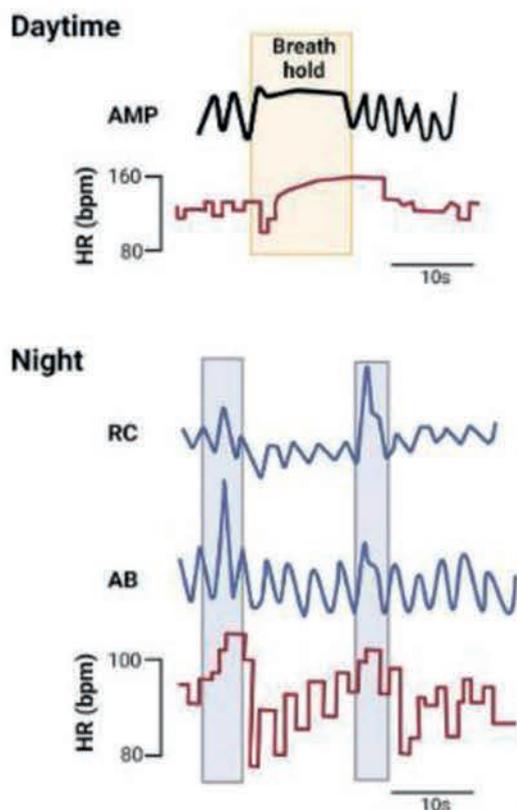


Figura II - Modello respiratorio giorno e notte nella Sindrome di Rett tratto da Ramirez et al., 2022

Oltre alle disfunzioni respiratorie di giorno, le pazienti con Sindrome di Rett manifestano anche disturbi del sonno e anomalie nella respirazione notturna (Figura II). Si è visto che i soggetti affetti da tale patologia trascorrono meno tempo nel sonno a onde lente, ma con una maggiore potenza delta in ciascun ciclo. Presentano inoltre una riduzione del sonno con movimento rapido degli occhi, fase REM, e un aumento del sonno NREM. Queste alterazioni dell'architettura del riposo notturno sono accompagnate da episodi di respirazione disturbata nel sonno, con variazioni nella prevalenza di apnea ostruttiva e centrale dettata principalmente da meccanismi centrali. Nella revisione ventennale di Vilvarajan et al., 2023, vengono citati anche episodi di veglia, risate e urla notturne che interferiscono col riposo stesso; con intervalli di tempo superiori al 30% della durata trascorsa svegli dopo l'inizio del sonno. I genitori

descrivono un modello di sonno irregolare, che compromette la qualità del riposo sia per le figlie che per loro stessi (Cerchi et al, 2024).

Alcuni studi affermano che i problemi respiratori come la respirazione periodica e l'apnea notturna possono precedere l'insorgenza dell'epilessia che si associa direttamente alla stasi di secrezioni salivari con conseguente aumento del rischio di infezioni polmonari. Le difficoltà nel mobilizzare le secrezioni respiratorie conseguenti all'ipotonia e alla debolezza dei muscoli respiratori tipica della Sindrome di Rett, rappresenta una delle complicanze principali che può portare ad un accumulo anomalo di muco nelle vie aeree. Questo accumulo aumenta il rischio di ostruzione bronchiale, favorendo la proliferazione batterica e aumentando la probabilità di infezioni batteriche e conseguenti ospedalizzazioni. Le alterazioni nei meccanismi di clearance delle vie aeree, insieme alla disfunzione neuromuscolare, rendono le pazienti particolarmente vulnerabili a tali problematiche (Cerchi et al, 2024).

La variabilità dei disturbi respiratori è influenzata da una forte componente emotiva, con sintomi come ansia, agitazione e disturbi gastrointestinali che possono essere correlati all'insorgenza di crisi cardiorespiratorie. Il nucleo parabrachiale, una regione situata nel ponte del tronco encefalico e responsabile dello sviluppo della dispnea, viene coinvolto anche nell'insorgenza di ansia e senso del pericolo. Per tale motivo potrebbe avere un ruolo chiave nel collegare le crisi respiratorie agli aspetti emotivi dei disturbi respiratori. Inoltre, le crisi respiratorie causano ipossia intermittente, che può portare all'iperattività dei corpi carotidi e, di conseguenza, all'iperventilazione e all'ipocapnia. L'ipossia intermittente altera il controllo del sistema simpatico e parasimpatico, contribuendo alla disautonomia. Questo processo è mediato principalmente dallo stress ossidativo, che nella Sindrome di Rett risulta aggravato dalle anomalie mitocondriali. I mitocondri delle cellule di queste pazienti presentano una struttura alterata, con tassi respiratori anomali e perdite di protoni, compromettendo ulteriormente l'equilibrio cellulare (Ramirez et al., 2022).

### **3.2. Frequenza ed andamento nel corso della crescita**

Nel corso della vita più dell'80% delle pazienti con Sindrome di Rett riscontrano problemi di tipo respiratorio, la gran parte di questi si sviluppa tra i 6 e gli 11 anni d'età, per poi scomparire per i successivi due anni e presentarsi nuovamente a qualsiasi età. Le linee guida sulla gestione delle problematiche che colpiscono la Sindrome di Rett prodotte adottando l'approccio Delphi (Fu et al., 2020) offrono una visione d'insieme dello sviluppo delle complicanze respiratorie e il loro evolversi nelle fasi della vita. A partire dalla prima

infanzia fino ai cinque anni d'età iniziano a delinearsi tutte le principali problematiche tipiche della patologia, esordiscono i primi episodi di respirazione irregolare e disordinata con desaturazioni d'ossigeno ed estremità fredde; l'ipotonia dei muscoli respiratori è già in fase d'avvio. Durante la tarda infanzia fino alla fase prepuberale la regressione iniziale che caratterizza i primi anni di vita è ormai terminata e i problemi si mantengono stazionari ad eccezione dell'inizio di episodi di dispnea che si verificano nel 75% delle pazienti, per poi evolversi in episodi di iperventilazione nei successivi 2-3 anni. Con l'arrivo della fase post-adolescenziale iniziano le frequenti ospedalizzazioni per polmoniti e distress respiratorio.

In Figura III viene mostrato un istogramma tratto dallo studio trasversale (Cerchi et al., 2023) che illustra il numero di ricoveri annuali per complicanze respiratorie nel campione di 52 bambine italiane affette da Sindrome di Rett, il 7,6% della popolazione reclutata è stata ricoverata a causa di problemi respiratori. Sull'asse delle ascisse vengono rappresentate le tre mutazioni della patologia prese in esame, mentre l'asse delle ordinate mostra il numero di bambini ricoverati. Le barre rappresentano il numero di bambini ospedalizzati, suddivisi in base alla frequenza dei ricoveri: in arancione 1-5 ricoveri all'anno, in giallo 6-10 ricoveri all'anno e in verde nessun ricovero. I bambini con la forma classica hanno il maggior numero di ricoveri, con una significativa quota che ha avuto tra 1 e 5 ricoveri e alcuni con 6-10 ricoveri. La variante congenita ha un numero inferiore di ricoveri rispetto alla forma classica, ma ci sono comunque bambini con più ricoveri. La variante con linguaggio preservato ha il minor numero di ricoveri, con la maggioranza dei bambini senza complicanze respiratorie. In sintesi, la forma classica sembra comportare un rischio più elevato di complicanze respiratorie rispetto alle altre varianti, confermando che le pazienti affette dalla Sindrome di Rett sono più fragili e suscettibili alle diverse infezioni batteriche invasive.

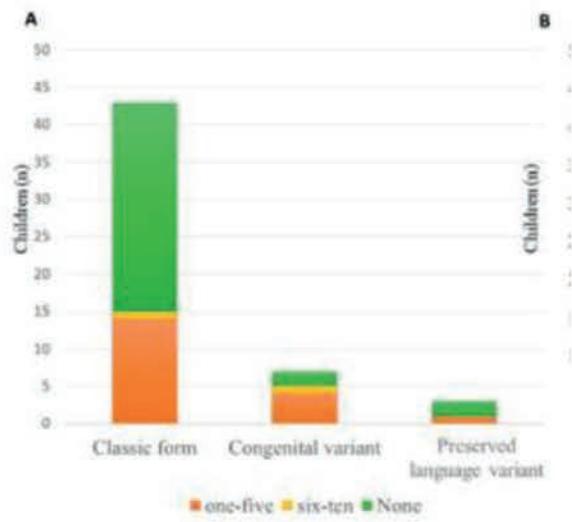


Figura III - Numero di ricoveri/anno per complicanze respiratorie tratto da Cerchi et al., 2023

## 4. INTERVENTI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO

In queste pazienti, lo sviluppo fisiologico si blocca intorno ai 2-3 anni, seguito da una fase di regressione e perdita delle abilità finora acquisite. Per questo motivo, è fondamentale introdurre sin dalla prima infanzia percorsi riabilitativi di fisioterapia, logopedia e terapia occupazionale che includono l'area respiratoria e alimentare. Le linee guida (Fu et al., 2020) raccomandano la pianificazione di un piano riabilitativo come linea educativa di base, inserendo visite annuali di controllo per indagare l'andamento nel corso degli anni della deglutizione, della respirazione disturbata, della stasi delle secrezioni ed i problemi ad essi correlati.

### 4.1. Approcci terapeutici e riabilitativi per la gestione dei principali disturbi respiratori

Le evidenze riguardanti la fisioterapia respiratoria provengono principalmente da ricerche italiane. Due degli studi selezionati nella presente revisione narrativa sono stati condotti da Cerchi et al. dell'Unità Operativa di Pneumologia Pediatrica dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma. Questi studi affrontano le problematiche respiratorie da due prospettive differenti: lo studio trasversale del 2023 fornisce un'analisi della popolazione sottoposta a trattamenti respiratori, mentre lo studio osservazionale del 2024 valuta l'efficacia dei diversi interventi terapeutici. Lo studio osservazionale (Cerchi et al., 2024) presenta i risultati di un consenso di esperti italiani sulla gestione respiratoria della Sindrome di Rett, ottenuti tramite un questionario basato su 14 dichiarazioni. In assenza di raccomandazioni esplicite nelle attuali linee guida, le conclusioni riflettono le opinioni dei professionisti fondate sulla loro esperienza clinica. I professionisti si sono trovati in comune accordo con un consenso del 100% sulla necessità di avviare precocemente la gestione dei problemi respiratori, iniziando dal momento della diagnosi, indipendentemente dall'insorgenza dell'epilessia in quanto i due problemi non sempre sono strettamente collegati. La fisioterapia toracica rappresenta un elemento chiave nella gestione della Sindrome di Rett, contribuendo alla prevenzione delle riacutizzazioni respiratorie. Secondo il comitato di esperti, è particolarmente raccomandata nelle pazienti che presentano difficoltà nella gestione delle secrezioni, di conseguenza le tecniche di *clearance* bronchiale dovrebbero essere adottate soprattutto nei soggetti con ipotonia predominante. Inoltre, per i pazienti con frequenti infezioni respiratorie, viene suggerito l'uso della maschera PEP (*Positive Expiratory Pressure*), poiché la letteratura scientifica ne evidenzia l'efficacia. Questa opzione risulta particolarmente utile nei casi di ipotonia grave, debolezza dei muscoli respiratori e riduzione del volume polmonare, favorendo una migliore ventilazione e la mobilizzazione delle secrezioni. Nonostante il consenso dei

professionisti italiani su queste raccomandazioni, i dati dello studio trasversale (Cerchi et al., 2023) mostrano che solo sei bambine su 52 dei partecipanti ricevono trattamenti da parte di un fisioterapista respiratorio e solo otto sono seguite da uno pneumologo. Tuttavia, questo campione ristretto viene seguito regolarmente, inizialmente da un esperto e in un secondo momento da familiari e caregiver che vengono istruiti nell'esecuzione delle manovre riabilitative che comprendono principalmente l'uso della maschera PEP e l'applicazione di tecniche manuali per favorire la *clearance* bronchiale e migliorare la funzione respiratoria. Nello studio emerge che la fisioterapia respiratoria è consigliata solo da quattro centri italiani presenti in Liguria, Lazio, Marche e Sicilia.

La vaccinazione antinfluenzale, come da calendario nazionale, è fortemente raccomandata per le pazienti con Sindrome di Rett, poiché soggetti fragili a rischio di frequenti infezioni respiratorie che spesso richiedono ospedalizzazioni per via delle riacutizzazioni. Tuttavia, i dati sul territorio italiano mostrano che solo tredici su 52 pazienti (25%) hanno ricevuto la vaccinazione antinfluenzale. Alcuni pazienti non sono stati sottoposti ad alcuna vaccinazione per ideologie familiari, mentre in altri casi, i medici di medicina generale non hanno consigliato l'uso di vaccini con virus vivi attenuati. Inoltre, in una porzione ridotta della popolazione, è stata segnalata la sospensione completa delle vaccinazioni a causa di un presunto evento avverso grave verificatosi in seguito a immunizzazione (Cerchi et al., 2023).

La ventilazione meccanica è stata utilizzata solo nell'1.9% della popolazione dello studio trasversale (Cerchi et al., 2023), i soggetti presentavano condizioni neurologiche associate a ipotonia con ipercapnia notturna e respirazione disturbata del sonno. Nel questionario di consenso del 2024, le affermazioni relative all'avvio della ventilazione non invasiva (NIV) notturna hanno ottenuto un ampio consenso, nonostante la limitata disponibilità di dati in letteratura. Ciò indica che l'introduzione della NIV è percepita come un intervento benefico, capace di migliorare la qualità del sonno sia delle pazienti che dei loro familiari, riducendo lo stress legato all'assistenza e favorendo un riposo notturno più efficace. Gli esperti concordano sulla necessità di effettuare studi del sonno di routine nelle pazienti che manifestano sintomi di respirazione disturbata durante il sonno, come russamento e apnee ostruttive. A tal fine, viene suggerito di sottoporre le pazienti a poligrafia notturna e al monitoraggio transcutaneo dell'anidride carbonica per una valutazione più approfondita delle alterazioni respiratorie. Il *case report* (Ghirardo et al., 2022) presenta la storia di una bambina italiana di venti mesi affetta dalla variante congenita della Sindrome di Rett, caratterizzata da ipotonia fin dalla nascita. A sedici mesi, una polisonnografia ha evidenziato un'alterata attività elettrica cerebrale, associata a ipoventilazione e ipercapnia notturna persistente. L'introduzione della ventilazione non invasiva (NIV) ha progressivamente ridotto lo stato ipercapnico e migliorato

la saturazione dell'ossigeno. Dopo l'inizio della terapia respiratoria, sono stati osservati anche miglioramenti nell'ipotonia e nell'interazione sociale. La bambina continua a essere monitorata con studi del sonno e valutazioni di follow-up ogni sei mesi. Questo *case report* evidenzia come, nella variante congenita della Sindrome di Rett, l'ipotonia sia particolarmente grave, tanto da favorire l'insorgenza precoce di problemi respiratori, tra cui ipoventilazione e ipercapnia notturna. La ventilazione assistita si è dimostrata quindi un intervento utile anche in questo caso per migliorare la qualità della vita e ridurre i sintomi respiratori.

Dal punto di vista del trattamento farmacologico, purtroppo la maggior parte degli studi clinici sui disturbi respiratori associati alla Sindrome di Rett ha avuto esiti negativi, e le terapie attualmente disponibili hanno un successo molto limitato. Di conseguenza, le gravi anomalie respiratorie, così come la maggior parte degli altri sintomi, sono ampiamente resistenti al trattamento farmacologico. Questo sottolinea l'importanza di approcci terapeutici alternativi e multidisciplinari, come la ventilazione non invasiva e la fisioterapia respiratoria (Ramirez et al., 2022). Le linee guida indicano di considerare la melatonina e il trazodone per avviare il sonno e la clonidina per il suo mantenimento in pazienti con sonno irregolare e disturbato, andando in questo modo a migliorando le apnee, le urla notturne e il russamento (Fu et al., 2020). La revisione retrospettiva ventennale (Vilvarajan et al., 2023) definisce altri farmaci comunemente prescritti per la gestione del sonno, come: l'idrato di cloralio, il Phenergan e il risperidone, anche rimane conforme alle linee guida pubblicate tre anni prima nel definire la melatonina il miglior farmaco per l'avvio del sonno e la clonidina per mantenerlo.

#### **4.2. Approcci nutrizionali e tecniche di adattamento alimentare**

Nello studio trasversale italiano emerge che solo quindici delle 52 bambine del campione sono seguite da un nutrizionista: due occasionalmente, quattro regolarmente e nove su indicazione del pediatra o del medico di medicina generale; solamente due di queste vengono seguite regolarmente da un logopedista (Cerchi et al., 2023). Le linee guida sottolineano l'importanza di una visita nutrizionale e logopedica annuale completa, volta ad analizzare i metodi di alimentazione, l'appetito delle pazienti, la capacità di masticazione, la presenza di episodi di soffocamento e la durata del pasto stesso. Per integrare e completare i dati raccolti durante l'anamnesi iniziale, è fondamentale effettuare uno screening nutrizionale per valutare l'apporto di energia, proteine, lipidi, sodio, potassio, calcio e vitamina D. Questo processo prevede esami di laboratorio, tra cui emocromo completo, pannello elettrolitico, dosaggio del calcitriolo e profilo lipidico da ripetere una volta all'anno salvo specifiche necessità. L'assistenza primaria deve essere garantita alle famiglie ogni sei mesi, al fine di

individuare tempestivamente eventuali cambiamenti o l'insorgenza di problemi che potrebbero progredire rapidamente (Fu et al., 2020).

Una volta indagata e diagnosticata la disfagia ed il rischio di aspirazione è importante educare i familiari e caregiver sulle corrette abitudini alimentari da adottare per le pazienti. I liquidi possono essere addensati con fiocchi di banana, farina d'avena, fibre o un addensante commerciale, scegliendo il gusto più gradito dalla bambina basandosi su sapori e gusti che consuma abitualmente. Il cibo deve avere una consistenza simile ad una purea o ad un budino. I caregiver devono essere educati a far assumere alla bambina una posizione seduta ed eretta. Il cibo può essere posizionato strategicamente in bocca per facilitare la masticazione e la deglutizione, offrendo piccoli bocconi di cibo seguiti da qualche sorso di liquidi, in modo da garantire un'adeguata idratazione del cavo orale ed evitare il ristagno di cibo in bocca. Per evitare molteplici assunzioni separate e creare stress ai soggetti, è consigliabile concordare con il medico di medicina generale o il pediatra l'associazione delle terapie al momento del pasto. Se non fosse possibile per via della farmacocinetica del farmaco, sarebbe opportuno seguire le stesse indicazioni descritte in questo paragrafo anche durante la somministrazione dei farmaci. Tecniche di alimentazione personalizzate possono essere fornite da terapisti occupazionali o logopedisti durante gli incontri formativi ed educativi con la famiglia (Motil et al., 2024).

Nelle pazienti in cui durante i pasti si presentano ripetutamente sintomi come tosse, soffocamento, conati di vomito oppure si verificano ripetuti ricoveri per polmonite inspiegabile, potrebbe essere necessario valutare il rischio di aspirazione. In caso di aspirazioni ricorrenti, l'alimentazione orale può essere interrotta e potrebbe essere indicato il posizionamento di una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG). Le principali indicazioni al suo posizionamento sono: ripetute polmoniti ab ingestis, deterioramento delle capacità di alimentazione, scarso aumento di peso, disfagia con aspirazione silente, scarsa assunzione orale e tempi di alimentazione prolungati (Vilvarajan et al., 2023). Le linee guida affermano che con l'arrivo dell'età adulta  $\frac{1}{3}$  degli individui affetti da Sindrome di Rett si alimentano mediante nutrizione enterale (Fu et al., 2020). Un individuo del campione studiato della revisione retrospettiva australiana (Vilvarajan et al., 2023) presentava importante aerofagia e distensione addominale che andavano ad interferire con l'alimentazione; la gastrostomia è stata quindi, utilizzata per ventilare lo stomaco. Il posizionamento di una gastrostomia percutanea, nello studio trasversale (Cerchi et al., 2023), è stato richiesto solo per una bambina su 52 dell'intera popolazione, affetta dalla variante congenita. Invece, nella revisione di Vilvarajan et al., 2023, 24 bambine (23,3% del campione) avevano in sede la PEG, con un'età media di otto anni. Nei soggetti con vomito prolungato e incontrollato, che comporta un maggiore rischio di aspirazione e conseguente polmonite ab ingestis, può essere indicata la sostituzione

della PEG con una PEJ (digiunostomia endoscopica percutanea). In questi pazienti si consiglia, infine, di ridurre la velocità di somministrazione per migliorare la tolleranza alimentare (Motil et al., 2024).

Le infezioni del tratto respiratorio inferiore, dunque, continuano a rappresentare la principale causa di morte nelle pazienti con Sindrome di Rett, per questo motivo istruire i caregiver alla rianimazione cardiopolmonare rimane una delle raccomandazioni di prima linea per la gestione degli episodi acuti (Motil et al., 2024). I risultati sottolineano l'importanza di una supervisione continua da parte di un'équipe multidisciplinare. È importante effettuare valutazioni nutrizionali regolari e fornire indicazioni precise ai caregiver riguardo alla gestione nutrizionale adeguata, al fine di garantire un supporto ottimale per le pazienti e le famiglie.

## 5. CONCLUSIONI E IMPLICAZIONI PER LA PRATICA

Dalla revisione della letteratura in oggetto emerge che le complicanze respiratorie e la disfagia sono le principali cause di riacutizzazioni, ospedalizzazioni e morte nelle pazienti affette dalla Sindrome di Rett. Tuttavia, nessuno studio ha individuato quale variante sia maggiormente colpita da tali problematiche, non è quindi possibile concentrare l'educazione su un gruppo ristretto di pazienti, poiché l'insorgenza di queste difficoltà si manifesta nel corso della vita indipendentemente dalla variante di cui il soggetto è affetto. Gli studi inclusi nella revisione riguardano campioni esclusivamente femminili, ad eccezione della revisione (Sigh et al., 2022), che include un individuo maschio di età sconosciuta. Di conseguenza, non è possibile delineare con precisione il decorso di tali disturbi e l'efficacia degli interventi nella popolazione maschile. Lo studio trasversale italiano (Cerchi et al., 2023) fornisce dati non rappresentativi della prevalenza dei disturbi nelle diverse forme a causa della scarsa adesione alla compilazione del questionario; infatti, solo 1/5 delle famiglie a cui è stato inviato lo ha completato. Lo studio sarebbe stato più rappresentativo se fosse stato selezionato lo stesso numero di bambine per ogni variante, consentendo una stima più accurata della prevalenza e dell'incidenza dei disturbi. Anche perché stando ai risultati emersi sembrerebbe che la variante a linguaggio conservato sia la forma più colpita dalla disfagia, quando invece è conosciuto, proprio per la mutazione genetica più lieve, che in questa variante tutte le manifestazioni sono più leggere.

Per tale motivo, risulta fondamentale attuare strategie mirate alla prevenzione e gestione di queste problematiche rivolte a tutte le bambine affette da Sindrome di Rett, con particolare attenzione alla formazione dei caregiver, affinché possano riconoscere precocemente i sintomi e applicare adeguate misure compensatorie. Negli studi messi a confronto nell'elaborato emerge un comune accordo sull'importanza di un approccio multidisciplinare nella gestione della Sindrome di Rett. In particolare, viene sottolineata l'efficacia della fisioterapia respiratoria e delle tecniche di clearance bronchiale, l'utilità della ventilazione per il trattamento delle apnee ostruttive, l'importanza della prevenzione vaccinale e le tecniche di compensazione per la gestione della disfagia. Inoltre, tutti gli studi concordano sul ruolo cruciale della famiglia nella gestione quotidiana della patologia, sebbene manchino approfondimenti specifici su programmi di formazione e supporto.

L'assenza di studi specifici sull'educazione del caregiver rappresenta un limite significativo nella gestione della Sindrome di Rett, considerando il ruolo centrale che questa figura ricopre nell'assistenza quotidiana. Infatti, in letteratura mancano analisi che delineino un percorso strutturato che definisca modalità e strumenti efficaci per il trasferimento delle competenze necessarie. L'istituzione di ambulatori specializzati, con personale formato, potrebbe colmare

questa lacuna, offrendo alle famiglie un supporto continuo e personalizzato. Programmi educativi mirati potrebbero fornire informazioni pratiche sulla gestione delle riacutizzazioni respiratorie, sull'uso corretto delle tecniche di fisioterapia e sulle strategie per prevenire complicanze, riducendo così il numero di ospedalizzazioni e migliorando la qualità di vita delle pazienti e dei loro familiari. Parallelamente, sarebbe utile promuovere la collaborazione tra specialisti, caregiver e associazioni, creando reti di supporto che favoriscano lo scambio di esperienze e buone pratiche. Solo attraverso un approccio integrato e multidisciplinare sarà possibile garantire un'assistenza più efficace e sostenibile nel lungo termine.

Dall'analisi delle banche dati emerge che la maggior parte degli studi sui principali disturbi respiratori associati alla Sindrome di Rett risale agli anni vicini alla scoperta della patologia. Attualmente, solo una piccola parte della letteratura scientifica approfondisce questo tema, con ricerche prevalentemente italiane. L'area di maggiore interesse e con un numero più elevato di studi recenti è quella della comunicazione, un ambito in continua espansione grazie all'evoluzione delle tecnologie, che ne favorisce l'aggiornamento costante. Questa tendenza riflette l'attenzione crescente verso il miglioramento della qualità della vita delle pazienti con Sindrome di Rett, privilegiando strumenti e strategie che facilitino l'interazione e l'autonomia comunicativa. Tuttavia, la limitata presenza di studi aggiornati sulle complicanze respiratorie evidenzia un gap nella ricerca, nonostante il ruolo cruciale che queste problematiche rappresentano sull'incidenza di morbilità e mortalità delle pazienti. La scarsa disponibilità di nuove evidenze potrebbe essere attribuita alla complessità della gestione respiratoria e alla mancanza di linee guida specifiche, che rendono difficile standardizzare i protocolli terapeutici. Alla luce di queste considerazioni, sarebbe auspicabile un maggiore investimento nella ricerca sulle problematiche respiratorie, al fine di sviluppare approcci terapeutici mirati a migliorare la gestione clinica della Sindrome di Rett. Allo stesso tempo, il progresso tecnologico nel campo della comunicazione continua a rappresentare un'opportunità fondamentale per favorire l'inclusione e il benessere delle pazienti.

## Bibliografia

Motil KJ, Beisang A, Smith-Hicks C, Lembo A, Standridge SM, Liu E. *Recommendations for the management of gastrointestinal comorbidities with or without trofinetide use in Rett syndrome*. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jun;18(6):227-237. doi: 10.1080/17474124.2024.2368014. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38869952.

Ihekweazu FD, Motil KJ. *Gastrointestinal manifestations of Rett syndrome: An updated analysis using the Gastrointestinal Health Questionnaire*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2025 Jan;80(1):46-56. doi: 10.1002/jpn3.12394. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39465612.

Sideris G, Panagoulis E, Grigoropoulos C, Mermiri D, Nikolopoulos T, Delides A. *Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing Findings in Children With Rett Syndrome*. *Clin Pediatr (Phila)*. 2024 May;63(4):551-556. doi: 10.1177/00099228231184673. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37424375.

Cherchi C, Chiappini E, Amaddeo A, Chiarini Testa MB, Banfi P, Veneselli E, Cutrera R; panel for the Problems in Patients with Rett Syndrome. *Management of respiratory issues in patients with Rett syndrome: Italian experts' consensus using a Delphi approach*. *Pediatr Pulmonol*. 2024 Jul;59(7):1970-1978. doi: 10.1002/ppul.27030. Epub 2024 May 9. PMID: 38721909.

Cherchi C, Chiappini E, Chiarini Testa MB, Banfi P, Veneselli E, Cutrera R. *Care Issues in Patients with Rett Syndrome: A Parental Perspective*. *Children (Basel)*. 2023 Oct 21;10(10):1713. doi: 10.3390/children10101713. PMID: 37892376; PMCID: PMC10605630.

Singh J, Fiori F, Law ML, Ahmed R, Ameenpur S, Basheer S, Chishti S, Lawrence R, Mastroianni M, Mosaddegh A, Santosh P. *Development and Psychometric Properties of the Multi-System Profile of Symptoms Scale in Patients with Rett Syndrome*. *J Clin Med*. 2022 Aug 30;11(17):5094. doi: 10.3390/jcm11175094. PMID: 36079020; PMCID: PMC9457440.

Ghirardo S, Sabatini L, Onofri A, Testa MBC, Paglietti MG, Diodato D, Travaglini L, Stregapede F, Ciofi Degli Atti ML, Cherchi C, Cutrera R. *Hypoventilation and sleep hypercapnia in a case of congenital variant-like Rett syndrome*. Ital J Pediatr. 2022 Sep 7;48(1):167. doi: 10.1186/s13052-022-01359-7. PMID: 36071486; PMCID: PMC9450235.

Ramirez JM, Karlen-Amarante M, Wang JJ, Huff A, Burgraff N. *Breathing disturbances in Rett syndrome*. Handb Clin Neurol. 2022;189:139-151. doi: 10.1016/B978-0-323-91532-8.00018-5. PMID: 36031301; PMCID: PMC10029146.

Vilvarajan S, McDonald M, Douglas L, Newham J, Kirkland R, Tzannes G, Tay D, Christodoulou J, Thompson S, Ellaway C. *Multidisciplinary Management of Rett Syndrome: Twenty Years' Experience*. Genes (Basel). 2023 Aug 11;14(8):1607. doi: 10.3390/genes14081607. PMID: 37628658; PMCID: PMC10454341.

Fu C, Armstrong D, Marsh E, Lieberman D, Motil K, Witt R, Standridge S, Nues P, Lane J, Dinkel T, Coenraads M, von Hehn J, Jones M, Hale K, Suter B, Glaze D, Neul J, Percy A, Benke T. *Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan*. BMJ Paediatr Open. 2020 Sep 13;4(1):e000717. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000717. PMID: 32984552; PMCID: PMC7488790.

Gruppo multidisciplinare per la Sindrome di Rett. (2021) *Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA): Sindrome di Rett*. Università Federico II di Napoli. Retrieved from: [https://www.policlinico.unina.it/archivio\\_documenti/2021/DEL/del352\\_all.pdf](https://www.policlinico.unina.it/archivio_documenti/2021/DEL/del352_all.pdf)



## ALLEGATO I - TABELLAZIONE STUDI

Autore anno	Contesto	Disegno di studio	Popolazione	Variabili o esiti misurati	Metodi	Risultati
Cerchi et al. 2024	Italia	Osservazionale	N. 13 neurologi N. 10 pneumologi pediatrici N. 3 medici di base N. 3 genetisti	Valutare consenso nella gestione problemi respiratori, appropriatezza e gestione comorbidità	Metodo Delphi Questionario per consenso su 14 affermazioni in 6 aree di interesse Da maggio 2021 a dicembre 2022 Consenso su tutte le affermazioni con cut-off del 75%	Gestione respiratoria precoce prima dell'insorgenza di epilessia - Accordo 95,7% Studio del sonno in tutti i soggetti con RTT* congenita - Accordo 96,6% NIV nei soggetti con disturbi respiratori nel sonno e ipotonia associata a ipercapnia - Accordo 93,1% Fisioterapia toracica se accumulo di secrezioni respiratorie - Accordo 100% Gestione scoliosi programmi individualizzati - Accordo 87% Gastrostomia se maggior rischio di ab ingestis - Accordo 89,7%
Faith et al. 2024	Stati Uniti	Osservazionale	N. 118 genitori di femmine con RTT* N. 27 genitori di femmine non affette da RTT*	Valutare la prevalenza dei sintomi gastrointestinali nei soggetti con RTT*	Questionario <i>Gastrointestinal Health Questionnaire</i> 55 item - 4 categorie Da marzo 2016 a maggio 2019	Costipazione - 81% Gas e gonfiore addominale - 70% Difficoltà a mangiare, masticare e deglutire - 73% Irritabilità a causa di problemi gastrici o intestinali - 53%
Motil et al. 2024	Stati Uniti	Revisione sistematica	N. 983 caregiver di bambini e giovani adulti con RTT* database famiglie RTT* Nord America <i>Australian Rett Syndrome database</i>	Valutare le migliori opzioni di trattamento/raccomandazioni per le comorbidità gastrointestinali nella RTT*	Integrati i risultati 4 studi: -Studio LAVENDER di fase 3, RCT con placebo, trattamento con trofinetide in femmine di età tra 5 e 20 con RTT*. -Studio DAFFODIL di fase 2/3, in aperto, trattamento con trofinetide di bambine di 2-4 anni con Sindrome di Rett. -Database delle famiglie RTT* del Nord America	<b>Aspirazione</b> = 15%, 6.5%, 72.7%, 78.3% ha aspirato liquidi (studio su piccoli gruppi (<25 partecipanti), prevalenza sconosciuta) <b>Infezione del tratto respiratorio inferiore:</b> 31.6% -> 36.8%, 3.9% ha avuto causa di morte "respiratoria" Studio LAVENDER- nessun caso di aspirazione difficoltà di deglutizione nel 4,8% Studio DAFFADOIL- 2 casi di aspirazione, difficoltà di deglutizione nel 6,7% Database Nord America - difficoltà di deglutizione nel 43%

Autore anno	Contesto	Disegno di studio	Popolazione	Variabili o esiti misurati	Metodi	Risultati
Sideris et al. 2024	Grecia	Osservazionale	N. 11 bambine con RTT* di età compresa 3-13 anni	Valutazione deglutizione nelle bambine con RTT*	Endoscopio pediatrico a fibre ottiche (Carl Storz) da 2,5 mm. <i>Penetration/Aspiration Scale (PAS)</i> a 8 punti. Analisi statistica con <i>IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics</i> . Test di correlazione: test di normalità di Shapiro-Wilk, chi-quadro, test T e test di Spearman	<b>Deglutizione non ottimale</b> - 3 bambine Liquidi nelle vie aeree con tosse minima/assente - 8 bambine di cui <b>Polmonite</b> - 3 bambine Età non era correlata agli episodi di polmonite (P= .18). Materiale purgato correlato a polmonite (P= .006), non i liquidi - <b>PAS</b> correlata positivamente con la PAS liquida (P= .008) e con l'età (P= .004) Tutti gli episodi di aspirazione/penetrazione si sono verificati prima della fase faringea Nessun paziente di età inferiore ai 7 anni ha avuto episodi di polmonite
Vilvarajan et al. 2023	Australia	Revisione retrospettiva	N. 103 pazienti femmine di età inferiore ai 18 anni che hanno frequentato la clinica RTT* MDT dal 2000 al 2019 incluso	Valutazione comorbidità mediche, incidenza dei modelli di respirazione, mobilità e comunicazione correlate all'età	Analisi elaborata attraverso cartelle cliniche elettroniche, schede genetiche e documentazioni cartacee dei pazienti	<b>Comorbidità mediche:</b> costipazione presente nel 65.0% della coorte; gastrostomia presente nel 23.3%; reflusso gastroenterico nel 16.5% della coorte; irregolarità respiratorie presente nel 68,9% di cui: trattenere il respiro - 51.5% ; iper ventilazione - 51.5%; aerofagia 9.7% ;espulsione forzata d'aria 27.2% della coorte <b>Alimentazione e crescita/consistenza alimentare</b> Tutte le consistenze nel 19.7%; alimenti morbidi e a bocconi 38.9%; Alimenti umidi tritati 22.7% Pura o liquidi, 25.4% della popolazione
Cerchi et al. 2023	Italia	Trasversale con approcci qualitativi e quantitativi	N. 52 famiglie di pazienti femmine con RTT* di età compresa 2-44 anni	Valutazione di bisogni medici, gestione e tempistiche dei follow up per pazienti caregiver con RTT*	Questionario anonimo in lingua italiana, periodo gennaio/marzo 2022 Famiglie inserite in AIRETT Criteri di inclusione: genitori/caregiver di pazienti con diagnosi di RTT*, seguiti da un centro italiano, in grado di leggere e parlare italiano	<b>Scarsa adesione al sondaggio:</b> 52 famiglie su 250 (26%) associate AIRETT <b>Disfagia</b> 38,4% su tutta la popolazione presa in esame di cui il 66,6% delle bambine e donne con variante a linguaggio conservato.
Singh et al. 2022	Regno Unito	Revisione sistematica della letteratura e Validazione di questionario	N. 106 caregiver con MPSS completo (Campione 2) N. 18 caregiver con MPSSe ricompletato entro 4 settimane dal basale (Campione 1)	Valutazione del profilo multisistemico dei sintomi della RTT secondo MPSS, con frequenze e percentuali relative ai sintomi raccolti	Due fasi: Fase 1: revisione sistematica della letteratura Fase 2: validazione del questionario Questionario <i>Multi-System Profile of Symptoms Scale</i> : 12 sottoscale e supplemento di 5 sottoscale. Frequenza dei sintomi valutata su una scala a scorrimento a 10 punti e Likert da 0 a 5.	12 sottoscale forte coerenza interna ( $\alpha \geq 0,700$ ) e una buona stabilità tra 0,707 e 0,913. Correlazione di Pearson statisticamente significativa ( $r=0,649$ ) Correlazioni significative tra le sotto-scale con item di MPSS e 'RSBQ (Questionario sul Comportamento della RTT*).

Autore anno	Contesto	Disegno di studio	Popolazione	Variabili o esiti misurati	Metodi	Risultati
Ramirez et al. 2022	Stati Uniti	Editoriale	Problemi respiratori nella RTT*	Disfunzioni respiratorie e disfagia nella RTT*	Osservazioni cliniche di pazienti affetti da RTT* Studio su modelli animali (topi knockout per il gene MECP2) Analisi fisiologiche e neurobiologiche Esplorazione meccanismi molecolari, ruolo della mutazione del gene MECP2 nella disregolazione respiratoria	<b>Alterazioni respiratorie</b> irregolarità respiratorie, iperventilazione, apnee, e risposte anomale all'ipossia e all'ipercapnia <b>Controllo autonomico:</b> alterazioni regolazione cardiorespiratoria, implicazioni nella morte improvvisa <b>Ipossia intermittente e stress ossidativo</b> aggravano le disfunzioni respiratorie e la disautonomia.
Ghirardo et al. 2022	Italia	Case report	N. 1 bambina di 20 mesi affetta da RTT*, variante congenita	Caratteristiche del caso	Bambina di 20 mesi affetta da RTT* con variante congenita. Valutazioni metaboliche e genetiche iniziali, elettroencefalogramma con attività elettrica poco organizzata, valutazione respiratoria, polisonnografia con monitoraggio scambi gassosi, ossigenazione (SpO <sub>2</sub> ) e anidride carbonica transcutanea (PtcCO <sub>2</sub> ).	La bambina ha mostrato ipoventilazione e ipercapnia solo durante il sonno, NON eventi ostruttivi. <b>Prima della ventilazione:</b> 55% del sonno con SpO <sub>2</sub> <90%, ipercapnia notturna persistente: PtcCO <sub>2</sub> media di 50 mmHg, con il 57% del sonno sopra questo valore. Con NIV miglioramento della SpO <sub>2</sub> ma peggioramento della PtcCO <sub>2</sub> . <b>Con ventilazione a pressione controllata:</b> normalizzazione della PtcCO <sub>2</sub> (picco massimo 49 mmHg), riduzione significativa di episodi di desaturazione. Leggero miglioramento dell'ipotonia e interazione sociale
Fu et al. 2020	Stati Uniti	Linee Guida	N. 22 siti clinici	Aree di problema Follow up dettagli e frequenza Approccio terapeutico	Metodo Delphi, attraverso processo di consensus di esperti Tra gennaio 2016 e settembre 2018 - Up date 2019 8 Centri dedicati alla cura della RTT*	<b>Alimentazione,</b> raccomandata visita annuale di benessere per appetito e durata pasto, capacità di masticare, rischio di soffocamento e assistenza primaria ogni 6 mesi <b>Respirazione</b> raccomandata visita annuale di benessere; iperventilazione, ingestione d'aria, apnea, sbuffi di frustrazione - non esistono farmaci o trattamenti. Se presenti apnee notturne, controllo tonsille e prescrizione di studio completo del sonno rinvio a specialista. Anomalie respiratorie possono disturbare l'alimentazione. <b>Difficoltà di masticazione/deglutizione</b> - rimandare al terapeuta o al gastroenterologo; valutare se rischio di aspirazione. Addensanti possono essere utili per prevenire l'aspirazione; dubbio effetto gastrostomia

RTT\*= Sindrome di Rett



## **Ringraziamenti**

A mia sorella Giorgia, a cui dedico questo elaborato. Sei la mia forza, la mia grinta e il buono che c'è in me. Ogni traguardo che raggiungo, ogni viaggio che vivo e ogni sogno che realizzo è anche il tuo perché tu sei parte di me. La mia esuberanza, la mia passione e la mia voglia di vivere sono amplificate dalla consapevolezza che queste emozioni e questi traguardi li vivo anche per te.

A tutta la mia famiglia, a mio papà Sergio e a mio fratello Andrea, per essermi stati accanto, per avermi sempre supportato e sopportato durante questo percorso. Un ringraziamento particolare alla mia mamma Cristina, la mia confidente, che è stata e continua ad essere la mia più grande fonte di amore ed ispirazione. Senza il tuo sostegno incondizionato e la tua pazienza, non sarei mai arrivata fino a questo punto. Sei stata la persona che ha vissuto da vicino, più di tutti, le mie gioie e i miei momenti di crisi durante questi tre anni universitari. Grazie per essere sempre stata al mio fianco, pronta a stringermi la mano nei momenti di sconforto e a darmi la forza di andare avanti quando volevo mollare tutto.

Ringrazio di cuore Ylenia, Serena, Evi, Nidal e André per le emozioni che mi avete lasciato in questi tre anni e per aver condiviso con me i momenti più belli e divertenti di questo percorso universitario. Un ringraziamento speciale a Ylenia, il mio razionale, l'amica che sa compensare il mio lato più pazzo e che ha la capacità di reindirizzarmi quando ne ho bisogno. A Evi, grazie per esser sempre stata al mio fianco con una parola di conforto nei momenti di bisogno e per aver creduto in me anche quando io stessa dubitavo. A Serena, grazie per i confronti, il sostegno e la complicità che ha contraddistinto il nostro rapporto. Ad André con cui ho condiviso i primi passi di questo percorso, e che, nonostante il tempo passato è sempre rimasto al mio fianco. Grazie a Nidal che con la tua leggerezza e spensieratezza sei sempre stato in grado di portare il buon umore all'interno del gruppo. Siete stati tutti una parte fondamentale di questo cammino, e non dimenticherò mai ciò che abbiamo vissuto insieme.

Ringrazio Carlotta, la mia piccolina che tanto piccola in fondo non è. Con la tua determinazione e il tuo carisma mi hai insegnato che non ci sono limiti quando si crede in ciò che si fa. Grazie per la tua energia e per essere stata una presenza speciale in questi anni,

Ringrazio Nicole, la mia migliore amica, la mia sorella maggiore, la mia gemella. Grazie per essere stata al mio fianco in ogni momento, per avermi capita senza bisogno di parole, per

avermi spronata quando serviva e consolata quando ne avevo bisogno. Sei stata il mio porto sicuro in questo percorso, la persona su cui ho sempre potuto contare.

Desidero, infine, esprimere la mia più profonda gratitudine alla Dottoressa Anita Bevilacqua, per avermi accompagnata con attenzione, dedizione e competenza durante il percorso di stesura di questa tesi. Il suo supporto costante, i suoi preziosi consigli e la sua disponibilità sono stati fondamentali per la realizzazione di questo lavoro. Grazie per avermi guidato con professionalità e passione, spronandomi sempre a migliorare.