



## Speciale Congresso Europeo



<b>3 INFORETT</b>	<b>51 FINANZIAMENTO RICERCA</b>
<b>4 LETTERA DEL PRESIDENTE</b>	Bando 2016 per progetti di ricerca sulla Sindrome di Rett
<b>5 4°CONGRESSO EUROPEO SULLA SINDROME DI RETT</b>	<b>52 DAL MONDO DELLA RICERCA</b>
Presentazione	Scimmie transgeniche come modello di studio della sindrome da duplicazione di MECP2
<b>9</b> Introduzione al Congresso Europeo	<b>53</b> KCC2 guarisce i deficit funzionali nei neuroni umani derivati da pazienti con la sindrome di Rett
<b>12</b> Sintesi degli interventi del 4°Congresso Europeo sulla Sindrome di Rett	<b>54</b> Mirtazapina, un farmaco per la sindrome di Rett
<b>18</b> Evoluzione nel tempo e nella durata di vita	<b>55</b> Relazione sullo stato di avanzamento della ricerca
<b>21</b> Protocolli per la transizione delle cure dall'infanzia all'età adulta	<b>56</b> Antocianine e omega 3: due possibili alleati contro la Sindrome di Rett
<b>23</b> Focus sull'epilessia	<b>57 ASSOCIAZIONE</b>
<b>26</b> Disfunzioni autonome nella Sindrome di Rett	5x1000 all'AIRETT
<b>28</b> Cardiologia preventiva e interazione tra farmaci	<b>58 VARIE</b>
<b>34</b> Avanzamento nell'assistenza durante l'emergenza: il passaporto clinico	Notizie dal mondo dell'associazione
<b>36</b> Le molte sfaccettature della problematica nutrizionale nella Sindrome di Rett	<b>60 ASSOCIAZIONE</b>
<b>38</b> Potenziamento cognitivo e riabilitazione della comunicazione	Responsabili regionali
<b>39</b> Il momento è adesso	<b>61 IL CONTATTO GIUSTO... LA RISPOSTA GIUSTA</b>
<b>43</b> Riabilitazione "evidence based"	<b>62 SINDROME DI RETT DA LEGGERE E DA VEDERE</b>
<b>46</b> Stereotipie delle mani e scoliosi. C'è un collegamento?	<b>63 CENTRI DI RIFERIMENTO AIRETT</b>
<b>47</b> Come aiutare le bambine con la musica	<b>64 PER ASSOCIARSI ALL'AIRETT</b>
<b>48</b> Migliorare la comunicazione e l'espressione emozionale di ragazze con Sindrome di Rett attraverso la musicoterapia	

Direttore responsabile:  
**Marinella Piola - Lucia Dovigo**  
 Redazione:  
**Via G. Sirtori 10 - 37128 Verona**  
**e-mail: redazione@airett.it**  
**Tel. 339.8336978 - www.airett.it**

Editore:  
 AIRett (Associazione Italiana Rett) Onlus  
 V.le Bracci, 1 - Policlinico Le Scotte -  
 Siena  
 Registrazione presso il Tribunale di Milano  
 n. 392 del 5 luglio 1997  
 Tariffa Associazioni senza scopo di lucro:  
 "Poste Italiane Spa - Spedizione in  
 abbonamento Postale - D.L. 353/2003  
 (conv. In L. 27/02/2004 n° 46) art. 1 -  
 comma 2 - DCB Milano  
 Stampa:  
 Tipografia Valsecchi - Erba

**VIVIRETT** - Periodicità quadrimestrale  
**Calendario per la ricezione del materiale per la pubblicazione sulla rivista** (articoli, relazioni, fotografie, lettere alla redazione):

- 1° numero:** materiali entro il 15/03 (uscita aprile-maggio)
- 2° numero:** materiali entro il 15/06 (uscita luglio-agosto)
- 3° numero:** materiali entro il 15/10 (uscita novembre-dicembre)
- Ricezione materiale in formato digitale: redazione@airett.it
- Ricezione materiale cartaceo: Lucia Dovigo - Via G. Sirtori, 10 37128 Verona
- Cell. 339.8336978

**CONSIGLIO DIRETTIVO AIRETT**

Presidente:  
 Lucia Dovigo Dell'oro  
 Vicepresidente:  
 Nicola Sini  
 Consiglieri:  
 Ines Bianchi  
 Antonella Faleschini  
 Giuseppe Scannella  
 Collegio Revisori:  
 Presidente:  
 Giovanni Ampollini  
 Revisori:  
 Cristina Canciani  
 Andrea Vannuccini

**COMITATO SCIENTIFICO OPERATIVO**

Prof. Canevini (Neuropsichiatra)  
 Prof. Fabio (Psicologa)  
 Dott. Hayek (Neuropsichiatra)  
 Dott. Pizzorusso (Genetista)  
 Prof. Renieri (Genetista)  
 Dott. Rodocanachi (Neurologa/fisiatra)  
 Dott. Russo (Genetista)  
 Prof. Veneselli (Neuropsichiatra)

**COMITATO SCIENTIFICO ONORARIO**

Prof. Budden-USA (Pediatria)  
 Prof. Becchetti (Chirurgo Ortopedico)  
 Prof. Bruschettini (Pediatria)  
 Prof. Cioni (Neuropsichiatra)  
 Dott. Fiumara (Pediatria)  
 Prof. Godall-USA (Fisiatra)  
 Prof. Guerrini (Neuropsichiatra)  
 Dott. Pini (Neuropsichiatra)  
 Prof. Portinaro (Chirurgo ortopedico)  
 Dott. Senez-Francia (Nutrizionista)  
 Prof. Zappella (Neuropsichiatra).

**INFORMAZIONI UTILI**

**QUOTE ASSOCIATIVE GENITORI:**  
 Validità quota associativa:  
 dal 01/01 al 31/12 di ogni anno  
 Rinnovo quota associativa:  
 come da Statuto entro il 28 febbraio di ogni anno. Il pagamento della quota associativa compete al genitore associato che ha diritto a:

- Ricevere con cadenza quadrimestrale la rivista ViviRett;
- Partecipare ai corsi promossi dall'AIRETT;
- Partecipare con sconti speciali a convegni e seminari;
- Acquistare con sconti speciali i libri tradotti dall'AIRETT;
- Votare per l'elezione del nuovo CD con cadenza triennale.

**Per iscriversi all'AIRETT (Associazione Italiana Rett) Onlus compilare il modulo pubblicato in fondo alla rivista**

È possibile sia utilizzare il **Bollettino di Conto Corrente Postale** allegato a questo numero di ViviRett, che il **Bonifico Bancario** per effettuare tutti i versamenti di contributi volontari e quote associative.

- **BONIFICO BANCARIO:** intestato ad "AIRett (Associazione Italiana Rett) ONLUS" IBAN: IT64P0200811770000100878449
- **BOLLETTINO DI C/C POSTALE:** C/C n: 10976538 intestato ad "AIRett Viale Bracci, 1 - 53100 Siena"

**Per destinare il "5 per mille" alla nostra Associazione il codice fiscale è il seguente: 92006880527**



Gloria e Giulia

## Che cos'è la Sindrome di Rett?

La Sindrome di Rett è una malattia dello sviluppo neurologico che si manifesta prevalentemente nei primi due anni di vita.

La malattia nella sua forma più classica riguarda solo le bambine e si colloca in un rapporto di 1/10.000 e 1/15.000. La quasi totalità dei casi è sporadica, tuttavia è stato riferito qualche raro caso familiare. L'identificazione della Sindrome di Rett come un distinto fenotipo, si deve all'esperienza clinica del professore austriaco Andreas Rett più di vent'anni fa. Una recensione sulla malattia eseguita dallo svedese Bengt Hagberg fu pubblicata nel 1983 su un giornale di neurologia inglese. L'articolo forniva una rassegna di 35 casi. La documentazione clinica, nuovi dati biochimici, fisiologici e genetici furono presentati a Vienna durante una conferenza nel 1984.

Da allora, l'interesse per la malattia si è accresciuto, favorendo familiarità utile per la diagnosi e la divulgazione scientifica, fondamentale per successive ricerche. Fino al settembre 1999, la diagnosi della RTT si basava esclusivamente sull'esame clinico. Da allora viene confermata, in circa l'ottanta per cento dei casi, dalla genetica molecolare (MeCP2).

In seguito sono stati identificati altri due geni responsabili della malattia, CDKL5 e FOXP1.

### DIAGNOSI DELLA SINDROME DI RETT

Diagnosticare la Sindrome di Rett significa riscontrare queste caratteristiche:

1. periodo prenatale e postnatale apparentemente normale
2. sviluppo psicomotorio apparentemente normale nel corso dei primi sei mesi - quattro anni
3. misura normale della circonferenza cranica alla nascita con rallentamento della crescita del cranio tra i sei mesi e i quattro anni di vita
4. perdita dell'uso funzionale delle mani tra i sei e i trenta mesi, associato a difficoltà comunicative e ad una chiusura alla socializzazione
5. linguaggio ricettivo ed espressivo gravemente danneggiati, ed evidente grave ritardo psicomotorio
6. comparsa dei movimenti stereotipati delle mani; serrate, strofinate, portate alla bocca
7. aprassia della deambulazione e aprassia - atassia della postura tra i dodici mesi e i quattro anni
8. la diagnosi rimane dubbia tra i due e i cinque anni.

### GLI STADI CLINICI DELLA SINDROME DI RETT

#### Fase 1

**Tra i 6 e i 18 mesi. Durata: mesi**

Rallentamento e stagnazione dello sviluppo psicomotorio fino a quel momento normale. Compare disattenzione verso l'ambiente circostante e verso il gioco. Sebbene le mani siano ancora usate in maniera funzionale, irrompono i primi sporadici stereotipi. Rallenta la crescita della circonferenza cranica.

#### Fase 2

**Da 1 ai 3 anni. Durata: settimane, mesi**

Rapida regressione dello sviluppo, perdita delle capacità acquisite, irritabilità, insonnia, disturbo dell'andatura. Compaiono manifestazioni di tipo autistico, perdita del linguaggio espressivo e dell'uso funzionale delle mani accompagnata dai movimenti stereotipati, comportamenti autolesivi. La regressione può essere improvvisa o lenta e graduale.

#### Fase 3

**Stadio pseudo stazionario. Durata: mesi, anni**

Dopo la fase di regressione, lo sviluppo si stabilizza. Diminuiscono gli aspetti di tipo autistico e viene recuperato il contatto emotivo con l'ambiente circostante. Scarsa coordinazione muscolare accompagnata da frequenti attacchi epilettici.

#### Fase 4

**All'incirca dopo i 10 anni. Durata: anni**

Migliora il contatto emotivo. Gli attacchi epilettici sono più controllabili. La debolezza, l'atrofia, la spasticità e la scoliosi impediscono a molte ragazze di camminare, anche se non mancano le eccezioni. Spesso i piedi sono freddi, bluastri e gonfi a causa di problemi di trofismo.

### L'AIReTT (Associazione Italiana Rett)

L'AIReTT dal 1990 si pone come obiettivi da una parte quello importante/fondamentale di promuovere e finanziare la ricerca genetica per arrivare quanto prima ad una cura, dall'altro quello alquanto necessario di sostenere la ricerca clinica - riabilitativa, per individuare soluzioni alle numerose problematiche che un soggetto affetto da Sindrome di Rett si trova quotidianamente ad affrontare. A tal fine oltre che finanziare mirati progetti di ricerca supporta la formazione di medici e terapisti presso centri per la RTT all'avanguardia a livello internazionale ed è impegnata alla creazione in Italia di centri di riferimento specializzati nella RTT per la diagnosi, il check up e la stesura di un adeguato programma di riabilitazione e cura della sintomatologia.

È membro della RSE (Rett Syndrome Europe), promuove convegni a livello internazionale.

È un importante punto di riferimento e di contatto per famiglie con ragazze affette da Sindrome di Rett, aggiorna sulle novità riguardanti la malattia attraverso la rivista "ViviReTT", ad uscita quadrimestrale, e tramite il proprio sito internet.

Mette a disposizione degli associati, esperti per aiutarli nel trovare soluzioni a problematiche sanitarie/assistenziali/scolastiche.

## Carissimi,



eccoci con il numero 71 di Vivirett dedicato al 4° Congresso Europeo, organizzato dalla nostra associazione a Roma dal 30 ottobre al 1° novembre 2015.

All'interno della rivista troverete una sintesi dei più importanti interventi che Vi invito a leggere perché di notevole interesse; colgo anche l'occasione per ringraziare tutti i professionisti che hanno contribuito alla loro stesura.

Per maggiori approfondimenti potete consultare anche il nostro sito ([www.airett.it](http://www.airett.it)) dove sono pubblicati gli abstracts e le slides dei relatori che hanno acconsentito alla pubblicazione.

È stato un Congresso di alto livello scientifico, inserito in una buona location e con ottima organizzazione; tutto questo è stato testimoniato da numerosi apprezzamenti pervenuti durante l'evento ed anche a chiusura lavori.

Gli oltre 400 partecipanti, provenienti da 28 paesi, hanno conferito una visibilità mondiale all'evento, supportato dalla presenza dei maggiori ricercatori e clinici di riferimento internazionale sulla RTT.

Abbiamo avuto anche una sorprendente e forte presenza di famiglie Rett provenienti da diversi paesi europei e non: questo ci ha fatto molto piacere, perché testimonia la validità dell'evento sia per il mondo scientifico che per le famiglie e le associazioni.

Ringrazio il Comitato Scientifico per il prezioso e professionale contributo; un particolare ringraziamento va alla Prof. Veneselli che, in qualità di Presidente del CS, ha avuto un ruolo fondamentale per la buona riuscita del Congresso, come fondamentale è stato il supporto del Comitato Organizzativo al quale va esteso il ringraziamento.

Airett ha dimostrato ancora una volta di essere un punto di riferimento importante nel mondo Rett, sia per il sostegno alla ricerca che per il supporto fornito alle famiglie

Non dimentichiamo che il Congresso di Roma è stato organizzato soprattutto per celebrare i 25 anni della nostra associazione (1990-2015): importante e commovente è stata la serata di gala di sabato 31 ottobre, con la proiezione del filmato celebrativo dei 25 anni di attività di AIRETT e l'intrattenimento di validi artisti che hanno saputo coinvolgere gli oltre 250 partecipanti

AugurandoVi una buona lettura, colgo l'occasione per ricordarVi e chiedere a tutti un impegno attivo per la campagna 5x1000, una delle maggiori fonti per il sostegno alle attività della nostra Associazione, attività in continuo aumento perché continue sono le richieste di finanziamenti che ci pervengono sia dal mondo della ricerca che dal mondo clinico e abilitativo a fronte di progetti innovativi e di estrema importanza per il futuro delle nostre ragazze .

Certa che nessuno di Voi farà mancare il proprio sostegno ad una causa così importante, Vi ringrazio in anticipo e Vi auguro buona lettura .

*Lucia Dovigo*



*Taglio della torta alla serata di gala organizzata per festeggiare i 25 anni da AIRETT*

# 4° Congresso Europeo sulla Sindrome di Rett

Prof Edvige Veneselli  
UO e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Istituto G Gaslini, Università di Genova

**È** stato un vero piacere dare il benvenuto ai numerosi partecipanti al nostro Congresso, con cui abbiamo condiviso tre giornate di intenso lavoro, in un clima particolarmente amichevole.

Lo scopo che abbiamo voluto per il Convegno è stato quello di promuovere insieme il miglioramento della presa in carico globale delle nostre bambine e ragazze con Sindrome di Rett, portando le nostre competenze e i nostri studi, nella speranza in nuove idee per un loro futuro migliore.

Noi abbiamo scelto come motto del Congresso "Ricerca, cura e cuore".

**Ricerca**, perché, come si è potuto vedere, abbiamo invitato i più brillanti ricercatori a presentare e discutere i temi delle più recenti ricerche, con l'intenzione di applicare queste nuove scoperte di base e translazionali per future opportunità.

**Cura**, in quanto, con l'aiuto dei maggiori esperti internazionali, noi abbiamo voluto migliorare l'assistenza e la cura delle nostre assistite con protocolli condivisi, con una gestione razionale della transizione verso l'età adulta e con un focus multidisciplinare sul controllo dei sintomi e sulle strategie per prevenire le complicazioni che possono sopraggiungere. Abbiamo invitato anche i principali sperimentatori dei più recenti trial farmacologici clinici per ascoltare direttamente da loro i risultati ottenuti e discutere sulla possibilità di trasferire i loro riscontri nel lavoro clinico. E abbiamo chiamato gli esperti sulla comunicazione e sulla riabilitazione per ricevere i

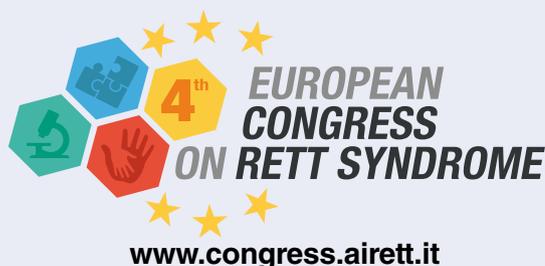
loro suggerimenti circa i più moderni programmi di trattamento.

**Cuore**, perché noi lavoriamo con passione su questa particolare sindrome, curiamo con affetto queste tenere bambine e giovani donne, e in ultimo ma non per ultimo, noi abbiamo desiderato celebrare insieme il 25° compleanno dell'Associazione Italiana con gioia e amicalità.

Ci siamo quindi riuniti in oltre 400 a Roma, dal 30 ottobre al 1° novembre, nel moderno e accogliente Hotel Barcelò Aran Mantegna.

La Presidente AIRett Lucia Dovigo e il Presidente di Rett Syndrome Europe Thomas Bertrand, insieme alla sottoscritta, a nome del Comitato Scientifico del Congresso, abbiamo aperto i lavori con un cordiale e sentito saluto a tutti gli oltre 400 partecipanti, nel ricordo dei principi che ci hanno coinvolto in questa organizzazione, come detto "Ricerca, cura e cuore" ed abbiamo portato i saluti delle Autorità, in primis rappresentati dalla lettera pervenuta dal Ministro della Salute Beatrice Lorenzin, oltre che dal messaggio del Sottosegretario al Welfare e Politiche sociali, On. Biondelli e del discorso dell'Onorevole Tiziano Arlotti.

La lezione magistrale di apertura è stata tenuta da Domenica Taruscio, Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, con un updating sulla politica europea per le Malattie Rare, nel cui ambito ci ha anticipato la prossima uscita di bandi per progetti collaborativi



internazionali, a sostegno anche dei nostri obiettivi.

Nella prima sessione, dedicata alla Ricerca di base, i relatori HW Gabel, N Landsberger, M Heidenreich, N Ballas e P Huppke, integrati dalle comunicazioni selezionate di F Dalla Regione e B Ben Zeev, ci hanno portato le nuove informazioni sui meccanismi sottostanti la RTT, dalla metilazione del DNA di geni lunghi al ruolo della microglia, in studi effettuati nei centri internazionali di maggior prestigio, come il MIT.

Due altre lezioni magistrali ci hanno aperto un "ponte" tra ricerca e clinica: Sivio Garattini, Direttore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, ci ha accompagnato nel difficile e lungo percorso dall'identificazione di un nuovo farmaco alla sua introduzione nell'uso clinico e l'australiana Helen Leonard, del Telethon Kids Institute, ci ha riportato come ad oggi il miglioramento delle cure abbia modificato in senso positivo l'attuale evoluzione dei disturbi clinici nel tempo ed abbia aumentato la durata di vita.

Per proseguire attivamente in questo senso, M Pineda, sulla base della sua grande competenza, sostenuta dalla letteratura specifica, ci ha esplicitato con quali protocolli seguire nel mi-

gliore dei modi le nostre assistite quando sono piccole e quando diventano donne, mentre B Wilken ci ha riferito la sua esperienza di gestione della fase di transizione all'età adulta, aspetto che sappiamo essere assai problematico, fornendoci utili prospettive organizzative.

In una ulteriore lezione magistrale Daniel Glaze, del Centro Rett di Huston, ci ha presentato le più recenti acquisizioni sull'Epilessia e sui Disturbi del sonno, che costituiscono problemi compromettenti sovente la qualità di vita delle nostre bambine.

Nel focus sull'Epilessia, A Nissenkorn ci ha delineato i dati epilettologici odierni riscontrabili in rapporto alle mutazioni genetiche ed ai differenti contesti clinici, sottolineandoci la possibilità di controllo delle crisi nella maggior parte dei casi, mentre R Cusmai ci ha ben documentato con l'ausilio della videoEEG come molti episodi critici apparentemente correlati all'epilessia siano invece di altra genesi e quindi richiedano una differente terapia e A Vignoli ci ha aperto ad innovativi approcci terapeutici con l'utilizzo di nuovi ed efficaci farmaci antiepilettici e, per le forme meno responsive, di terapie alternative, come la dieta chetogena e lo stimolatore del nervo vago.

Nella sessione di Genetica, S Russo e J Armstrong hanno attestato quanto si sia ristretta la fascia delle pazienti RTT senza connotazione genetica, grazie al contributo del NGS e del sequenziamento dell'esoma, che hanno permesso di identificare ulteriori anomalie patogenetiche e di aprire altre possibilità di diagnosi prenatale.

Al mattino di sabato abbiamo avuto lo spazio dedicato alle Ricerche traslazionali (a prospettiva di ricaduta assistenziale): sono stati trattati da M. Green la riattivazione del cromosoma X, da S Cobb la

terapia genica, da E Ciani il trattamento dei disordini CDKL5 e da M Giustetto alcune terapie precliniche farmacologiche.

F Mari ci ha poi aggiornato sul Rett Networked Database, prezioso strumento di elaborazione delle caratteristiche clinico-laboratoristiche della casistica internazionale ad esso affluente e De Montleau ci ha indicato come supportare la ricerca in Europa.

La Clinica ha avuto quindi un ulteriore ampio spazio, con la sessione dedicata all'Avanzamento dell'assistenza e alle Condizioni complesse.

S Budden ci ha insegnato come riconoscere i disturbi autonomici, come ad esempio le apnee ed i disturbi del circolo periferico, che così frequentemente colpiscono le nostre ragazze e la sottoscritta ha presentato il Progetto "Passaporto clinico", creato da AIRett per aumentare la sicurezza delle nostre assistite, soprattutto in condizioni di emergenza medica, grazie ad un braccialetto corredato di una chiavetta contenente i dati clinici principali della paziente e le informazioni essenziali sulla Sindrome di Rett, le più significative problematiche e le modalità del loro controllo.

La diagnostica ed il trattamento dei Disturbi del respiro sono stati sviluppati rispettivamente da A Kendrick e da B Chiarini Testa, con le novità derivate dalle più recenti ricerche e dall'impiego di nuove tecnologie, mentre MP Canevini ci ha indicato la corretta gestione dell'epilessia alla luce della sua esperienza confrontata con la letteratura, A Rimini ci ha spiegato come ridurre l'incidenza di aritmie cardiache con una prevenzione basata su un'attenzione ai farmaci somministrati, MM Mancardi ci ha segnalato i rischi correlati alle interazioni farmacologiche in caso di politerapie, ad esempio in soggetti in trattamento con farmaci an-

tiepilettici in occasione di malattie febbrili intercorrenti, e G Cefalo ci ha fornito preziose indicazioni su un migliore apporto nutrizionale correlato all'età della bambina e al suo grado di disabilità.

In ambito riabilitativo, A Djukic e RA Fabio ci hanno portato le ultime novità sull'aumento della comunicazione e sul potenziamento cognitivo per ampliare le possibilità espressive e lo sviluppo intellettuale delle nostre bimbe. H Leonard e M Lotan ci hanno presentato rispettivamente le nuove frontiere per la valutazione del cammino, fondamentali per valutare l'efficacia dei trattamenti in corso, e gli avanzamenti abilitativi ed i nuovi trial in ambito motorio.

Nella giornata di Domenica abbiamo voluto ascoltare i risultati dei più recenti trial terapeutici internazionali per conoscere meglio le basi scientifiche e per modificare le terapie ad oggi in uso.

W Kaufmann ci ha riferito come i dati promettenti dell'uso dell'IGF-1 nel topo non siano poi stati confermati nelle bambine, mentre ci hanno aperto a speranze con i loro dati interessanti D Glaze sul NNZ-2566 e A Djukic sul copaxone, questi ultimi peraltro non confermati nel differente protocollo attuato da B Ben Zeev. Purtroppo non si è avuta evidenza dei benefici attesi con la desipramina nel trattamento dei disturbi respiratori, come ci ha detto J Mancini. M Rothenbuhler ha portato l'esperienza del trial condotto sull'osteoporosi e J Hayek sull'uso di EPI-743. Quindi, a fronte di vari risultati poco o scarsamente efficaci, per alcune molecole che hanno fornito risultati positivi si potrà avviare il percorso con le autorità competenti per valutarne la significatività ai fini di una loro autorizzazione alla commercializzazione. Infine G Nguyen ha concluso con un'ampia riflessione sul futuro dei trial clinici nella Sindrome di Rett.

Nel Percorso prevalentemente configurato per i Terapisti, gli Educatori e gli Insegnanti, in tema di Comunicazione, P Marschik ha presentato i suoi studi sullo sviluppo del linguaggio e della comunicazione, in cui ha osservato nelle bambine RTT, già nelle prime età di vita, atipie assai peculiari che possono essere utilizzate per un'identificazione precoce. RA Fabio e S Giannatiempo hanno fatto il punto sul potenziamento cognitivo, sui software dedicati e sull'uso del tablet, anche nelle più piccole durante le attività di gioco.

S Budden ci ha sensibilizzato al mondo interiore delle ragazze e alla loro affettività; ci ha sottolineato in particolare come possano esprimere un malessere fisico e psicofisico con irrequietezza e irritabilità e come possano attraversare periodi depressivi in fase adolescenziale o giovanile.

M Rodocanachi ha presentato una nuova griglia di osservazione per la modificabilità motoria e l'analisi del cammino all'inizio della deambulazione, aspetti di interesse nella valutazione di efficacia dei trattamenti riabilitativi motori.

Particolarmente stimolante è stato l'intervento di M Lotan sulla perdita della deambulazione: ci ha attestato come è erronea la frequente attribuzione di ciò ad un peggioramento dovuto al progredire della Sindrome e quindi non recuperabile; ci ha riferito infatti che una sua paziente ha riacquisito la possibilità di camminare anche oltre un anno dopo la sua perdita, che un'altra l'ha perduta e riacquisita per tre volte e che in più casi la perdita era dovuta a problemi intercorrenti vari, specie fratture/distorsioni non riconosciute o ad una distrofia simpatica riflessa, suscettibile di specifici trattamenti. Ancora M Lotan ci ha esposto in tema di scoliosis l'esperienza maturata con la terapia fisioterapica convenzionale e l'interferenza

della scoliosi stessa con il manierismo delle mani.

Sua moglie, E Cochavit, ci ha trattato come la musicoterapia aiuti veramente le bambine e quale ruolo essa possa svolgere nell'ambito della Comunicazione Aumentativa, in un'attitudine originale che coniuga le due modalità di approccio terapeutico.

Un'importante riflessione sulla carenza psicologica e sulla qualità di vita ci è stata portata da D Biondi, che ci ha sottolineato come occorra porre maggiore attenzione al mondo interiore delle nostre bambine e mirare ad un sereno equilibrio emotivo per loro e tutti i membri della loro famiglia.

Assai numerosi sono stati i contributi portati dai ricercatori: una parte sono stati selezionati per la presentazione orale, altri sono stati affissi come poster e sono stati visionati dai partecipanti negli intervalli dei lavori.

Nella nostra rivista trovate di seguito le sintesi ed i commenti sui principali interventi. Inoltre, nel sito di AIRett sono riportati gli abstract e le diapositive di tutti gli interventi di cui abbiamo avuto autorizzazione alla diffusione (per corretta informazione, non vi sono solo quelli in corso di pubblicazione, in quanto le riviste richiedono esplicitamente che non siano già stati divulgati). Invitiamo pertanto a visitarlo perché di particolare interesse e meritevole di ulteriore valutazione.

A commento generale, le tre giornate meritano alcune note specifiche.

L'hotel, unitamente ad un personale molto disponibile ed attento, ci ha fornito una location particolarmente rispondente alle nostre esigenze. Le due ampie sale una di fronte all'altra ci hanno facilitato negli spostamenti tra quelli che in realtà sono stati due congressi contemporanei, uno destinato pre-

valentemente a ricercatori e clinici e l'altro soprattutto a terapisti, educatori ed insegnanti, entrambi aperti alle famiglie. Accanto a loro, abbiamo avuto a disposizione tutti gli spazi a noi necessari e solo a noi riservati per la segreteria organizzativa, per l'affissione dei poster, il tavolo per AIRett, l'esposizione delle apparecchiature e degli ausili, la saletta per uno workshop tra specialisti, e soprattutto il locale per le nostre bambine, grande e piacevolmente attrezzato. Ciò ha costituito la base ed il contorno della funzionalità del complesso sistema di attività che hanno garantito i servizi fondamentali per l'efficiente e comodo svolgimento dei nostri lavori.

L'accoglienza di relatori, familiari e bambine ha avuto la sua regia da parte di Lucia Dovigo e di Ines Bianchi, che dal giorno precedente a quello successivo hanno guidato tutte le operazioni con i loro sorrisi e il loro entusiasmo, attestando ancora una volta le loro grandi doti e la loro rilevante dedizione all'Associazione (oltre alle già note capacità). E accanto hanno avuto sempre Oliviero Dall'Oro, Nicola Sini e Maria Grazia Donato intenti a controllare ogni aspetto e a prevenire o risolvere prontamente ogni problema che poteva porsi. E tutto lo staff coinvolto nell'organizzazione ci ha attorniato nella preparazione e nello svolgimento di ogni momento dei lavori, con una sentita condivisione delle attività per poter accogliere al meglio le nostre ragazzine, i familiari, i relatori ed i partecipanti, per poter ben figurare anche con gli ospiti stranieri, in una riunione di rilievo come è usualmente il Convegno Europeo.

Ringraziamo di cuore tutti coloro che con differente ruolo hanno contribuito al risultato conseguito. E ringraziamo in particolare Federico Vigeveno, per la sua presenza ed il suo contributo di Organizza-

tore locale, e tutto il Comitato Scientifico, che ha organizzato un programma veramente di elevato livello e di rilevante interesse culturale ed applicativo. Hanno tutti operato con dedizione e con grande impegno professionale, con un intenso scambio di mail, con conference calls, con contatti personali con gli esperti invitati, riservandoci molto del loro tempo e della loro competenza. Credetemi, è stato fatto un lavoro veramente impegnativo, da parte di tutti, in collaborazione con AIRett e con RSE, accomunati dal desiderio di pervenire ad un avanzamento effettivo nei vari settori, a favore delle nostre bambine e delle nostre ragazze.

Ma una menzione particolare meritano Ambra Orfei dell'omonima società di entertainment, Laura Isnardi del CISEF di Genova e Sara Brindisi di NP Solutions: hanno guidato le operazioni sul campo con grande professionalità e sono state "contagiate" dai sentimenti positivi che hanno aleggiato nel Convegno, ben espressi nel motto "Ricerca, cura e cuore".

Si è infatti creata un'atmosfera unica, di impegno nei lavori, di affettività verso le nostre bambine "speciali" e di cordialità tra tutti. Essa ha avuto il suo clou sabato, con la serata sociale del Congresso Europeo e, per noi, la festa per il 25° Anniversario della nostra Associazione. Il clima iniziale di accoglienza è stato creato dall'allegro intrattenimento del complesso "Flotta di Vega", con i suoi componenti in maschera e con il sottofondo di cartoni animati per bimbi. La cena, che peraltro ha avuto anche la connotazione della festività di Halloween, è stata condotta magistralmente da Ambra Orfei e Lucia Dovigo. Dapprima, si è aperta con le parole commosse e commoventi della nostra Presidente e con il filmato sui 25 anni di attività di AIRett, dai suoi primi passi e dall'incontro con Andreas Rett all'ultima realizzazione, la settimana intensiva sul Potenzia-

mento cognitivo a Lucignano, in un excursus coinvolgente le bambine e tutti coloro che hanno operato attivamente per loro. Michele Zappella, nostro specialista "simbolo" in Italia e all'estero, ha ben ricordato alcuni passi storici delle azioni svolte. Una grande emozione per tutti.

Le varie portate della cena, per inciso ottima, sono state inframmezzate da differenti interventi di vari artisti. Dopo il saluto dell'ospite amico Giancarlo Magalli, ha incantato non solo le bambine ma tutti noi il fantasista Paolo con i magici giochi realizzati con le sue gigantesche bolle di sapone. Il cantante Matteo Setti (protagonista maschile della meravigliosa opera "Notre dame de Paris" scritta da Riccardo Cocciante) ci ha dedicato numerosi pezzi del suo repertorio, affascinandoci con la sua eccezionale voce, supportato nella parte finale da un'abilissima ballerina contorsionista. E poi ancora gli interventi di Lucia Dovigo e Ines Bianchi per i regali alle bimbe e, insieme alla sottoscritta, per un ringraziamento corale a tutti. Il complesso musicale si è quindi scatenato in una serie di brani di un'allegria contagiosa, che ha condotto il Past-President francese Nguyen ad iniziare le danze e a coinvolgere sempre più persone, dapprima nel classico trenino e poi in una serie di rock and roll e di ogni altro tipo di balli del giorno d'oggi. Sono scesi in campo

"tutti", ma proprio tutti! È stato uno spettacolo nello spettacolo, con genitori, ricercatori, clinici, terapeuti, italiani, europei, statunitensi e ... australiana, insieme con piacere e gioia! A mezzanotte è stato chiesto al complesso e all'hotel di continuare ancora e si è proseguito sino all'una, quando si è dovuto invitare tutti a rientrare in ragione dei lavori previsti per il mattino successivo. Una splendida ed emozionante festa!

Lo stesso clima si è riprodotto in versione più formale alla chiusura del Congresso, quando ancora Gérard Nguyen ha chiamato al palco tutte le bimbe, i loro genitori, i Direttivi europeo ed italiano ed i relatori, per stare insieme, uniti con gioia e gratitudine per quanto realizzato, nell'augurio di ritrovarci presto ancora insieme in futuro. Il tutto tra lo scattare una serie infinita di foto ricordo!

Mi sia permesso in questa sede sottolineare il lavoro veramente "enorme" svolto da tutto il Direttivo ed in particolare dalla Presidente per condurre questa iniziativa al grande successo che essa ha riscosso. Ciò è stato "ripagato" ampiamente infatti da moltissime espressioni di apprezzamento, espresso già direttamente in sede congressuale e poi dalle numerose mail pervenute. Un grande risultato, con soddisfazione generale, in un'atmosfera veramente amichevole! ■



Sala B, un momento del Congresso

# Introduzione al Congresso Europeo

Pubblichiamo in queste pagine i discorsi di apertura del 4° Congresso Europeo sulla Sindrome di Rett di Lucia Dovigo (Presidente Associazione Italiana Rett), Thomas Bertrand (Presidente RSE), Paige Nues (rappresentante RettSyndromeorg – USA)

Traduzioni a cura di Mara Grazia Donato

*Lucia Dovigo (AIRETT)*

**B**envenuti al 4° Congresso Europeo sulla Sindrome di Rett organizzato da AIRETT.

Quando RSE ha chiesto la nostra disponibilità ad organizzare questo importante simposio ne siamo rimasti sorpresi e un po' titubanti perché, come molti di voi ricorderanno, avevamo già organizzato a Milano nel 2009 la prima edizione del Congresso e pertanto conoscevamo il grande impegno a cui andavamo incontro.

Il fatto però che l'evento coincidesse con la ricorrenza dei 25 anni dalla fondazione di AIRETT ci è sembrata una bella occasione poterli festeggiare all'interno di un importante congresso per tutto il mondo Rett.

Sono stati 25 anni molto intensi, con importanti scoperte per la cura della malattia.

Scarsa era la conoscenza della Sindrome di Rett nel lontano 1990, quando un gruppo di genitori hanno avuto la bellissima idea di unirsi per affrontare assieme sia il dolore sia l'impegno per la conoscenza della malattia, cercando con tutta la forza e l'amore di un genitore il modo per aiutare le proprie figlie.

Fu così che nel 1991 fu organizzato il primo convegno sulla RTT, al quale venne invitato Andreas Rett: chi meglio di lui poteva aggiornare e informare le famiglie su quanto si conosceva della patologia in quel momento?

Da allora la conoscenza della malattia ha fatto passi da gigante per quanto riguarda la ricerca molecolare, ma fondamentali sono state

anche le conoscenze sull'approccio clinico, sulla presa in carico e sull'evolversi della malattia.

Anche l'impegno dell'Associazione si è evoluto in relazione a quanto si andava a scoprire e conoscere nel mondo Rett, per arrivare in questi ultimi anni a doversi confrontare con una moltitudine di esigenze, di problemi, di richieste, di importanti input e obiettivi, che arrivavano dal mondo della ricerca, dal mondo della clinica e dell'assistenza, tutti fondamentali per le nostre ragazze: tutto questo conferma ancora una volta quanto sia fondamentale la mission di AIRETT, vale a dire occuparsi del presente e del futuro delle ragazze con Sindrome di Rett.

Il presente coincide con la presa in carico, affrontare cioè i problemi e aiutare le nostre ragazze a risolvere le loro tantissime difficoltà; il futuro è rappresentato dalla ricerca e dalla speranza per una guarigione; il tutto è accompagnato dal grande amore che è alla base del nostro impegno.

Ecco il significato del nostro slogan dei 25 anni, "Ricerca, cuore, cura", che racchiude anche il titolo di questo Congresso.

Infatti quello che abbiamo cercato di organizzare è un evento che vada a toccare tutti gli aspetti che riguardano la Sindrome di Rett:

- la ricerca sempre in continuo evolversi e sulla quale nutriamo tantissime speranze;
- la presa in carico, fondamentale per affrontare il quotidiano;

- la riabilitazione e cioè l'arma che abbiamo oggi a disposizione per far migliorare le nostre ragazze o quantomeno cercare di rallentare il peggioramento.

Di tutto questo e molto altro si parlerà in questi tre giorni congressuali.

Un mio carissimo amico ricercatore dice sempre che, se da un congresso scaturisce anche una sola nuova idea, si può considerarlo un successo: io auspico che da questo nostro congresso di nuove idee ne scaturiscano più di una e che scaturisca pure la volontà di condividere idee, progetti e ricerche instaurando nuove e importanti collaborazioni, perché questo è il modo migliore per avere risposte e in tempi molto più brevi.

Da parte della nostra Associazione si sta cercando di promuovere tutto questo facendo rete a livello nazionale tra ricercatori (neonato Airett Research Team) e clinici (i cinque centri di riferimento clinici).

Importante sarebbe riuscire ad estendere le collaborazioni anche a livello internazionale, e credo di interpretare in questo anche il pensiero di RSE nella persona del suo presidente Thomas Bertrand e anche della Rett Syndrome Foundation, che ha supportato il nostro congresso: credo che anche questo sia un segnale evidente della volontà da parte delle associazioni di una collaborazione costruttiva e corretta.

A questo proposito mi auguro dunque che domenica più che la giornata di chiusura del Congresso sia l'inizio di importanti collaborazioni

del mondo scientifico per la lotta contro la Sindrome di Rett.

In chiusura desidero ringraziare tutte le persone che hanno collaborato alla realizzazione del Congresso: il Comitato Scientifico, il Comitato Organizzativo, i volontari che intratterranno le nostre bimbe, tutti gli sponsor e la Rett Syndrome Foundation che ci ha supportato anche da un punto di vista economico; un ringraziamento particolare va infine alla professoressa Veneselli, Presidente del Comitato Scientifico, che ha lavorato e ci ha supportato in modo encomiabile e senza la quale non avremmo senz'altro potuto organizzare tutto questo.

Grazie a tutti per la partecipazione e buon lavoro.

*Thomas Bertrand (RSE)*

---

**C**arissimi,

è un onore e un vero piacere per me essere con voi oggi in questa cornice speciale di Roma. Devo dire che sono molto interessato al programma del congresso e a quanto di nuovo potrò apprendere portando a casa messaggi chiave. Sono molto contento di vedere che tra gli argomenti di questo 4° congresso Europeo ci sia molto di ciò che gli esperti sulla sindrome di Rett si aspettano, e quando dico esperti includo naturalmente i genitori e le famiglie degli individui con sindrome di Rett.

Come detto, ascolteremo le ultime scoperte genetiche e molecolari sulla patologia e come trasformare le molecole in farmaci da inserire sul mercato, coprendo tutti gli aspetti dei trials clinici, e ciò è molto stimolante. Inoltre, sento che lo scenario della ricerca per trovare una cura si sta ingrandendo, diventando sempre più complesso. I trials clinici possono essere pesanti per i genitori (per tante ragioni), anche quando soddisfano criteri di inclusione, e nonostante facilitazioni di confine europei. Ma

sono contento che alcuni argomenti sono presi in considerazione da professionisti e che tutto ciò sarà discusso per tutta la durata del congresso.

Allo stesso tempo, dobbiamo prenderci cura delle nostre figlie! E sono sicuro che le sessioni su riabilitazione, cura quotidiana, presa in carico dalla pediatria alla transizione all'età adulta ci fornirà messaggi molto pragmatici e pratici da portare a casa. Saranno presentati diversi studi su strumenti di comunicazione, visto che la tecnologia diventa più accessibile, non dimenticando le vecchie tecnologie... e tanto altro!

Vorrei ringraziare gli organizzatori, soprattutto l'Associazione AlRett, che festeggia il suo 25° anno di vita, e in particolare Oliviero e Lucia per aver sacrificato un anno del loro tempo libero per realizzare un vero successo con questo congresso (siete incredibili). Vorrei anche ringraziare gli sponsor, senza cui tutto ciò non sarebbe stato possibile, naturalmente tutti i professionisti e relatori, e tutti i partecipanti venuti da ogni parte del mondo che rendono il congresso un evento perfetto. Il mio pensiero va ai genitori che non sono riusciti ad essere qui, soprattutto per problemi di salute delle loro figlie. Dunque, adesso è nostra responsabilità dare loro quante più risposte possibile.

Auguro a tutti voi un fantastico 4° congresso Europeo sulla sindrome di Rett.

Grazie per l'attenzione.

*Paige Nues (Rettsyndrome Org)*

---

**B**uongiorno,

sono Paige Nues e con piacere vi do il benvenuto da parte della RettSyndrome.org e da tutti noi degli Stati Uniti. È un grande rammarico non essere con voi personalmente per questo grande Congresso organizzato da Al-

RETT e da RSE, ma in qualità di sponsor, vi auguriamo un fantastico weekend con colloqui che possano darvi ispirazione ed idee che alimentino il nostro obiettivo.

Alcuni anni fa, abbiamo deciso che era importante alternare i convegni annuali tra l'Europa e gli USA per molte ragioni. Questa patologia non conosce confini, quindi anche noi dobbiamo agire senza confini. Dobbiamo incontrarci, discutere, condividere e far progressi insieme nonostante la differenza di lingua e cultura. La comunità globale di genitori, leader, clinici, ricercatori e autorità in questo congresso rappresenta la nostra parte migliore e la nostra missione comune di unire la presa in carico e la ricerca stando in prima linea in questi sforzi.

Per i presenti che oggi sono nuovi al mondo della Sindrome di Rett, e per ogni famiglia dalla diagnosi recente, cito uno stimato ricercatore che ha detto "Stiamo vivendo nel tempo della Rett". Voglio che questa frase vi accompagni per tutto il congresso, dandovi speranza e motivazione.

Ecco cosa sappiamo: sappiamo che le nostre figlie non hanno perso la volontà di agire e parlare, ma solo la maniera di agire e parlare e noi stiamo lavorando per restituire loro queste abilità.

La tecnologia sta dando voce ai loro occhi, ed io sono sbalordita ed elettrizzata dalle cose che le nostre bambine stanno imparando per comunicare attraverso strumenti di alta tecnologia. Il dr. Rett diceva sempre: "Guardate semplicemente dentro i loro occhi, loro capiscono molto più di quello che possono esprimere". Oggi la sua profezia si sta avverando. Io vivo nella Silicon Valley. Spesso frequento il centro Rett vicino San Francisco, dove vedo la nostra esperta, Judy Lariviere, aiutare le ragazze e le donne ad essere in grado di dire alle loro famiglie per la prima volta sebbene con una voce generata da computer "Ti voglio bene" e questo è solo

l'inizio. Vi dico che ci sono molte lacrime di gioia versate in questi giorni.

Ecco cosa sappiamo anche: il nostro progresso nella ricerca è anni luce avanti rispetto a dove altre patologie sognano di essere. È in corso la ricerca per la terapia genica; abbiamo ricercatori impegnati nella attivazione della copia silente sana del MECP2; abbiamo ricercatori impegnati a cercare i geni modificatori che possono diminuire gli effetti del gene MECP2 mutato. I nostri ricercatori stanno curando molti topi e aspettiamo con ansia la possibilità di trasferire ciò nelle nostre figlie.

Bene, ecco la notizia eccitante: abbiamo diversi trials clinici in corso che stanno riconsiderando farmaci già sperimentati che possono essere promettenti per le nostre ragazze, e RettSyndrome.org sta finanziando Neuren Pharmaceuticals nella valutazione di un farmaco mai provato prima che si chiama trofinetide che si è dimostrato utile in alcuni dei sintomi principali della sindrome di Rett. La fase 2A di sicurezza ed efficacia è stata completata nelle donne, ed è cominciata la fase 2B in ambito pediatrico.

Questo farmaco sembra utile in altre patologie cerebrali come l'X fragile e danni cerebrali traumatici.

Ecco cosa sappiamo: la trofinetide è solo uno dei tanti farmaci che verranno, che saranno utili a tutti indipendentemente dalla mutazione o delezione.

Quindi ecco il mio messaggio e la mia richiesta a tutti voi oggi quando chiedete cosa si può fare: aiutate le vostre figlie. Raccogliete fondi. Diventate pronti per la ricerca!

Andate oltre la lettura di articoli, partecipate ai convegni e sognate. Se non l'avete fatto, fate il test genetico per confermare la diagnosi e sapere qual è la mutazione di vostra figlia. Questo significa diventare pronti per la ricerca. Iscrivetevi ad Associazioni come RettSyndrome.org, AIRETT

ed altre, così sappiamo chi siete e come raggiungerci. Fate seguire vostra figlia in un Centro Rett specializzato. Partecipate a studi, trials clinici e iscrivetevi a registri di pazienti. Organizzate i vostri dati (tabelle di crescita, medicine utilizzate, terapie provate, ecc). I nostri ricercatori ne hanno bisogno! Questo intendo quando parlo di diventare pronti per la ricerca.

Oggi chiediamo anche ai nostri clinici di diventare pronti per la ricerca. Fissate dei centri Rett di eccellenza in tutto il mondo. Osservate, trattate, ascoltate, provate, pubblicate. Collaborate e completate la documentazione medica elettronica e i gruppi per l'accesso ai dati. Pensate e lavorate sulla valutazione dei risultati. Avete così tanto da offrire e soltanto il tempo è il nostro nemico! Chiediamo anche a voi di essere pronti per la ricerca.

Mentre la ricerca ci eccita, dobbiamo pensare seriamente a mantenere le nostre figlie sane, felici, socializzate e parte delle nostre famiglie e delle nostre comunità. Dobbiamo impegnarci a far finanziare la ricerca dai governi e ottenere sostegni sociali. Le nostre ragazze "ci sono" e meritano la miglior vita possibile mentre la ricerca si avvicina a loro.

Possiamo fare la differenza. Vivono più a lungo e più sane grazie ai decenni di intenso lavoro dei tanti medici e terapeuti acuti che sono qui con noi oggi. Dobbiamo molto a loro, ma dobbiamo restare vigili. I problemi motori, l'epilessia, l'ansia, i disturbi gastrointestinali, i problemi del respiro, la distonia, l'aprassia, i disturbi del sonno, la scoliosi e tante altre problematiche sfidano le nostre figlie ogni giorno, ma discutere di questi problemi per saperne di più aiuterà a minimizzare l'impatto tanto da rendere le ragazze il più possibile in salute quando saranno disponibili i trattamenti.

Queste sono alcune delle ragioni per le quali ci dobbiamo incontrare, parlare e chiedere al mondo di

prendercene cura.

Non perchè siamo senza speranza, ma perchè la speranza non è mai stata più grande.

Credo fermamente che unendo e rispettando i nostri partners globali porterà ad una rivoluzione per le nostre ragazze. Chiedo alle nostre Associazioni di lavorare insieme per indicare la strada, per spingere la ricerca, per organizzare la vita delle famiglie e far loro comprendere cosa significa essere pronti per la ricerca.

Abbiamo tutti dei talenti. Non ci chiudiamo soltanto sulla ricerca, dimenticando le possibilità di come prenderci cura delle nostre ragazze. La presa in carico e la cura vanno sempre insieme per molte ragioni.

In mezzo a noi sono sicura che ci sono l'abilità, il talento, la capacità intellettuale, le risorse emotive e finanziarie per la presa in carico delle nostre ragazze, per aiutare le famiglie ad allontanare la tragedia e a trovare la felicità e la gioia nelle loro vite guidando contemporaneamente la ricerca.

Troveremo i trattamenti e le cure così le nostre ragazze possono recuperare ciò che hanno perso, e ci prenderemo cura di loro e le ameremo nel modo migliore che conosciamo. E, con l'aiuto di medici, terapeuti ed educatori faremo tutto ciò anche meglio.

Con questi pensieri, sappiate che RettSyndrome.org è con voi oggi. Siamo felici di sponsorizzare i relatori degli Stati Uniti che presenteranno i loro lavori al Congresso. Guidate il progresso. Sperate. Facciamo in modo che il dr. Andreas Rett guardandoci dall'alto sia orgoglioso dei nostri talenti.

Grazie per avermi permesso di dare il benvenuto a tutti voi in questo grande congresso, e con i saluti di tutti noi della RettSyndrome.org vi auguro buon lavoro, trovate ispirazione, siate innovativi, fate domande e trovate le risposte. Il futuro è nelle nostre mani e ci teniamo a crearlo con voi. ■

# Sintesi degli interventi del 4° Congresso Europeo sulla Sindrome di Rett

A cura dell'AIRETT Research Team

## SESSIONE BASIC RESEARCH 1

(Maurizio D'Esposito)

Il gene MECP2, mutato nella sindrome di Rett, lega il DNA metilato nel dinucleotide CpG, esercitando un ruolo di modulatore dell'espressione genica, sia in senso positivo che negativo. L'intervento del **dr HW Gabel** (Washington University Medical School, USA) ha ulteriormente ridefinito questo ruolo, aggiungendo che MECP2 può legare anche il DNA metilato nel dinucleotide CpA che è molto presente in geni di lunghezza superiore alla media (lunghi più di 100 chilobasi), ed in particolare in geni espressi prevalentemente nel cervello.

Cosa significa questo per la patologia RTT?

Due cose principali: 1) possiamo restringere il campo dei geni da prendere in considerazione; 2) ci sono molecole che possono riportare il livello di questi geni allo stato normale. Quindi, questo rende ancora più chiaro che nuove conoscenze sulla funzione di MECP2 possono essere tradotte in nuovi metodi per approcciare la malattia.

La seconda relazione, tenuta dalla **dr N Landsberger** (IRCCS San Raffaele, Milano), ci ha insegnato che le modificazioni della proteina MECP2 possono avere un ruolo altrettanto importante che le mutazioni nel gene stesso. Dopo la sua TRASCRIZIONE IN RNA e la sua TRADUZIONE IN PROTEINA, alla proteina MECP2 possono essere aggiunti dei gruppi chimici che modificano l'affinità della proteina per altre proteine e/o DNA. Ci pos-

sono essere fosforilazioni, metilazioni, acetilazioni e altro ancora, alterando così la funzione di MECP2. È quindi importante produrre modelli animali che ricapitolino la funzione di queste modificazioni post-traduzionali per studiarne al meglio la funzione.

MECP2 espleta la sua funzione non solo nel regolare l'espressione di geni bersaglio, ma anche di regolare "in toto" il genoma con effetti non ancora definiti nell'espressione e funzione dei geni stessi. La **dr F Della Ragione** (Istituto A. Buzzati Traverso, Napoli) ci ha presentato esperimenti che ci fanno comprendere meglio questo ruolo, analizzando il meccanismo di regolazione di MECP2 verso gli elementi ripetuti nel genoma. MECP2 regola l'espressione e la funzione di questi elementi ripetuti legando direttamente l'RNA: una nuova funzione per questa proteina che rivela sempre più il suo ruolo di regolatore fondamentale per le funzioni fondamentali della cellula.

La quarta e ultima relazione di questa sessione mette il punto sulla necessità di produrre modelli cellulari vicini alla malattia, che possono essere di grande supporto ai modelli animali della sindrome di Rett. In questo congresso, sono stati presentati diversi nuovi modelli cellulari quali cellule umane primarie immortalizzate, dalla **dr Ben Zeev** (Pediatric Neurology Unit Israel) e cellule iPSC, dal gruppo della prof. Renieri. L'uso di queste linee cellulari permetterà di studiare l'effetto delle mutazioni sulla funzione di MECP2 in un

contesto più vicino alla patologia umana.

## SESSIONE DA UN'IDEA AD UN PRODOTTO FARMACOLOGICO

(Alessandra Renieri)

Il **dr Garattini** ha svolto una lettura magistrale sul complesso iter di sviluppo di un nuovo farmaco, molto oneroso sotto il profilo economico e finanziario e con risultati molto incerti.

La scoperta di un nuovo farmaco è il risultato di una intensa attività di ricerca e sviluppo. Il ciclo di vita di un prodotto farmaceutico inizia con la scoperta di un principio attivo caratterizzato da potenzialità terapeutiche. Prima che il prodotto venga lanciato sul mercato sono necessarie lunghe fasi di sperimentazione e controllo sull'efficacia e la sicurezza del farmaco.

Il percorso iniziale di ogni nuova molecola si articola su due fondamentali criteri di valutazione del rapporto sicurezza/qualità.

L'iter basato su quattro fasi è divenuto standard per ogni paese:

Fase 1. Valutazione degli effetti del farmaco su un numero ristretto di volontari sani. Tale fase, definita pilota, stabilisce con maggior precisione l'ipotesi terapeutica e definisce nel migliore dei modi gli schemi di trattamento da utilizzare nelle successive fasi di sperimentazione (dosi, forme, farmaceutiche, tempi di somministrazione in rapporto a studi di farmacocinetica).

Fase 2. Valutazione dell'attività di un farmaco su un numero ristretto

di pazienti affetti da una specifica malattia: l'attività farmacologica può essere confrontata con placebo o con uno o più farmaci di controllo.

Fase 3. Si amplia in maniera consistente sia il numero di pazienti sia quello dei criteri clinici coinvolti; anche in questi studi si usano come controllo o il placebo o altri farmaci.

Fase 4. Riguarda la sorveglianza da adottare nel momento in cui un farmaco è già sul mercato e, quindi già diffuso a livello terapeutico. Lo scopo di questa attività definita farmacovigilanza, sta nella possibilità di individuare effetti tossici a bassa frequenza che possano non essere emersi nelle fasi 2 e 3.

### SESSIONE GENETICA

(Silvia Russo)

Una piccola percentuale (5%) di bambine che sono ammalate dalla sindrome di Rett in forma classica ed una percentuale più consistente (50%) di quelle con forma atipica non presentano mutazioni nei principali geni candidati (MECP2, CDKL5 e FOXP1) le cui mutazioni sono associate alla sindrome di Rett e alle sue varianti atipiche. Rimane quindi una quota consistente di pazienti che pur avendo una diagnosi di sindrome di Rett, non hanno un difetto genetico noto.

A tale proposito la **dr Silvia Russo** (Istituto Auxologico Italiano – Milano) e la **dr Judith Armstrong** (IDBell Barcellona) hanno presentato i loro dati relativi allo studio di due coorti di pazienti senza mutazione genetica in questa sessione.

Sorprendentemente i risultati sono simili. In entrambi gli studi si è potuto osservare come alcune bambine, con una diagnosi classica che soddisfa la maggioranza dei criteri clinici, possano inizialmente sfuggire all'identificazione della mutazione nel gene principale MECP2 che può essere identificato

solo con un approccio metodologico più sofisticato. Per le rimanenti pazienti apparentemente senza un difetto genetico, l'analisi mediante sequenziamento massivo (esoma) ha permesso di identificare mutazioni in geni che codificano subunità dei canali del sodio e del potassio, nel gene STXBP1 e in geni che codificano subunità dei recettori del neurotrasmettitore inibitorio GABA. Questi geni saranno inclusi nei pannelli che vengono utilizzati nei laboratori per poter diagnosticare un numero sempre maggiore di pazienti con sindrome di Rett. L'identificazione di questi geni potrà inoltre contribuire a chiarire i meccanismi patogenetici alla base della sindrome di Rett.

La **dr Ilaria Meloni** ha presentato risultati ancora non pubblicati concernenti l'analisi del trascrittoma di neuroni prodotti da reversione genetica di fibroblasti di pazienti con mutazioni MECP2. Tale analisi ha confermato il ruolo prevalente di MECP2 come repressore trascrizionale nei neuroni essendo il numero dei geni sovraespressi superiore a quello dei geni sottoespressi. Tra le categorie di geni sovraespressi molti geni della matrice extracellulare, dell'asse gabaergico e alcuni canali specifici del calcio. Tali studi avranno importanti ricadute sul management delle pazienti (suggeriscono ad esempio di evitare la carbamazepina come anticonvulsivante) e sulla possibile riclassificazione di farmaci per approcci terapeutici specifici (pragalin che agisce sui canali del calcio che mostrano sovr'espressione potrebbe essere un farmaco da sperimentare sulle pazienti).

### APPROCCI FARMACOLOGICI GENETICI 1

(G. Laviola)

Ad aprire questa sessione, che ha visto il contributo di scienziati di prestigiose istituzioni italiane, euro-

pee e statunitensi, accanto a studiosi italiani, è stato il **prof. Michael R Green** del Massachusetts Medical School (USA), che ha illustrato con estrema chiarezza i risultati di uno studio appena pubblicato su una prestigiosa rivista internazionale. In particolare, questo studio dimostra come sia possibile attivare sperimentalmente con specifici composti chimici la trascrizione di geni sani presenti sul cromosoma X, che è normalmente inattivato ("silenziato") nelle cellule. Le femmine sono infatti dotate di due cromosomi X, uno dei quali viene inattivato in modo del tutto casuale in ciascuna cellula del corpo durante le prime fasi dello sviluppo. Nella Rett vi è quindi un mosaico di cellule: alcune esprimono i geni del cromosoma X che porta il gene MECP2 mutato, mentre altre sono portatrici del gene normale. La speranza che porta lo studio del Dr. Green è di riattivare il gene MECP2 sano collocato sul cromosoma X inattivato nelle cellule che stanno invece esprimendo il gene mutato.

Successivamente, il **prof. Stuart R Cobb** dell'Istituto di Neuroscienze, Università di Glasgow, Gran Bretagna, ha illustrato le metodiche cellulari che, utilizzando vettori virali appositamente modificati, permettono l'inserimento del gene MECP2 sano, inizialmente in cellule in coltura e successivamente nel topo portatore della forma mutata dello stesso gene. Tale approccio sperimentale, e con esso la speranza della terapia genica, si basano su alcuni studi sperimentali condotti sul topo che hanno dato risultati promettenti associati alla possibilità di aumentare i livelli di MeCP2, normalmente ridotti nella Rett, e migliorare quindi una serie di sintomi. Sono tuttora presenti alcune problematiche tecniche legate a questa metodica. Particolarmente complicata risulta infatti la regolazione dei livelli di espressione del gene MeCP2 ottenibili mediante l'utilizzo di vettori virali,

che invece necessitano di una regolazione altamente controllata e fine per un possibile trasferimento alla clinica.

L'intervento del **prof. M Giustetto** (Univ. di Torino e AIRETT Research Team) ha mostrato i risultati di uno studio preclinico farmacologico mediante un composto (un inibitore della fosfatasi PTEN) in grado di riattivare la via di segnalazione di mTOR e la sintesi proteica, entrambe deficitarie nei topolini Rett. Dopo trattamento acuto o cronico i topi mutanti mostrano la normalizzazione di diverse alterazioni associate alla patologia di Rett come: a) i livelli metabolici della via di mTOR nel cervello, b) i livelli di BDNF, c) la morfologia delle sinapsi e d) alcuni importanti deficit motori, esplorativi e cognitivi. Inoltre il Prof. Giustetto, in collaborazione con la dr I Meloni dell'equipe della Prof A Renieri (Univ. di Siena), membri dell'AIRETT Research Team, ha mostrato che il trattamento con questo inibitore di PTEN su cellule staminali pluripotenti indotte (iPS cells) prelevate da pazienti determina il recupero dell'attività di mTOR. Questo modello cellulare di Rett sembra suggerire che tale approccio sperimentale potrebbe avere effetti positivi anche nell'uomo. Infine, nella ultima parte del suo intervento, il prof. Giustetto ha mostrato che sia la mutazione MeCP2 sia Cdkl5 causano uno sbilanciamento dei circuiti corticali verso una maggiore funzionalità inibitoria che quindi risulterebbero meno attivi di quelli normali. Questa minore attività della corteccia cerebrale è molto probabile possa alterare la percezione sensoriale e modificare la normale interazione fra pazienti e ambiente.

L'ultimo intervento di questa sessione, presentato dalla **dr Elisabetta Ciani** (Università di Bologna) era focalizzato sui difetti di CDKL5. La dottoressa ha illustrato un innovativo approccio terapeutico denominato "terapia proteica sostitutiva"

che consente il trasporto vascolare di una proteina esogena nel cervello, in seguito ad una semplice iniezione sistemica. La terapia proteica si basa sulla capacità di particolari proteine di attraversare le membrane cellulari e la barriera ematoencefalica. Tale proprietà è dovuta alla presenza in queste proteine di un Dominio di Trasduzione Proteica (DTP). È stata dimostrata l'efficacia del DTP della proteina virale Transattivatore della Trascrizione (TAT) nel trasferire al cervello proteine legate a tale dominio. Recentemente il gruppo di ricerca guidato dalla prof. Elisabetta Ciani (Università di Bologna) ha prodotto e purificato una proteina di fusione TAT-CDKL5 per sviluppare una terapia proteica sostitutiva per il disordine CDKL5. Il gruppo di ricerca dell'Università di Bologna ha dimostrato che la proteina CDKL5 associata alla TAT (proteina di fusione TAT-CDKL5) ha la capacità di attraversare le membrane cellulari. È stato, inoltre, dimostrato che la proteina di fusione conserva l'attività biologica ed è trasportata efficacemente nelle cellule del sistema nervoso centrale. Iniezioni giornaliere intracerebrali della proteina di fusione ripristinano la maturazione neuronale e il comportamento in un modello murino con disordine CDKL5. Questi risultati promettenti prospettano la possibilità che una terapia proteica sostitutiva possa rappresentare una strategia terapeutica per il disordine CDKL5.

### APPROCCI FARMACOLOGICI GENETICI 2

(M. Giustetto)

I primi due interventi della sessione dedicata agli approcci farmacologici e genetici sono stati tenuti da membri dell'AIRETT Research Team. Nel primo la **dr G Della Sala** (Dipartimento di NEUROFARBA, Università di Firenze) ha presentato i recenti studi che questo la-

boratorio ha recentemente portato a termine in collaborazione con il gruppo del prof. M Giustetto sui circuiti nervosi di un modello murino caratterizzato dalla mutazione del gene CDKL5. La dott.ssa ha mostrato come le gravi alterazioni della morfologia e delle normali modificazioni strutturali delle spine dendritiche, i comparti sinaptici delle cellule nervose che caratterizzano la patologia CDKL5 possano essere migliorate in seguito al trattamento con il fattore di crescita insulino-simile IGF-1. Questi dati, recentemente pubblicati su una prestigiosa rivista internazionale (Biological Psychiatry), indicano che i segni patologici della variante CDKL5 della sindrome di Rett (SR) possano scaturire da difetti morfofunzionali dei contatti sinaptici e che l'IGF-1, così come dimostrato in precedenza per quella MeCP2, potrebbe rappresentare una promettente terapia per questa patologia.

Successivamente, la **dr B De Filippis** (Istituto Superiore di Sanità, Roma e membro dell'AIRETT Research Team) del gruppo del dr Gianni Laviola, ha presentato due incoraggianti approcci terapeutici per la sindrome di Rett, entrambi convergenti sulla modulazione dell'attività di molecole molto importanti per la funzionalità delle cellule nervose, le Rho GTPasi. L'attività di queste molecole, infatti, è strettamente coinvolta nei processi dinamici del citoscheletro delle cellule nervose e delle spine dendritiche così come nella plasticità neuronale alla base dei processi cognitivi, parametri neurocitologici che sono sensibilmente alterati nella SR. Il primo degli studi presentati dimostra che la stimolazione della famiglia delle Rho GTPasi, attraverso l'utilizzo di un agonista per il recettore 7 della serotonina (LP-211), determina effetti benefici in un modello murino di SR a carico della plasticità sinaptica, delle vie intracellulari e del comportamento degli animali mutanti. Nello stes-



L'Hotel Barcelò, sede del Congresso

so intervento, la dr De Filippis ha presentato un secondo approccio terapeutico sperimentale che prevede la somministrazione di una proteina batterica, il CNF1. Oltre ai benefici prodotti sulla attività delle Rho GTPasi, i dati presentati hanno mostrato che il CNF1 è in grado di ridurre l'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno ristabilendo la corretta funzionalità mitocondriale che risulta alterata nei topolini mutanti.

Negli ultimi anni, infatti, un numero elevato di studi ha messo in evidenza un nesso di casualità fra stress ossidativo e sindrome di Rett. A tale riguardo, altri due interventi di questa sessione sono stati focalizzati sull'analisi dello stress ossidativo e su possibili interventi farmacologici in grado di regolare l'equilibrio fra meccanismi ossidativi e difese antiossidative.

Il primo di questi interventi è stato presentato dal **prof. M Müller** (Univ. Di Göttingen, Germany), che ha esposto i risultati ottenuti recentemente nel suo laboratorio in un modello murino della sindrome. Questi studi indicano che la somministrazione del Trolox, un analogo della vitamina E con proprietà antiossidanti, in animali asintomatici è in grado di migliorare alcuni segni patologici della sindrome. Più precisamente, negli animali trattati

è stata registrata una normalizzazione dei livelli ematici di glucosio e una riduzione della perossidazione lipidica nel tessuto cerebrale. Inoltre, il Trolox è capace di migliorare la plasticità sinaptica a breve termine, cioè la capacità dei neuroni di poter modificare la trasmissione sinaptica alla base dei processi cognitivi. Tuttavia, il trattamento con il Trolox non ha avuto alcun effetto positivo sul peso corporeo, sulle capacità motorie e sulla respirazione alterata degli animali mutanti. Questo studio suggerisce che il Trolox possa essere un buon candidato per una terapia combinata con altre sostanze nel trattamento della Rett mentre somministrata da sola potrebbe solo parzialmente produrre un effetto terapeutico.

Nel secondo intervento, il **prof. G Valacchi** (Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie dell'Università di Ferrara) ha presentato uno studio recentemente pubblicato in collaborazione con il dr J. Hayek, Direttore dell'Unità di Neuropsichiatria Infantile dell'AOU di Siena, che da anni si occupa di studiare il coinvolgimento dello stress ossidativo nella SR. Grazie a prelievi di cellule cutanee (fibroblasti) provenienti da pazienti Rett è stato possibile valutare lo stato ossidativo cellulare e l'attività mitocondriale. Sono proprio i mitocondri che hanno il compito

di contrastare lo stress ossidativo cellulare e garantire il corretto metabolismo delle proteine danneggiate. Nei fibroblasti di pazienti Rett è stato evidenziato un incremento dei livelli di stress ossidativo (ad esempio variazioni nell'attività dell'enzima NOX) contemporaneamente ad una riduzione dell'attività degli enzimi deputati all'eliminazione dei radicali liberi (ad esempio dell'enzima glutatione reduttasi). Questi dati confermano quindi la rilevanza clinica del controllo sistematico di questi meccanismi nei soggetti colpiti da SR.

### APPROCCI FARMACOLOGICI GENETICI 3

(T. Borsello)

La Sindrome di Rett è caratterizzata da una riduzione del volume e del peso del cervello, che riguarda soprattutto la porzione della corteccia cerebrale, i neuroni presentano una ridotta capacità di formare connessioni fra loro, attraverso strutture chiamate spine dendritiche, le quali formano le sinapsi. Queste importanti connessioni permettono le normali funzioni del cervello, come ad esempio le capacità di parlare, di coordinare i movimenti o di memorizzare. Nelle bambine affette dalla Sindrome, queste funzioni cerebrali si sviluppano normalmente fino ad un certo punto, incominciando poi a regredire e determinando la perdita delle capacità acquisite. Questa fase di *regressione o degenerazione* neuronale può, però, essere contrastata e forse anche invertita. Alcune ricerche, infatti, hanno dimostrato come sia possibile ristabilire la capacità di formare connessioni funzionanti fra neuroni che le avevano perse.

Le principali ipotesi per spiegare le cause dell'atrofia neuronale coinvolgono fattori intrinseci (interni ai neuroni stessi, come pathway intracellulari e/o le mutazioni genetiche) ed estrinseci (esterni alle cellule

nervose) fra questi per esempio i fattori neurotrofici BDNF e IGF-1.

Durante il congresso sono stati presentati tre possibili approcci per contrastare, per mantenere o ripristinare la comunicazione dei neuroni in soggetti affetti dalla sindrome, preservando la plasticità delle spine dendritiche: due di tipo farmacologico ed uno genetico.

Nella sezione di questo una presentazione descrive il primo approccio farmacologico, presentato dalla **dr T Borsello** dell'Istituto Mario Negri che si avvale di un inibitore cellula-permeabile di una proteina chiamata JNK, il D-JNKI1, per prevenire il decadimento cognitivo e la disfunzione neuronale in un modello murino di Rett. Importante sottolineare che il D-JNKI1 (XG-102 nome commerciale) è utilizzato già in clinica II e III, si definisce quindi come farmaco. Il D-JNKI1 migliora le capacità motorie e ripristina la funzionalità e la disfunzione sinaptica. Nel secondo intervento il **dr E Tongiorgi** (Università di Trieste) descrive un altro approccio farmacologico fatto con un inibitore chimico, effetto generico, la Mirzapina. Anche in questo caso si sono ripristinate le sinapsi nel modello murino. Entrambe le strategie si prefiggono, tramite l'inibizione farmacologica, di salvare la degenerazione delle sinapsi e quindi dei contatti fra i neuroni: entrambe riescono a inibire la perdita dei contatti sinaptici offrendo quindi dei risultati molto incoraggianti.

La sindrome di Rett, è una malattia genetica legata al cromosoma X, principalmente causata da mutazioni gene MeCP2 (metil-CpG binding 2). Ed ecco, infatti, perché il secondo approccio usato per cercare di curare questa malattia è genetico, ci si prefigge di modulare l'espressione del gene MeCP2 per curare la sindrome. Emerge il dato interessante, quando vengono esposti i nuovi modelli in vitro che permettono di studiare la Rett. Si descrive la messa a punto di un

modello *in vitro* di cellule derivanti dai pazienti umani, sempre sul modello di mutazioni genetiche riscontrate nel gene MeCP2 (iPSC con delle mutazioni non senso su MeCP2). Questo offre innegabili vantaggi, infatti, lavorando sulle cellule dei pazienti malati si ha un dato molto puntuale sulle diverse mutazioni e si offre inoltre la possibilità di studiare gli effetti dei nuovi farmaci sperimentali sulle cellule umane dei pazienti affetti dalla sindrome di Rett.

### FOCUS SUI TRIAL CLINICI. DALLE BASI SCIENTIFICHE AI RISULTATI: COME MODIFICARE LE TERAPIE

(S. Russo e M. Giustetto)

In questa sessione sono stati riportati i risultati dei primi trial clinici, per molecole che avevano mostrato buoni effetti terapeutici negli studi preclinici (modelli animali e cellulari): IGF-1, NNZ-2566, Copaxone (BDNF).

Il **prof. Kaufmann** (Harvard Medical School, USA) ha mostrato i risultati di uno studio condotto per la molecola IGF-1 ricombinante (mesocasermina) su 12 bambine di età compresa tra i 2 e i 10 anni ed un quadro clinico di Rett classica, validato dalla presenza della mutazione. Lo studio è stato organizzato in 2 fasi: la prima con lo scopo di farmacocinetica ed il secondo con quello di valutare i requisiti di tollerabilità e sicurezza della molecola, oltre alla stima di parametri che misurano il miglioramento di sintomi cardiorespiratori e di ansietà. Nelle prime 4 settimane è stata somministrata una dose crescente di farmaco (da 40 a 120ug/Kg), ed è stato prelevato il liquido cefalorachidiano mediante una puntura lombare, in modo da stabilire la quantità di molecola che aveva raggiunto il sistema nervoso centrale. Lo studio è stato fatto in

doppio cieco con placebo. Dopo un periodo di sospensione variabile dalle 10 alle 30 settimane una decina di bambine ha intrapreso la seconda fase dello studio con modalità "open label estension". Si tratta di un periodo generalmente più lungo in cui si testa la tollerabilità del farmaco. I risultati sono complessivamente incoraggianti. Evidenziano come la mesocasermina possa raggiungere il sistema nervoso centrale e sia ben tollerata. Si è osservato un miglioramento nel comportamento ansioso e nella respirazione, soprattutto nelle pazienti di età superiore. Tra gli effetti collaterali un incremento dei casi di pubertà precoce. Gli effetti sulle funzioni cardiache non sono chiari, da un canto è evidente un miglioramento, ma dall'altro si osserva un'accelerazione della frequenza cardiaca, che rimane tuttavia in un intervallo di normalità. In conclusione si sottolinea come al fine di valutare più chiaramente le potenzialità terapeutiche dei farmaci, sia necessario implementare i parametri di misurazione delle variabili cliniche.

Il **dr Glaze** (Blue Bird Circle Rett Center and Texas Children's Sleep Center, Texas, USA) ha presentato i risultati sul trial clinico per la molecola NNZ-2566 (trofinetide), un analogo sintetico di IGF1. Nel modello animale NNZ-2566 mostra un ampio spettro d'azione, perché diminuisce l'infiammazione a livello del sistema nervoso, normalizza il funzionamento della microglia e corregge il difetto sinaptico. Anche in questo caso è stato condotto uno studio doppio cieco, con somministrazione di livelli crescenti di dosaggio, per valutare sicurezza ed efficacia. Studi sul modello animale hanno dimostrato che livelli sufficienti raggiungono il cervello e su controlli umani sani è stata valutata la non tossicità della molecola. Gli studi sull'efficacia sono stati condotti su un campione di 56 pazienti Rett di età compresa fra i 20 ed i 44 anni, con mutazione nel

gene MECP2 e fenotipo classico a concentrazioni di 35 mg/Kg e 70 mg/Kg per due volte al giorno. La risposta è stata misurata valutando più parametri e specifiche scale come Rett Syndrome Motor Behavior Assessment, Rett Clinical Severity scale.

I risultati sono stati molto positivi con entrambe le dosi, con la dose maggiore addirittura migliori dell'atteso.

Infine sono stati presentati due trials condotti sulla stessa molecola, il Copaxone (Glatiramer acetato GAcopolimero 1), un immunomodulatore che aumenta l'espressione di BDNF sia nel modello animale, sia in pazienti con sclerosi multipla. Studi sul modello avevano dimostrato l'efficacia terapeutica della molecola. Tuttavia i due studi presentati dalla **dr A Djukic** (Montefiore Medical Center, New York, USA) e dalla **dr Ben Zeev** (Israele), utilizzando la molecola alle stesse concentrazioni ha dato risultati opposti. Nel primo caso un trial eseguito su 20 pazienti di età superiore a 18 anni e mutazione nota, ha dimostrato un miglioramento nell'EEG, nel cammino (miglioramenti valutabili dal 13 al 95%), nei test con eye tracking (dal 19,3 al 58,2%) e nella respirazione (dal 54

al 95%). Nel campione della **dr Ben Zeev** invece la cui unica differenza pareva essere l'età delle pazienti comunque superiore ai 10 anni, lo studio ha dovuto essere interrotto due volte su due diverse coorti di pazienti per l'insorgere di seri effetti collaterali.

Questa sessione è stata interamente dedicata alla descrizione dei recenti trials clinici nei quali sono state coinvolte le pazienti affette dalla sindrome di Rett (SR).

Nel primo intervento, la **dr Anya Rothenbuhler** (Hôpital Kremlin-Bicêtre, Paris) ha esposto i risultati ottenuti in un trial clinico condotto su 12 bambine. Questo studio ha dimostrato che il trattamento delle bambine Rett con farmaci specifici per la prevenzione dell'osteoporosi (Pamidronato e Zoledronate) migliora una serie di rilevanti parametri clinici. In particolare è stato osservato un aumento della densità ossea e una riduzione della probabilità di fratture delle pazienti.

Nel secondo intervento, il **dr J Hayek** (Unità di Neuropsichiatria Infantile dell'AOU di Siena, Italia) ha ripreso la tematica riguardante lo stress ossidativo e le disfunzioni mitocondriali, tipiche della sindrome.

Il **dr Hayek** ha illustrato i risultati del trial clinico con EPI-743, una piccola molecola antiossidante analoga al para-benzochinone. I dati della fase 2 indicano che il farmaco ha un effetto positivo su alcuni parametri clinici, tra i quali un miglioramento della crescita della circonferenza cranica delle bambine.

È intervenuta quindi **Béatrice de Montleau**, membro di EURORDIS, una federazione non governativa guidata dai pazienti, attiva nel campo delle malattie rare. Nel suo intervento sono stati descritti in modo dettagliato lo stato della ricerca scientifica sulla Rett in Europa e le relative risorse finanziarie messe a disposizione su base competitiva per questo tipo di ricerche dalla Comunità Europea (Programma Framework).

L'ultimo intervento è stato affidato al **dr G Ngyuen** (Hôpital Avicenne, France) che ha dedicato un racconto alle bambine e alle loro famiglie. Il messaggio che ha voluto lasciare è il seguente: "La visione senza l'azione resta un sogno, l'azione senza la visione equivale ad una speranza cieca mentre la visione con l'azione può cambiare il mondo". ■



Sala A, un momento del Congresso

# Evoluzione nel tempo e nella durata di vita

Sintesi dell'intervento della dr H Leonard a cura della dr Maria Pintaudi

La dr Leonard ha presentato un excursus storico sulle conoscenze relative alla Sindrome di Rett. Si è soffermata in particolare sull'evoluzione dei criteri clinici necessari per la diagnosi, sino a quelli stabiliti nel 2010 (Neul et al.) e utilizzati attualmente.

Successivamente ha sottolineato l'importanza dei DATA-BASE per acquisire una migliore conoscenza delle caratteristiche cliniche delle pazienti e della loro evoluzione.

Si è soffermata in particolare sul data-base australiano, sviluppato a partire dal 1993, come illustrato in figura 1.

La popolazione australiana è di circa 23 milioni di abitanti e la Sindrome di Rett è una malattia rara, per cui per poter comprendere e correlare la variabilità clinica con le mutazioni genetiche è necessario avere a disposizione un numero più ampio di casi.

Nel 2002 è nato il database "Interrett", fondato dall'International Rett Syndrome Foundation (IRSF). È un database internazionale online, aperto a clinici e famiglie, che raccoglie le caratteristiche cliniche e genetiche delle pazienti con SR con lo scopo di fornire una casistica più ampia, di favorire la collaborazione fra ricercatori di tutto il mondo, di implementare la conoscenza della clinica della SR e di divulgare tramite un meccanismo innovativo ed efficiente le nuove conoscenze sulla sindrome.

Rispetto all'evoluzione della Sindrome la dr Leonard ha riportato il primo studio di popolazione del 2006 (Laurvick CL et al.) che mostrava che il 78% (8/10) delle pazienti con S. Rett raggiungeva i 25 anni di età e che la polmonite era la causa di morte più frequente.

In letteratura ci sono pochi studi sull'aspettativa di vita. Studi di questo tipo sono impegnativi perché

richiedono di seguire in follow-up una coorte numerosa di pazienti.

Uno studio inglese del 1997 (Kerr AM et al) ha esaminato le cause di morte di 31 pazienti e ha evidenziato che un quarto di queste erano morti improvvise e impreviste.

In uno studio del 2010 il gruppo della dr Leonard (Freilinger M et al.) ha riscontrato un notevole aumento dell'aspettativa di vita nelle pazienti australiane rispetto a quelle austriache del prof. Rett.

Dallo studio del 2014 (Anderson A et al.) che ha utilizzato dati sia del database australiano sia di Interrett è emerso che la probabilità di sopravvivenza a 20 anni è del 77.6%, a 25 del 71.5% e a 37 del 59.8%.

Dei soggetti dello studio più della metà presentava una deambulazione autonoma (18%) o con assistenza (43%). La maggior parte aveva la scoliosi (86%) e il 40% era stato sottoposto ad intervento chirurgico.

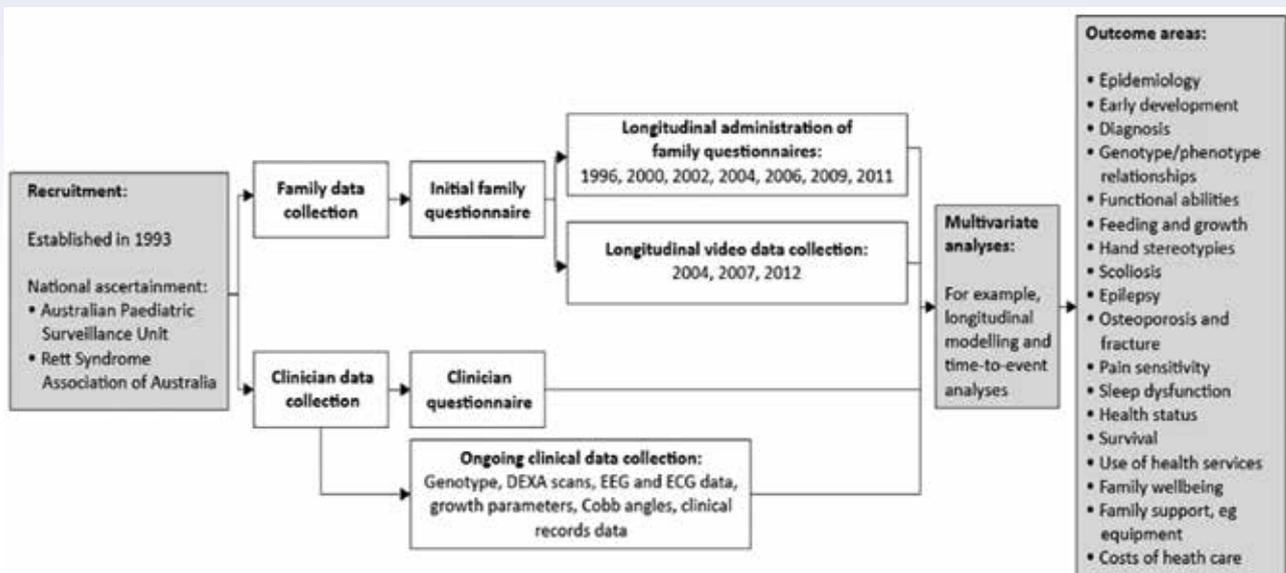


Figura 1

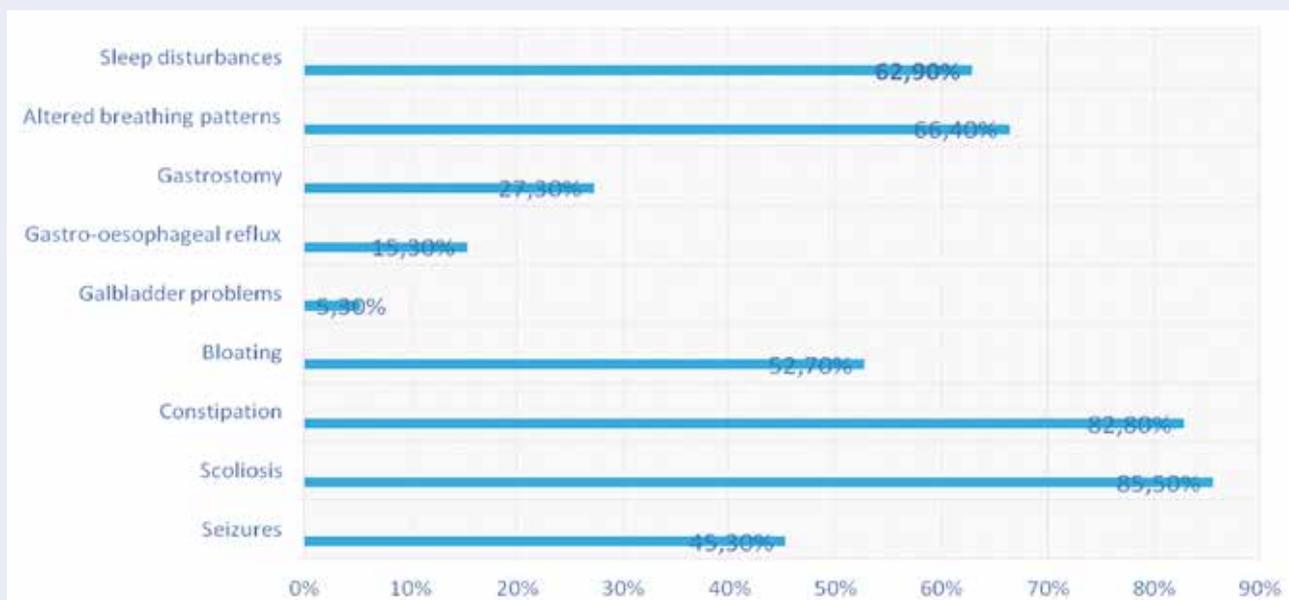


Figura 2

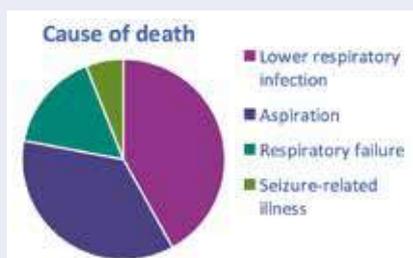


Figura 3

Due terzi delle pazienti (64%) assumeva terapia antiepilettica. Nell'83% dei casi era presente stipsi e nel 53% dei casi gonfiore addominale.

Il 5% dei casi aveva problemi alla colecisti (discinesia biliare, infezione o infiammazione).

I problemi di sonno sono risultati abbastanza comuni (63%) e nelle donne fra 26 e 30 anni si sono rilevati con maggior frequenza stati d'ansia e disturbi dell'umore rispetto al gruppo più giovane e più anziano.

In figura 2 viene rappresentata l'incidenza delle principali comorbidità indagate.

In figura 3 vengono riportate le cause di morte riscontrate.

In figura 4 viene riportata l'influenza del tipo di mutazione su alcune condizioni di salute.

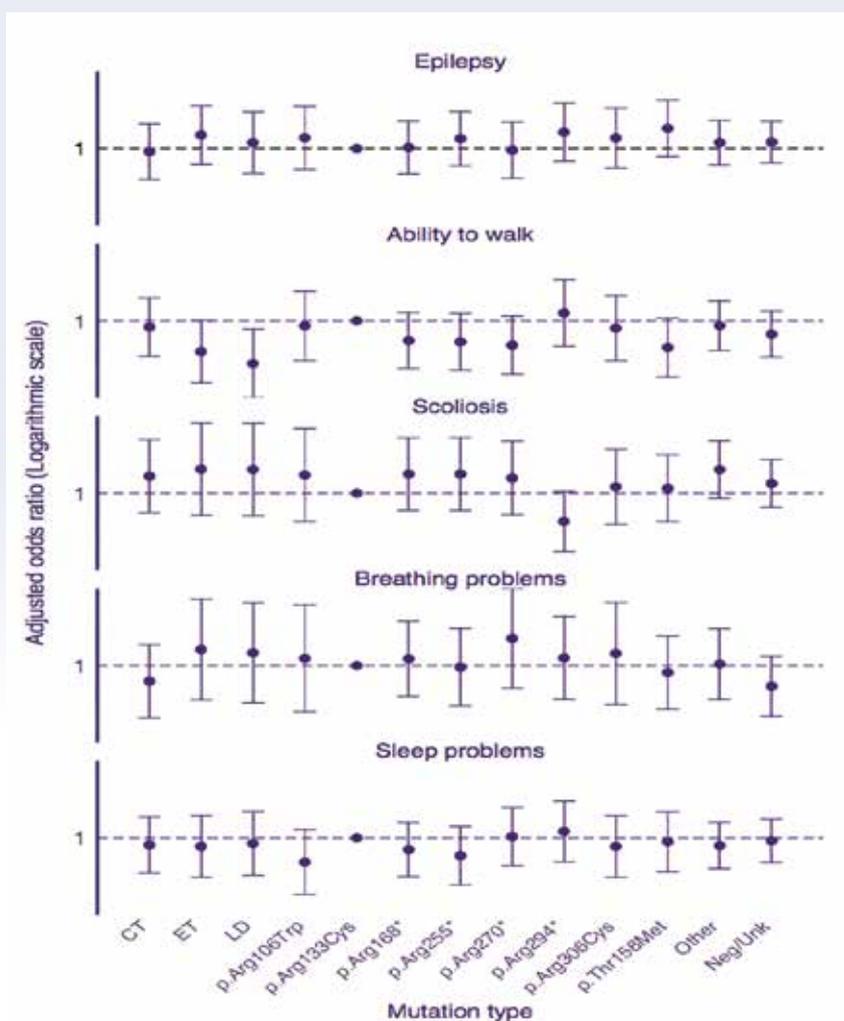


Figura 4

Ulteriori dati sul quadro clinico delle pazienti adulte sono riportati nel database longitudinale australiano, svizzero, in uno studio italiano, nel database Interett e in studi americani

La dr Leonard ha quindi riportato i dati emersi dai vari studi:

Lo studio Danese (Halbach N et al.): 53 pazienti con più di 16 anni seguite per 5 anni. 7 pazienti sono decedute. Per le altre l'andamento clinico è stato buono. 10 donne hanno effettuato un ricovero e 5 hanno subito interventi chirurgici. In generale si è verificato un deterioramento delle abilità grossomotorie in contrasto con un miglior mantenimento delle funzioni cognitive. I disturbi del sonno non si modificano molto nell'età adulta, rispetto all'età pediatrica. Per i problemi di comportamento e per l'epilessia si è riscontrata invece maggiore variabilità.

Lo studio italiano (Vignoli et al.): da 84 questionari compilati dalle famiglie di pazienti adulte è emersa una stabilità nel tempo delle stereotipie manuali, dello scarso utilizzo delle mani e delle difficoltà nell'alimentazione, mentre un miglioramento è stato rilevato nella comunicazione non verbale. I problemi di sonno, di compor-

tamento e i disturbi autonomici persistevano anche nell'età adulta, mentre si è rilevato un miglioramento nelle crisi epilettiche e un peggioramento dei problemi muscolo-scheletrici. Le pazienti con mutazioni R294X e R133C e quelle con delezione c-terminale hanno mostrato livelli più bassi di gravità. L'età media delle pazienti al momento dello studio era di 24 anni (range 14-42 anni). La maggior parte degli individui viveva a casa (n =81, 96%), la deambulazione autonoma era possibile per 17 (20%) pazienti, 19 (23%) non l'avevano mai acquisita, 13 (16%) avevano perso la possibilità di deambulare, 35 (41%) erano in grado di deambulare con assistenza. In figura 5 viene riportata l'evoluzione delle problematiche sopra descritte.

La dr Leonard ha poi preso in considerazione alcune situazioni specifiche come la presenza di scoliosi e i problemi nutrizionali.

In un suo lavoro (Downs J et al.) che ha analizzato 140 pazienti con grave scoliosi, inserite nel database australiano, si è rilevata una maggiore aspettativa di vita e una riduzione del rischio di infezioni respiratorie nelle pazienti sottoposte ad intervento chirurgico precoce.

È stato poi mostrato un opuscolo australiano sulla gestione dei problemi nutrizionali e gastrointestinali. In particolare è stato evidenziato come la gastrostomia sia da prendere in considerazione quando c'è tosse, rischio di soffocamento, difficoltà nella deglutizione e scarso accrescimento e che nelle famiglie di pazienti che hanno subito tale intervento si è rilevata una riduzione dell'ansia legata alla cura della loro figlia.

La dottoressa conclude il suo intervento evidenziando i fattori rischio suscettibili di modifica al fine di migliorare l'aspettativa di vita: la povertà e l'accesso alle cure, il mantenimento-acquisizione della capacità di deambulare, un miglior management delle crisi epilettiche, della crescita, della scoliosi e degli aspetti internistici in generale. ■

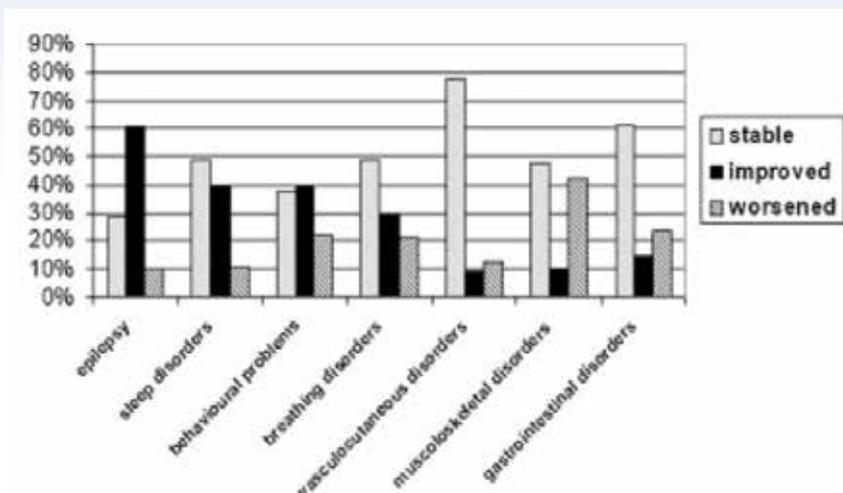


Figura 5

### Bibliografia:

Laurvick CL, de Klerk N, Bower C, Christodoulou J, Ravine D, Ellaway C, Williamson S, Leonard H. Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *The Journal of pediatrics*. 2006;148 (3):347-52.

Kerr AM, Armstrong DD, Prescott RJ, Doyle D, Kearney DL. Rett syndrome: analysis of deaths in the British survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1997;6 Suppl 1:71-4

Freilinger M, Bebbington A, Lanator I, De Klerk N, Dunkler D, Seidl R, Leonard H, Ronen GM. Survival with Rett syndrome: comparing Rett's original sample with data from the Australian Rett syndrome Database. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2010;52(10):962-5.

Anderson A, Wong K, Jacoby P, Downs J, Leonard H.

Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us? *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9:87

Halbach N, Smeets E, Steinbusch C, Maaskant M, van Waardenburg D, Curfs L. Aging in Rett syndrome: a longitudinal study. *Clin Genet*. 2013 Sep;84(3):223-9

Vignoli A, La Briola F, Peron A, Turner K, Savini M, Cogliati F, Russo S, Canevini MP. Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: an Italian study. *Am J Med Genet A*. 2012 Jan;158A(1):13-8.

Downs J, Bergman A, Carter P, Anderson A, Palmer GM, Roye D, van Bosse H, Bebbington A, Larsson EL, Smith BG, Baikie G, Fyfe S, Leonard H. Guidelines for management of scoliosis in Rett syndrome patients based on expert consensus and clinical evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Aug 1;34(17):E607-17.

# Protocolli per la transizione delle cure dall'infanzia all'età adulta

Sintesi dell'intervento della dr Mercedes Marfa Pineda, direttore di Neuropediatria, Biochimica e Endocrinologia Hospital Sant Joan de Déu (Spagna), a cura della dr Maria Pintaudi

Il passaggio ad un centro di cura per adulti è uno degli eventi di maggiore importanza per le persone affette da malattie croniche e la gestione appropriata di questa fase è una parte essenziale della "best practice" in ogni clinica pediatrica.

Il processo di transizione coinvolge il paziente, i genitori, il pediatra, l'internista o medico dell'adulto e i servizi di supporto (servizi sociali etc.). Si sottolinea che il paziente e i genitori sono emotivamente dipendenti dai servizi pediatrici e quindi per entrambi questa fase può rappresentare un momento "stressante".

L'aumento del numero di pazienti che accede ai servizi per l'età adulta rende necessaria un'integrazione fra i vari servizi medici e chirurgici.

Nella RTT si osserva una persistenza dei problemi respiratori, epilettici, di sonno, basso peso e gastroenterostomali e la maggior parte delle pazienti presenta scoliosi e perde la capacità di deambulazione.

Affrontare questi problemi richiede un approccio multidisciplinare e multiprofessionale nell'ambito di un processo che va pianificato e formalizzato. In particolare viene sottolineato che l'accesso ai servizi adulti deve avvenire solo dopo la fine della crescita e dopo la pubertà. Inoltre è fondamentale che venga identificata una persona che sia responsabile di tale passaggio e che sia predisposta una "mappa della transizione" in cui vengano spiegate nel dettaglio le varie fasi di questo processo.



Un momento della serata di gala

Viene di seguito presentata una tabella mostrata dalla dr Pineda in cui si visualizza la frequenza con cui si presentano le problematiche cliniche principali in età pediatrica ed adulta.

Le problematiche maggiori sono relative a nutrizione, disturbi gastroenterologici, scoliosi, autonomie, comunicazione, epilessia, stereotipie manuali, disturbi del sonno, disturbi respiratori, problemi cardiologici, osteoporosi.

Nell'ambito dei problemi nutrizionali e gastroenterologici rientrano le difficoltà nella masticazione (per

bruxismo o problemi dentali), la disfagia, il rischio di soffocamento con il cibo, il reflusso gastroesofageo, il rigurgito, la costipazione e il gonfiore addominale. Viene sottolineata l'importanza di lavorare sul mantenimento della capacità di alimentazione autonoma, tramite l'utilizzo di posate e consentendo alle ragazze di toccare il cibo con le mani e di garantire un corretto introito di nutrienti quali calcio, ferro, vitamine e acido folico.

Viene inoltre consigliato un avvio precoce del training per l'utilizzo del vasino-gabinetto.

Problemi clinici	bambina	adulto
Nutrizione	+++	++++
Fisioterapia e terapia occupazionale	+++	++++
Comunicazione	+++	++++
Epilessia	+++	++
Stereotipie manuali/ Disturbi dell'Umore	+++	++/depressione
Problemi respiratori/cure dentali	+++/+	++/+++
Disfunzioni cardiache e autonome	+ / ++	+ / ++++
Sport e attività sociali	+++	+++
Salute dell'osso	++	++++
Dolore, ciclo mestruale, cisti ovariche, problemi alla colecisti	+	++++

Anche la fisioterapia deve essere avviata precocemente, con particolare attenzione alla prevenzione/cura della scoliosi, delle deformità alle anche e al mantenimento dell'equilibrio e del bilanciamento bilaterale tramite l'utilizzo di specifici ausili fisiatrici.

Viene sottolineata la necessità di avviare e continuare la "terapia occupazionale" (sviluppo delle autonomie) con particolare attenzione alle abilità di vestirsi, alimentarsi in autonomia e di gioco. Particolarmente indicato l'utilizzo di giochi che si attivano con il tatto, come giochi musicali. Inoltre è fondamentale curare e stimolare la relazione con i fratelli, quando presenti.

Nell'ambito della comunicazione è stata evidenziata l'importanza del trattamento logopedico volto al mantenimento delle singole parole o suoni e anche tramite il supporto delle tecnologie come IPAD e Tablet. Tali strumenti vanno presi in considerazione anche per la comunicazione aumentativa per la quale devono essere utilizzate prevalentemente FOTO e non simboli.

Per le problematiche epilettiche viene consigliata l'esecuzione di un EEG di controllo ogni 6 mesi, soprattutto per le mutazioni R255X, T158M, R306C, R133C. Viene sottolineato che le crisi talora possono esordire durante la notte quindi è importante anche l'esecuzione di un video EEG polisunnografico durante il sonno.

Riguardo le stereotipie manuali viene ricordato che l'ansia fa aumentare la frequenza e l'intensità delle stereotipie e viene proposto l'utilizzo di risperidone e levomepromazina, aripiprazolo e clorpromazina.

Per il bruxismo viene consigliato l'utilizzo di bites o collane di plastica.

I disturbi del sonno possono riguardare difficoltà nell'addormentamento, risvegli notturni, sonnolenza diurna, risveglio precoce o difficoltoso. A seconda del tipo di problema viene indicato l'uso di melatonina, levomepromazina e trazodone.

Per i disturbi respiratori vengono citati i seguenti farmaci: buspirone, pipamperone, fluoxetina, risperidone.

Viene consigliata la pratica di attività sportive (acquaticità, ippoterapia, etc.) di gioco e attività sociali.

Per le problematiche dell'osso e il rischio di osteoporosi viene indicata l'integrazione di Calcio e vitamina D. Viene inoltre consigliato un intervento di igiene dentale ogni anno.

Per gli aspetti ginecologici viene indicata una valutazione dallo specialista ed eventuale indagine ecografica con cadenza variabile in base alla situazione clinica ed in particolare in caso di assunzione di farmaci che possono indurre ovaio policistico e conseguenti situazioni di dolore.

La dr Pineda sottolinea inoltre l'importanza dei supporti sociali: i genitori devono avere una baby-sitter che conosca la SR e consenta loro di uscire ed avere momenti come il cinema. Importante inoltre la partecipazione all'associazione delle famiglie per sostegno reciproco e condivisione di problemi e conoscenze. ■



*Professionisti in un momento del lunch*

# Focus sull'epilessia

Sintesi degli interventi a cura della dr Aglaia Vignoli

Il prof. Glaze, nella lezione magistrale tenuta all'inizio della sessione, ha ricordato alcuni aspetti principali relativi a due tematiche di notevole importanza nella cura delle pazienti affette da Sindrome di Rett: i disturbi del sonno e l'epilessia.

I disturbi del sonno sono presenti in più dell'80% delle pazienti, presentano spesso caratteristiche di cronicità ed hanno un importante impatto sull'intero nucleo familiare. Nel 30% delle pazienti vengono segnalate difficoltà ad andare a dormire, nel 43% frequenti risvegli e nel 18% difficoltà al risveglio. I disturbi diagnosticati includono: insonnia, sonnolenza diurna e disturbi respiratori (apnee ostruttive e apnee centrali).

I dati preliminari relativi ad uno studio condotto su 264 pazienti Rett e 322 fratelli (< 19 aa) hanno evidenziato una percentuale maggiore di disturbi del sonno, di disturbi correlati alla respirazione (apnee ostruttive) e di disturbi con sonnolenza diurna nelle pazienti rispetto ai fratelli.

Tra le soluzioni proposte è stata sottolineata l'importanza di una corretta applicazione delle misure di igiene del sonno e la prescrizione di melatonina.

Per quanto riguarda l'epilessia, che coinvolge il 60-80% delle pazienti, con esordio per lo più intorno ai 2-5 anni e con frequenza delle crisi plurisettimanale o pluriquotidiana nel 33% delle pazienti, il prof. Glaze ha sottolineato l'importanza di una corretta diagnosi differenziale. Sono infatti presenti nelle pazienti disturbi del movimento (scatti, irrigidimenti, movimenti rotazionali e cadute del capo), alterazioni del respiro,

reflusso gastroesofageo, disturbi autonomici ed agitazione psicomotoria, che possono dar luogo ad eventi simili a crisi epilettiche, rendendo difficile una corretta diagnosi.

I farmaci antiepilettici maggiormente utilizzati nel suo Centro sono: acido valproico nel 34% dei casi, lamotrigina nel 24%, carbamazepina nel 23%, topiramato nel 22%, oxcarbazepina nel 17%, clonazepam nel 17%, levetiracetam nel 15%, zonisamide nel 14%, fenobarbital nel 12%, fenitoina nell'8%.

Nell'intervento effettuato dalla dr.ssa Nissenkorn viene riportata in un recentissimo lavoro, che ha valutato più di mille pazienti, la prevalenza di epilessia intorno al 70% (68.1%), con una percentuale di farmacoresistenza intorno al 30%. Questi dati confermano la medesima prevalenza di crisi farmacoresistenti nelle pazienti Rett rispetto alla popolazione generale (20-40%).

Le crisi focali sono le più frequentemente riportate, seguite dalle crisi generalizzate tonico-cloniche, toniche e miocloniche. Spesso un esordio precoce risulta legato ad epilessia più grave.

In alcuni lavori è stato effettuato un tentativo di correlazione genotipo-fenotipo, per alcune mutazioni è stata evidenziata una maggiore frequenza di epilessia o un quadro clinico di maggiore o minore gravità.

È stato infine ipotizzato che i valori di un fattore di crescita che agisce a livello cerebrale (BDNF, Brain Derived Neurotrophic Factor) possano essere correlati a una diversa prevalenza di epilessia, poichè le alterazioni nei dendriti

causate dalla mutazione non sono sufficienti a spiegare la così alta prevalenza di epilessia in questa sindrome, a differenza di altre sindromi.

Nell'intervento eseguito dalla dr.ssa Cusmai è stata evidenziata l'importanza della diagnosi differenziale fra i vari episodi parossistici che possono presentare le pazienti, sottolineando l'importanza dell'utilizzo di strumenti neurofisiologici, in particolare la registrazione video-EEG, per inquadrare i fenomeni.

Le pazienti con sindrome di Rett possono avere episodi correlati ad alterazione del sistema autonomico (sono frequenti infatti ad esempio la dilatazione pupillare, l'iperventilazione, il prolungamento dell'intervallo QT).

Tra le altre manifestazioni neurologiche tipiche della sindrome, le stereotipie sono uno degli aspetti predominanti. È stato osservato come le stereotipie manuali, presenti come caratteristica distintiva delle pazienti con sindrome di Rett, siano notevolmente differenti da quelle di pazienti con disturbi dello spettro autistico.

Infine, nella sessione relativa ai nuovi trattamenti per l'epilessia, è stato nuovamente sottolineato che la gestione dell'epilessia nella sindrome di Rett può essere talora complessa sia per le famiglie che per i clinici.

Le pazienti con sindrome di Rett assumono più frequentemente carbamazepine, acido valproico e lamotrigine; quando le crisi sono farmacoresistenti vengono utilizzati altri farmaci quali topiramato, levetiracetam. In un recente lavoro italiano si è dimostrato che la lamotrigina sembra essere più

efficace nelle pazienti adolescenti e adulte, mentre l'associazione acido valproico e lamotrigina è risultata essere più utile per le crisi farmacoresistenti.

Ad oggi, non è noto se i farmaci antiepilettici possano essere diversamente efficaci a seconda dell'età della paziente; è possibile ipotizzare che esista una farmacosenibilità età dipendente.

Quando le crisi sono resistenti ai farmaci tradizionali, è possibile affrontare la situazione seguendo diverse strade: prima di tutto, utilizzando farmaci di nuova generazione che si sono dimostrati efficaci nel controllare le crisi in altri gruppi di pazienti con epilessia. Questo approccio è percorribile, tenendo presente che esistono normative che regolano l'utilizzo dei farmaci off-label.

Considerando i farmaci di nuova generazione, abbiamo a disposizione pochi dati sull'utilizzo di questi farmaci nella sindrome di Rett. Dati preliminari riguardano l'utilizzo di zonisamide, un farmaco con un ampio spettro di azione sia sulle crisi focali che generalizzate, e rufinamide, un farmaco che può essere impiegato nelle epilessia farmacoresistenti in pazienti di età > 4 anni.

Esistono poi degli approcci non farmacologici, come la dieta chetogenica e la stimolazione vagale.

Per quanto riguarda la dieta chetogenica, abbiamo una discreta conoscenza della sua efficacia nelle bambine con sindrome di Rett. La dieta chetogenica è una dieta che deve essere seguita sotto stretto controllo medico e dietistico in quanto è estremamente ricca in grassi e povera in proteine e carboidrati (rapporto grassi-carboidrati 3:1 o 4:1); esistono tuttavia dei regimi dietetici modificati a cui è più facile aderire soprattutto sul lungo periodo. La paziente in dieta deve essere monitorata nel



Il Dr Glaze durante l'intervento

tempo, deve assumere integratori vitaminici (calcio, vitamina D) e antiossidanti (acidi grassi omega 3). Esistono ormai molte ricette che si basano su questa dieta ed è possibile utilizzare anche dei preparati in commercio già equilibrati secondo il regime seguito. La dieta chetogenica viene raccomandata in varie condizioni cliniche con crisi farmacoresistenti, e la sindrome di Rett è una fra le condizioni in cui è consigliata dall'International Ketogenic Diet Study Group.

I dati sull'utilizzo della dieta chetogenica nella sindrome di Rett risalgono al 1986, quando venne pubblicato uno studio in cui 5/7 bambine Rett riuscirono a seguire la dieta con una riduzione delle crisi in 4/5 e un miglioramento del quadro EEG in 3/5. Inoltre si registrarono effetti positivi sugli aspetti motori e comportamentali. Dopo questo primo lavoro, altri casi sono stati pubblicati, sia in pazienti con mutazione MECP2 sia CDKL5, sempre con ottimi risultati.

Un altro approccio non farmacologico è costituito dalla stimolazione del nervo vago: questa metodica prevede un intervento chirurgico attraverso il quale viene impiantato

un elettrodo intorno al nervo vago connesso con uno stimolatore che viene inserito a livello toracico o nel cavo ascellare. L'intervento è relativamente semplice, ma comporta dei rischi connessi alla procedura chirurgica. Altri effetti collaterali sono alterazione della voce, tosse, dispnea, cefalea e dolore, legati alla stimolazione.

Il meccanismo neurofisiologico che sta alla base dell'efficacia della stimolazione vagale non è ancora chiarito, ma si ipotizza che vada ad attivare strutture del tronco encefalico. Oltre all'effetto di controllo delle crisi, la stimolazione vagale risulta essere efficace anche a livello di disturbo dell'umore e può avere effetto positivo sul livello di attenzione e di conseguenza sui processi cognitivi.

La stimolazione vagale è registrata in Italia per il controllo delle crisi focali e generalizzate. I dati sulla popolazione pediatrica sottolineano una maggiore efficacia quanto più è precoce l'impianto rispetto all'esordio delle crisi.

Per quanto riguarda l'utilizzo dello stimolatore vagale nella sindrome di Rett, un'unica serie di 7 pazienti è stata pubblicata: sei di loro han-

no tratto beneficio dall'impianto con una riduzione delle crisi superiore al 50%, (4 hanno avuto una riduzione del 90% ad un anno dall'impianto). Lo stimolatore vagale è risultato ben tollerato e i genitori riferivano un incremento dell'attenzione nelle loro figlie.

Infine, recentemente il web ha portato all'attenzione dei clinici e delle famiglie l'utilizzo della Cannabis a scopo terapeutico per la cura delle epilessie farmacoresistenti. Anche se l'uso di questa pianta risale al 1800 a.C., gli studi scientifici che la riguarda sono molto limitati. La pianta della cannabis contiene circa 80 cannabinoidi, di cui i più presenti sono il cannabidiolo e il D9 tetrahydrocannabinol (THC). Il cannabidiolo non ha valenza psicoattiva e risulta potenzialmente efficace per il controllo dell'epilessia, mentre il THC ha capacità psicoattive e può favorire le crisi.

I dati a disposizione dell'efficacia del cannabidiolo in bambini con epilessie riguardano al momento solamente questionari compilati

dai genitori di pazienti con sindrome di Dravet (una forma di epilessia molto severa ad esordio nel primo anno di vita), in cui viene segnalata una riduzione delle crisi nell'84% dei casi e effetti positivi sull'umore, attenzione e qualità del sonno.

Al momento la letteratura internazionale non può raccomandare l'uso di cannabidiolo per l'epilessia per mancanza di dati attendibili, per inaccuratezza dei preparati che non risultano confrontabili. Un altro potenziale pericolo riguarda il rischio di contaminazione delle sostanze coltivate o acquistate su internet, che possono contenere batteri funghi e pesticidi e quindi risultare tossiche.

È attualmente in corso uno studio sull'utilizzo di un farmaco contenente Cannabidiolo al 99% e meno dell'0.1% di D-THC, chiamato Epidiolex, per le sindromi di Dravet e di Lennox-Gastaut, i cui risultati non sono ancora stati pubblicati. Ad oggi non abbiamo informazioni sull'utilizzo del cannabidiolo nella sindrome di Rett. ■

### Bibliografia:

- Bao X, Downs J, Wong K, Williams S, Leonard H. Using a large international sample to investigate epilepsy in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2013 Jun;55(6):553-8.
- Cukiert A. Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: An Evidence-Based Approach. *Prog Neurol Surg.* 2015 Sep;29:39-52.
- Dolce A, Ben-Zeev B, Naidu S, Kossoff EH. Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists. *Pediatr Neurol.* 2013 May;48(5):337-45.
- d'Orsi G, Trivisano M, Luisi C, et al. Epileptic seizures, movement disorders, and breathing disturbances in Rett syndrome: diagnostic relevance of video-polygraphy. *Epilepsy Behav.* 2012 Nov;25(3):401-7.
- Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Jan;106(1):79-83.
- Glaze DG. Neurophysiology of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(2):66-71.
- Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 5;3:CD009270.
- Haas RH, Rice MA, Trauner DA, Merritt TA. Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *Am J Med Genet Suppl.* 1986;1:225-46.
- Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;3:CD001903.
- Krajnc N. Management of epilepsy in patients with Rett syndrome: perspectives and considerations. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Jun 10;11:925-32.
- Nissenkorn A, Levy-Drummer RS, Bondi O, et al. Epilepsy in Rett syndrome—lessons from the Rett networked database. *Epilepsia.* 2015 Apr;56(4):569-76.
- Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, et al. Antiepileptic drugs in Rett Syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015 Jul;19(4):446-52.
- Rosenberg EC, Tsien RW1, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2015 Oct;12(4):747-68.
- Wilfong AA, Schultz RJ. Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2006 Aug;48(8):683-6.



Sala B, un momento del Congresso

# Disfunzioni autonome nella Sindrome di Rett

Sintesi dell'intervento della dr S Budden, a cura della dr Maria Pintaudi

**L**a Sindrome di Rett è un disturbo del Sistema Nervoso Centrale che compromette lo sviluppo neuronale. In particolare vengono compromesse le funzioni della sostanza grigia.

Questo determina a livello della corteccia, crisi epilettiche e disfunzioni del linguaggio, cognitive e motorie; a livello dei gangli della base, disturbi del movimento, compresa la distonia; a livello del sistema limbico alterazioni delle emozioni, memoria e umore; a livello cerebellare atassia; a livello del tronco encefalico disturbi della respirazione; a livello del midollo spinale: atrofia, alterata percezione della posizione, scoliosi.

Nei primi criteri diagnostici per sindrome di Rett venivano riportati come criteri di supporto i disturbi del sistema autonomo: irregolarità del respiro, rigonfiamento, aerofagia, bruxismo, diminuzione della risposta al dolore, risate immotivate, estremità fredde e purpuree, disturbi del sonno.

Il gene *Mecp2* è espresso nei neuroni. Tra gli effetti della mutazione *Mecp2* vi sono: difetto nel blocco della trascrizione di altri geni, disregolazione dell'espressione di geni, effetti sulla neuromaturazione e regolazione neurochimica, aumento del glutammato con conseguente agitazione e crisi epilettiche, alterazione della trasmissione sinaptica dell'acetilcolina, del glutammato e della serotonina, compromissione delle funzioni del tronco encefalico e in particolare alterazioni dell'umore, del ritmo respiratorio, della funzione cardiovascolare, della motilità gastrointestinale e della funzione

oro-faringea ed infine deficit cognitivi.

La risonanza e la neuropatologia mostrano generalmente una sostanza bianca normale ma la sostanza grigia è diminuita con conseguente riduzione del volume cerebrale: i neuroni sarebbero normali per numero ma immaturi.

I neuroni e le connessioni inter-neuronali sono distrutte durante la fase più dinamica di crescita cerebrale, quando le sinapsi si formano e si eliminano.

Nella SR si verificano alterazioni dei recettori dei neurotrasmettitori:

- i livelli di glutammato (Neuroni eccitatori) nel liquido cefalorachidiano sono aumentati;
- i recettori colinergici sono diminuiti;
- la serotonina è aumentata a causa della diminuzione dell'uptake recettoriale nel tronco encefalico;
- il BDNF è diminuito;
- l'attività sinaptica della corteccia è diminuita.

Nelle pazienti con Mutazioni *MECP2* sono stati riscontrati elevati livelli di B endorfina, glutammato, piruvato, acido lattico, bassi livelli di acetilcolina, sostanza P, NGF e amine biogeniche: questi ultimi sono normali nelle bambine e diminuiscono con l'età.

*MeCP-2* consente la proliferazione e la stabilizzazione delle sinapsi. Quando vi è una mutazione sul *MeCP2* i pathway maggiori coinvolti nella plasticità sinaptica come neuroni contenenti il glutammato e l'acetilcolina sono danneggiati.

Inoltre vi sono alterazioni neuro-fisiologiche nel controllo centrale della ventilazione, alterazioni della trasmissione intracorticale ai potenziali evocati, alterazioni del tono vagale, disfunzioni del sonno, patterns immaturi e anomalie precoci all'EEG.

Le manifestazioni della compromissione del sistema nervoso autonomo, soprattutto in età giovanile comprendono pianto debole, momenti di incantamento, agitazione, attacchi a tipo panico, disturbi del sonno, alterazioni dell'umore.

La dr Budden si sofferma quindi sullo stato di agitazione che si verifica durante il periodo di regressione e sulla necessità di cercare di capirne le cause e trattarle, di utilizzare supporto farmacologici, se necessario, ad esempio il Naltrexone o Melatonina per i disturbi del sonno. Infine sottolinea come sia importante considerare la possibilità che nelle ragazze più grandi si instauri uno stato depressivo.

Per la gestione dei disturbi del sonno vengono consigliati i seguenti provvedimenti:

- mantenere un DIARIO del SONNO,
- verificare la coesistenza di altre problematiche mediche associate,
- valutare l'ambiente in modo da attuare una corretta igiene del sonno,
- prendere in considerazione bagni caldi e massaggi,
- se necessario prendere in considerazione interventi farmacologici.

logici come ad esempio melatonina, trazodone, benzodiazepine, idrato di cloralio (per un breve periodo di tempo).

Le problematiche respiratorie delle pazienti con RTT possono essere di vario tipo: pattern immaturi della respirazione, apnee centrali, iperventilazione o ipoventilazione, trattenimento del respiro, aerofagia con conseguente gonfiore, respirazione periodica.

Tali problematiche sono raggruppabili in quattro categorie: respirare debole, forzato, con apnee o tipo Valsava.

La gestione di questi problemi non è affatto semplice: per chi ha un respiro rapido può essere usato un sacchetto di carta, anche se non si sa se sia effettivamente utile, per chi ha un respiro corto può essere utilizzata, per un breve periodo, la teofillina.

Attualmente non è utilizzato nessun farmaco specifico.

Altri farmaci utilizzati per varie problematiche sono il Buspirone e il Tegretol.

Per quanto riguarda il sistema cardiovascolare i disturbi possono riguardare la variabilità della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna, il ridotto flusso ematico periferico, le alterazioni all'ECG e in particolare un intervallo QT prolungato, il diminuito tono vagale.

Per la gestione di tali problematiche possono essere utili, accanto a controlli cardiologici periodici, i monitoraggi dei livelli di magnesio e potassio e l'utilizzo, solo se necessario, di betabloccanti.

Nell'ambito delle problematiche gastrointestinali vengono ricordati: suzione ipovalida, masticazione immatura, difficoltà nella deglutizione, dismotilità del tratto gastrointestinale, reflusso gastroesofageo, ridotto riempimento gastrico, costipazione.

La possibile presenza di problemi a questo livello va tenuta presente quando ci troviamo di fronte ad una ragazza che emette dolori improvvisi. In particolare se il dolore compare durante e dopo il pasto

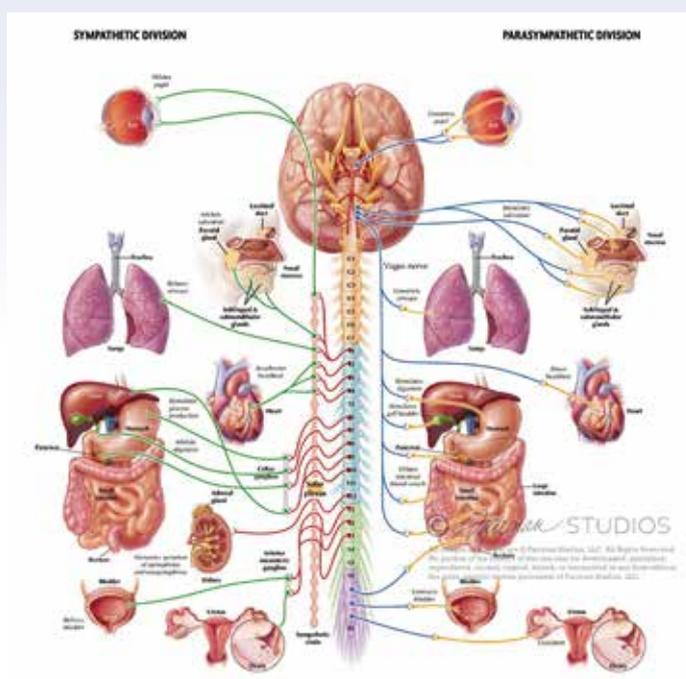
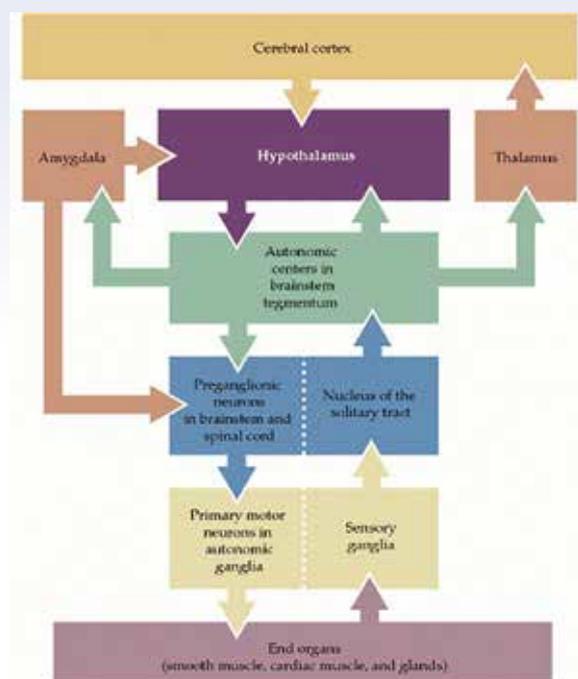
oppure durante la notte, è importante considerare l'ipotesi di un reflusso esofageo o anche di calcoli alla colecisti.

Un'altra problematica che può presentarsi è quella della ritenzione urinaria. Talvolta è sufficiente creare condizioni per un rilassamento, oppure posizionare un cuscinetto caldo sull'addome. La cateterizzazione va usata solo se i tentativi precedenti sono falliti.

Infine la dr Budden prende in considerazione i disturbi vasomotori che si presentano con mani e piedi freddi, blu, umidi, arrossati, piccoli, talvolta atrofici. Essi spesso determinano un impatto negativo sulla crescita e sulla deambulazione.

Per la gestione di tali problemi viene consigliato: l'utilizzo di musica e massaggi, comunicazione aumentativa, terapia occupazionale, fisioterapia ed acquatica, ipoterapia, mantenere le estremità calde e asciutte, tenere le gambe lievemente sollevate durante il riposo, utilizzare scarpe imbottite. ■

Fig 1 e 2  
Controllo centrale del sistema nervoso autonomico



# Cardiologia preventiva e interazione tra farmaci

Sintesi dell'intervento del dr Alessandro Rimini e della dr Maria Margherita Mancardi, a cura della dr Giulia Gagliardini e della dr Maria Traverso

La gestione delle pazienti con Sindrome di Rett è estremamente complessa e richiede frequentemente l'utilizzo di una politerapia farmacologica, date le molteplici comorbidità tra cui: epilessia, reflusso gastroesofageo e altre problematiche gastrointestinali, disfunzioni autonome e respiratorie, disturbi del sonno e del comportamento.

La scelta corretta dei farmaci più adatti riveste quindi un ruolo cruciale nella gestione clinica delle bambine e si basa sul quadro clinico generale (disturbo da trattare e comorbidità associate), sulla disponibilità del farmaco e sull'esperienza del centro medico prescrittore.

In caso di politerapia le interazioni clinicamente significative tra farmaci sono frequenti e possono talora comportare la comparsa di effetti avversi che possono essere interpretati non correttamente come un peggioramento della malattia o un nuovo problema clinico. È tuttavia di fondamentale importanza tener presente che non tutte le interazioni tra farmaci sono dannose, anzi alcune possono essere sfruttate vantaggiosamente per gestire al meglio un disturbo clinico complesso.

Partiamo analizzando i **farmaci antiepilettici (AE)**: tra quelli più usati ricordiamo l'acido valproico, la carbamazepina, il fenobarbitale, la lamotrigina, il levetiracetam e il topiramato. I più comuni effetti collaterali di questa classe di farmaci sono costituiti da disturbi del sonno (osservati nelle bambine Rett soprattutto con levetiracetam

e topiramato), irritabilità (prevalentemente levetiracetam, topiramato e carbamazepina), sonnolenza (prevalentemente carbamazepina e levetiracetam), peggioramento del mioclono (lamotrigina e carbamazepina) e perdita dell'appetito (soprattutto topiramato).

Ricordiamo che gli effetti collaterali sono osservati nel 28-40% dei pazienti che utilizzano farmaci antiepilettici e con percentuale del tutto sovrapponibile nelle bambine affette da Sindrome di Rett.

Nello specifico per quanto riguarda le nostre bambine, da un'analisi statistica effettuata nel 2013 dal Database Australiano per la sindrome di Rett era già emerso che l'associazione tra farmaci AE portasse ad un aumentato rischio di frattura, in particolare l'utilizzo dell'acido valproico sembra causare un aumento del rischio di frattura dopo 1 anno di impiego, mentre un rischio minore si avrebbe utilizzando la lamotrigina e un rischio ulteriormente ridotto si avrebbe nella terapia con carbamazepina. In un altro studio è stato evidenziato come le pazienti Rett che assumono una politerapia farmacologica abbiano un rischio aumentato di sviluppare un deficit grave di vitamina D rispetto alle pazienti in monoterapia.

La politerapia antiepilettica è necessaria in circa un quarto dei pazienti con epilessia e può comportare interazioni farmacologiche che vanno sempre tenute in considerazione, sia tra i diversi antiepilettici che tra gli antiepilettici e altre categorie di farmaci. Ad esempio l'acido valproico viene spesso utilizzato in associazione con la

lamotrigina, l'effetto è di potenziamento con aumentata efficacia di entrambi i farmaci, al contrario l'associazione tra acido valproico e fenobarbital comporta una riduzione del valproato e un aumento del fenobarbital con possibili effetti sulla frequenza critica o sull'accentuazione degli effetti collaterali correlati al fenobarbital.

Particolare attenzione va infatti posta nel momento in cui si decide di cambiare la terapia perché la concentrazione sierica di altri farmaci può cambiare determinando effetti tossici o una riduzione dell'attività antiepilettica. Bisogna inoltre specificare che spesso terapie antibiotiche e antimicotiche, rese necessarie ad esempio da complicanze respiratorie (bronchiti, polmoniti) interferiscono col il metabolismo dei farmaci antiepilettici portando a una modificazione della loro concentrazione plasmatica, come succede ad esempio quando vengono usati macrolidi in concomitanza con la carbamazepina (molto meno per acido valproico e nuovi farmaci antiepilettici).

D'altro canto esistono antiepilettici stessi, come la carbamazepina e il fenobarbitale, che con la loro attività enzimatica possono ridurre la concentrazione plasmatica di alcuni antibiotici, ad esempio la carbamazepina può ridurre il livello sierico di antibiotici, anticoagulanti orali, contraccettivi orali, benzodiazepine, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e, molto importante dato il non infrequente utilizzo nelle bambine Rett, di alcuni neurolettici, in particolare aloperidolo e clorpromazina. Per esempio l'introduzione di

un antiepilettico in terapia quale la carbamazepina o la fenitoina può ridurre i livelli dei neurolettici determinando un peggioramento comportamentale inatteso.

Qui accanto una tabella riassuntiva da un recente articolo riguardante le interazioni tra farmaci antiepilettici e tra antiepilettici e altre categorie di farmaci (Zaccara e Perucca, *Epilept Disorders* 2014).

Altri **farmaci** di comune impiego nelle bambine con Sindrome di Rett sono quelli relativi agli aspetti **gastrointestinali**. Non parliamo degli integratori e vitaminici, che, se utilizzati a dosaggio corretto, non comportano effetti avversi o interazioni. Tuttavia anche farmaci di largo utilizzo e comunemente ben tollerati, come l'idrossido di magnesio e il sodio alginato possono essere causa di effetti avversi e alterare l'assorbimento di altri farmaci assunti in maniera concomitante quali tetracicline, atenololo, digossina, bifosfonati, etambutolo, fluorochinoloni, glucorticoidi, metoprololo, alcuni neurolettici e sali di ferro. È pertanto consigliabile interporre un intervallo di almeno due ore tra l'assunzione di idrossido di magnesio o del sodio alginato e quella di altri farmaci con assorbimento dipendente dal pH, specialmente quindi tetracicline, fluorochinoloni, sali di ferro, ormoni tiroidei, cloroquina, bifosfonati ed estramustina. Per quanto riguarda il sodio alginato in letteratura sono riportati rari casi di reazioni anafilattiche (orticaria, broncospasmo) o problematiche gastrointestinali come nausea e flatulenza.

Tra gli altri farmaci utilizzati per i disturbi gastrointestinali la metoclopramide, poco usata peraltro nei bambini con problematiche neurologiche, può portare a irritabilità e accentuazione delle problematiche extrapiramidali e più raramente ad aritmie, disturbi pressori, costipazione, cefalea

**Table 3.** Examples of interactions whereby other drugs increase the serum concentration of antiepileptic drugs.

Affected drug	Class of inhibiting drug	Interfering drug	
Carbamazepine	Antidepressants: Antimicrobials	Fluoxetine, Fluvoxamine, Trazodone, Viloxazine Clarithromycin, Erythromycin, Fluconazole, Isoniazid, Itraconazole, Ketoconazole, Metronidazole, Ritonavir, Troleandomycin, Voriconazole	
	Other drugs:	Cimetidine, Danazol, Dextropropoxyphene, Diltiazem, Omeprazole, Risperidone, Quetiapine, Ticlopidine, Verapamil	
Clobazam	Antimicrobials: Other drugs:	Ketoconazole Omeprazole (increases levels of N-desmethyl-clobazam only)	
	Antidepressants: Antimicrobials: Other drugs:	Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Sertraline, Trazodone, Viloxazine Chloramphenicol, Fluconazole, Isoniazid, Miconazole, Sulfaphenazole Allopurinol, Amiodarone, Azapropazone, Cimetidine, Chlorpheniramine, Dextropropoxyphene, Diltiazem, Disulfiram, Doxifluridine, 5-Fluorouracil, Omeprazole, Phenylbutazone, Sulfinpyrazone, Tacrolimus, Tamoxifen, Ticlopidine, Tolbutamide	
Phenobarbital	Antimicrobials: Analgesics:	Chloramphenicol Dextropropoxyphene	
Ethosuximide	Antimicrobials:	Isoniazid	
Valproic acid	Antidepressants: Antimicrobials: Other drugs:	Sertraline Erythromycin, Isoniazid Cimetidine	
	Lamotrigine	Antidepressants:	Sertraline
	Perampanel	Antimicrobials	Ketoconazole
Topiramate	Diuretics	Hydrochlorothiazide	

Sources: Patsalos and Perucca (2003b); Perucca (2006); Fycompa (2013), Walzer et al. (2012) and other currently available Prescribing Information.

e iperprolattinemia. La ranitidina può portare a disturbi gastroenterici come diarrea, nausea, costipazione e in rari casi sono state segnalate anche aritmie (bradicardia, tachicardia, blocco A-V) e disturbi ematologici, quali leucopenia o pancitopenia, fino all'aplasia midollare; può inoltre aumentare la concentrazione sierica di claritromicina, clozapina, diazepam, fenitoina, fenobarbitale. Gli inibitori di pompa protonica, largamente usati nei pazienti con disabilità e disfunzioni gastriche, possono portare, anche se in rari casi, a gravi rash cutanei, disturbi ematici quali trombocitopenia, pancitopenia, neutropenia, anemia emolitica e megaloblastica, problemi epatici; la somministrazione prolungata può causare riduzione dei livelli di magnesio (ipomagnesiemia) associata a diminuzione dei livelli di potassio (ipokaliemia) e calcio (ipocalcemia) e deficit di vitamina B12. Per quanto riguarda il macrogol, di largo utilizzo per la stipsi, la diarrea è un effetto collaterale comune, ma cessa alla riduzione della posolo-

gia del farmaco; più raramente il macrogol può comportare reazioni di ipersensibilità quali orticaria, eruzioni cutanee, prurito o edema oltre che disturbi del metabolismo e della nutrizione.

Altra categoria di farmaci da prendere in considerazione è quella dei **farmaci utilizzati per il trattamento dei disturbi dell'umore e del sonno** (di maggior impiego in Italia i neurolettici, le benzodiazepine, la niaprazina, la melatonina). Bisogna ricordare che nelle nostre bambine la comparsa di disturbi del sonno e disturbi dell'umore potrebbe essere legata alla presenza di dolore o discomfort che le piccole non sanno riferire, diventa quindi fondamentale escludere qualsiasi causa organica sottostante o disturbo che possa giustificare la recente insorgenza di un disturbo del sonno o del comportamento. Ricordiamo inoltre che strategie alternative per tali disturbi possono essere tentate prima di iniziare un farmaco specifico quali massaggi, bagno caldo, pasti pic-

coli e frequenti di carboidrati, musicoterapia, etc.

La melatonina viene largamente utilizzata e non comporta effetti collaterali di rilievo. Il cloralio idrato è poco utilizzato in Italia per i rischi di depressione respiratoria, riportata nel 4 - 15% dei casi, può dare inoltre nausea e vomito, irritabilità, confusione, cefalea o letargia; agitazione paradossa è stata riportata nel 2-6% dei pazienti. Un sovradosaggio di cloralio idrato può inoltre causare aritmie sopraventricolari e torsione di punta.

Tra gli effetti collaterali prodotti dai neurolettici ci sono effetti extrapiramidali (acatisia, distonia, parkinsonismo, discinesia tardiva), riduzione della soglia convulsiva, effetti anticolinergici quali secchezza delle fauci, costipazione, tachicardia, ritenzione urinaria, anomalie ECG e aritmie cardiache. Le alterazioni ECG indotte dai neurolettici sembrano essere determinate da uno spostamento del potassio nei compartimenti intracellulari, pertanto la concomitante presenza di ipopotassiemia, spontanea o indotta da farmaci assunti in modo concomitante, può aumentare ulteriormente il rischio di effetti collaterali cardiaci di questa categoria di farmaci.

Altro capitolo è quello dei **farmaci per trattare la spasticità e i sintomi extrapiramidali** (baclofene, benzodiazepine, tossina botulinica, piracetam).

Il particolare meccanismo d'azione del baclofene impone la massima cautela nei pazienti affetti da patologie psichiatriche o neurologiche, epilessia, insufficienza renale, ulcera peptica e sindromi da ritenzione urinaria. Particolare cautela inoltre dovrebbe essere impiegata nella fase di interruzione della terapia, evitandone la brusca eliminazione, potenzialmente associata al rischio di allucinazioni, stati confusionali, stati

psicotici, maniacali con un conseguente peggioramento delle condizioni cliniche del paziente.

Per quanto riguarda il triesifenidile sono noti effetti dose dipendenti (irritabilità, cefalea, confusione, astenia, costipazione, ritenzione urinaria). Possono inoltre causare interazioni con farmaci anticolinergici (spasmolitici, antistaminici) provocando un aumento del rischio degli effetti collaterali. L'utilizzo a lungo termine può inoltre aumentare il rischio di discinesia tardiva.

Capitolo a parte è quello delle benzodiazepine, tra cui le più utilizzate nelle bambine Rett sono clonazepam, clozapam, diazepam, nitrazepam, spesso utilizzate per molteplici scopi quali la gestione di agitazione, ipertonia muscolare, epilessia, disturbi del sonno. Le benzodiazepine sono una categoria di farmaci spesso largamente usata nei bambini con disabilità, vanno tuttavia usate con cautela nella bambine Rett valutandone i potenziali effetti sulle problematiche respiratorie e comportamentali. Tra gli effetti collaterali ricordiamo infatti, di maggior rilievo in questo caso, sedazione, sonnolenza, ridotta coordinazione motoria per i movimenti fini, visione confusa, cefalea, vertigini, nausea, diarrea, gusto amaro in bocca, disturbi cognitivi (amnesia), depressione respiratoria con peggioramento delle apnee. I livelli di benzodiazepine possono essere ridotti dall'uso concomitante di altri farmaci AE (fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina) che ne aumentano l'eliminazione.

In tutti i casi è fondamentale cercare di evitare un effetto cumulativo dei farmaci.

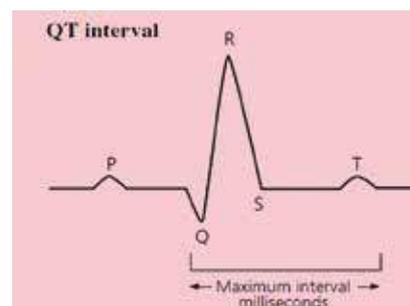
Dal punto di vista cardiologico, in letteratura è stata descritta nelle pazienti con sindrome di Rett la presenza di valori di QT "allungati" con una percentuale che arriva in alcune casistiche fino al 18,5%

del campione esaminato, oltre ad anomalie della ripolarizzazione ventricolare e disordini autonomici come apnee e insufficienza respiratoria (McCauley 2011; Sekul 1994; Guideri Acampa 2005).

La sindrome del QT lungo rappresenta una condizione di rischio per episodi di sincope e morte improvvisa ed è dovuta, in oltre il 90-95% dei casi, ad una disfunzione delle correnti ioniche al K<sup>+</sup>. Tale disfunzione può avere una causa genetica o acquisita e in quest'ultimo caso potrebbe essere indotta dall'utilizzo di farmaci che inibiscono uno dei canali al K<sup>+</sup>. Vi sono inoltre fattori aggiuntivi o concause, alcune delle quali modificabili, che interferiscono con la ripolarizzazione e possono contribuire al prolungamento del tratto QT, come eventi ipossici e disturbi idro-elettrolitici (gastroenterite, ipopotassiemia, etc.).

Dal punto di vista cardiologico, è quindi di fondamentale importanza evitare o ridurre l'utilizzo dei farmaci in grado di provocare un prolungamento del tratto QT con il rischio di aritmie potenzialmente letali, in particolare di torsione di punta.

L'intervallo QT dovrebbe essere misurato partendo dall'inizio del complesso QRS fino alla fine dell'onda T e dovrebbe essere corretto in base alla frequenza (QTc). Tuttavia sono state proposte negli ultimi anni diverse formule di correzione, anche se non è stato stabilito un metodo ottimale sulla base di studi prospettici, per cui non sono stati definiti criteri di preferenza.



Il range di normalità varia significativamente in relazione a sesso ed età.

La diagnosi di sindrome del QT lungo può essere posta ragionevolmente in presenza di un QTc superiore a 500 msec, mentre valori di QT inferiori a 500 msec, in assenza di altri fattori di rischio (disturbi elettrolitici, trattamento con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT, patologie cardiache in grado di alterare la ripolarizzazione) non rappresenta di per sé una condizione pericolosa e richiede semplicemente un monitoraggio clinico e l'utilizzo di condotte preventive volte ad evitare un ulteriore prolungamento del tratto QT. In particolare il rischio di sindrome del QT lungo viene considerato molto basso in presenza di valori di QT inferiori a 410-420 msec, ma esistono comunque differenze a seconda dell'età (vedi sotto).

Per quanto concerne la sindrome del QT lungo iatrogeno, si considera un segno d'allarme un aumento di 60 msec riscontrato in seguito all'avvio di un farmaco potenzialmente rischioso e già un aumento di 20 msec dovrebbe condurre il clinico ad uno stretto monitoraggio elettrocardiografico.

Rating	1-15 years	Adult male	Adult female
Normal	<440 ms	<430 ms	<450 ms
Borderline	440-460	430-450	450-470
Prolonged	>460 ms	>450 ms	>470 ms

Riportiamo qui a fianco un elenco di farmaci potenzialmente causa di un prolungamento del tratto QT. Esistono altri farmaci non riportati in tabella che possono causare un ulteriore prolungamento dell'intervallo QT con vari e diversi meccanismi (ad esempio i farmaci inibitori del citocromo CYP450, famiglia di isoenzimi coinvolti nel metabolismo di numerosi farmaci e prodotti cellulari). Un elenco completo può essere trovato sul sito <http://www.crediblemeds.org/> e viene continuamente aggiornato.

Nello stesso modo determinate condizioni cliniche, quali un'insufficienza epatica o renale o disturbi elettrolitici, possono indurre un ulteriore peggioramento clinico attraverso un maggiore allungamento del tratto QT. Lo stesso vale per alcune sostanze in grado di inibire metabolizzatori enzimatici, come ad esempio liquirizia o succo di pompelmo. Il clinico ha pertanto il compito importante di identificare la presenza di eventuali fattori di rischio, raccogliere un'accurata anamnesi familiare (con particolare attenzione alla presenza di casi di morte improvvisa), effettuare una valutazione cardiologica completa per valutare la funzione cardiaca di base della paziente, effettuare un ECG prima di somministrare farmaci "a rischio".

I fattori di rischio riscontrabili possono essere suddivisi in:

- modificabili (disturbi idro-elettrolitici come ipokaliemia, cardiopatie quali ipertrofia o ischemia, ipotiroidismo, bradicardia con FC inferiore a 50 bpm, utilizzo concomitante di almeno 1 farmaco in grado di determinare un prolungamento del tratto QT);
- non modificabili (sesso femminile, età avanzata, sindrome con-

genita del QT lungo, polimorfismi del gene codificante per la catena del CYP450).

In presenza di fattori di rischio è raccomandabile un'accurata valutazione cardiologica, un'eventuale monitoraggio elettrolitico ove indicato (con particolare attenzione a K e Mg) e controlli ECG seriati a distanza di 1 settimana, 1 mese, 6 mesi dall'avvio della terapia farmacologica potenzialmente pericolosa.

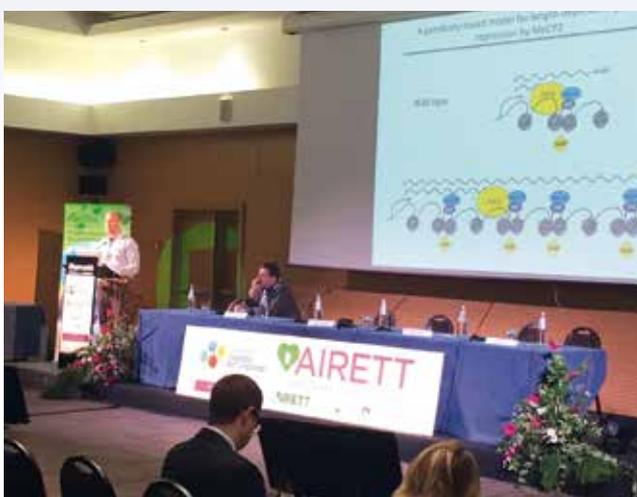
In caso di prolungamento del tratto QT con valori superiori a 460-500 msec è raccomandata la sospensione della terapia farmacologica.

In conclusione, per quanto controverso, essendo stata descritta in una percentuale significativa nelle bambine con sindrome di Rett la presenza di allungamento del QT e trattandosi di una categoria di pazienti che spesso necessitano di politerapie farmacologiche, risulta indispensabile adottare misure cautelative volte ad evitare o ridurre l'utilizzo di determinati farmaci potenzialmente nocivi dal punto di vista cardiologico oppure ove indispensabili e non sostituibili a provvedere ad una adeguata sorveglianza cardiologica. ■

QT Prolonging Medications				
Antimicrobials	Antidepressants	Antipsychotics	Anticonvulsants	Other Drugs
Atazanavir	Amitriptyline	Chlorpromazine	Felbamate	Moexipril
Azithromycin	Citalopram	Clozapine	Fosphenytoin	Nilotinib
Bactrim	Clomipramine	Haldol	Phenytoin	Octreotide
Ciprofloxacin	Desipramine	Mesoridazine		Oxytocin
Chloroquine	Doxepin	Paliperidone	<b>Other Drugs</b>	Probucol
Clarithromycin	Escitalopram	Pimozide	Alfuzosin	Ranolazine
Erythromycin	Fluoxetine	Quetiapine	Astemizole	Sunitinib
Fluconazole	Nortriptyline	Risperidone	Amantadine	Tacrolimus
Foscarnet	Paroxetine	Sertindole	Bepiridil	Tamoxifen
Gatifloxacin	Protriptyline	Thioridazine	Cisapride	Terfenadine
Gemifloxacin	Sertraline	Ziprasidone	Diphenhydramine	Tizanidine
Halofantrine	Trazodone		Eribulin	Vandetanib
Imipramine	Trimipramine	<b>Antiarrhythmics</b>	Famotidine	Vardenafil
Itraconazole	Venlafaxine	Amiodarone	Fingolimod	
Ketoconazole		Disopyramide	Galantamine	
Levofloxacin	<b>Antiemetics</b>	Dofetilide	Indapamide	
Moxifloxacin	Dolasetron	Dronedarone	Lapatinib	
Ofloxacin	Domperidone	Flecainide	Levomethadyl	
Pentamidine	Droperidol	Ibutilide	Lithium	
Ritonavir	Granisetron	Nicardipine	Methadone	
Sparfloxacin	Odansetron	Procainamide		
Telithromycin		Quinidine		
Voriconazole		Sotalol		

Riportiamo in queste pagine alcuni momenti dei tre giorni congressuali





# Avanzamento nell'assistenza durante l'emergenza: il passaporto clinico

Sintesi dell'intervento della prof Edvige Veneselli, UO e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Istituto G Gaslini, Università di Genova, a cura della dr Giulia Gagliardini e della dr Maria Traverso

**P**er promuovere la crescita del livello di assistenza sanitaria alle bambine RTT, AIRett negli ultimi anni ha identificato 5 Centri di eccellenza, dislocati nel Nord, nel Centro e nel Sud d'Italia, presso l'Ospedale San Paolo di Milano, l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova, il Policlinico Le Scotte di Siena, l'IRCCS Ospedale Bambino Gesù di Roma, il Policlinico Universitario di Messina.

Ha chiesto loro di attivare un *team multidisciplinare* allo scopo di promuovere l'*avanzamento della presa in carico globale* delle assistite mediante uno *staff dedicato* ed un *coordinatore responsabile*, per un training interattivo ed in una collaborazione tra loro sui programmi in realizzazione.

Il goal proposto è stato quello di configurare una *metodologia uniforme di valutazione e di gestione*, di porsi a servizio delle famiglie attraverso la *disponibilità di un Neuropsichiatra Infantile*, fornendo una *email* e mettendo a disposizione un *cellulare* procurato da AIRett, di lavorare in una *rete nazionale* con gli Ospedali ed i Centri di Riabilitazione a cui si riferiscono localmente le assistite ed infine di *promuovere la transizione oltre i 18 anni*, per la continuità delle cure.

In tale contesto generale, AIRett ha proposto il *Progetto "Passaporto clinico"* al fine di assicurare una *maggior sicurezza alle assistite*, specie in condizioni di *emergenza e di urgenza*.

AIRett ha quindi previsto una fase sperimentale con 10 soggetti coinvolti per ogni Centro.

Lo strumento attuativo è costituito da un *braccialetto con una "pendrive" o chiavetta* con dati protetti,

che contiene una specifica scheda per ogni soggetto con i *dati clinici* aggiornati, la possibilità di inserire relazioni ed *esami laboratoristici* significativi (ad esempio, l'ECG e la Radiografia della colonna), eventuali raccomandazioni individuali, accanto ad una serie di *informazioni sulla Sindrome di Rett*, quali la presentazione sintetica della Sindrome, il Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale per la Sindrome di Rett (ad oggi l'unico formalmente approvato è quello della Regione Lombardia, elaborato da MP Canevini e A Vignoli) ed il Libretto "Sindrome di Rett: dalla diagnosi alla terapia", realizzato per AIRett da E Veneselli e M Pintaudi, con contributi dei membri del suo Comitato Scientifico e di alcuni altri collaboratori dei Centri. I dati sono visualizzabili via web attraverso lo specifico sistema Sa.Me.Da L.I.F.E.

Il *contesto di riferimento* è costituito da una serie di esperienze e di atti legislativi mirati. Nel nostro paese, una prima esperienza è stata realizzata dalla Croce Rossa Italiana con "Life Badge, una carta che può salvare la vostra vita", nel 2002, nell'ambito della Campagna per la sicurezza stradale della Comunità europea. Dal punto di vista legislativo, nel 2010 in Francia è stata autorizzata la cartella elettronica sanitaria personale per il network medico-paziente, ed in Italia i Decreti Legge del 9.2 e del 4.4.2012, art. 47, hanno sanzionato la cartella medica digitale; più recentemente in Francia la Legge Fourcard ha regolamentato la cartella medica USB.

In esperienze simili alla nostra, nel 2013 la Società Italiana di Pediatria ha promosso il Progetto Eu-

reka, con una pendrive apposita per i bambini con malattie rare, da destinare all'uso in caso di accesso al Pronto Soccorso (P.S.) ed è stato elaborato il sistema Sa.Me.Da L.I.F.E. per FedEmo, l'Associazione che riunisce i soggetti emofilici italiani.

In questo anno, due ulteriori iniziative attestano l'interesse e l'utilità di questo strumento: l'Ospedale universitario di Ginevra ha introdotto l'impiego di una carta con accesso protetto per pazienti ivi seguiti, per il loro medici e per i medici di famiglia, e la Apple ha creato una App Salute per i loro ultimi iPhone e iPod (iOS8, iOS9), peraltro compilata dal soggetto stesso, con il suo gruppo sanguigno, eventuali allergie e quanto altro ritenuto di interesse.

*L'esperienza di Sa.Me.Da L.I.F.E.* nasce dall'ambiente automobilistico della Formula1 e si è poi estesa ad altri contesti sportivi, come la Federazione Italiana di Motonautica, per la messa in sicurezza dei piloti a forte rischio di incidenti gravi. In tali esperienze i dati sono letti nei Centri sportivi di emergenza medica e le informazioni sono trasferite digitalmente all'Ospedale di destinazione. Si è strutturata poi anche per altri tipi di contesti; in specifico, attualmente il Progetto con FedEmo è già attivo in 5 Centri nelle Regioni Lazio e Puglia e se ne prevede l'estensione in ulteriori 3 Regioni nel 2016, con la collaborazione delle Società Italiane di Medicina dell'Emergenza-Urgenza (SIMEU) e l'analoga pediatrica (SIMEUP).

Il sistema software e hardware prevede una token di identificazione personale con un numero di

identificazione unico ed una strumentazione resistente alla corrente e all'acqua, ignifuga, inalterabile, con un'interfaccia USB, una memoria interna elevata ed una durata stimata in 10 anni.

Il *flusso delle informazioni* prevede la preparazione della scheda medica da parte del Medico del Centro, la sua consegna ai genitori, il caricamento dei dati sul sistema Sa.Me.Da L.I.F.E. e sul braccialetto. Durante l'*accesso al Pronto Soccorso*, il medico di turno può accedere ai dati del file PDF mediante una password ed una username fornite dai genitori, senza necessità di connessione ad Internet. L'impiego del Passaporto clinico può essere aperto oltre le condizioni di Emergenza-Urgenza, ad esempio con il *Medico curante o altri specialisti* che seguono la bambina, come in caso di consulenze, con le stesse modalità.

A differenza di altri sistemi esistenti, in questo Progetto: i dati vengono preparati e verificati dai Medici dei Centri, creando così un network tra Medici e Genitori; i dati, posti in un braccialetto facilmente identificabile, sono disponibili in tempo reale in ogni luogo; il sistema rispetta le normative della Comunità europea in tema di protezione dei dati sensibili e della privacy.

Hanno aderito al Progetto 4 Centri, ad oggi così configurati:

- Istituto Gianna Gaslini, Genova, UO e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile - Coordinatore Direttore prof. Edvige Veneselli - Referente dr Maria Pintaudi
- Ospedale San Paolo, Milano, Centro Regionale per l'Epilessia Direttore prof. Paola Maria Canevini - Referente dr Aglaia Vignoli
- Ospedale Bambino Gesù, Roma, UO di Neurologia Direttore dr Federico Vigeveno - Referente dr Michelina Armando
- Policlinico Universitario, Messina, Cattedra di Neuropsichiatria Infantile Direttore prof. Antonio Persico - Referente dr Gabriella Di Rosa.



Sala A, un momento del Congresso

Le varie fasi del Progetto AIRett hanno quindi previsto l'identificazione delle pazienti e la configurazione delle modalità di lavoro e dei ruoli degli operatori addetti. Con il lavoro di tutti ma in particolare di Maria Pintaudi e Raul Cadei, si sono quindi identificati dati essenziali per la scheda medica in caso di accesso al P.S., successivamente corretti dopo una verifica mirata, quali in primis gruppo sanguigno, precedenti malattie infettive, eventuali problemi respiratori e cardiovascolari, allergie, intolleranze, reazioni avverse ai farmaci. I Centri hanno formato i genitori all'ingresso ai dati ed hanno predisposto le modalità di valutazione e di efficacia per medici e genitori; hanno infine previsto un periodo di sorveglianza per un anno.

Si sono identificati i seguenti *parametri di Inclusione*: diagnosi certa di RTT secondo i criteri diagnostici di Neul del 2010, età compresa tra 2 e 40 anni, ottenimento del Consenso Informato da parte dei genitori, che devono essere soci di AIRett e "tecnologicamente attivi", cioè con consuetudine all'uso del PC.

Sono stati *criteri preferenziali* la presenza di fattori di aumentato rischio di accesso al P.S., quali la presenza di epilessia, disturbi respiratori e gastrointestinali, QT

lungo all'ECG e scoliosi.

Abbiamo avuto *riunioni* di presentazione del Progetto e di condivisione degli obiettivi e delle metodologie, esercitazioni sul sistema, e poi conference calls per aggiornamento e modifiche.

Abbiamo definito i *parametri di valutazione* delle ragazze e di *efficacia* del sistema a T0 e a T12, costituiti da: Clinical Severity Score, Clinical Global Interview per genitori, Parent Stress Index, Questionario di soddisfazione per medici e genitori.

Attualmente 3 Centri su 4 hanno completato il reclutamento e hanno iniziato la fase di sorveglianza.

I genitori che ad oggi hanno aderito, ci hanno attestato un elevato gradimento, in quanto si sentono più sicuri soprattutto perché hanno con loro le informazioni sulla salute della loro figlia e sulla Sindrome, oltre all'esatta terapia in corso, grazie a questo moderno strumento.

Ci aspettiamo che il nostro Passaporto clinico possa effettivamente migliorare la sicurezza e la qualità dell'assistenza delle pazienti in occasione di visite di medici che non le conoscono, ridurre lo stress dei genitori e facilitare in modo significativo la gestione dei disturbi intercorrenti. ■

# Le molte sfaccettature della problematica nutrizionale nella Sindrome di Rett

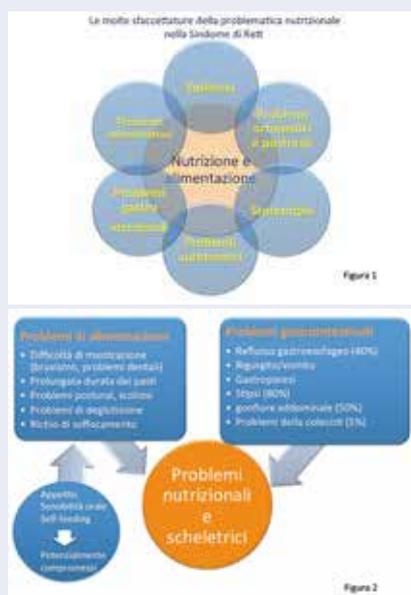
Dr Graziella Silvia Cefalo  
Clinica Pediatrica - Ospedale San Paolo - Università degli Studi di Milano

La nutrizione rappresenta uno dei problemi più frequenti nella gestione quotidiana delle bambine affette da sindrome di Rett ed al tempo stesso uno degli aspetti più importanti della terapia della sindrome stessa in quanto una adeguata nutrizione condiziona in modo favorevole il risultato degli altri trattamenti eventualmente necessari.

Diversi sono i fattori che concorrono a rendere complesso l'equilibrio nutrizionale in questa malattia. Infatti da una parte vi è un elevato livello di dispendio energetico per far fronte all'aumentata attività motoria legata alle stereotipie, all'epilessia, alla condizione di ipertono, alla iperventilazione ed all'alterazione della meccanica respiratoria, dall'altra c'è un incremento del catabolismo cellulare dovuto alle aumentate necessità di riparazione cellulare e del DNA.

Pertanto già in condizioni basali è necessario un maggior fabbisogno giornaliero di energia. Tale fabbisogno può d'altro canto essere ulteriormente incrementato in corso di malattie intercorrenti quali infezioni, febbre o stati dolorosi che, a fronte di un aumentato dispendio energetico, possono invece comportare una riduzione dell'appetito. Questo quadro può essere ulteriormente complicato dal fatto che spesso vi è la tendenza ad assumere una dieta selettiva sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo.

Alcuni degli aspetti caratteristici della sindrome (Fig. 1 e 2), come le stereotipie, l'epilessia, i problemi posturali ed ortodontici, limitano la capacità che le pazienti hanno di alimentarsi autonomamente e, associandosi a problemi gastroenterologici e del sistema nervo-



so autonomo (disfagia, reflusso gastroesofageo, vomito, gastroparesi e stipsi), oltre che a deficit della muscolatura implicata nella masticazione e nella deglutizione, rendono difficoltosa l'alimentazione limitandola talvolta a cibi frullati o sminuzzati e somministrati con modalità adattate e personalizzate per ogni singola bambina. Il rischio di soffocamento ed inalazione possono poi ulteriormente determinare una durata prolungata del pasto.

Tutti questi aspetti concorrono all'instaurarsi di squilibri o carenze nutrizionali, che richiedono un monitoraggio molto attento ed una gestione adeguata, che preveda quando richiesto opportune integrazioni per prevenire complicanze.

Non dobbiamo inoltre dimenticare che sono caratteristiche proprie della sindrome il basso peso e l'ipopsviluppo costituzionale e che tali condizioni geneticamente determinate possono contribuire ad aggravare lo stato di alterata nutrizione.

Quando si instaura una condizione di malnutrizione, questa comporta a sua volta un ulteriore deterioramento delle condizioni generali delle bambine per l'insorgenza di anemia ferropiva, ipovitaminosi, problemi strutturali ossei, quali l'osteoporosi, fino a determinare conseguenze più complesse, come l'amenorrea.

Le problematiche che riguardano la nutrizione accompagnano le bambine nel corso della loro crescita, cominciando dai primi anni di vita fino all'età adulta. Diventa quindi fondamentale un'adeguata valutazione nutrizionale da effettuarsi almeno ogni 6 mesi fino all'età dell'adolescenza e successivamente almeno una volta all'anno (Figura 3).



Le misure antropometriche, principale indicatore dello stato nutrizionale, vanno stimate sulla base dei percentili di crescita specifici per la sindrome di Rett.

Nella valutazione dell'assetto nutrizionale grande importanza va riservata all'ascolto dei genitori o di coloro che si occupano quotidianamente di assistere le bambine, in quanto forniscono valide informazioni rispetto alla qualità e alla quantità degli alimenti e alle abitudini alimentari, e segnalano precocemente eventuali segni

clinici riferibili a problematiche di tipo gastroenterologico.

Gli indici nutrizionali vanno effettuati periodicamente valutando emoglobina, stato del ferro, proteine totali, albumina, prealbumina, profilo lipidico, funzionalità epatica e renale, stato delle vitamine, funzionalità tiroidea ed assetto ormonale (Figura 4).



A questi esami vanno aggiunti accertamenti indicati per lo screening di patologie che possono complicare il quadro, quali distroidismi, malassorbimento, alterazioni del metabolismo legate ai farmaci anticonvulsivanti.

Eventuali esami strumentali, quali videofluoroscopia per lo studio della deglutizione, endoscopia, ecografia dell'addome, densitometria ossea, andranno invece programmati in base ai sintomi e pertanto vanno personalizzati.

Il fabbisogno giornaliero dei nutrienti è indicato dai Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia (LARN) validi per tutta la popolazione pediatrica italiana e pertanto per quanto

concerne gli interventi nutrizionali (Figura 5 e 6) è importante attenersi ad essi per attuare una ade-



guata integrazione nutrizionale, personalizzata rispetto ai deficit eventualmente evidenziati in ogni singola paziente (Figure 7-9). Non è da trascurare inoltre l'importanza di un adeguato apporto idrico anche per prevenire la stipsi. Gli integratori nutrizionali ipercalorici andranno utilizzati solo se necessario, cercando sempre di privilegiare un'alimentazione bilanciata. Alcuni accorgimenti rappresentano delle vere e proprie strategie specifiche e possono dare un aiuto concreto contro le complicanze nutrizionali: ad esempio somministrare pasti piccoli e frequenti per ovviare al precoce senso di sazie-



tà, cercare posizioni e ambienti confortevoli durante la somministrazione dei pasti, cambiare le caratteristiche organolettiche dei cibi (la temperatura, la consistenza, oltre che il sapore).

I trattamenti farmacologici ed eventualmente chirurgici (gastrostomia) andranno attentamente valutati in base alla presentazione clinica e alla risposta agli interventi nutrizionali precedentemente impostati e saranno condivisi con gli specialisti di gastroenterologia. I provvedimenti chirurgici quali la gastrostomia rappresentano a volte un aiuto fondamentale per ottenere una corretta nutrizione.

Va sempre tenuto in considerazione che ogni bambina è unica e pertanto questi consigli vanno personalizzati e adattati ad ogni singola situazione. Solo una stretta collaborazione tra i familiari ed i medici può aiutare a trovare una soluzione ai problemi che via via si incontrano nella cura delle bambine con sindrome di Rett. ■



Professionisti in un momento del lunch

# Potenziamento cognitivo e riabilitazione della comunicazione

Sintesi a cura della dr Samantha Giannatiempo

**D**urante la sessione parallela il dr Marschik dell'Università di Gratz, la prof.ssa Fabio dell'Università di Messina e la dr Giannatiempo del Centro di Apprendimento e Ricerca Tice hanno affrontato diverse tematiche relative al potenziamento cognitivo e allo sviluppo della comunicazione nelle bambine affette da Sindrome di Rett.

Nello specifico la prima sessione si è aperta con un intervento relativo al riconoscimento precoce di alcuni segnali di sviluppo atipico che porterebbero a compromissioni nello sviluppo del linguaggio e nella comunicazione. Il **dr Marschik** afferma infatti che sono molto rari gli studi su come queste abilità si sviluppino in bambine con Sindrome di Rett nella forma classica e nella Variante a Linguaggio conservato; il suo scopo è quindi quello di evidenziare caratteristiche comportamentali peculiari di queste forme relativamente allo sviluppo tipico e capire come intervenire in maniera precoce. Questa possibilità di "guardare indietro" è offerta solo dagli studi retrospettivi attraverso l'analisi di video che consentono poi di esaminare come la genetica interferisce con lo sviluppo funzionale del cervello. Attraverso l'analisi di video precedenti e successivi alla comparsa della regressione confrontati con lo sviluppo tipico, è quindi possibile individuare dei segnali precursori della Sindrome di Rett consentendo di attivare un intervento precoce di comunicazione Aumentativa Alternativa.

La **prof.ssa Fabio** ha invece passato in rassegna alcuni suoi studi relativamente alle metodologie di potenziamento cognitivo che possono portare miglioramenti signifi-

cativi nella vita delle ragazze con Sindrome di Rett e preservare le loro abilità. Nonostante infatti i deficit cognitivi e neurologici che colpiscono le bambine affette da questa sindrome il suo studio condotto con un Base-line multiplo ABABA, dimostra come queste ragazze possano raggiungere dei livelli di apprendimento nell'area cognitiva molto superiori rispetto a quanto siano descritti in letteratura, attraverso l'utilizzo di procedure ben strutturate e ripetute in maniera costante e quotidiana per un certo periodo di tempo e connesse gerarchicamente fra di loro così che ogni livello sia la base per il livello successivo. Tali strategie unite ad un intervento di CAA (Comunicazione Aumentativa Alternativa) possono aiutare le ragazze con SR ad incrementare le loro abilità di base. Riporta così i risultati di 21 casi di ragazze coinvolte in un intervento di potenziamento cognitivo che hanno aumentato i loro tempi di attenzione, ampliato le conoscenze temporali e spaziali, le capacità di discriminare emozioni di base e ridotto le loro stereotipie confermando che anche le ragazze con Sindrome di Rett possono apprendere, che le loro abilità cognitive possono essere modificate e che è quindi possibile migliorare la qualità della loro vita.

La **dr Samantha Giannatiempo** riporta invece i risultati ottenuti durante una settimana intensiva svolta presso una struttura a Lucignano di Arezzo in cui 11 ragazze con Sindrome di Rett di età diverse (inserite in scuole elementari, scuole medie, scuole superiori e centri diurni) sono state accompagnate dalle loro famiglie e dalle loro

terapiste a testare nuovi ausili per la comunicazione e per il Potenziamento Cognitivo; nello specifico un Programma per la comunicazione dei bisogni e un nuovo Software per guidare il percorso di Apprendimento. Tali strumenti sono stati testati su un sistema di Puntamento Oculare Eyetracker che ogni bambina ha avuto a disposizione durante tutta la settimana per due sessioni giornaliere di lavoro della durata di un'ora e mezza ciascuno. Tutte le bambine hanno avuto necessità per un primo momento di prendere familiarità con lo strumento attraverso una serie di giochi a cui hanno partecipato in maniera attiva; successivamente per quanto riguarda il potenziamento cognitivo ogni bambina ha avuto la possibilità di frequentare diverse lezioni a seconda del livello di competenza inerenti al riconoscimento di immagini, emozioni, colori, forme geometriche, parole, numeri e lettere!

Delle 11 bambini 6 hanno effettuato un percorso completo (riconoscimento di immagini, emozioni, parole, numeri), tutte e 6 le bambine hanno acquisito 1 immagine (2 bambine 2 immagini); 5 bambine hanno acquisito il riconoscimento di una emozione di base (2 bambine di 2 emozioni); 5 bambine hanno acquisito il riconoscimento di 1 numero e 4 bambine di 1 parola.

Per quanto riguarda invece la comunicazione dei bisogni le bambine hanno avuto la possibilità di scegliere fra attività differenti (ascoltare la musica, camminare, guardare un libro) oppure fra cibi e bevande e l'89% delle volte le bambine hanno risposto in maniera coerente accettando di volere quanto scelto. ■

# Il momento è adesso

Sintesi dell'intervento del prof Lotan Meir, a cura del dr Alberto Romano

**C'**è un urgente bisogno di un intervento intensivo per le ragazze con sindrome di Rett.

Durante i suoi interventi il professor Lotan ha ribadito come la ricerca confermi l'efficacia di un programma riabilitativo che entri a far parte della routine giornaliera delle ragazze. In fondo, limitando le ore di intervento a quelle normalmente svolte, viene sfruttato all'incirca solo il 5% del tempo che le ragazze passano sveglie. Infatti, considerando un'ora di intervento riabilitativo settimanale di fisioterapia, terapia occupazionale, idroterapia, logopedia e musicoterapia troviamo occupate solo cinque ore a settimana a fronte di un tempo di veglia di circa 100 ore a settimana.

A questo proposito sono stati studiati gli effetti di diversi programmi di attività fisica giornaliera sulle abilità motorie, sulle funzioni cardio-vascolari e sulla scoliosi delle ragazze.

## L'IMPORTANZA DEL CAMMINO

È stato strutturato un programma giornaliero di cammino della durata di due mesi per quattro ragazze con sindrome di Rett. Ogni bambina è stata valutata per tre volte: due mesi prima dell'intervento, al momento d'inizio e al termine del programma. È stato valutato il livello di abilità funzionale e la frequenza cardiaca (pulsazioni cardiache per minuto) durante gli esercizi e nel resto della giornata.

La valutazione delle abilità funzionali è stata svolta misurando per quanto tempo le ragazze erano in grado di svolgere uno specifico items motorio. La valutazione comprendeva: posizione statica

in ginocchio con anche estese senza supporto; cammino sulle ginocchia senza supporto; statica in piedi con appoggio al muro; velocità di cammino per 25 metri; salire e scendere le scale.

Non sono state individuate variazioni in nessuna delle quattro ragazze tra i risultati ottenuti nel monitoraggio della frequenza cardiaca tra la valutazione svolta due mesi prima dell'intervento e al momento dell'inizio del training. I risultati hanno mostrato, invece, una riduzione significativa del numero di pulsazioni di due ragazze su quattro durante lo svolgimento degli esercizi e durante il resto della giornata tra le valutazioni svolte prima e dopo il training di cammino.

Il livello di abilità funzionale, nonostante avesse mostrato piccole variazioni nelle ragazze tra la prima e la seconda valutazione, ha avuto un incremento significativo in tutti e quattro i casi e in tutti gli items nella valutazione svolta al

termine del training. In particolare, tre ragazze su quattro hanno completamente appreso l'abilità di cammino sulle ginocchia, due su quattro l'abilità di salire le scale e quattro su quattro l'abilità di scenderle. In tutti questi casi le valutazioni pre-intervento non avevano mostrato la presenza di queste abilità.

Si può quindi concludere che un training costante di tipo motorio possa migliorare le caratteristiche cardio-vascolari delle ragazze e fornire un incremento significativo delle abilità funzionali (Figura 1, 2, 3). Inoltre, non deve essere dimenticato come l'attività fisica sia anche correlata con la riduzione della severità della scoliosi, con il mantenimento della forza e dell'elasticità muscolare, con l'afflusso di sangue agli organi interni e con la prevenzione dell'osteoporosi.

Appare necessario incrementare i programmi di intervento per la popolazione di individui con sindrome di Rett. Viene quindi sug-

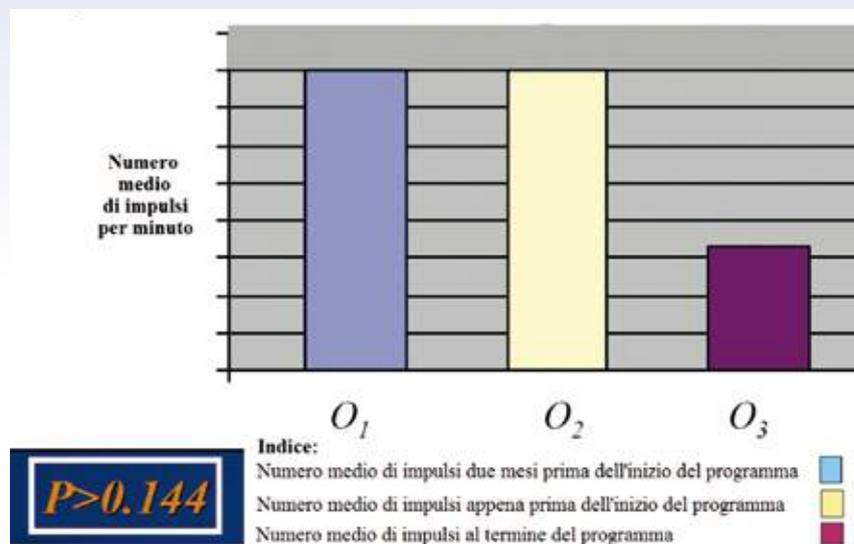


Figura 1 - Influenza dell'allenamento fisico sulla frequenza cardiaca durante l'esercizio fisico

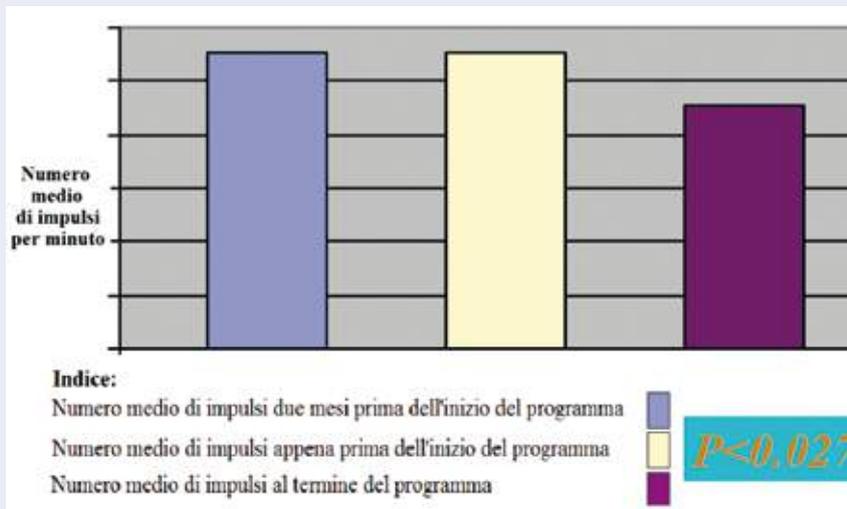


Figura 2 - Influenza dell'allenamento fisico sulla frequenza cardiaca nel resto della giornata

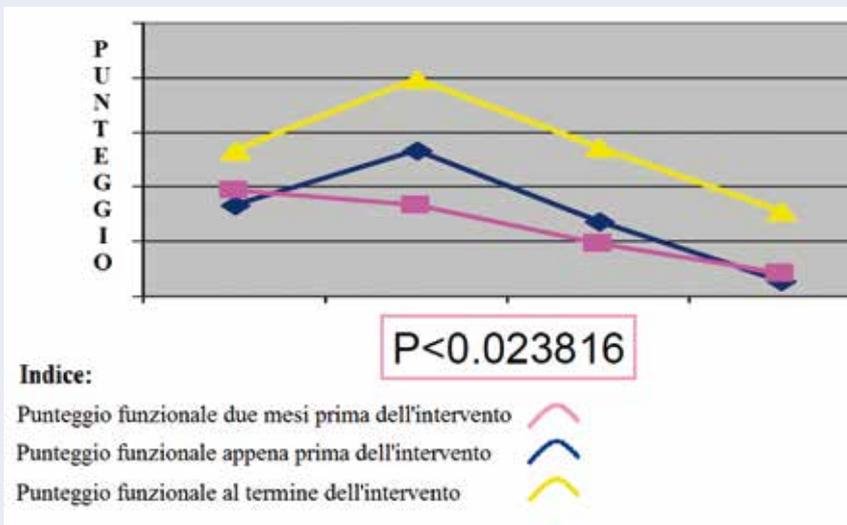


Figura 3 - Performance funzionale

gerita la creazione di un centro specializzato nella sindrome di Rett in ogni nazione che includa un ramo medico con specialisti che abbiano familiarità con la sindrome di Rett e un team di valutazione e supporto. Queste due parti dovranno prendere in carico le ragazze in linea con le più aggiornate conoscenze disponibili; dovranno essere facilmente accessibili alle famiglie e dovranno fornire possibilità di incontro e di guida a tutti coloro che si occupano delle ragazze. Dovranno inoltre fornire letteratura e articoli riguardanti la sindrome di Rett nell'ottica di incrementarne ed estenderne la conoscenza negli ambiti medici,

educativi e terapeutici. Dovranno rendere le autorità consapevoli delle esigenze particolari degli individui con sindrome di Rett e della necessità di un cambiamento immediato. Infine dovranno svolgere ricerca sul campo al fine di estendere le conoscenze attuali.

### SCOLIOSI NELLA SINDROME DI RETT

È noto come la scoliosi sia un elemento ricorrente nella sindrome di Rett con una prevalenza del 53% in tutta la popolazione e dell'85% negli individui con più di 16 anni. Un altro dato indica come il 66% delle ragazze non deambolanti e il

25% di quelle in grado di camminare giungano ad intervento chirurgico correttivo. I fattori predittivi indicativi di una prognosi rispetto allo sviluppo di scoliosi sono: la presenza di una curva cifotica; il mantenimento di un tono muscolare e di un'elasticità tendinea nella norma; l'abilità di salire e scendere le scale. I fattori predittivi di sviluppo di una scoliosi grave, invece, sono: l'impossibilità a deambulare o la perdita di tale abilità in età precoce; la presenza di una severa ipotonia fin dall'infanzia; lo sviluppo di scoliosi prima dei cinque anni d'età.

Attualmente le linee guida di trattamento per la scoliosi in questa popolazione richiedono l'inizio di un trattamento riabilitativo non appena l'asimmetria della colonna viene rilevata. L'intervento dovrà essere intensivo e comprendere terapia fisica e idroterapia che attivino un trattamento di tipo ipercorrettivo. Estremamente importante appare essere il cammino (è necessario fare camminare le ragazze quanto più possibile) e il mantenimento della posizione eretta per almeno 30 minuti al giorno. L'intervento chirurgico rimane l'estrema possibilità nel caso l'intervento riabilitativo non abbia effetto e la curva scoliotica sia andata strutturandosi compromettendo le funzioni degli organi interni.

È stato presentato un caso di studio riguardante il trattamento una bambina di cinque anni che aveva sviluppato in un breve periodo una curva a "C" destra di 29° di angolo di Cobb. Un intervento riabilitativo intensivo è stato subito iniziato in accordo con i seguenti principi: attivazione intensiva della muscolatura controlaterale per tutto il giorno durante la frequenza al centro educativo; uso consistente di posture asimmetriche; utilizzo delle reazioni di equilibrio; cammino e mantenimento della statica eretta per almeno due ore

al giorno; manipolazione della colonna (Figura 4, 5, 6). È stata strutturata una routine giornaliera che scandisse gli orari dell'intervento all'interno della giornata, molti momenti (come il mantenimento delle posture asimmetriche) poteva essere svolto in contemporanea con altre attività.

Il trattamento è proseguito per 14 mesi portando ad una riduzione dell'angolo della curva da 29° a 20° di angolo di Cobb, contro una media di incremento di 14°/anno nella popolazione Rett. Il risultato è stato mantenuto anche nei sei mesi successivi.

Questa evidenza suggerisce come la progressione della scoliosi nella sindrome di Rett possa essere invertita o almeno fermata attraverso l'utilizzo di un intervento riabilitativo intensivo.

Cosa può essere fatto con le donne adulte con sindrome di Rett e scoliosi grave non operata? Lo stesso! È necessario attivare un programma intensivo di terapia fisica e idroterapia, utilizzare il più possibile posture passive asimmetriche consistenti, svolgere esercizi attivi che richiedano l'utilizzo della muscolatura controlaterale alla curva, camminare e/o mantenere la posizione eretta per almeno due ore al giorno, mantenere la mobilità della colonna e formare la famiglia e l'équipe di riferimento (Figura 7, 8, 9). ■

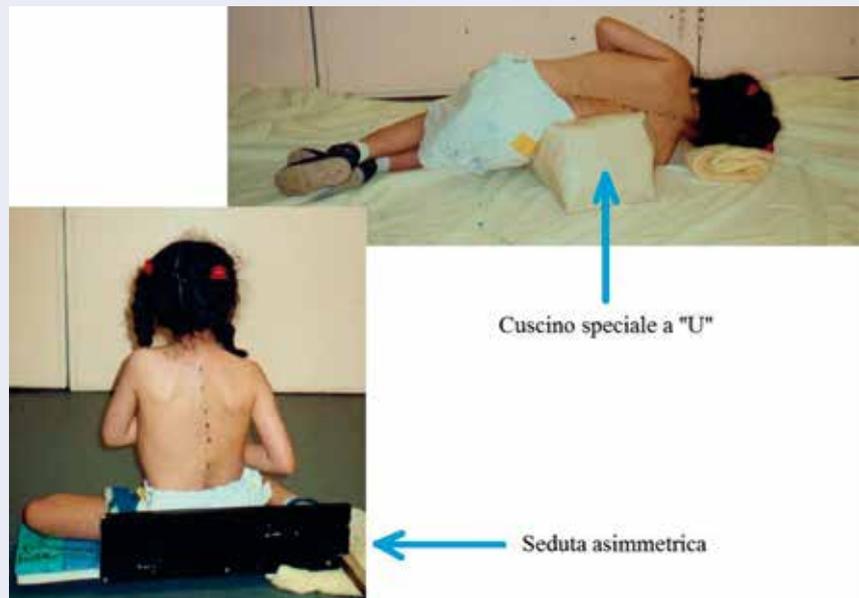


Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7



Figura 8



Figura 9

# Riabilitazione “evidence based”

Sintesi a cura del dr Alberto Romano

**N**egli ambiti riabilitativi e terapeutici appare sempre più attuale la necessità di svolgere interventi basati sulle evidenze fornite dalla ricerca scientifica. L'approccio evidence based, apparso per la prima volta in letteratura medica nel 1992, si impone di svolgere interventi dove le decisioni cliniche derivano dall'integrazione tra l'esperienza del professionista di riferimento e l'utilizzo delle migliori evidenze scientifiche disponibili, mediate dalle preferenze del paziente. Questo approccio richiede un monitoraggio dei risultati ottenuti dall'intervento in modo da comprovarne l'efficacia e offre la possibilità di replicare tale intervento con le medesime modalità ottenendo gli stessi risultati.

Negli ultimi anni sono stati svolti in tutto il mondo numerosi progetti di ricerca nell'ambito della riabilitazione per individui con sindrome di Rett riguardo gli aspetti sensorimotorio, della comunicazione, delle autonomie e della valutazione. Tuttavia, al fine di migliorare le condizioni mediche e funzionali ed il benessere delle persone con sindrome di Rett e delle loro famiglie, è necessario un incremento immediato e significativo in tali interventi di ricerca.

## **INCREMENTARE LE ABILITÀ DI CAMMINO IN INDIVIDUI CON SINDROME DI RETT ATTRAVERSO L'USO DELL'ANALISI APPLICATA DEL COMPORTAMENTO (ABA): REVISIONE E UN CASO DI STUDIO**

Meir Lotan, Efrat Shavit e Joav Merrick

**P**erchè camminare? Il cammino è un'abilità fisica di base che permette il mantenimento della salute fisica e l'accesso ad abilità motorie più complesse. È stato



*Sala B, un momento del Congresso*

dimostrato che il cammino sia un fattore preventivo dell'osteoporosi nelle persone con disabilità (10), mantenga il range articolare e la forza muscolare degli arti inferiori e della schiena (11, 12) e migliori la funzionalità polmonare e cardiovascolare (12, 14, 15, 16, 17). Il cammino è inoltre un elemento sociale, il livello di disabilità degli individui in grado di deambulare è percepito dall'ambiente come inferiore rispetto a quello di persone non deambulanti (18). È perciò fondamentale incoraggiare la deambulazione negli individui con disabilità in generale e nelle persone con sindrome di Rett in particolare (19) dove il cammino indipendente è la prima abilità ad essere persa (20,21). Inoltre l'evidenza scientifica conferma come nella popolazione Rett l'abilità di cammino permetta l'accesso all'abilità di salire e scendere le scale, elemento fondamentale per la prevenzione della scoliosi che si presenta con una frequenza dell'80-100% in questa popolazione (5, 22, 23). Infine l'atto di camminare favorisce l'afflusso di sangue agli organi interni e agli arti inferiori alleggerendo i sintomi della costipazione (24) e della mancata irrorazione agli arti (25) di

cui soffrono molti individui con sindrome di Rett.

È necessaria una collaborazione multidisciplinare tra professionisti e famiglia al fine di permettere il raggiungimento del più alto livello di abilità negli utenti con sindrome di Rett (29, 30) tenendo presente i limiti dati dal quadro fenotipico particolare per ogni individuo.

Analisi applicata del comportamento (ABA), è un programma di modifica dei comportamenti umani, utilizzato come parte di un processo di apprendimento o di trattamento (32). Il metodo è applicato da una persona qualificata in analisi del comportamento che valuta il rapporto osservabile tra uno specifico comportamento di una persona ed i suoi ambienti di vita fisici e umani. La ricerca nel campo di ABA ha sostenuto l'efficacia di questo metodo (33-35). Le principali caratteristiche di questa metodologia sono 1) l'applicazione dei principi di apprendimento operante, 2) la misura precisa del comportamento osservabile, e 3) l'uso di metodologie di analisi sperimentale per identificare le relazioni comportamento-ambiente. L'analisi comportamentale di un

problema specifico è progettata per determinare quali fattori supportino o mantengano i comportamenti osservati. L'identificazione di queste variabili è possibile grazie all'attento colloquio con i genitori e gli operatori sanitari e l'osservazione dell'individuo nel suo ambiente naturale (36).

La partecipante a questo studio è una donna di 26 anni con sindrome di Rett che all'inizio dell'intervento risiedeva in un ambiente residenziale al centro di Israele, le sue ore della mattinata venivano trascorse in un centro diurno dove svolgeva poca o nessuna attività e trascorreva il suo tempo su una sedia o seduta su una poltrona sacco. Stava mostrando tono normale con deformità della colonna vertebrale che suggerisce un'estrema (non trattata) scoliosi sinistra a forma di C. Nonostante fosse in grado di deambulare autonomamente, sceglieva volontariamente di rimanere inattiva nascondendosi nei letti di altri utenti, in modo da non poter essere trovata durante le ore di attività.

È stato quindi deciso di iniziare un programma di intervento basato su una valutazione pre-intervento che includeva un'intervista ai genitori della partecipante e il conteggio del numero medio dei suoi passi giornalieri. Si è notato che la ragazza passava la maggior parte del suo tempo seduta al divano (che aveva effetto di rinforzo negativo tangibile). La sua esperienza giornaliera di cammino si limitava agli spostamenti dal divano alla sala da pranzo per i pasti, al ritorno al divano e ai tragitti dagli ambienti residenziali all'auto e viceversa, in tutti gli ambienti passava la gran parte del tempo seduta. Si è notato come a volte la ragazza, in grado di alzarsi e sedersi autonomamente, si dirigesse volontariamente verso altri utenti del centro residenziale che giocavano con i suoi capelli. Il conteggio medio giornaliero dei passi è risultato di 800. La ragazza sembrava

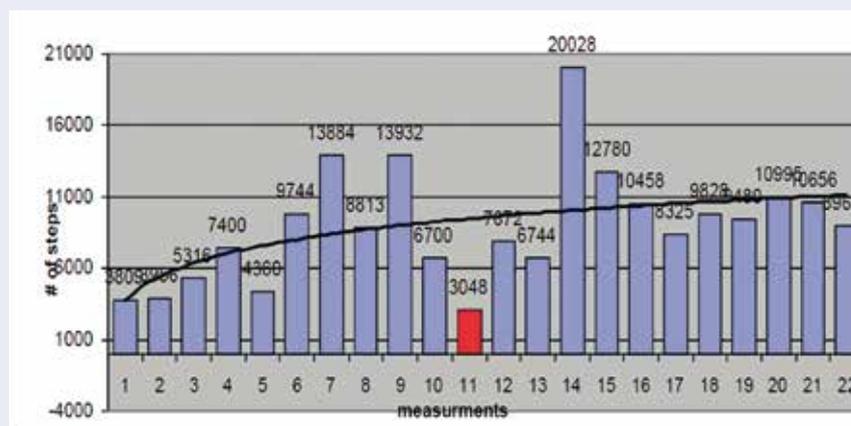


Figura 1 - Numero di passi giornalieri dall'inizio del programma

rispondere positivamente agli elogi verbali e alle carezze.

La valutazione pre-intervento ha suggerito di incrementare il numero giornaliero di passi della partecipante utilizzando carezze ed elogi verbali come rinforzo positivo del comportamento di cammino. È inoltre apparso necessario rimuovere i rinforzi negativi dall'ambiente riducendo la possibilità di accesso alle sedie, al divano e ai letti. L'outcome dell'intervento è stato costantemente monitorato attraverso il conteggio giornaliero dei passi durante l'intervento attraverso un contapassi posto sulla scarpa della ragazza. Questo strumento è in grado di fornire una valutazione obiettiva ed affidabile della quantità di movimento (37) e di documentare la frequenza e la distribuzione dell'attività fisica di una persona (38).

Entro tre mesi dall'inizio del programma è stata sviluppata una curva di apprendimento (Figura 1) che ha mostrato un miglioramento costante e continuo del numero di passi quotidiani. La quantità di passi giornaliera è cambiata lentamente in questo periodo da 800 passi al giorno a più di 8.000. Alla fine del programma la partecipante stava camminando quasi costantemente all'interno del centro di assistenza residenziale alla ricerca di membri dello staff, che le avrebbero dato la lode verbale e gentili carezze ai capelli.

I risultati suggeriscono che un programma intensivo che comprende rinforzi positivi è stata una buona motivazione per l'utente per diventare una persona più attiva con tutti i benefici per la salute associati con una maggiore attività. È evidente ormai che la riduzione nelle sue capacità di deambulazione in tarda adolescenza è stata causata da cambiamenti nel suo ambiente con la riduzione della richiesta di rimanere una attiva, in linea con la tendenza degli individui con sindrome di Rett di astenersi da sforzo fisico.

A causa di note conseguenze negative di passività e immobilità (9) e l'influenza positiva dei programmi di attività sulla morbilità (10-18) di individui con disabilità è essenziale che gli individui con sindrome di Rett siano mantenuti attivi più a lungo possibile durante la loro vita. Questo caso di studio dimostra che con un intervento corretto alcune delle caratteristiche invalidanti di questa sindrome sono reversibili e sono inclini alla riabilitazione quando viene implementato un programma riabilitativo intensivo (31,39,40). Sarebbe incoraggiare i medici che lavorano con questa popolazione ad investire le loro competenze professionali nella prevenzione della perdita della deambulazione in questo gruppo di utenti e mettere in atto ulteriori tentativi di valorizzare le precedenti capacità funzionali.

## Bibliografia:

1. Armstrong DD. The neuropathology of Rett syndrome – overview 1994. *Neuropediatrics* 1995; 26:100-4.
2. Lotan M. Angels of silence: Caring for Rett syndrome. Rotem publication, Israeli Rett syndrome center, Israel, 2006. [Hebrew]
3. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999;23(2):185-8.
4. Amir RE, Van Den Veyver IB, et al. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol* 2000; 47:670-79.
5. Hagberg B. Rett Syndrome clinical and biological aspects. London: Mac Keith Press, 1993.
6. Ben Zeev B. Lessons from Rett syndrome and the MECP2 gene as a model for a neurodevelopmental disorder. Annual conference for rare diseases, Sheba Hospital, Ramat-Gan, Israel, December 9th, 2004.
7. Lotan M, Ben-Zeev B. Rett syndrome. A review with emphasis on clinical characteristics and intervention. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1517-41.
8. Guy J, Gan J, Selfridge J, et al. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* 2007;315(5815):1143-7.
9. Lotan M, Hanks S. Physical therapy intervention for individuals with Rett syndrome. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1314-38.
10. Zysman L, Lotan M, Ben-Zeev B. Osteoporosis in Rett syndrome: a study on normal values. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1619-30.
11. Fatouros IG, Taxildaris K, Tokmakidis SP, et al. The effects of strength training, cardiovascular training and their combination on flexibility of inactive older adults. *Int J Sports Med* 2002; 23(2):112-9.
12. Pitetti KH, Boneh S. Cardiovascular fitness as related to leg strength in adults with mental retardation. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27(3):423-8.
13. Bauer D. Aerobic fitness for the severely and profoundly mentally retarded. *Pract Pointers* 1981;5(4):1-41.
14. Pitetti KH, Tan DM. Effects of a minimally supervised exercise program for mentally retarded adults. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23(5):594-601.
15. Turley KR, Wilmore RH. Cardiovascular responses to treadmill and cycle ergometer exercise in children and adults. *J Appl Physiol* 1997; 83(3): 948-57.
16. Albright CL, King AC, Taylor CB, et al. Effect of a six-month aerobic exercise training program on cardiovascular responsiveness in healthy middle-aged adults. *J Psychosom Res* 1992; 36(1): 25-36.
17. Macko RF, Desouza CA, Tretter LD, et al. Treadmill aerobic exercise training reduces the energy expenditure and cardiovascular demands of hemiparetic gait in chronic stroke patients. A preliminary report. *Stroke* 1997; 28(2):326-30.
18. Tecklin JS. Pediatric physical therapy. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1994.
19. Sponseller P. Orthopaedic update in Rett syndrome. *Rett Gazette* 2001; Spring:1, 4,5.
20. Beuchel K. Physical therapy and gross motor skills in Rett syndrome. A handout received at the IRSA annual conference. Washington, DC: IRSA, 2001.
21. Hanks SB. Motor disabilities in the Rett Syndrome and physical therapy strategies. *Brain Dev* 1990;12:157-61.
22. Rossin L. Effectiveness of therapeutic and surgical intervention in the treatment of scoliosis in Rett syndrome. A seminar work. Pittsburgh PA: University of Duquesne, 1997.
23. Kerr AM. Infant development in Rett syndrome. A lecture presented at the international course on Rett syndrome, Osterson, Sweden: 16-18 Jun 2003.
24. Lotan M, Zysman L. The digestive system and nutritional considerations for individuals with Rett syndrome. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1737-49.
25. Witt-Engerstrom I, Kerr A. Workshop on autonomic function in Rett Syndrome, Swedish Rett Center, Frösön, Sweden. *Brain Dev* 1998;20:323-6.
26. Haas RH, Dixon SD, Sartoris DJ, et al. Osteopenia in Rett syndrome. *J Pediatr* 1997;131(5):771-4.
27. Budden SS, Gunness ME. Bone histomorphometry in three females with Rett syndrome. *Brain Dev* 2001;23:S133-S137.
28. Lotan M, Manor-Binyamini I, Elefant C, et al. The Israeli Rett Syndrome Center. Evaluation according to the transdisciplinary play-based assessment. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1302-13.
29. Lotan M, Burshtein S. The transdisciplinary approach. *Integr Ther Quart* 1999;(2):4-10. [Hebrew]
30. Lotan M, Burshtein S. Challenges in application of the transdisciplinary approach. *Integr Ther Quart* 1999;(2):11-14. [Hebrew]
31. Lotan M, Isakov E, Merrick J. Improving functional skills and physical fitness in children with Rett syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004;48(8):730-35.
32. Johnston JM, Foxx RM, Jacobson JW, et al. Positive behavior support and applied behavior analysis. *Behav Anal* 2006;29(1):51-74.
33. Kahng S, Iwata BA, Lewin A. Behavioral treatment of self-injury, 1964-2000. *Am J Ment Retard* 2002;107:212-221.
34. DeLeon IG, Fisher WW, Herman KM, et al. Assessment of a response bias for aggression over functionally equivalent appropriate behavior. *J Appl Behav Anal* 2000;33:73-77.
35. Hagopian LP, Adelinis JD. Response blocking with and without redirection for the treatment of pica. *J Appl Behav Anal* 2001;34:527-30.
36. Dillenburger K, Keenan M. None of the As in ABA stand for autism: dispelling the myths. *J Intellect Dev Disabil* 2009;34(2):193-5.
37. Dobkin BH, Xu X, Batalin M, et al. Reliability and validity of bilateral ankle accelerometer algorithms for activity recognition and walking speed after stroke. *Stroke* 2011;42:2246-50.
38. Pulsford RM, Cortina-Borja M, Rich C, et al. Actigraph accelerometer-defined boundaries for sedentary behaviour and physical activity intensities in 7 Year Old Children. *PLoS One* 2011;6(8): e21822. doi:10.1371/journal.pone.0021822
39. Lotan M, Gutman A. Regaining walking ability in individuals with RTT: A case study. *Int J Child Health Hum Dev* 2012;11(2):163-9.
40. Lotan M, Schenker R, Wine J, et al. The conductive education enhances gross motor function of girls with Rett syndrome: A pilot study. *Neurorehabil* 2012;15(1):19-25.

## PERDERE E RECUPERARE IL CAMMINO AUTONOMO NELLE PAZIENTI CON SINDROME DI RETT

Tehila Shtraus, Maayan Venetian e Meir Lotan

L'esperienza clinica suggerisce che molte pazienti con sindrome di Rett capaci di cammino autonomo passino attraverso periodi di perdita e riacquisizione del cammino. Tuttavia, questo fenomeno, non descritto in letteratura, potrebbe indurre il terapeuta a pensare che la ragazza abbia raggiunto il quarto stadio della sindrome di Rett, inducendolo erroneamente a non tentare di farle riacquistare il cammino.

Da un'intervista a 49 famiglie di pazienti Rett deambulanti, si è scoperto che l'80 % di loro ave-

vano sperimentato la perdita e il recupero successivo del cammino autonomo ad un'età media di 11.2 anni. Le cause da attribuire alla perdita del cammino sono state: ortopediche (24%), neurologiche (17%), mediche generali (15%), sensoriali (15%), emozionali (11%), iatrogene (9%), miste (3%).

Il recupero del cammino si è ottenuto (dopo una media di 193 giorni) grazie ad un intervento intensivo giornaliero di genitori e fisioterapisti. Gli interventi consistevano in esercitazioni di deambulazione, cammino autonomo con deambulatore, riduzione graduale dell'uso della carrozzina, supervisione e training dell'equipe di riferimento e, dove necessario regolazione dell'assunzione farmacologica.

Nelle sedute di fisioterapia, è utile migliorare il range di movimento, ridurre la rigidità, migliorare l'equilibrio, la capacità di camminare, la salita e discesa delle scale.

I risultati dimostrano che perdere e riacquistare il cammino autonomo è un fenomeno che succede spesso nella sindrome di Rett. Non è stata associata alcuna causa anatomica o fisiologica al declino delle abilità motorie che accompagnano il quarto stadio della sindrome. Quindi, si potrebbe suggerire di rimuovere il quarto stadio descritto come parte integrante della patologia e adottare la suddivisione degli stadi come suggerito dalla dr Alison Kerr: pre-regressione, regressione e post-regressione. ■

# Stereotipie delle mani e scoliosi. C'è un collegamento?

Sintesi dell'intervento del prof. Lotan Meir, a cura del dr Alberto Romano

La scoliosi è una delle co-morbidità ortopediche più comuni nella sindrome di Rett. In letteratura ci sono molte evidenze che riportano come la maggior parte delle ragazze con la sindrome di Rett sviluppi scoliosi ed è frequente che ciò avvenga prima dell'adolescenza.

Uno dei sistemi sensoriali maggiormente coinvolti nella sindrome di Rett è il sistema propriocettivo. L'elaborazione sensoriale distorta dei messaggi che arrivano da questo sistema costringe la paziente Rett a basare le sue capacità motorie e il suo controllo posturale su un'interpretazione errata dei segnali che vengono dal suo stesso corpo. Gli esperti nel campo della sindrome di Rett credono che questi messaggi distorti portino a uno schema corporeo disorganizzato e non perfettamente compreso, aprassia, strane ed uniche (cioè individuali) posture nella maniera di stare sedute, in piedi, nel modo di camminare e

nella scoliosi. Le nostre conoscenze di apprendimento motorio, così come significativi approcci fisioterapici e i principi di riabilitazione neurologica suggeriscono che per costruire e far funzionare bene uno schema corporeo devono essere svolti dei movimenti ripetuti. Uno dei feedback propriocettivi più costanti per tutte le pazienti Rett è il movimento stereotipato delle mani che avviene per 30-80% del loro periodo di veglia. Si può pertanto assumere che a causa del feedback sensoriale ambiguo dal resto del corpo, la persona con sindrome di Rett si sintonizzerà sui chiari e continui messaggi sensoriali inviati al cervello dalle sue mani, cambiando quindi gradualmente il suo allineamento posturale secondo la direzione delle mani. L'assunto principale è che c'è un nesso tra direzione delle stereotipie manuali e la scoliosi, ed è noto che il feedback intrinseco fornito attraverso il sistema

sensoriale consente l'adattamento motorio.

Per stabilire il nesso tra direzione della stereotipia manuale e scoliosi, è stato chiesto a 20 famiglie di fare delle foto delle loro figlie Rett a distanza di 6 mesi. Si è valutato quindi il progredire della stereotipia e lo sviluppo di scoliosi. In un intervallo di 2-10 anni si è riscontrata una relazione tra stereotipia delle mani che determina la direzione della scoliosi. Si è concluso che la scoliosi nella sindrome di Rett è di natura posturale e deriva da una caratteristica asimmetrica della stereotipia manuale, che in seguito avrà i suoi effetti sul tronco.

Dunque, un tempestivo intervento che includa cambiamenti nei movimenti stereotipati delle mani, così come impedire che la stereotipia delle mani diventi un costante movimento, potrebbe influenzare lo sviluppo di scoliosi, ritardandola o riducendone la gravità o addirittura evitandola. ■



# Come aiutare le bambine con la musica

Sintesi dell'intervento della dr Cochavit Elefant, a cura del dr Alberto Romano

**C**i sono diversi modi di utilizzare la musica e la musicoterapia quando si lavora con pazienti con la Sindrome di Rett. Parecchi sono gli approcci con la musica da sperimentare come mezzi per sviluppare la comunicazione, l'apprendimento e l'espressione di emozioni.

Fondamentale si rivela vedere la persona Rett e non un oggetto, parlare alla ragazza, individuare i suoi desideri, essere coscienti che c'è molto che vorrebbe dire ma non ha le parole per farlo, e bisogna adoperarsi per trovare i modi per farla esprimere.

Nella prima valutazione con la bambina, lo scopo della musicoterapia è quello di instaurare una relazione musicale e personale per capire quanto più possibile in breve tempo. Durante la valutazione, si possono osservare diversi aspetti: le abilità comunicative, cognitive, fino e grosso motorie e i loro bisogni.

L'uso di canzoni precostituite rappresenta un ottimo approccio perchè offrono una struttura organizzata, sono in genere brevi, prevedibili e ripetitive: ciò rassicura e favorisce l'autocontrollo. Inoltre ascoltare canzoni familiari è un'ottima motivazione per comunicare e instaurare un dialogo.

Nell'improvvisare musica, invece, c'è una base strutturata con una flessibilità misurata. Il musicoterapista può convogliare ciò che sta vivendo in quel momento tramite frasi musicali, cercando di andare a tempo per stabilire un punto di incontro con la ragazza. Questo tipo di "comunicazione musicale" è un gioco interattivo in cui i giocatori sono impegnati in un'interazione reciproca con un forte coinvolgimento emotivo.

La vocalizzazione è una delle pri-

me forme di espressione nei bambini, che la utilizzano per comunicare con l'ambiente e rappresenta un aspetto importante nello sviluppo della persona. Nella Sindrome di Rett la vocalizzazione diventa interattiva tra il terapeuta o caregiver e la ragazza quale mezzo di comunicazione. Naturalmente, bisogna incoraggiare e rinforzare l'interazione vocale perchè promuove motivazione che a sua volta determina una comunicazione migliore.

La musicoterapia individuale si può focalizzare sui bisogni individuali, adattandosi ad essi. Per ogni ragazza bisogna individuare degli obiettivi e aiutarla a raggiungerli con interazioni musicali. Ad esempio, ci sono volte in cui la ragazza arriva e piange; il terapeuta può mettere insieme delle parole, accompagnate da improvvisazione musicale, con ciò che vede e pensa stia succedendo alla ragazza. Le sedute di musicoterapia possono anche essere momenti di piacere in cui la ragazza si esprime ridendo, vocalizzando, cantando e ballando.

Le ragazze con Sindrome di Rett traggono vantaggio dalle interazioni che si verificano con la musicoterapia di gruppo. Si animano in un contesto del genere ed esprimono le loro emozioni, soprattutto quando alcuni dei partecipanti sono attivi e vocalizzano quindi è fortemente raccomandato inserirle in un gruppo di musica assieme a bambini che parlano. Le ragazze sono in genere attente durante i gruppi di musica ma, a volte, potrebbe essere facile "perderle" quando l'attenzione non è rivolta direttamente a loro, o almeno può sembrare così visto che tendono a diventare passive; il terapeuta, allora, può individuare il problema e aiutarle ad affrontarlo. Far stare

le ragazze insieme è un'esperienza importante per loro: sembrano identificarsi l'una con l'altra mettendosi in relazione fisicamente ed emotivamente tra di loro; inoltre realizzano che non sono "sole" e che ci sono altre persone con le loro stesse necessità.

Visto che la musica è così motivante nella Sindrome di Rett, si possono usare gli strumenti musicali (piano, chitarra, xilofono, tamburi, ecc.) per ottenere la presa dell'oggetto a lungo. In seguito si potrà passare a mantenere un oggetto in altre aree funzionali come ad esempio tenere le posate durante i pasti. Altri stimoli interessanti sono gli strumenti step-by-step quali strumenti interattivi comunicativi per ascoltare una canzone preferita e comunicare.

La musica, infine, può essere associata ad altre terapie utili nella Sindrome di Rett quali la terapia occupazionale, la psicomotricità. La comunicazione aumentativa può anche utilizzare la musica come è stato dimostrato dalle ragazze che sono in grado di scegliere intenzionalmente, imparare e memorizzare canzoni; inoltre, facendo delle scelte individuali, sono in grado di ridurre il tempo di risposta e vengono stimolate a fare la scelta passando dalla risposta oculare a quella manuale rivelando nel contempo la loro chiara preferenza musicale.

Si consiglia, dunque, la musicoterapia alle pazienti Rett visto che rispondono emotivamente alle interazioni musicali, condividono le loro emozioni col terapeuta e di conseguenza allargano e aprono nuove strade per la comunicazione e l'apprendimento. Sicuramente, va utilizzato un contesto di musica appropriato all'età così come messaggi appropriati all'età che possono interessare le ragazze. ■

# Migliorare la comunicazione e l'espressione emozionale di ragazze con Sindrome di Rett attraverso la musicoterapia

Sintesi dell'intervento della dr Cochavit Elefant, a cura del dr Alberto Romano

La concezione delle abilità comunicative nella sindrome di Rett è cambiata drasticamente nel tempo: nel 1988 Snyder-McLean et al. definirono la comunicazione delle ragazze come pre-intenzionale; nel 1994 Woodyatt & Ozanne proposero la dicitura "severamente limitata" e sottolinearono la presenza di un ritardo nella risposta introducendo il tema dell'intenzionalità; studi successivi (Sigafos 1995, Buford & Trevarthen, 1997), infine, confermarono una forte componente intenzionale nella comunicazione delle persone con sindrome di Rett.

La musicoterapia sembra essere molto gradita dalle ragazze Rett e ha mostrato di promuovere e motivare il loro desiderio di comunicare ed interagire con l'ambiente circostante.

Lo studio qui riportato si propone di indagare se l'uso di canzoni all'interno della musicoterapia possa incrementare le abilità comunicative nelle ragazze con sindrome di Rett. In parallelo è stata indagata: la capacità delle ragazze di compiere scelte intenzionali, la loro possibilità di apprendere e di mantenere quanto appreso, la presenza di preferenze di scelta e l'influenza del training sulla velocità di reazione agli stimoli proposti.

Lo studio è stato strutturato con un disegno a caso singolo con baseline multiple e misurazioni periodiche dell'outcome (time series design). Tutte le partecipanti

sono state sottoposte allo stesso trattamento (within subject design). Le partecipanti sono state sette bambine con sindrome di Rett di età compresa tra i 4 e i 10 anni tutte al terzo o quarto stadio della patologia. L'intervento si è protratto per cinque mesi più tre mesi per monitorarne il mantenimento dell'efficacia nel tempo. Il trattamento si componeva di due/tre sessioni settimanali individuali per ogni bambina della durata di 30 minuti. Per lo studio sono state scelte 18 canzoni per bambini, alcune già note alle bambine, altre a loro sconosciute. Le canzoni sono state divise in tre set da sei canzoni ciascuno, ad ogni canzone è stata associata un'immagine identificativa. Venivano quindi presentate alle bambine sei immagini per sessione, più volte nella stessa sessione, tra le quali potevano

scegliere quale volevano fosse riprodotta dalla musicoterapista (Figura 2).



Figura 2

È stata monitorata la quantità di scelte operate dalle bambine per ogni sessione. Veniva chiesto alle partecipanti di ripetere ogni scelta due volte in modo da monitorare la costanza nella decisione. Ad ogni bambina sono stati proposti in ordine i tre set di canzoni. Dopo



Sala A, un momento del Congresso

il raggiungimento del criterio di accuratezza nelle scelte operate nel primo set è stato proposto il secondo set e, allo stesso modo, successivamente è stato proposto il terzo. Infine, è stato monitorato il tempo necessario alle bambine per reagire alla proposta delle canzoni.

I risultati hanno mostrato una netta curva di apprendimento durante il trattamento con un aumento costante del numero di scelte operate e del numero di scelte coerenti tra la prima e la seconda richiesta. Al termine dell'intervento il numero di decisioni coerenti era passato dallo 0% ottenuto nella baseline all'85-100% per ogni partecipante. I tre mesi successivi al trattamento hanno mostrato un mantenimento costante della coerenza

e del numero delle scelte svolte (Figura 3, 4). Inoltre appare come l'apprendimento acceleri durante l'utilizzo dei diversi set di canzoni e di come siano necessarie meno sessioni di training per insegnare la scelta nel terzo set rispetto al primo (Figura 5, 6). Il monitoraggio del tempo necessario alle bambine per reagire agli stimoli proposti ha mostrato una consistente riduzione del ritardo nella risposta attraverso le varie sessioni e per ogni partecipante (Figura 7, 8). Infine, ogni bambina ha mostrato di avere delle preferenze nella scelta delle canzoni selezionando più frequentemente le favorite (Figura 9). Per tutte le partecipanti almeno 4 delle 5 canzoni preferite erano già note prima dell'intervento.

Le partecipanti a questo studio

hanno quindi mostrato l'abilità di scelta delle canzoni e, confermando le decisioni prese, hanno dimostrato intenzionalità nelle proprie scelte. La riduzione del tempo di training necessario a raggiungere il criterio di accuratezza attraverso i tre set mostra la capacità delle bambine di apprendere e di mantenere e generalizzare l'apprendimento. La selezione delle canzoni familiari e la frequenza nella scelta delle canzoni preferite conferma che le bambine hanno delle preferenze e che possono esprimerle attraverso le proprie scelte. La progressiva riduzione del tempo di reazione agli stimoli presentati durante il training mostra la possibilità ad un intervento finalizzato alla diminuzione del ritardo nelle risposte tipico del quadro Rett. ■

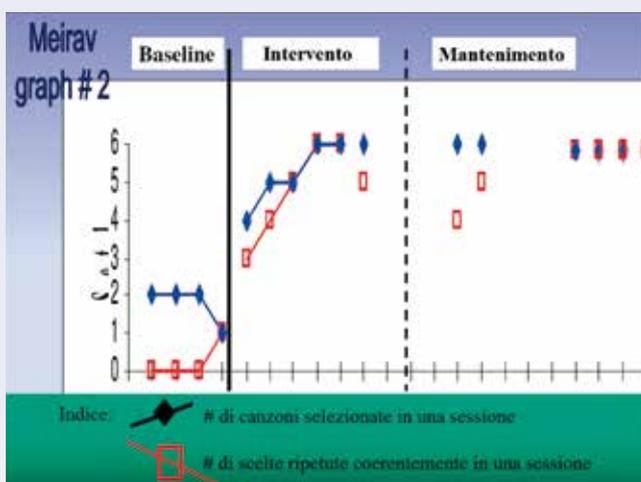


Figura 3

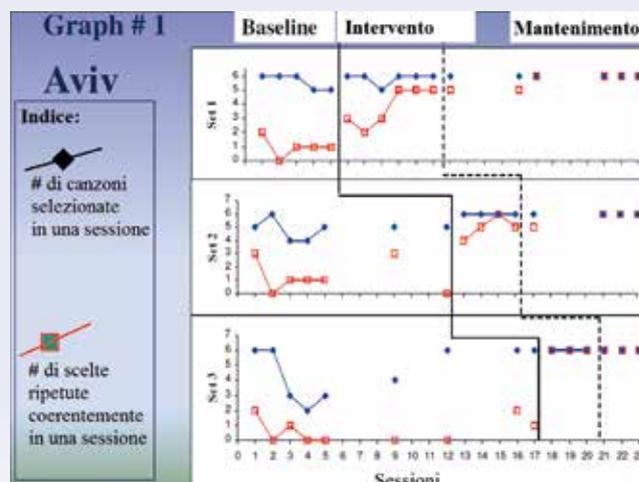


Figura 4

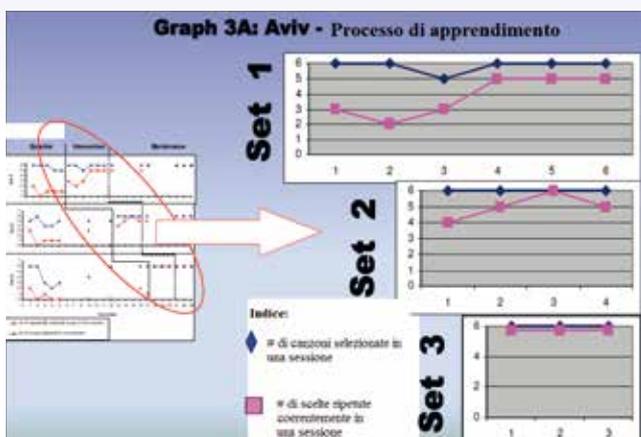


Figura 5

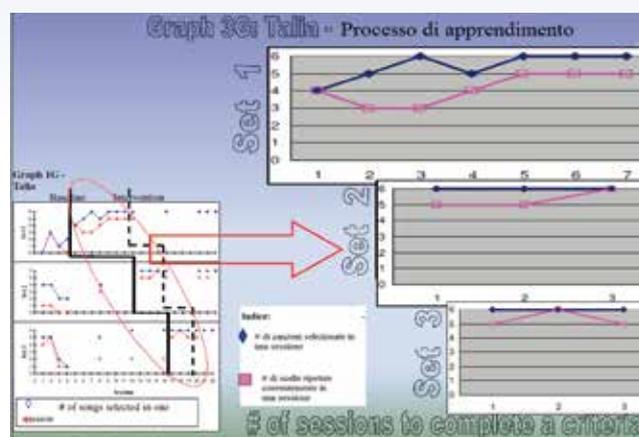


Figura 6

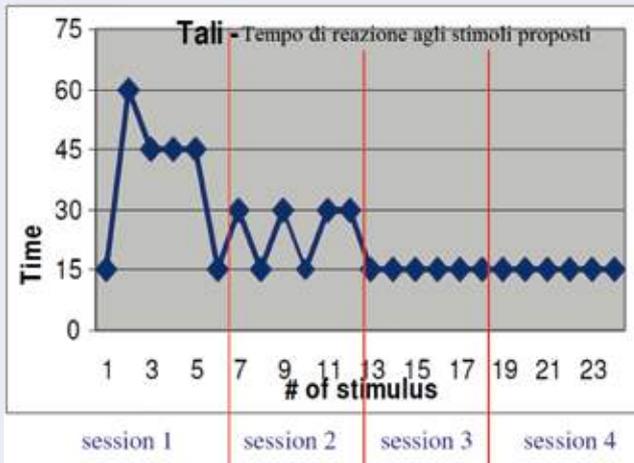


Figura 7

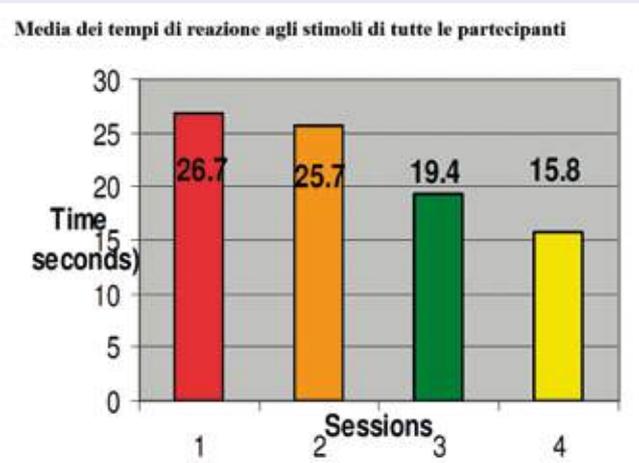


Figura 8

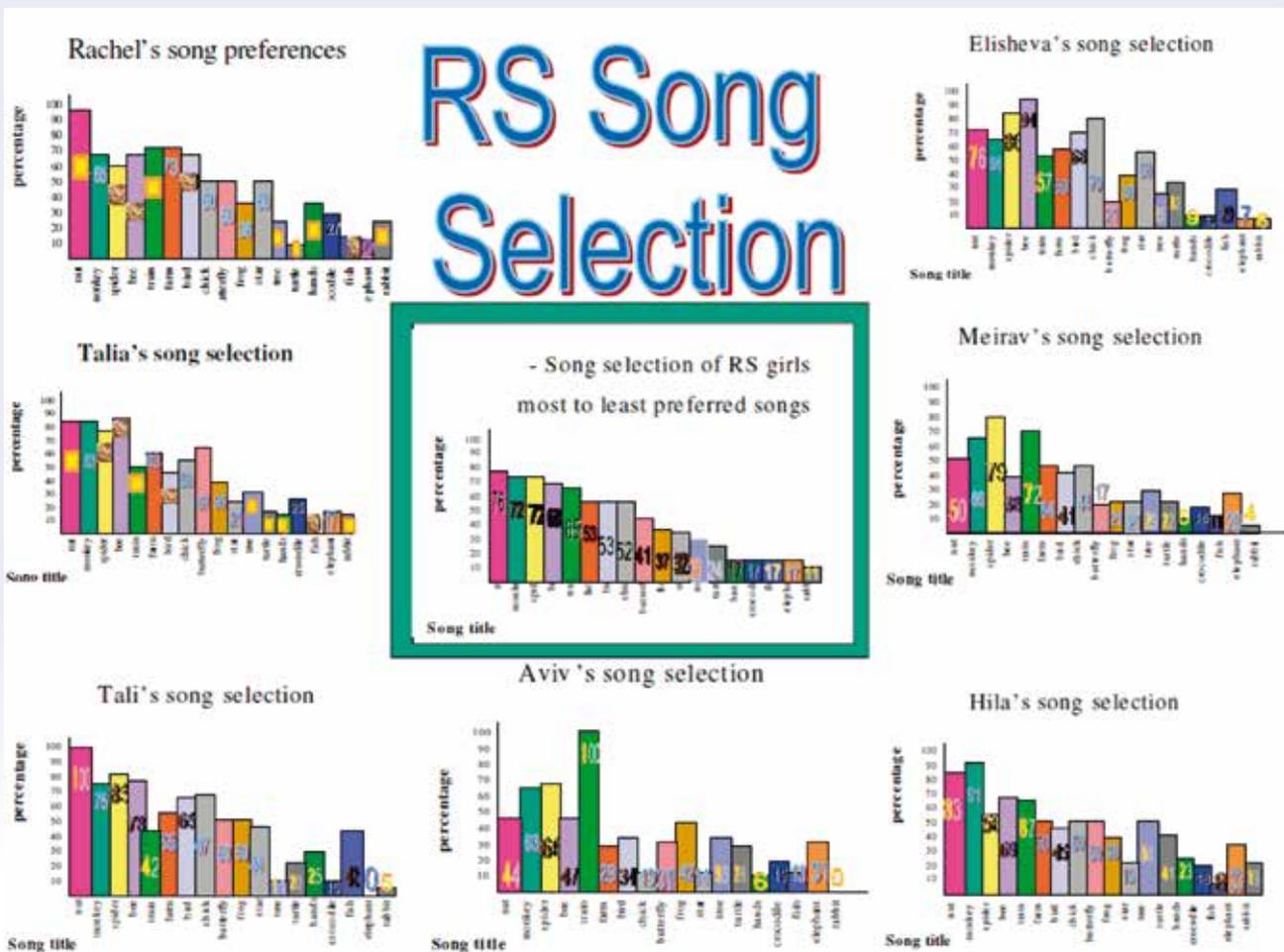


Figura 9

# Bando 2016 per progetti di ricerca sulla Sindrome di Rett

Per celebrare la Giornata Mondiale delle Malattie Rare 2016, AIRETT assegna 300 mila euro per la Ricerca sulla Sindrome di Rett

## FINALITÀ E CARATTERISTICHE GENERALI

AIRETT Associazione Italiana Rett Onlus che riunisce le famiglie di bambine affette da sindrome di Rett intende contribuire allo sviluppo di attività di ricerca di base e applicata che abbiano come tematica principale la sindrome di Rett.

Obiettivi del progetto:

- approfondimento delle attuali conoscenze di base dei meccanismi patogenetici responsabili,
- identificazione di nuovi difetti genetici causativi,
- definizione del profilo epigenomico,
- studio delle vie metaboliche e biochimiche neuronali deregolate,
- sviluppo di nuovi modelli in vitro adattabili ad una futura sperimentazione terapeutica,
- identificazione di fattori modificatori del quadro clinico nei suoi molteplici aspetti, al fine di orientare un eventuale trattamento terapeutico,
- identificazione di approcci terapeutici e riabilitativi indirizzati a migliorare l'ampio spettro di deficit clinici (motori, muscolari, scheletrici, cognitivi) delle pazienti.

## SOGGETTI AMMESSI AL FINANZIAMENTO

Sono ammessi al finanziamento tutti i centri di ricerca con esperienza nell'ambito della Sindrome di Rett.

Saranno considerati caratteri preferenziali la disponibilità di una



banca biologica di campioni di pazienti con sindrome di Rett.

Sono ammessi al progetto i centri clinici che possano documentare una specifica esperienza di presa in cura di pazienti con Sindrome di Rett.

## ARTICOLAZIONE DEI PROGETTI

Sono contemplati progetti pre-clinici o di base, traslazionali e clinici.

La durata massima del finanziamento è 2 anni.

La richiesta massima è di Euro 100.000.

È preferito, anche se non vincolante, il cofinanziamento.

La presentazione dei progetti è articolata in due fasi: lettera di intenti e progetto in extenso.

Scadenza presentazione pre-proposte (vedi schema allegato): 31 Marzo 2016.

Le pre-proposte dovranno essere inviate compilando il form online, accessibile attraverso i pulsanti a fondo pagina.

La selezione delle lettere di intenti verrà effettuata da almeno tre revisori che si atterranno ai principi deontologici e di riservatezza.

Verrà data comunicazione delle

lettere di intenti selezionate per il progetto in extenso in data 30 Aprile 2016.

Per ogni progetto vi sarà un giudizio inerente il significato e l'innovatività del progetto, l'adeguatezza degli approcci metodologici e il CV del proponente.

Contestualmente sarà inviata ai proponenti che si siano qualificati per il progetto completo la scheda tipo per la stesura del progetto completo.

La deadline per la presentazione dei progetti in extenso sarà il 30 Maggio 2016.

La comunicazione dei progetti che saranno finanziati avverrà il 27 Giugno 2016.

L'erogazione dei fondi avverrà per il 50% al momento della comunicazione dell'inizio dell'attività di ricerca e per il 40% all'approvazione della relazione annuale intermedia, il 10% a conclusione del progetto.

## PRESENTAZIONE PROGETTO

Compilazione online delle pre-proposte (possibilità di scelta di compilazione in italiano o inglese).

Per informazioni:

bandoricerca2016@airett.it

# Scimmie transgeniche come modello di studio della sindrome da duplicazione di MECP2

Recensione di Bianca De Filippis

Il 25 gennaio scorso, la prestigiosa rivista *Nature* ha pubblicato un articolo che riportava la creazione di scimmie transgeniche come modello di studio della sindrome da duplicazione di MECP2.

Tale risultato è stato raggiunto grazie alla somministrazione, in fasi molto precoci dello sviluppo dell'embrione, di un virus inattivato portatore del gene MECP2 umano.

Questa modificazione genetica ha indotto un aumento nell'espressione del gene MECP2 nel sistema nervoso centrale dei macachi

transgenici, in qualche modo assimilabile a quello che caratterizza i pazienti affetti dalla sindrome.

Il gruppo di ricercatori cinesi che ha effettuato questo esperimento ha inoltre analizzato gli effetti della modificazione genetica a livello comportamentale, dimostrando che le scimmie transgeniche mostrano alterazioni in diversi domini comportamentali che sono deficitari nei pazienti.

In particolare, sono state riscontrate alterazioni nelle interazioni sociali, la presenza di comportamenti stereotipati e una accen-

tuata sensibilità emozionale a situazioni stressanti. Questi risultati suggeriscono la possibilità che scimmie transgeniche possano essere utilizzate come modello della sindrome da duplicazione di MECP2. ■

## Riferimento bibliografico:

Liu Z, Li X, Zhang JT, Cai YJ, Cheng TL, Cheng C, Wang Y, Zhang CC, Nie YH, Chen ZF, Bian WJ, Zhang L, Xiao J, Lu B, Zhang YF, Zhang XD, Sang X, Wu JJ, Xu X, Xiong ZQ, Zhang F, Yu X, Gong N, Zhou WH, Sun Q, Qiu Z. Autism-like behaviours and germline transmission in transgenic monkeys overexpressing MeCP2. *Nature*. 2016 Jan 25. doi: 10.1038/nature16533.



Momenti nella sala bimbe durante il Congresso

# KCC2 guarisce i deficit funzionali nei neuroni umani derivati da pazienti con la Sindrome di Rett

Tang X, Kim J, Zhou L, Wengert E, Zhang L, Wu Z, Carromeu C, Muotri AR, Marchetto MC, Gage FH, Chen G.  
Valutazione della ricerca da parte dell'AlRett Research Team

L'articolo riportato da Quotidiano Sanità e pubblicato su PNAS è, a nostro avviso, interessante ma non estremamente innovativo. In breve, gli autori hanno studiato un modello cellulare di neuroni ottenuti a partire da fibroblasti di due pazienti, un maschio ed una femmina, (portatori di mutazioni piuttosto rare di MeCP2) con l'obiettivo di comprendere perché nella sindrome di Rett si abbia un'insorgenza ritardata dei sintomi.

Lo studio li ha portati ad evidenziare una diretta associazione tra una molecola, chiamata KCC2 e MECP2, il principale gene candidato nella Rett. KCC2 è molto importante perché esercita nella cellula nervosa una funzione di ripristino dallo stato di eccitazione ad inibizione (polarizzazione – depolarizzazione), controllando la funzione del neurotrasmettitore GABA ed è coinvolta in diverse patologie dello spettro autistico (Cellet et.al. *Frontiers in Pediatrics*, 2014), nella schizofrenia, nel dolore cronico e nella sindrome di Down. Secondo gli esperimenti qui riportati KCC2 risulta essere ridotto nei neuroni Rett. Tale riduzione altera il tradizionale ruolo inibitorio dei neurotrasmettitori GABA. Questo risultato non è nuovissimo perché già nel 2013 Mercè Pineda aveva riportato uno sbilanciamento nella concentrazione cerebrospinale di KCC2 e di NKCC1 in pazienti RTT (Duarte et.al. *PLoS ONE* 2013), (dato tuttavia non confermato nelle iPSCs della prof. ssa Renieri).

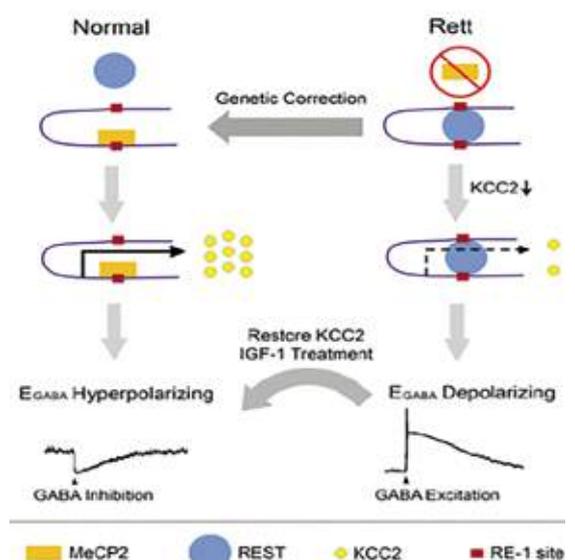
Gli autori dimostrano inoltre che l'espressione di KCC2 è ridotta nello sviluppo cerebrale precoce, per poi diventare rilevante nell'adulto associando la diminuzione di KCC2 in conseguenza ad una mutazione di MECP2 al ritardo apparire dei sintomi nelle bambine.

Molto importante è l'evidenza che il trattamento con IGF1 ripara il deficit di KCC2, quindi possiamo considerare questo studio una spiegazione all'efficacia di IGF1 nel migliorare la sintomatologia della sindrome di Rett. Si sottolinea come siano in elaborazione molecole che agiscono direttamente su KCC2 indipendentemente da IGF-1 e il cui effetto nella Rett potrebbe essere indagato. Per esempio per l'epilessia del neonato e per l'autismo vi sono stati dei trials con la bumetanide (farmaco già commercializzato) in Francia, con Y Ben Ari che è il maggiore esperto su questo potenziale trattamento.

Nel lavoro è riportato un modello che illustra le relazioni tra MeCP2, KCC2 ed un fattore MECP2 regolerebbe KCC2 attraverso REST (un fattore trascrizionale che inibisce i geni neuronali), in un processo che è indipendente da IGF1. Osservando il grafico nella colonna a sinistra, si osserva come nei neuroni normali, MeCP2

(rettangolo giallo) può legarsi al sito di RE-1 (inibitore trascrizionale-quadrato rosso) all'interno del promotore KCC2 e impedendo il legame di REST (cerchio blu) e lasciando che KCC2 venga prodotto nelle giuste quantità (cerchiolini gialli). Come evidenziato a destra, nei neuroni Rett, dove MeCP2 è carente, REST può legare con RE-1 sito nella regione del promotore KCC2 per sopprimere l'espressione KCC2. Ristabilendo una corretta concentrazione di MeCP2 o con il trattamento con IGF1 si può di nuovo ottenere una corretta espressione di KCC2.

In conclusione il lavoro, pur non indicando in realtà nessuna nuova terapia, fa luce sui meccanismi alla base del funzionamento di IGF1 e su dove eventualmente indirizzare la ricerca per lo studio preclinico e clinico di farmaci già esistenti. ■



# Mirtazapina, un farmaco per la Sindrome di Rett

Su *Scientific Reports* è stato pubblicato lo studio dell'Università di Trieste per migliorare la vita delle ragazze affette dalla sindrome di Rett, complessa malattia neurologica attualmente senza cura.

Sabina Viezzoli  
Unità di staff Comunicazione e Relazioni esterne, Università di Trieste

Un gruppo di ricerca italiano ha dimostrato che l'antidepressivo Mirtazapina, conosciuto negli USA con il marchio Remeron, può avere effetti benefici sui sintomi della sindrome di Rett, una malattia neurologica genetica rara che causa ritardo mentale in 1:10.000 bambine. Lo studio effettuato presso l'Università di Trieste è stato pubblicato questa settimana su *Scientific Reports*, un giornale del gruppo Nature (Bittolo et al., 2016 *Sci.Rep.* 19796) ed è stato supportato da Telethon, fondazione Foreman-Casali, Beneficentia Stiftung e Compagnia San Paolo.

Le ragazze affette dalla sindrome di Rett presentano un normale sviluppo fisico e mentale fino all'età di circa 2 anni per poi regredire nell'arco di pochi mesi mostrando un rallentamento della crescita con una riduzione delle dimensioni del cervello, la perdita dell'uso delle mani e difficoltà nel camminare, crisi epilettiche, respirazione irregolare e forte disabilità intellettiva. Allo stato attuale, non esiste una cura per la sindrome di Rett.

Il team di ricercatori dell'Università di Trieste ha dimostrato che nei topi due settimane di trattamento con Mirtazapina, il principio attivo di Remeron, sono sufficienti a normalizzare il ritmo irregolare della respirazione descritto sia nei topi che nelle pazienti Rett, senza suscitare indesiderati effetti collaterali cardiovascolari associati ad altri antidepressivi. È importante sottolineare che lo studio ha an-

che dimostrato che Mirtazapina ha riportato alle dimensioni normali il cervello dei topi, contrastando l'atrofizzazione dei neuroni tipicamente osservata sia nelle pazienti Rett sia nei topi. Dopo aver presentato questi risultati al 4° congresso europeo sulla sindrome di Rett, il gruppo di ricerca del prof. Tongiorgi è stato coinvolto nella pianificazione di un futuro trial clinico internazionale multicentrico in collaborazione con altre istituzioni. «La Mirtazapina ha un profilo di sicurezza molto buono rispetto ad altri antidepressivi», spiega il prof. Enrico Tongiorgi, il coordinatore della ricerca, e continua: «Abbiamo selezionato Mirtazapina perché induce un aumento dei neurotrasmettitori serotonina e noradrenalina i cui livelli sono ridotti nei cervelli delle bambine Rett».

Dal momento che non vi è alcuna neurodegenerazione nella sindrome di Rett, i neuroni sono ancora presenti nel cervello ma hanno connessioni e ramificazioni ridotte, e secondo lo studio pubblicato, Mirtazapina consente ai neuroni e alle loro intricate connessioni di tornare a crescere. Inoltre, nella sindrome di Rett i neuroni non controllano correttamente la loro attività sinaptica e inviano segnali elettrici o troppo deboli o troppo intensi che possono degenerare in crisi epilettiche. I ricercatori hanno dimostrato che il trattamento con Mirtazapina è in grado di normalizzare l'attività cerebrale, riducendo l'eccesso di eccitazione neuronale e aumen-



La dr Giannatiempo con la piccola Matilde

tando l'inibizione neuronale, portando così l'attività del cervello in prossimità del normale equilibrio. La strada per una cura di una malattia così complessa è ancora lunga, ma questo studio può aprire in futuro una nuova opportunità per migliorare la vita di queste ragazze e le loro famiglie. ■

## Informazioni editoriali:

Pharmacological treatment with mirtazapine rescues cortical atrophy and respiratory deficits in MeCP2 null mice

Tamara Bittolo, Carlo Antonio Raminelli, Chiara Deiana, Gabriele Baj, Valentina Vaghi, Sara Ferrazzo, Annalisa Bernareggi & Enrico Tongiorgi

*Scientific Reports* 6, Article number: 19796 (2016)

doi:10.1038/srep19796

Published online: 25 January 2016

# Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) e training di potenziamento cognitivo: relazione sullo stato di avanzamento della ricerca

Antonio Gangemi, Tindara Capri  
Università degli Studi di Messina, Dipartimento di Scienze Cognitive della Formazione delle Scienze Psicologiche e degli Studi Culturali

L'oggetto di questa ricerca è lo studio degli effetti indotti dalla combinazione tra metodiche di neuro modulazione cerebrale, ovvero la Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) ed un training di potenziamento cognitivo applicato al linguaggio in ragazze con Sindrome di Rett.

La tDCS è una metodica non invasiva capace di indurre cambiamenti funzionali nella corteccia cerebrale mediante l'applicazione di deboli correnti elettriche sullo scalpo. Tali correnti modificano i potenziali di membrana dei neuroni corticali e aumentano o diminuiscono la funzionalità dell'area stimolata favorendo i processi di sinaptogenesi cerebrale.

Diversi studi presenti in letteratura hanno dimostrato che la tDCS è ormai uno strumento consolidato nel trattamento di numerose patologie organiche e lesionali che vanno dalla depressione fino ai disturbi afasici, della memoria e delle componenti motorie.

Relativamente alle sindromi genetiche, uno studio recente (Dan, Pelc, DE Meirleir, Cheron 2015) ha messo in evidenza che la correlazione genotipo-fenotipo non è così rigida come molti studiosi del settore ritengono. I fenotipi comportamentali potrebbero essere influenzati da un gran numero di fattori legati non solo alla complessa natura dell'interazione genetica, ma anche per l'arricchimento dell'ambiente (come quello usato nel potenziamento cognitivo).

Su queste basi abbiamo pertanto ipotizzato di studiare gli effetti combinati della tDCS e del potenziamento cognitivo sulle funzioni linguistiche cognitive e motorie nella Sindrome di Rett. Durante il periodo tra febbraio e marzo 2015, è stato condotto un primo studio pilota, a Messina. Da questa prima sperimentazione, i risultati hanno mostrato un significativo miglioramento delle performance cognitive linguistiche e motorie correlate anche a un significativo miglioramento dei parametri neurofisiologici. Sulla base dei risultati incoraggianti ottenuti dalla prima sperimentazione si è reso necessario, ai fini scientifici e clinici, estendere la ricerca a un campione più ampio.

La seconda sperimentazione ha avuto inizio lo scorso mese di ottobre, a Roma, ed è stata condotta su un campione di sette soggetti sperimentali. Per il reclutamento dei pazienti sono stati utilizzati gli stessi criteri d'inclusione ed esclusione previsti nel progetto pilota, così come per il protocollo di ricerca e gli strumenti.

Dall'analisi dei primi dati, condotta nel breve termine, abbiamo osservato un trend in costante aumento del numero di vocali, sillabe, consonanti e parole prodotte rispetto alla condizione basale delle singole ragazze.

Un altro aspetto, a nostro avviso, molto interessante che emerge da questi primi dati riguarda le

componenti motorie. Durante la sperimentazione abbiamo osservato la progressiva riduzione delle stereotipie manuali associata al progressivo miglioramento delle performance motorie non solo in un compito di discriminazione motoria ma anche nell'esecuzione di un compito più complesso di riconoscimento, prensione e consegna nelle mani dello sperimentatore dello stimolo target.

In riferimento ai parametri neurofisiologici l'analisi quantitativa EEG correla positivamente con i dati cognitivi e motori evidenziando nel primo post-test un significativo incremento degli spettri di potenza banda dei ritmi EEG fisiologici e la rispettiva riduzione della frequenza di comparsa dei principali ritmi patologici (theta e delta).

I risultati ottenuti hanno confermato l'efficacia del trattamento combinato tDCS con potenziamento cognitivo nel de-cronicizzare una condizione cronica come lo è la Sindrome di Rett. Se questi dati saranno confermati nei successivi controlli (follow-up), ci permetteranno di avere ulteriori prove che la metodica tDCS associata ad un training di potenziamento cognitivo può modificare la plasticità delle strutture corticali.

La presente ricerca, presentata al 4° Congresso Europeo sulla Sindrome di Rett, ha riscontrato l'interesse e gli apprezzamenti degli uditori, sia degli specialisti sia delle famiglie. ■

# Antocianine e omega 3: due possibili alleati contro la Sindrome di Rett

Roberta Giacchero (Ospedale San Paolo di Milano), Katia Petroni e Chiara Tonelli (Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano)

**A** breve partirà presso la clinica pediatrica dell'ospedale San Paolo di Milano uno studio pilota sperimentale, rivolto alle pazienti con sindrome di Rett nelle prime fasi della patologia.

In questo studio farà da protagonista un integratore naturale a base di mais rosso, una varietà di mais ricco in antocianine, molecole da cui dipende il caratteristico colore di questo cereale. Le antocianine sono infatti dei pigmenti che conferiscono in natura il tipico colore rosso, violetto e blu a frutta, verdura e fiori. Inoltre tali molecole sono dei potenti antiossidanti e anti infiammatori naturali, grazie a queste proprietà prevengono una va-

sta gamma di patologie croniche, dalle malattie cardiovascolari alle malattie neurodegenerative.

Recenti studi scientifici suggeriscono anche un'azione delle antocianine sulla sintesi endogena degli acidi grassi polinsaturi omega 3, determinandone un aumento delle concentrazioni plasmatiche.

A riguardo è importante ricordare che sono state riscontrate evidenze positive sulle pazienti con sindrome di Rett, nelle prime fasi della patologia, in seguito al trattamento con un integratore a base di acidi grassi polinsaturi omega 3 (DHA ed EPA), osservando, in tali pazienti, dei miglioramenti a livel-

lo cognitivo, motorio e comportamentale.

Lo studio sperimentale, che si condurrà presso l'ospedale San Paolo, pertanto si propone di testare un effetto combinato antocianine-omega 3, da una parte valutando un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli acidi grassi DHA ed EPA, grazie all'impiego dell'integratore a base di mais rosso, e dall'altra valutando, se in seguito a tale incremento, si verificano nelle pazienti dei miglioramenti nel quadro della complessa sintomatologia che caratterizza la sindrome.

Lo studio pilota avrà la durata di sei mesi e rappresenterà un valido tentativo al fine di apportare dei benefici alla qualità di vita delle piccole pazienti e delle loro rispettive famiglie. ■



Cristiana Alice e Ambra

## Riferimenti bibliografici:

- (1) Genes Nutr. 2012 Jul;7(3):447-58. doi: 10.1007/s12263-012-0285-7. Epub 2012 Mar 8.  
Partial rescue of Rett syndrome by -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) oil. De Felice C1, Signorini C, Durand T, Ciccoli L, Leoncini S, D'Esposito M, Filosa S, Oger C, Guy A, Bultel-Poncé V, Galano JM, Pecorelli A, De Felice L, Valacchi G, Hayek J.
- (2) J Nutr. 2011 Jan;141(1):37-41. doi: 10.3945/jn.110.127225. Epub 2010 Nov 10.  
Dietary flavonoids increase plasma very long-chain (n-3) fatty acids in rats. Toufektsian MC1, Salen P, Laporte F, Tonelli C, de Lorgeril M.
- (3) Planta. 2014 Nov;240(5):901-11. doi: 10.1007/s00425-014-2131-1. Epub 2014 Aug 9.  
Anthocyanins in corn: a wealth of genes for human health. Petroni K, Pilu R, Tonelli C.
- (4) Mol Nutr Food Res. 2012 Jan;56(1):159-70. doi: 10.1002/mnfr.201100526. Epub 2011 Nov 21. Review.  
Dietary anthocyanin-rich plants: biochemical basis and recent progress in health benefits studies. Tsuda T.

RESTITUIAMO  
LORO LE ALI

SCEGLI DI DESTINARE IL TUO

**5x1000**

AD ASSOCIAZIONE ITALIANA RETT - AIRETT



SOSTIENI

**LA RICERCA  
SULLA SINDROME DI RETT.**

DESTINA IL TUO 5X1000  
AD ASSOCIAZIONE ITALIANA  
RETT - AIRETT.

**Destinarlo non costa  
nulla ma è molto importante,  
perchè costituisce una delle maggiori  
fonti per il finanziamento  
dei progetti di ricerca per la cura  
della Sindrome di Rett.**

**VUOI FARE DI PIÙ?**

[airett.it/5x1000](http://airett.it/5x1000)



**CODICE FISCALE**

**AIRETT**  
ASSOCIAZIONE ITALIANA RETT

**92006880527**

## **Campus estivo per bimbe/ragazze affette da Sindrome di Rett - edizione 2016**

Visto il successo delle precedenti edizioni anche per il 2016 Airett intende proporre il "campus estivo per bambine/ragazze affette da Sindrome di Rett".

Il campus, si terrà dal 28/8 al 4/9/2106 a Luciniano ed è destinato a bambine e ragazze con Sindrome di Rett; a loro verrà offerta la possibilità di trascorrere insieme un periodo di vacanza.

Il progetto prevede la presenza di un gruppo di specialisti, di personale medico e di assistenti selezionati, al fine di supervisionare il campus, coordinare le attività e interagire con le ragazze, sempre restando nella struttura prescelta.

La durata del campus sarà di 7 giorni.

Tutti le informazioni e i dettagli per la domanda di partecipazione saranno pubblicati sul nostro sito a partire dal 20 aprile 2016.



## **Full immersion cognitiva per testare un nuovo software per imparare direttamente sull'EyeTracker**

Durante una settimana intensiva svolta presso Lucignano di Arezzo dal 4 al 10 ottobre 2015, 11 ragazze con Sindrome di Rett di età diverse (inserite in scuole elementari, scuole medie, scuole superiori e centri diurni) sono state accompagnate dalle loro famiglie e dalle loro terapisti/insegnanti a testare nuovi ausili per la comunicazione e per il Potenzimento Cognitivo; nello specifico un Programma per la comunicazione dei bisogni e un nuovo Software per guidare il percorso di Apprendimento. Tali strumenti sono stati testati su un sistema di Puntamento Oculare EyeTracker che ogni bambina ha avuto a disposizione durante tutta la settimana per due sessioni giornaliere di lavoro della durata di un'ora e mezza ciascuna.

Tutte le bambine hanno avuto necessità per un primo momento di prendere familiarità con lo strumento attraverso una serie di giochi a cui hanno partecipato in maniera attiva; successivamente per quanto riguarda il potenziamento cognitivo ogni bambina ha avuto la possibilità di frequentare diverse lezioni a seconda del livello di competenza, inerenti al riconoscimento di immagini, emozioni, colori, forme geometriche, parole, numeri e lettere!

Delle 11 bambine, 6 hanno effettuato un percorso completo (riconoscimento di immagini, emozioni, parole, numeri), tutte e 6 le bambine hanno acquisito 1 immagine (2 bambine 2 immagini); 5 bambine hanno acquisito il riconoscimento di una emozione di base (2 bambine di 2 emozioni); 5 bambine hanno acquisito il riconoscimento di 1 numero e 4 bambine di 1 parola.

Per quanto riguarda invece la comunicazione dei bisogni le bambine hanno avuto la possibilità di scegliere fra attività differenti (ascoltare la musica, camminare, guardare un libro) oppure fra cibi e bevande e l'89% delle volte le bambine hanno risposto in maniera coerente accettando di volere quanto scelto.



**L'unione fa la forza**

## Iniziative a favore di AIRett

Nel secondo semestre del 2015 veramente numerose sono state le iniziative a sostegno di AIRETT in tante regione Italiane, a dimostrazione di quanto ormai è conosciuta e apprezzata la nostra Associazione per il grande lavoro che sta svolgendo per tutte le bimbe/ragazze colpite da Sindrome di Rett e per le loro famiglie.

**Ci sarebbe piaciuto elencare tutte le iniziative e ringraziare una per una le persone che ci hanno aiutato e sostenuto, ma purtroppo in questo numero non è stato possibile a causa dei numerosi interventi del Congresso riportati nella rivista.**

Nel prossimo numero di Vivirett sarà nostra cura lasciare tutto lo spazio necessario per ringraziare quanti avranno piacere far conoscere le loro iniziative svolte a favore di AIRETT.

**Per il momento un GRAZIE DI CUORE a tutti, grazie per esserci vicini, per il sostegno materiale e morale che ci date.**



## AVVISO AI SOCI

Nel ricordare a tutti gli Associati che il 28 febbraio è scaduto il termine per il rinnovo della quota Associativa, comuniciamo che a breve sarà operativa sul nostro sito [www.airett.it](http://www.airett.it) l'**area riservata ai soci** attraverso la quale ogni associato potrà accedere ai servizi proposti da Airett quali: Corso on line, Esperto risponde, Day Hospital riabilitativo, Campus estivo ed ogni altro servizio offerto dall'Associazione.

Si potrà accedere all'area riservata tramite un codice che verrà spedito a tutti gli Associati via email.

Per ogni ulteriore informazione o chiarimento chiamare direttamente l'Associazione al n. 339.83.36.978 o scrivere all'indirizzo email [info@airett.it](mailto:info@airett.it)



## Ciao Barbara

*"IL NOSTRO ANGELO CI HA LASCIATO: CI MANCHERAI TANTO..."*

A nome di tutta l'Associazione porgiamo le più sentite condoglianze alla famiglia di Barbara Dallari, che ci ha lasciato all'età di 44 anni.



## Nome per nome tutti i responsabili regionali dell'Associazione a cui rivolgersi per qualsiasi informazione

### ■ **ABRUZZO:**

Sabina Mastronardi  
Via Ugo Foscolo 7, 66050 San Salvo (CH),  
Cell. 338.2547071  
abruzzo@airett.it

### ■ **BASILICATA:**

Vito Tricarico  
Traversa Papa Callisto 10, 75022 Irsina (MT),  
Tel. 0835.518768  
basilicata@airett.it

### ■ **EMILIA ROMAGNA:**

Giovanni Ampollini  
Via Caprera, 43100 Parma,  
Tel. 0521.969212  
emiliaromagna@airett.it

### ■ **LIGURIA:**

Giancarlo Dughera  
Via Fratelli Arpie 47  
16038 Santa Margherita Ligure (GE)  
Tel. 348.7304688 0185.284180 Fax 0185.280239  
liguria@airett.it

### ■ **LOMBARDIA:**

Gallo Eleonora  
tel. 0373/274640, Cell. 338/8870590  
lombardia@airett.it

### ■ **MARCHE:**

Manuela Collina  
Via Salaria 438, 63031 Castel di Lama (AP)  
Tel. 0736812529, Cell. 329.6038597  
marche@airett.it

### ■ **MOLISE:**

Simona Tucci  
Viale E.Spensieri 12, 86019 Vinchiaturro (CB)  
Tel. 0874.348423, Cell. 347.8554454  
molise@airett.it

### ■ **PIEMONTE E VALLE D'AOSTA:**

Magnani Federica  
Tel. 02.92391121, Cell. 347.1636713  
piemonte@airett.it  
Enrica Passerini  
Via Cortassa 12/b, 10044 Pianezza (TO)  
Tel. 011.9664167 Cell. 349.0962815 (ore serali)  
mail Piemonte @airett.it

### ■ **PUGLIA:**

Pepe Giuseppe  
Via Francesco Troccoli 4/L, 70123 Bari  
Tel. 333.4711356  
puglia@airett.it

Maria Grazia Brescia  
Via Putignani 281 - 70122 Bari  
Tel. 338 1949531

### ■ **SARDEGNA:**

Enrico Deplano  
Via dei Falconi 2, 09126 Cagliari  
Tel. 335.7663392,  
sardegna@airett.it

### ■ **SICILIA:**

Maria Intagliata Tarascio  
Via Luigi Spagna 84, 96100 Siracusa,  
Tel. 0931.441396  
Michele Marrapodi  
Via Roma 188, Palermo  
Tel. università 091.6560278, Cell. 340.5673778,  
sicilia@airett.it

### ■ **TOSCANA E UMBRIA:**

Sbrolli Claudia  
Via G. Barzellotti 69 - 53025 Piancastagnaio (SI)  
Tel. 0577.786099 Cell. 339.8835976 (dopo le  
20.30)  
toscana@airett.it

### ■ **TRENTINO ALTO ADIGE:**

Erido Moratti - Marisa Grandi  
Via Leonardi 84, 38019 Tuenno (TN),  
Tel. 0463.450622  
trentinoaltoadige@airett.it

### ■ **VENETO E FRIULI VENEZIA GIULIA:**

Antonella Faleschini  
Via G. Marconi 11, 30030 Salzano (VE)  
Tel. 041.5745851 Cell. 333.3232258  
veneto@airett.it  
Rosanna Trevisan  
Via Ca' Orologio 8/a, 35030 Baone (PD)  
Tel. 0429.51517 Cell. 348.7648685  
veneto@airett.it

Per qualsiasi necessità/informazione si invitano le famiglie residenti nelle regioni attualmente in attesa di nomina del referente regionale a contattare la coordinatrice referenti regionali signora Antonella Faleschini (email: antonella.faleschini@gmail.com - cell. 333.3232258)

## ATTENZIONE!

Per comunicare variazioni o eventuali errori i responsabili regionali sono pregati di contattare la signora Ines Bianchi al n. 0541.385974 o di scrivere all'indirizzo e-mail [inesbianchi@villamariarimini.it](mailto:inesbianchi@villamariarimini.it)

## Il contatto giusto... la risposta giusta

Non ricevi la rivista nonostante tu abbia regolarmente versato la quota associativa? Vuoi sapere se una tua donazione è arrivata a buon fine, oppure inviare un ringraziamento per un contributo alla nostra Associazione? Sei interessato ad organizzare un corso sulla comunicazione aumentativa alternativa nella tua regione? Vuoi inviare materiale da pubblicare sulla nostra rivista? Hai notizie di convegni o eventi che possano interessare l'Associazione da inserire nel sito Internet?

Questi sono solo alcuni dei quesiti ai quali potrai avere risposta contattando la persona giusta: eviterai di perdere tempo ed avrai le risposte che cerchi direttamente dalle persone più informate.

Consiglio Direttivo		
Responsabile	Attività	Recapiti
Lucia Dovigo Dell'Oro - Presidente AIRett -	Pubbliche relazioni - Gestione patrimonio AIRett - Redattore Rivista ViviRett - Esame coordinamento nuovi progetti - Contatti con medici specialisti nazionali e internazionali - Contatti con Comitato scientifico AIRett - Sito internet - Campagna SMS	direttivo@airett.it 339.83.36.978 - 045.92.30.493
Nicola Sini - Vicepresidente -	Contatti F.I.S.H. - Contatti UNIAMO - Spedizione rivista ViviRett - Poste Italiane - Organizzazione Campus	nicolasini@tiscali.it 328.91.29.069 - 031.52.42.59
Ines Bianchi - Consigliere -	Segreteria - Tesoriere - Piano conti - Registrazione/deposito logo	inesbianchi@villamariarimini.it 338.56.27.453 - 0541.38.59.74
Antonella Faleschini - Consigliere -	Coordinamento referenti regionali - Gestione pagina Facebook	antonella.faleschini@gmail.com 333.3232258 - 041.5745851
Giuseppe Scanella - Consigliere -	Magazzino materiale associativo - Contatti con spedizioniere	giuseppescanella74@gmail.com 0373.274640
Membro esterno Consiglio Direttivo Cristiana Mantovani	Pubbliche Relazioni AIRETT	pubblicherelazioni@airett.it 348.7072248

Giuseppina Ludi ha lasciato l'incarico di membro del Consiglio Direttivo.  
Un grazie di cuore per l'impegno profuso in questi anni.

Collegio Revisori dei Conti		
		Recapiti
Giovanni Ampollini	Presidente	giovanniampollini@aliceposta.it 334.37.78.737 - 0521.96.92.12
Andrea Vannuccini	Revisore	v.and@tiscali.it 338.22.53.567 - 0564.41.76.96
Cristina Canciani	Revisore	studio.canciani@cristinacanciani.it 338.3780037

Vi invitiamo ad inviare il materiale per la pubblicazione su questa rivista (articoli, relazioni, fotografie, lettere alla redazione) al seguente indirizzo di posta elettronica:

**redazione@airett.it**

oppure all'indirizzo

Redazione ViviRett c/o Lucia Dovigo, Via G. Sirtori 10, 37128 Verona

Si informa che per effettuare i bonifici bancari a favore dell'AIReTT  
occorrerà indicare il seguente codice IBAN :

**IT64P0200811770000100878449**

## I nostri libri

novità

### Nicola Savino **LACRIME DI FRAGOLA**

Illustrato da Marta Monelli,  
DD Editore

Offerta libera a partire da 10 €  
+ spese di spedizione

Una favola delicata e divertente come il suo autore che, con l'ironia dei grandi, spiega il mondo ai piccoli con le sue tante differenze e, a volte ingiustizie. Una metafora contro il bullismo, giocata e scritta con intelligenza e ironia.



Chi fosse interessato può acquistare il libro in libreria oppure ordinarlo scrivendo una email a: [regali@airett.it](mailto:regali@airett.it)



### Kathy Hunter - **Sindrome di Rett - Una mappa per orientare genitori e operatori sulla quotidianità** - Vannini Editrice - € 25,50

Questo libro ha l'obiettivo di fornire ai genitori una risposta a tutti i dubbi e ai quesiti relativi a questa condizione di disabilità, con le informazioni pratiche, le prospettive familiari e le attuali conoscenze sulle strategie di intervento per la gestione della sindrome. Vengono

descritte caratteristiche comportamentali, relazionali, cognitive, emotive e sociali, trattamenti farmacologici ed educativi, così come argomenti specifici quali complicazioni ortopediche, attacchi epilettici, disturbi gastrointestinali, gestione dei "comportamenti problema", nutrizione, comunicazione, problemi motori, ecc.

Una "mappa" scritta dai veri esperti, i genitori, con la collaborazione dei principali studiosi del settore, per orientare famiglie e operatori nelle vicissitudini quotidiane e per guardare in modo propositivo alle difficoltà.

Un vero e proprio "manuale di istruzioni", uno strumento indispensabile che tutte le famiglie Rett e gli operatori dovrebbero acquistare e tenere sempre a portata di mano.

*Questo libro nasce dalla volontà di una mamma che ha deciso di raccontare la storia della propria vita e devolvere il ricavato della vendita alla nostra associazione. Ringraziamo per il gentile pensiero*

### Viola Giordano - **Cuori Spezzati**

Casa Editrice Albatros - Offerta libera a partire da € 12,00 + spese di spedizione (Il ricavato della vendita sarà devoluto ad AIRett)

Quando la vita si riprende improvvisamente tutto quello che ci ha dato... quando sembra stroncare una volta per tutte ogni nostro sogno o aspirazione... quando ci costringe a varcare il nostro "limite estremo di disperazione e di coraggio", allora può succedere che la morte ci appaia come una possibile via d'uscita. Viola Giordano, alle prese con i cocci dolorosi di un matrimonio andato in frantumi e con una figlioletta scoperta affetta dalla terribile Sindrome di Rett, lo dichiara candidamente: aveva deciso di togliersi la vita. Ma con un colpo di coda, forse un moto d'amore di mamma e di donna, si ridesta dal suo torpore nichilista e rassegnato e si rimette in gioco: per se stessa, per la sua adorata bambina e per quella vita che le aveva lanciato una sfida tremenda ed estrema, rischiando quasi di sconfiggerla.



### CDRom **"LA RIABILITAZIONE NELLA SINDROME DI RETT"** - Dott.ssa R.A. Fabio

I.S.U. - Università Cattolica di Milano - € 8,00 più spese di spedizione.

Nel CDRom vengono presentati i filmati della strada percorsa da alcune bambine con Sindrome di Rett per arrivare a comunicare (una piccola parte di questo CD è già stata vista a Siena in occasione dell'Assemblea Nazionale).

Il CD è accompagnato da un opuscolo esplicativo di tali filmati scritto dalla Dott.

ssa Fabio che rappresentano la Comunicazione Aumentativa Alternativa (C.A.A.) attraverso l'apprendimento della lettura.

Chi è interessato può ordinarlo all'indirizzo e-mail: [lucia@airett.it](mailto:lucia@airett.it) o telefonicamente al n° **045-9230493**.

Un ringraziamento particolare va rivolto alla Dott.ssa Fabio che non ha voluto nessuna ricompensa per questo lavoro, pertanto ci ha permesso di avere questo CDRom ad un costo contenuto.



### A cura di **Edvige Veneselli e Maria Pintaudi - SINDROME DI RETT: DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA** - Offerta libera a partire da € 12,00 + spese di spedizione (Il ricavato della vendita sarà devoluto all'AIReTT)

In occasione del suo Ventennale, l'AIReTT ha invitato i clinici del Comitato Scientifico a realizzare un libretto informativo sull'affezione, con il contributo anche di alcuni Collaboratori,

allo scopo di promuovere un avanzamento della presa in carico delle bambine, ragazze, donne con Sindrome di Rett.

Esso è dedicato ai Genitori, soprattutto di soggetti con nuova diagnosi, ai Pediatri di Famiglia, ai Medici di Medicina Generale e ai Medici Specialisti che hanno in cura tali assistite.

Ha l'obiettivo di offrire a chi ha in carico il singolo soggetto, indicazioni e suggerimenti da parte di Colleghi che sono di riferimento per più pazienti affette, con esperienze settoriali specifiche e che operano in collaborazione ed in coordinamento interdisciplinare.

Il libro si può richiedere: all'indirizzo e-mail [segreteria@airett.it](mailto:segreteria@airett.it) al numero **339.8336978** o direttamente ai responsabili regionali.



### Claudio Baglioni - **L'INVENZIONE DEL NASO E ALTRE STORIE** - Offerta libera a partire da € 15

Claudio Baglioni, dedica alle "Bimbe dagli occhi Belli" e all'AIReTT un'edizione speciale del libro di favole da lui scritto "L'invenzione del naso e altre storie".

Il libro può essere ordinato scrivendo a: [regali@airett.it](mailto:regali@airett.it)



### Milena Del Vecchio - **VITTORIA UN GRANDE DONO** - Gilgamesh Editore

Costo € 15

La coraggiosa testimonianza di una madre che per amore non ha mai smesso di lottare. Per info e acquisti scrivere a:

[milenadelvecchio@libero.it](mailto:milenadelvecchio@libero.it)

## Centri di riferimento AIRett

### Centri con accordi di collaborazione con AIRett ai quali ci si può rivolgere per la PRESA IN CARICO CLINICA

Per contatti con i Centri di riferimento AIRett, per appuntamenti per visite/DH/ ricovero, valutazioni o consigli, è possibile rivolgersi al Medico Referente AIRett con queste modalità:

- quale modo consigliato, **scrivere una mail** con la richiesta; si avrà una risposta rapida, e comunque entro 2-3 giorni;
- per chi preferisce, **inviare un messaggio al cellulare**, per essere richiamati al più presto e comunque entro 2-3 giorni
- **in caso di problemi urgenti**, è possibile **avere un colloquio telefonico al cellulare** fornito dall'Associazione, attivo ogni pomeriggio di giorno feriale, alle ore 14.30 - 16.00.

Per migliorare le comunicazioni, consigliamo di indicare nella mail:

- la richiesta ed il motivo di essa (ad esempio, in caso di controlli, specificare come è stata l'assistita e quali esami in linea di massima sono opportuni a parere del genitore)
- nome, cognome e data di nascita della paziente
- recapito telefonico del richiedente (ed eventuale orario preferenziale).

Nel messaggio è comunque sufficiente indicare il nome del richiedente e della paziente ed il motivo del contatto. Le ulteriori informazioni verranno precisate nel successivo colloquio telefonico.

#### ISTITUTO GIANNINA GASLINI, GENOVA

UO e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Prof.ssa Edvige Veneselli, Referente del Centro Dr.ssa Maria Pintaudi

Referente con mail e cellulare: Dott.ssa Maria Traverso  
Email: maria.traverso83@gmail.com  
Cell.: 339 271 2005 (ore 14.30 - 16.00)

#### OSPEDALE SAN PAOLO, MILANO

Centro Regionale per l'Epilessia - UOC Neuropsichiatria Infantile, Direttore Prof.ssa Maria Paola Canevini, Referente del Centro Dr.ssa Aglaia Vignoli

Referente con mail e cellulare: Dott.ssa Alessia Mingarelli  
Email: alessia.mingarelli@asst-santipaolocarlo.it  
Cell.: 3662909186 (ore 14.30 - 16.00)

#### OSPEDALE BAMBINO GESÙ, ROMA

UO di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Dr. Federico Vigeveno, Referente del Centro Dr.ssa Raffaella Cusmai  
Referente con mail e cellulare: Dott.ssa Michelina Armando

Email: michelina.armando@opbg.net  
Cell.: 3317197156 (ore 14.30 - 16.00)

#### POLICLINICO UNIVERSITARIO, MESSINA

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi"- UOC di Neuropsichiatria Infantile Direttore f.f. Dr.ssa Antonella Gagliano, Referente del Centro Dr.ssa Gabriella Di Rosa

Referente con mail e cellulare: Dott. ssa Emilia Troise  
Email: emilia.troise@yahoo.it  
Cell.: 3392712003 (ore 14.30 - 16.00)

Per richiesta del Dr. J Hayek questo accordo sarà attivato in un secondo tempo. Per il suo Centro restano valide le indicazioni di sua disponibilità diretta al contatto per mail e al proprio cellulare in tarda mattinata, come sotto indicato.

#### POLICLINICO LE SCOTTE, SIENA

UO di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Dr. Joussef Hayek.

Referente con mail ec ellulare:  
Dott. Joussef Hayek  
Email: j.hayek@ao-siena.toscana.it  
Cell.: 3335616090 (ore 11.30 - 13.00).

#### Centro di riferimento abilitativo/riabilitativo Day Hospital riabilitativo

#### ISTITUTO DON GNOCCHI

Via Dei Missaglia 117 Milano  
Per informazioni e prenotazioni 3317126109 / 3398336978  
Email: info@airett.it

#### Riferimento x corso on line, valutazioni cognitive, CAA

Prof. Rosa Angela Fabio  
Dr. Samantha Giannatiempo  
Email: formazione@airett.it  
Tel. 3939011192 / 3398336978

#### Centri per la DIAGNOSI MOLECOLARE

#### ISTITUTO AUXLOGICO ITALIANO Laboratorio di Genetica Molecolare

Cusano Milanino Milano  
Dott.ssa Silvia Russo  
Tel.: 02.619113038  
Email: s.russo@auxologico.it

#### POLICLINICO "LE SCOTTE", SIENA Laboratorio di Genetica medica per la diagnosi molecolare

Prof.ssa Alessandra Renieri  
Tel.: 0577.233303



## Per associarsi

Per iscriversi all'AIRETT (Associazione Italiana Rett) Onlus e/o ricevere la rivista ViviRett è necessario compilare il seguente modello ed inviarlo **via fax al n. 045 9239904**, unitamente alla fotocopia della ricevuta dell'avvenuto pagamento della quota associativa annuale nella modalità prescelta (c/c postale o bancario).

Nome ..... Cognome .....

Via ..... N°.....

Cap..... Città. .... Prov. ....

Tel. .... e-mail .....

- Desidero iscrivermi per ricevere la rivista ViviRett versando la somma di € 16,00
- Desidero iscrivermi come Socio Genitore all'AIRETT versando la somma di € 50,00
- Desidero rinnovare l'iscrizione come Socio Genitore all'AIRETT versando la somma di € 50,00
- Desidero iscrivermi come Socio Sostenitore all'AIRETT versando la somma di € .....

I versamenti devono essere effettuati su:

- ✉ C/C postale n. 10976538 intestato a AIRETT - Viale Bracci, 1 - 53100 Siena che trovate allegato alla rivista
- ✉ C/C bancario intestato all'AIRETT IBAN IT64P0200811770000100878449

L'abbonamento alla rivista ViviRett è gratuito per i Soci Genitori e Sostenitori.

Ai sensi dell'art. 13 del decreto legislativo 30 giugno 2003 n. 196, recante il Codice in materia di protezione dei dati personali desideriamo informarLa che i dati personali da Lei volontariamente forniti saranno trattati, da parte dell' AIRett adottando le misure idonee a garantirne la sicurezza e la riservatezza, nel rispetto della normativa sopra richiamata.