

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 - Anno XIII, n. 50 luglio 2008

Viv Rett

quadrimestrale di informazione e attualità sulla sindrome di rett



SPECIALE CONVEGNO RIMINI



DIRETTORE RESPONSABILE

Marinella Piola

REDAZIONE

via Trento 7 - 20029 Turbigo (Mi)

e-mail: redazione@airett.it

Tel. 339.8336978

www.airett.it

EDITORE

AIR (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

Risso Gianpiero Tipografia
Via S. Anna, 1 - 20012 Cuggiono (Mi)

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 - Lungadige Matteotti 13

37126 Verona

• Cell. 339.8336978

CONSIGLIO DIRETTIVO AIR

PRESIDENTE: Lucia DOVIGO DELL'ORO

VICEPRESIDENTE: Nicola SINI

CONSIGLIERI: Ines BIANCHI - Mauro RICCI - Aldo

GARZIA - Claudio ROVERONI - Michele MAR-

RAPODI

COLLEGIO REVISORI

PRESIDENTE: Giovanni AMPOLLINI

REVISORI: Andrea VANNUCCINI - Giovanni RIVA

COMMISSIONE SCIENTIFICA

Prof. Budden-USA (Pediatria) • Prof. Becchetti (Chirurgo Ortopedico) • Prof. Bruschetti (Pediatria) • Prof. Canevini (Neuropsichiatria) • Prof. Cioni (Neuropsichiatria) • Prof. Fabio (Psicologa); Dott. Fiumara (Pediatria) • Prof. Godall-USA (Fisiatria) • Prof. Guerrini (Neuropsichiatria) • Dott. Hayek (Neuropsichiatria) • Dott. Pini (Neuropsichiatria) • Prof. Portinaro (Chirurgo ortopedico) • Dott. Pizzorusso (Genetista) • Prof. Renieri (Genetista) • Dott. Rodocanachi (Neurologa/fisiatria) • Dott. Russo (Genetista) • Dott. Senez-Francia (Nutrizionista) • Prof. Veneselli (Neuropsichiatria) • Prof. Zappella (Neuropsichiatria).

SOMMARIO

- 3 **Inforet**
LETTERA DEL PRESIDENTE
Carì associati
- 4 SPECIALE CONVEGNO RIMINI
Cosa c'è di nuovo nella SR
- 5 SPECIALE CONVEGNO RIMINI
Forme cliniche e fenotipo cardio-respiratorio in 60 pazienti Rett
- 8 SPECIALE CONVEGNO RIMINI
L'epilessia nella sindrome di Rett: proposta di studio
- 12 SPECIALE CONVEGNO RIMINI
L'epilessia nella sindrome di Rett
- 14 SPECIALE CONVEGNO RIMINI
La nostra esperienza sull'applicazione del Theratogs sulle bambine con SR
- 17 SPECIALE ASSEMBLEA
Assemblea AIR - Rimini 17 maggio 2008
- 18 RICERCA GENETICA
Mutazioni nel gene FOXG1 causano la variante congenita della sindrome di Rett
- 20 RICERCA GENETICA
La tavola rotonda Telethon sulla sindrome di Rett apre una finestra sullo stato dell'arte della ricerca
- 23 STUDI RIABILITATIVI
Aggiornamenti sul potenziamento cognitivo nella sindrome di Rett
- 25 STUDI RIABILITATIVI
Sindrome di Rett: ipermedialità e apprendimento con il computer
- 26 TESTIMONIANZE
Una giornata per la vita
- 27 L'UNIONE FA LA FORZA
Una bella strana serata
- 30 L'UNIONE FA LA FORZA
La piccola Chiara, 9 anni, racconta un concerto di beneficenza in favore dell'AIR
- 31 HANDICAP&SCUOLA
Seconda edizione del concorso "Le chiavi di scuola" promosso dalla FISH
- 32 IL POSTINO
Cara redazione
- 34 Numeri utili
- 36 ASSOCIAZIONE
Il contatto giusto... la risposta giusta
- 37 Sindrome di Rett da leggere e da vedere
- 38 Presidi di rete e centri di riferimento
- 39 Per associarsi all'AIR

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'AIR;
- Partecipare con sconti speciali a convegni e seminari;
- Acquistare con sconti speciali i libri tradotti dall'AIR;
- Votare per l'elezione del nuovo CD con cadenza triennale.

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

E' 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:** Banca Popolare di Novara Ag. Turbigo (MI) IBAN IT70A0560833940000000002000 intestato ad "AIR (Associazione Italiana Rett) ONLUS Via Trento, 7 - 20029 Turbigo (MI)"

• **BOLLETTINO DI C/C POSTALE:** C/C n: 10976538 intestato ad "AIR - Viale Bracci, 1 - 53100 Siena"

Per destinare il "5 per mille" alla nostra associazione il codice fiscale è il seguente:

92006880527



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 SR si basava esclusivamente sull'esame clinico. Da allora viene confermata, in circa l'ottanta per cento dei casi, dalla genetica molecolare (MeCP2)

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 tre 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.

I' AIR (Associazione Italiana Rett)

L'ANGBSR, oggi AIR, nasce nel 1990 a Siena con lo scopo di informare, coordinare e sostenere le famiglie delle bambine rett. L' AIR aggiorna sulle novità riguardanti la malattia, coordina le principali associazioni analoghe nel mondo con gli istituti di ricerca, istituisce borse di studio, finanziamenti per la ricerca scientifica finalizzata al miglioramento della qualità della vita delle bambine colpite dalla Sindrome di Rett.

La malattia genera indubbiamente non poche difficoltà legate a numerosi handicap. E' necessario tuttavia precisare che il quadro evolutivo della patologia non segue mai un percorso preordinato per tutti i soggetti. I quadri clinici di deterioramento, di miglioramento o di stasi dell'evoluzione patologica sono variabili e diversi tra loro.

(Per l'immagine delle bambine in questa pagina inviare le foto a: Lucia Dovigo - Lungadige Matteotti 13 - 37126 Verona (formato cartaceo) oppure redazione@airett.it (formato digitale)

Cari associati,

Come sempre il numero che segue l'annuale convegno/assemblea riassume brevemente i contenuti della nostra due gironi d'incontri.

Direi che gli argomenti trattati nel convegno, già ampiamente anticipati nel precedente numero di *ViviRett*, sono stati molto interessanti sia nella giornata di sabato che nella mattinata di domenica ed hanno visto una buona presenza di genitori, medici, terapisti ed insegnanti.

Ringrazio quindi tutti per la partecipazione, perché ancora una volta gli sforzi dell'AIR nell'organizzare questi incontri sono stati ampiamente ripagati dall'interesse riscontrato.

Comunque, anche per coloro che non hanno potuto partecipare al convegno, abbiamo provveduto ad inserire in questo numero la maggior parte delle relazioni effettuate.

Desidero inviare anche un sentito ringraziamento a tutti i relatori per il lavoro svolto e per essere sempre al nostro fianco nella ricerca e cura delle ragazze Rett.

Ma, come sapete, a Rimini si è tenuta anche l'annuale assemblea della nostra associazione con all'ordine del giorno importanti eventi quali la modifica allo statuto ed il rinnovo delle cariche sociali.

La composizione del Consiglio Direttivo ed il Collegio dei Revisori ha visto l'entrata di nuovi associati, che voglio ringraziare per la disponibilità dimostrata augurando a tutti loro un buon lavoro.

Ringraziamenti che vorrei estendere anche ai Consiglieri e Revisori uscenti per il prezioso contributo che hanno dato in questi anni all'Associazione; un ringraziamento particolare alla nostra Presidente Marinella De Marchi, che è stata un punto di riferimento molto importante per l'AIR, contribuendo alla sua crescita ed assicurando un supporto costante per genitori e familiari.

Il nuovo statuto prevede che il Presidente dell'associazione venga eletto dal Consiglio

Direttivo e questo incarico per il prossimo triennio è stato affidato a me.

Nel ringraziare il Direttivo per la fiducia accordatami, desidero confermare a tutti che cercherò di operare nel massimo delle mie possibilità per lo sviluppo della nostra Associazione.

Il mio impegno, cercando di sviluppare ulteriormente e consolidare quanto già fatto da chi mi ha preceduto, sarà quello di far sì che la nostra Associazione si occupi della Sindrome di Rett in tutti i suoi aspetti, dalla ricerca alla riabilitazione, dal supporto alle famiglie al costante aggiornamento sulla malattia. L'AIR cercherà di essere sempre presente in tutte le iniziative e collaborazioni finalizzate ad affrontare in modo costruttivo e leale le problematiche relative alla sindrome.

Comunque, come ho sempre detto, per fare questo non bastano un Presidente o un Consiglio direttivo, ma c'è bisogno del supporto e dell'aiuto di tutti Voi: per questo mi auguro di averVi sempre al mio fianco in modo costruttivo; voglio assicurarVi inoltre che ogni iniziativa e decisione presa dal Consiglio Direttivo sarà sempre finalizzata al bene delle nostre ragazze e che sarà nostro impegno tenerVi informati sia tramite la rivista *ViviRett* che attraverso il nostro sito web.

In questo numero oltre, come già anticipato, alle interessanti relazioni del convegno, troverete altri articoli di notevole interesse:

- l'individuazione di un nuovo gene che si ritiene possa essere responsabile di una variante della SR,
- la relazione degli interventi sulla SR in occasione della giornata organizzata da Telethon "Vicini alla ricerca",
- l'aggiornamento sul lavoro di potenziamento cognitivo e CAA
- interessanti testimonianze di genitori.

Augurando a tutti buone vacanze Vi invio un caloroso saluto.

Lucia Dovigo

Cosa c'è di nuovo nella SR

Gli studi genetici pubblicati negli ultimi mesi: le novità, le conferme e gli indirizzi per il futuro della ricerca genetica a livello mondiale.

SILVIA RUSSO, ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO, MILANO

In circa l'80% dei casi, considerando la totalità dello spettro clinico della sindrome di Rett (RTTS), la presenza di mutazioni nel gene MeCP2 (Methyl CpG binding protein 2) è responsabile dell'insorgenza della malattia. Per molto tempo si è pensato che la proteina riconoscesse sequenze metilate a monte di specifici geni, geni target, inibendone l'espressione ed esercitando così un ruolo di repressore trascrizionale. L'identificazione dei geni target è da sempre uno dei principali obiettivi della ricerca in quanto permetterà di capire meglio la correlazione tra la presenza delle mutazioni in MeCP2 e le manifestazioni cliniche della RTTS e di pensare anche a come eventualmente sopperire nelle pazienti all'eccesso o deficit di determinate proteine. Tuttavia nonostante numerosi studi con microarray, che permettono di valutare in contemporanea l'espressione genica di un numero elevatissimo di geni, lo scenario al proposito appariva piuttosto confuso con risultati contraddittori nei diversi esperimenti.

Gene	Function	References
<i>Bdnf</i>	neuronal development and survival	Chen et al., Martinowich et al.
<i>xHairy2a</i>	neuronal repressor	Stancheva et al.
<i>DLX5/ Dix5</i>	neuronal transcription factor	Horike et al.
<i>Sgk1</i>	hormone signaling	Nuber et al.
<i>Fkbp5</i>	hormone signaling	Nuber et al.
<i>Uqcrc1</i>	mitochondrial respiratory chain	Kriaucionis et al.
<i>ID1-3/ Id1-3</i>	neuronal transcription factors	Peddada et al.
<i>FXD1/ Fxyd1</i>	ion channel regulator	Deng et al.
<i>IGFBP3/ Igfbp3</i>	hormone signaling	Itoh et al.
<i>Crh</i>	neuropeptide	McGill et al.
<i>UBE3A</i>	ubiquitin ligase	Samaco et al.
<i>GABRB3</i>	GABA-A receptor	Samaco et al.

For some of these targets (*DLX5* and *UBE3A*), the data were not reproduced in independent studies (Hogart et al., 2007; Jordan and Francke, 2006; Makedonski et al., 2005; Samaco et al., 2005; Schule et al., 2007).

In una recente review Chahrouh e Zoghbi riportavano la tabella qui sopra: alcuni dei targets identificati, ma solo alcuni, sono stati confermati in modo univoco. La difficoltà incontrata nell'identificazione dei target di MeCP2 nasceva dalla non corretta interpretazione del ruolo di MeCP2 e dalla non selettività del tessuto studiato. Infatti il primo mappaggio su larga scala dei siti di legame di MeCP2 nel tessuto neuronale eseguito considerando 26,5 Mb di isole CpG in geni imprinted e non imprinted (Yasui et al 2007)

ha rivelato che il 59% dei siti di legame di MeCP2 è situato esternamente ai geni (intergenico) o negli introni e solo il 6% nelle isole CpG. Utilizzando un approccio integrato che tiene conto sull'intero genoma del legame di MeCP2 ai promotori, della metilazione alle isole CpG e dell'espressione genica, si è evidenziato che il 63% dei promotori legati a MeCP2 sono attivamente espressi, mentre il 6% sono altamente metilati. Si è riscontrata una concordanza per questi dati in esperimenti condotti su linee cellulari neuronali umane e su cervello di topo. I nuovi risultati hanno permesso di capire che i targets di MeCP2 non sono solo i geni non espressi, ma anche geni attivi e quindi che la corretta definizione di MeCP2 non è quella di repressore trascrizionale, ma di regolatore trascrizionale.



E' in tale contesto che si inserisce lo studio, apparso sulla rivista Science a fine maggio 2008, eseguito nel laboratorio della dott.ssa Zoghbi. Punto di partenza dello studio è stata la considerazione che sia l'assenza di MeCP2, sia la duplicazione con overespressione dello stesso gene determinavano l'insorgenza di un quadro neurologico gravemente compromesso, seppure diverso, e la disponibilità sia di un modello murino che non produce *Mep2*, *Mecp2-null*, sia di un modello murino che overesprime MeCP2 sotto il controllo di un promoter endogeno (*Mecp2-Tg*). Precedenti analisi dei profili trascrizionali del materiale genetico estratto dai cervelli dei due modelli avevano evidenziato piccole differenze nell'espressione genica ed è perciò che Chahrouh e colleghi hanno pensato di concentrarsi sullo studio di una precisa regione del cervello, l'ipotalamo, che sembra correlata specificamente a molti sintomi che si osservano nella sindrome di Rett (ansietà, decelerazione dell'accrescimento, disturbi del ritmo sonno-veglia, e alterazioni del sistema nervoso autonomo). Sia nel topo *MeCP2-null*, sia nel topo *MeCP2-Tg* si osservavano migliaia di geni disregolati, ma inaspettatamente l'85% (2184/2582) erano attivati da MeCP2, mentre solo 377 erano repressi, risultato in perfetto accordo con la definizione di regolatore trascrizionale.

Inoltre l'osservazione di 1187 geni con espressione alterata solo in *MeCP2-Tg* e 369 con MeCP2 alterato nel topo *null* fa supporre l'esistenza di target secondari i cui cambiamenti dipendono dalle variazioni nei target primari.

Inoltre l'analisi ontologica dei due gruppi di geni, attivati e repressi, ha evidenziato la loro appartenenza, in termini di funzioni biologiche, a due categorie distinte. Le maggiori variazioni di espressione sono state riportate dai geni che codificano per recettori appaiati alle proteine G, in accordo con il fatto che la maggior parte dei recettori per i neuropeptidi ipotalamici sono GPCRs che appartengono alla lista dei geni attivati da MeCP2; alla lista dei geni repressi appartengono i recettori olfattori. La scoperta che la maggior parte dei geni controllati da MeCP2 nell'ipotalamo sono attivati ha portato all'ipotesi che MeCP2 fosse associato in vivo a coattivatori della trascrizione. Esperimenti di immunoprecipitazione e seqChIP hanno evidenziato l'associazione di MeCP2 e CREB1, sui promotori di geni che vengono attivati da MeCP2 ma su quelli che sono repressi; inoltre si è visto che lo stesso CREB1 è a sua volta un target di MeCP2 che ne promuove l'espressione.

Lo studio della dott.ssa Zoghby è molto importante sia perché dimostra che il ruolo di MeCP2 in uno dei tessuti più importanti per l'espressione clinica della sindrome di Rett è prevalentemente quello di attivatore di espressione e tra i molti geni disregolati, inizia ad indicare alcuni target con funzione correlata, quali A2bp1, che produce una proteina che controlla lo splicing di geni neuronali e la cui assenza è stata riscontrata in soggetti con ritardo mentale ed epilessia, oppure Gamt (guanidinoacetato metiltransferasi), un target attivato da MeCP2 e coinvolto nella biosintesi della creatina, e lo stesso BDNF che viene quindi attivato da MeCP2.

Si apre con queste nuove scoperte una nuova prospettiva per la conoscenza dei meccanismi d'azione di MeCP2 e per la ricerca di una soluzione delle principali problematiche della malattia.



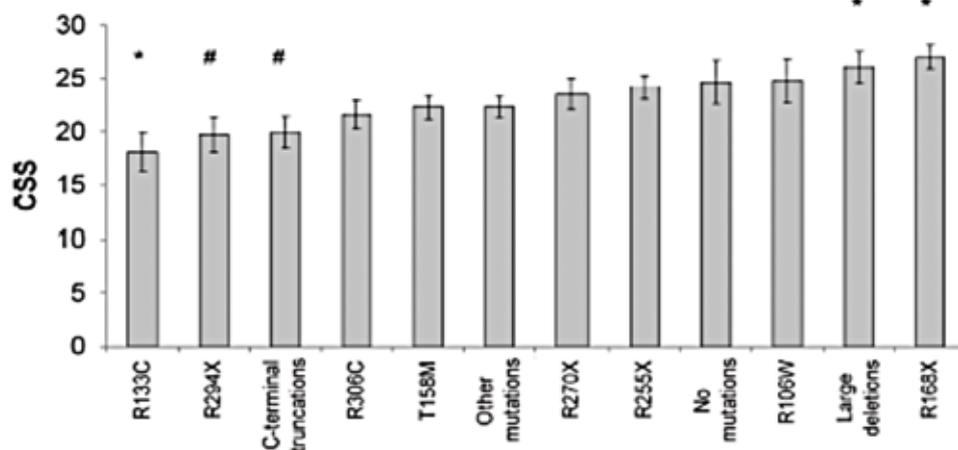
La dottoressa Russo durante il suo intervento al convegno

Un filone parallelo della ricerca si occupa di stabilire l'esistenza di una relazione tra il quadro clinico della malattia e la presenza di una specifica mutazione di MeCP2. A tutt'oggi sono state descritte oltre 200 diverse mutazioni di MeCP2, ma 8 sono quelle ricorrenti presenti in circa il 70% delle bambine mentre un altro 10% presenta piccole delezioni nella regione C-terminale. Lo studio della correlazione genotipo-fenotipo, che sia di aiuto nello stabilire una prognosi più o meno severa della malattia, necessita di grandi casistiche che permettano di disporre anche per le singole mutazioni di un numero di pazienti statisticamente significativo; inoltre è necessario scegliere una scala di valutazione dei segni clinici il più possibile appropriata.



Il team della professoressa Lidia Larizza: Serena Ferraiuolo, Ester Mainini, Francesca Cogliati, Margherita Marchi, Maura Masciadri, Renato Lupi, Valentina Giorgini, Miriam Cinque, Silvia Russo

Figure 1 Clinical severity depends on specific MECP2 mutations



There is an overall difference ($p = 0.0007$) in the Clinical Severity Score between different mutations (listed along the x-axis). The asterisk (*) and the number sign (#) show significant ($p < 0.05$) post hoc pairwise differences. Values represent mean \pm SEM.

Lo studio di Babbington, apparso su *Neurology* in aprile, utilizza 3 diverse scale di severità, Percy, Kerr e Pineda e si avvale della casistica che afferisce al database internazionale InterRett. Secondo questo lavoro indipendentemente dalla scala di valutazione utilizzata, le mutazioni p.R294X e p.R133C risultano essere globalmente non gravi; in altri casi si osserva una discordanza che dipende proprio dai parametri considerati da una data scala di valutazione, ad es le mutazioni p.R270X e p.R255X sono le più severe secondo la scala Pineda, (che considera prevalentemente l'evoluzione della malattia), ma se si utilizza la scala di Kerr (che considera lo stato clinico nel momento corrente) la mutazione più severa è considerata la p.T158M.

Sempre sulla stessa rivista, Neul ha pubblicato uno studio analogo utilizzando una scala specifica CSS (Clinical Severity Score) per la Rett su un campione di 236 pazienti in cui riscontrava un'effettiva differenza nella severità globale della malattia correlata alla specifica mutazione. I risultati sono riportati nella tabella qui sopra.

Un altro importante strumento della ricerca è la creazione di modelli murini che permettano di affrontare problemi specifici.

Lo scorso anno si è molto parlato dell'esperimento in cui il gruppo del dr Bird (2007) ha creato un topo MeCP2 lox-stop che, dopo aver sviluppato tutti i sintomi della malattia, riattivando il gene riusciva a recuperare una funzionalità normale. Lo studio suggeriva per MeCP2 un ruolo essenziale nel neurone adulto.

Successivamente sono stati creati altri modelli che supportassero questo dato.

Il modello murino descritto da Schmidt, dimostra che MeCP2 è presente in grande quantità nei neuroni maturi; il modello di Samaco, invece, creatosi per la mancata excisione della cassetta PGK-neo nel 3'UTR possiede una mi-

nor efficienza di trascrizione del gene e presenta un fenotipo caratterizzato da deficit motori, problemi respiratori, deficit nel comportamento, dimostrando che anche modeste riduzioni della proteina possono comportare problemi del neurosviluppo.

Infine Palmer e colleghi hanno creato un modello murino con una mutazione tardiva MeCP2^{308/y} che ha il vantaggio di sopravvivere a lungo permettendo di studiare fase acuta e cronica della malattia. Interessante anche l'utilizzo del tessuto olfattorio che ha il vantaggio di essere sottoposto ad una continua neurogenesi funzionale: si dimostrano due distinte fasi:

Referenze

Chahrouf M and Zoghbi HY (2007). *The Story of Rett Syndrome: From Clinic to Neurobiology*. *Neuron* 56, 422-437

Palmer A (2007) MeCP2 mutation causes distinguishable phases of acute and chronic defects in synaptogenesis and maintenance, respectively. *Mol. Cell. Neurosci.* 37 (2008) 794–807

Yasui DH et al (2007) Integrated epigenomic analyses of neuronal MECP2 reveal a role for long-range interaction with active genes. *PNAS* 104, 49: 19416–19421

Chahrouf M et al (2008) MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science* 320:1224-1229

Bebbington A et al (2008) Investigating genotype–phenotype relationships in Rett syndrome using an international data set. *Neurology*, 70:868–875

Neul J. et al (2008) Specific mutations in Methyl-CpG Binding Protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology* 70:1313–1321

Schmid RS et al (2008) A methyl-CpG-binding protein 2-enhanced green fluorescent protein reporter mouse model provides a new tool for studying the neuronal basis of Rett syndrome. *Neuroreport*. 5;19(4):393-8

Neuroreport. 5;19(4):393-8

Samaco RC et al (2008) A partial loss of function allele of methyl-CpG-binding protein 2 predicts a human neurodevelopmental syndrome *Hum Mol Genet.* 15;17(12):1718-27

Forme cliniche e fenotipo cardio-respiratorio in 60 pazienti Rett

GIORGIO PINI, SIMONETTA MONTI, IRENE BALDI, PIETRO DI MARCO, MICHELE ZAPPELLA
CENTRO RETT DI AREA VASTA TOSCANA N-O, OSPEDALE VERSILIA - LIDO DI CAMAIORE

Introduzione

La sindrome di Rett (RTT) è una patologia dello sviluppo neurologico che colpisce processi maturativi specifici dell'organismo, in particolare delle cellule neuronali. Tale patologia, dopo un intervallo libero, comporta l'arresto dello sviluppo ed un conseguente grave deficit residuo.

L'eziologia della sindrome è imputabile all'alterazione del gene MeCP2, o più raramente di un altro gene chiamato CDKL5, ed i criteri diagnostici clinici rendono il quadro clinico assolutamente specifico, sebbene la variabilità clinica sia molto ampia. La RTT è infatti classificata in una forma classica ed in alcune varianti: forma a Linguaggio Conservato (PSV o variante di Zappella), forma Frusta, forma Congenita (o variante di Rolando), forma ad Esordio precoce di epilessia (o variante di Hanefeld), forma con Regressione tardiva (o variante di Hagberg), variante maschile.

Diversamente dalle patologie neurodegenerative progressive, che implicano un inesorabile declino, la RTT è causata da un difetto precoce e permanente, che non comporta una neurodegenerazione. Fino a non molto tempo fa, infatti, la RTT era ritenuta una patologia che comportava una degenerazione del neurone, non lasciando quindi spazio ad ipotesi di reversibilità del danno. Oggi sappiamo invece, grazie agli esperimenti di Bird e Giacometti, che almeno nell'animale la malattia non danneggia in modo permanente i neuroni, ma semplicemente li "addormenta", bloccandone lo sviluppo dell'arborizzazione dendritica, ovvero riduce le ramificazioni della cellula nervosa che servono per connettersi e comunicare con altre cellule simili.

Sebbene il quadro clinico della RTT sia dominato da sintomi e segni associati al danno del Sistema Nervoso Centrale, come il ritardo cognitivo, la presenza di epilessia, segni piramidali ed extra-piramidali, negli ultimi anni la letteratura internazionale si è soffermata sullo studio delle funzioni autonome delle bambine Rett, che nella maggior parte dei casi appaiono gravemente disturbate e costituiscono quindi una grave problema nella cura quotidiana di queste pazienti. In particolare la presenza di disfunzioni dell'apparato gastroenterico e delle funzioni cardio-respiratorie costituiscono una campo di forte interesse.

La presenza di tali problematiche sembra essere in relazione alla presenza di un blocco della maturazione anche delle cellule neuronali del Sistema Nervoso Autonomo, che esita in uno squilibrio tra Sistema Nervoso Parasimpatico e Sistema Nervoso Simpatico, con iperfunzione del primo.



Il dottor Giorgio Pini durante il convegno

Per studiare le funzioni vegetative delle bambine RTT, recentemente è stato messo a punto uno strumento chiamato *NeuroScope*, che in numerosi studi, di valenza internazionale, si è dimostrato prezioso, nel classificare e comprendere molto fenomeni clinici osservati nelle bambine RTT. La valutazione consiste nel monitoraggio quantitativo e qualitativo della maturazione cerebrale e dello sviluppo nella sindrome di Rett, attraverso una procedura non invasiva, in cui vengono registrate le seguenti funzioni: funzioni cardiorespiratorie (tono vagale cardiaco (CVT), frequenza cardiaca (HR)), segni vitali respiratori (frequenza e modelli respiratori, pressione parziale transcutanea di ossigeno (pO₂) e anidride carbonica (pCO)) e parametri antropometrici (circonferenza cranica occipito-frontale (COF), indici di altezza e massa corporea (BMI)). A tutto questo viene unita una registrazione EEG. L'esame, assolutamente non invasivo, dura un'ora, viene videoregistrato e tutti i parametri vengono registrati in tempo reale e simultaneamente. L'analisi computerizzata delle varie tracce fornisce, oltre che la misurazione delle singole anomalie (presenza, durata nell'unità di tempo, percentuale, etc.), l'indicazione di un fenotipo cardiorespiratorio tipico di ogni paziente.

Scopo del nostro studio è pertanto la valutazione delle funzioni autonome, in rapporto alla forma clinica ed alle caratteristiche fisiche dei soggetti, in un campione di persone Rett, afferite consecutivamente all'Ospedale Versilia dall'ottobre 2006 all'aprile 2008.

Metodo ed analisi statistica

Il campione è costituito da 60 pazienti con diagnosi clinica di Sindrome di Rett e di forma clinica classica o variante, secondo i criteri internazionali, attualmente riconosciuti dalla letteratura specialistica (Hagberg et al 2002). In tutti i soggetti la diagnosi clinica è stata completata con un'indagine molecolare di studio del gene MECP2 o CDKL5.

Per ogni bambina o ragazza viene realizzata una cartella clinica contenente dati anamnestici e clinici e viene compilata una scala di valutazione delle caratteristiche personali e patologiche, strumento internazionalmente condiviso: il Clinical Score (Kerr et al. 2001). La scala è costituita da 21 items, relativi a 21 caratteristiche tipiche della Sindrome di Rett, distribuiti in 5 sottoscale: "Crescita e Sviluppo" (circonferenza cranica e progressione dello sviluppo nel primo anno di vita, circonferenza cranica, peso, altezza attuali), "Apparato Muscolo-Scheletrico" (tono muscolare, scoliosi, contratture articolari), "Motricità" (deambulazione, stereotipie manuali, disturbi del movimento, uso volontario delle mani), "Compromissione Corticale" (epilessia, grado di disabilità mentale, sviluppo del linguaggio) e "Compromissione Funzioni Autonomiche" (disturbi della masticazione-deglutizione, distritmia respiratoria, circolazione periferica, agitazione psicomotoria, ritmo sonno/veglia). Per ogni item viene attribuito un punteggio da 0 a 2: "0" corrisponde ad "assenza del sintomo", "1" a presenza lieve o intermittente, "2" a presenza dominante o costante. Il punteggio così ricavato viene arbitrariamente stratificato in tre livelli di severità clinica, come indicato nella tabella 1

Tab 1: Misura di gravità clinica

	Lieve	Medio	Grave
Crescita-Sviluppo	0-3	4-6	7-10
Muscolo-Scheletrico	0-2	3-4	5-6
Motricità	0-1	2-5	6-8
Compr. Corticale	0-2	3-4	5-6
Compr. Funz. Autonomiche	0-4	5-8	9-12
Totale	0-12	13-27	28-42

Di ogni paziente, attraverso l'utilizzo del *NeuroScope*, viene riconosciuto il fenotipo cardio-respiratorio, che risulta dalla prevalenza di alcune anomalie rispetto ad altre, insieme a caratteristiche emodinamiche ed emogasanalitiche. E' possibile delineare tre diversi fenotipi cardio-respiratori:

1. *Fenotipo Forzato*: si caratterizza per la prevalenza di iperpnea, tachipnea e di respirazione profonda. E' una modalità di respiro molto "faticosa", che comporta un grande dispendio energetico e molto frequentemente si associa

una condizione cronica di ipocapnia.

2. *Fenotipo Flebile*: caratterizzato dalla prevalenza di una respirazione superficiale e rapida, per la maggior parte del tempo. Si associa a frequenti apnee centrali e si complica con una condizione di ipossia ed ipercapnia croniche.

3. *Fenotipo Apneustico*: caratterizzato dalla prevalenza di una respirazione frammentata, dove prevalgono breath-holds isolati o regolari ed inspirazioni protratte. E' frequente una condizione cronica di ipercapnia.

L'analisi statistica è stata condotta presso il CNR di Pisa. La significatività statistica delle correlazioni studiate è data da una "probabilità" (p) inferiore a 0.05; se il dato non è significativo è indicato "n.s."

La popolazione è stata suddivisa sia sulla base del fenotipo cardio-respiratorio, sia sulla base della forma clinica. A questo proposito nel gruppo Altro sono stati raccolti i soggetti MecP2 negativi, e le varianti meno rappresentate.

Risultati

Variabili Descrittive

Il campione è formato da 60 soggetti, tutti di sesso femminile, di età media 10 anni (range 1-38 anni). Nel nostro campione 53 soggetti presentavano la mutazione a carico del gene MECP2 (88.3%), 6 soggetti sono risultati MECP2 negativi (10%), 1 soggetto ha presentato mutazione del gene CDKL5. Pertanto il 90% delle pazienti presenta una alterazione genetica nota. Le forme cliniche sono riassunte nella Tabella 2.

Tab 2: Le Forme Cliniche

Forma Classica	37 (61.7%)
PSV	10 (16.7%)
Forma Frusta	5 (10,4%)
Variante di Hanefeld	1(0.6%)
Variante a Regressione Tardiva	1 (0.6%)
Soggetti MecP2-	6 (10%)

Le caratteristiche generali del campione ed i punteggi medi (con le deviazioni standard) dei soggetti al *Clinical Score* sono riassunti nelle tabelle 3 e 4:

Tab 3: Caratteristiche generali

	Classica	PSV	Frusta	MECP2-	p
Età	9.89 ± 7.86	10.3 ± 9.71	7 ± 5.83	12.87 ± 6.03	ns
BMI	16.55 ± 4.87	21.7 ± 4.30	21.16 ± 5.81	16.7 ± 4.6	0,01
COF	10.33 ± 14.56	39 ± 17.13	42 ± 37	11.52 ± 16.9	0.001

Non esistono differenze d'età nei diversi gruppi; per quanto riguarda il BMI e la circonferenza cranica (espressa in percentili), invece, si nota come nella forma classica tali

valori sono significativamente più bassi rispetto alla variante parlante.

Tab 4: Clinical Score globale e sottoscale

	Classica	PSV	Frustra	MECP2-	p
Clinical Score	19.7±6.3	9.6±4.3	15±5.9	20.6±7.4	0.001
Sviluppo	4.6±2.38	0.3±0.5	2.2±1.6	4.7±2.3	0.001
Musc.-Schel.	2.3±1.8	0.4±0.5	1.8±1.5	1.9±0.1	0,001
Motricità	4.5±1.7	3.6±1.65	4.4±2.1	4.2±2.4	ns
Svil. Mentale	3.6±1.2	2.6±1.3	3.6±1.1	4.6±1.7	0,01
Autonomico	4.9±1.7	2.7±2.1	2.8±1.9	5.1±2.4	0.003

Le stesse differenze significative tra forma classica e variante parlante si registrano anche nei confronti del punteggio totale di clinical score e in tutte le sottoscale ad eccezione della “motricità”: si conferma la minore severità della PSV.

Correlazione tra forma clinica, fenotipo cardio-respiratorio e gravità

Tab 5 : Gravità nelle diverse forme cliniche studiate

Clin Score %	Classica	PSV	Frustra	Altro
Lieve	35,7	50	7,14	7,14
Medio	69,05	7,14	9,52	14,29
Grave	75	0	0	25

p = 0.016 (PSV vs tutte le altre)

La tabella 5 evidenzia come i punteggi di maggiore gravità clinica siano presenti soprattutto nella forma classica mentre nella variante parlante e in quella frusta i punteggi di gravità sono minori. Ciò conferma la maggiore gravità delle forme classiche rispetto alle varianti (si noti per esempio che il 50% del clinical score “lieve” è rappresentato all’interno delle PSV e 0% del clinical score “grave”).

Tab 6: Correlazione tra forma clinica e fenotipo cardio-respiratorio

	Flebile % (N)	Forzato %(N)	Apneustico % (N)	p (sig<0.05)
Classica (37)	35,1 (13)	59,4 (22)	5,4 (2)	ns
PSV (10)	40 (4)	60 (6)	0	ns
Frustra (5)	100 (5)	0	0	ns
Altro (8)	62,5 (5)	37,5 (3)	0	ns

Per quanto riguarda il fenotipo cardio-respiratorio (cfr. tabella 6) in tutti i soggetti sono state rilevate anomalie tali da poterne identificare uno specifico.

In particolare 27 (45%) hanno presentato un Fenotipo Flebile, 31 (51.6%) un Fenotipo Forzato, 2 (3.3%) un Fenotipo Apneustico.

Relazione tra fenotipo cardio-respiratorio, BMI ed età

Si è evidenziata una relazione statisticamente significativa tra fenotipo cardio-respiratorio e BMI (p=0.031): al Forzato corrisponde un BMI più basso rispetto al Flebile ed Apneustico; non pare esserci, invece, alcuna correlazione con l’età, ovvero al momento attuale non pare che il fenotipo cardiorespiratorio sia associato ad una età specifica.

Epilessia

35 pazienti su 60 presentano epilessia di cui 26 ben controllate farmacologicamente e 9 sono farmacoresistenti. Non vi sono differenze significative nelle singole forme cliniche, seppure nelle PSV nessuna aveva epilessia farmacoresistente.

Conclusioni:

I fenotipi cardiorespiratori si distribuiscono proporzionalmente nelle diverse forme cliniche, anche se globalmente i fenotipi Forzato e Flebile sono maggiormente rappresentati. Il fenotipo Apneustico è quello più raro nel nostro campione. Lo sviluppo fisico rappresentato dalla circonferenza cranica (COF) e dall’indice di massa corporea (BMI) è diversamente rappresentato nelle forme cliniche e nei fenotipi cardiorespiratori: COF e BMI più elevati nelle varianti fruste e nelle PSV; BMI più basso nel fenotipo forzato. La crescita generale indicata dall’altezza non è risultata essere in relazione ai suddetti fenotipi. Le diverse forme cliniche sono associate a livelli di gravità differenti, ed in particolare la PSV si conferma una forma a decorso più favorevole. La significatività appare maggiormente legata alla sottoscala che indaga lo sviluppo precoce: ciò potrebbe indicare che la storia naturale della malattia è fortemente influenzata dallo stadio della regressione, tardivo, assente o sfumato.

Le anomalie respiratorie non sono specifiche della RTT (es: s. di Ondine, s. di Pitt Hopkins), tuttavia i pattern respiratori, valutati strumentalmente, risultano un elemento cardine della diagnosi.

L’attività parasimpatica in tutti i soggetti era simile a quella precedentemente riportata nelle pazienti Rett. Gli attacchi ipocapnici sono specifici del fenotipo forzato. Le condizioni respiratorie, cardiovascolari e nutrizionali sono diverse ed uniche rispetto ad ogni tipo di fenotipo cardiorespiratorio. La caratterizzazione precoce della forma clinica e del fenotipo cardiorespiratorio è indispensabile per individuare una cura adeguata. Infine sosteniamo che nella sindrome di Rett si riconoscono fenotipi eterogenei con stati cardiorespiratori e metabolici distinti. Le funzioni del tronco cerebrale possono essere utilizzate per identificare questi fenotipi cardiorespiratori e per monitorare lo sviluppo e il trattamento della sindrome.

La sfida attuale non è quella di trovare un rimedio universale, ma di identificare differenti modalità di cura, specifiche per ciascuna bambina.

Infine occorre sottolineare come nelle pazienti RTT alcune funzioni del cervello e dello sviluppo siano pressoché indenni, in particolare l'area degli affetti. Le bambine Rett provano dunque le nostre stesse emozioni: paura, affetto, vicinanza emotiva, simpatia e rabbia. Possono provare ansia, gioia o tristezza e sono tutte queste le caratteristiche che consentono la comunicazione e l'empatia con i loro genitori e gli operatori che interagiscono con loro. Ignorare questo aspetto sarebbe un grave torto nei loro confronti.

Istituzioni, progetti finanziamenti

Centro Rett di Area Vasta, Toscana Nord-Occidentale è stato istituito dall'ASL 12 Viareggio e finanziato dalla Regione Toscana (triennio 2006-2008) e dall'ASL stessa. Si occupa della diagnosi e della terapia della Sindrome di Rett, a prescindere da provenienza geografica ed età. Responsabile: Dott. Giorgio Pini (Neuropsichiatra Infantile).

Progetto Versilia, si occupa di assistenza, educazione, qualità della vita delle bambine e donne Rett della Lucchesia e della Toscana e promuove attività di auto-aiuto per le famiglie. Il Progetto è finanziato dall'AIR, attraverso un contributo dell'Ente Fondazione Cassa di Risparmio di

Lucca, destinato appositamente al territorio della Lucchesia. Responsabile: Dott. Paolo Fazzini (genitore).

Progetto europeo E-Rare. E' finanziato dalla Comunità Europea con l'adesione di AIR (uno dei sottogruppi italiani è costituito da Renieri, Guerrini, Pini e Russo, quest'ultima responsabile).

Il Centro Rett Toscana N-O aderisce alla Frösön Declaration, gruppo europeo, non ancora finanziato, costituito attualmente da 4 stati europei: Svezia (Ingegerd Witt-Engerström, Bengt Engerström), Inghilterra (Peter Julu, Shane Delamont), Scozia (Stig Hansen e Flora Apartopoulos), Olanda (Eric Smeets) ed Italia (Giorgio Pini).

Proprio alla vigilia del congresso dell'AIR il gruppo si è riunito nel nostro centro in Versilia per la stesura di un progetto europeo che necessita di un finanziamento da 300.000 euro. Gli obiettivi dello studio sono stati pubblicati su The Lancet nei giorni scorsi: "Cardiorespiratory challenges in Rett's syndrome" The Lancet 2008; 371:1981-1983. ●

Ringraziamenti: si ringraziano le famiglie che hanno permesso lo studio in corso.

Si ringraziano inoltre Fabrizio Bianchi e Anna Romanelli dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa per l'analisi statistica del materiale.



Peter, Bengt, Ingegerd, Stig, Flora, Giorgio ed Eric (nella foto) salutano le famiglie e le bambine italiane.

L'epilessia nella sindrome di Rett: proposta di studio

L'epilessia nelle pazienti con SR: uno studio italiano, fortemente voluto dalla nostra associazione, ha la finalità di individuare gli approcci terapeutici più efficaci alle crisi.

AGLAIA VIGNOLI - CENTRO EPILESSIA, AZIENDA OSPEDALIERA SAN PAOLO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI, MILANO

L'epilessia è un disturbo neurologico che si caratterizza per la presenza di crisi epilettiche. Una crisi epilettica: scarica improvvisa e simultanea di una popolazione più o meno vasta di neuroni.

La diagnosi di epilessia viene formulata sulla base di due criteri: uno clinico, rappresentato dalla presenza di crisi ed uno evolutivo, rappresentato dalla tendenza delle stesse a ripetersi ad intervalli non eccessivamente lunghi.

Nelle pazienti con sindrome di Rett l'epilessia è una delle difficoltà maggiormente importanti tanto che in un recente studio francese (1), basato su questionari compilati da 200 famiglie, i genitori ritengono che l'epilessia sia il problema maggiore per la loro figlia (54%) o comunque un problema di media gravità (31%).

Nell'85% dei casi le famiglie ritengono che l'epilessia abbia ridotto le capacità di apprendimento e modificato il comportamento, riducendo il livello di attenzione, le capacità di interazione sociale e le capacità motorie delle pazienti.

Inoltre l'epilessia genera paura (68%) e rende difficoltoso trovare una persona che sia di aiuto per l'accudimento (55%).

La prevalenza dell'epilessia nelle pazienti con sindrome di Rett varia a seconda delle casistiche dal 50 al 90%, con una percentuale di farmacoresistenza intorno al 50% (2).

L'età media di esordio delle crisi è di 4 anni in quasi tutte le casistiche, con la tendenza a presentare forme floride fino all'adolescenza, mentre dopo i 20 anni circa la metà delle donne con sindrome di Rett è libera da crisi e spesso non più in terapia farmacologica (2,3).

Un aspetto sicuramente da sottolineare è il fatto che in questa popolazione di pazienti, la diagnosi differenziale fra episodi parossistici epilettici e non, risulti particolarmente difficile. Infatti episodi di natura motoria (spasmi, tremori, irrigidimenti), di natura comportamentale (urla, agitazione) o respiratoria (apnee, tachipnee) possono talora risultare di dubbia interpretazione. In uno studio del 1998, Glaze riscontra che episodi descritti come critici non avevano un corrispettivo elettrico all'elettroencefalogramma nel 42% dei casi, mentre il 15% aveva episodi critici di natura epilettica non riconosciuti tali dai genitori (4). Si conferma pertanto l'importanza dell'analisi video-elettroencefalografica per diagnosticare correttamente tali episodi e instaurare una terapia appropriata ove necessario.



La dottoressa Vignoli in un momento del convegno

In mancanza di questa possibilità, rimane a nostro avviso fondamentale la registrazione video al domicilio, che può, in molti casi, indirizzare già il medico verso una corretta diagnosi differenziale.

Per quanto riguarda gli aspetti epilettologici, nella sindrome di Rett vengono descritti tipi eterogenei di crisi; ogni paziente presenta nella maggior parte dei casi uno o due tipi di crisi. Le crisi più frequentemente descritte sono le crisi parziali complesse, le crisi tonico-cloniche, le crisi toniche e le crisi miocloniche.

In circa un terzo dei casi le crisi possono presentarsi come stato di male epilettico (crisi prolungate o crisi in rapida successione, con brevi intervalli liberi tra una e l'altra) (2).

Alcuni Autori (5,6) hanno cercato di trovare delle correlazioni tra la gravità dell'epilessia e altre variabili presenti nelle pazienti con sindrome di Rett: le bambine che hanno presentato maggiori problemi motori nelle prime fasi del loro sviluppo neurologico e che non hanno mai acquisito la deambulazione autonoma sono risultate quelle maggior-



Genitori ed operatori presenti a Rimini

mente compromesse anche dal punto di vista epilettologico. Gli stessi Autori non trovano associazioni significative fra i disturbi del sonno e del respiro e l'epilessia; mentre i dati di correlazione fra il tipo di mutazione del gene MECP2 e le caratteristiche dell'epilessia sono al momento insufficienti per trarre delle conclusioni.

Rispetto alle terapie maggiormente efficaci, in letteratura i farmaci più utilizzati sono la carbamazepina, l'acido valproico e la lamotrigina (7). Questi farmaci sono tra i maggiormente impiegati sia in monoterapia sia come terapie di associazione in caso di farmacoresistenza.

Pochi sono gli studi sull'efficacia di singoli farmaci in gruppi di pazienti con sindrome di Rett. Per quanto riguarda la lamotrigina, in uno studio su 12 pazienti, gli autori hanno riscontrato che 2/3 hanno avuto una buona risposta al farmaco, e in 4 pazienti si è ottenuto un miglioramento del tono dell'umore, reattività e capacità di concentrazione. Gli effetti collaterali sono stati lievi (rash, tremore) (8).

Il topiramato in uno studio su 8 pazienti ha determinato in 7 un miglioramento sul controllo delle crisi e in 4 un miglioramento dei disturbi del respiro. La tollerabilità è risultata buona in tutti i pazienti (9).

Soprattutto nella letteratura americana vengono utilizzati per il controllo delle crisi, oltre ai farmaci tradizionali, la dieta chetogena e lo stimolatore vagale.

La dieta chetogena su 7 pazienti ha determinato in 5 una riduzione della frequenza delle crisi e ha migliorato il comportamento e le capacità motorie. Inoltre in 6 su 7 si è riscontrato un aumento di peso (10).

Lo stimolatore vagale in 7 pazienti (1-14 anni, media 9 anni) ha comportato una riduzione della frequenza critica

> 50% a 12 mesi in 6/7 pazienti, non ha modificato il pattern respiratorio, né il tono dell'umore o la capacità comunicativa, ma ha determinato un aumento dell'attenzione e della reattività in 7/7 casi (11).

Vista l'entità del problema epilessia nelle pazienti con sindrome di Rett e la scarsità di dati di letteratura sull'argomento, si è proposto di studiare con un questionario dedicato quali siano le caratteristiche epilettologiche delle pazienti con sindrome di Rett in Italia. A tal fine abbiamo raccolto dei dati preliminari dai Centri di Milano, Genova e Brescia, ma proponiamo a tutti coloro che si occupano di sindrome di Rett in Italia di aderire allo studio. ●

BIBLIOGRAFIA

1. Bahi-Buisson N, Guellec I, Nabbout R, Guet A, Nguyen G, Dulac O, Chiron C. Parental view of epilepsy in Rett syndrome. *Brain & Development* 2008; 30: 126-130.
2. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatrica* 2001; 90: 34-39.
3. Hagberg B, Berg M, Steffenburg U. Three decades of sociomedical experiences from Wes Swedish Rett females 4-60 years of age. *Brain & Development* 2001; 23: S28-S31.
4. Glaze DG, Schultz R, Frost JD. Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1998; 106: 79-83.
5. Jian L, Nagarajan L, de Klerk N, Ravine D, Bower C, Anderson A, Williamson S, Christodoulou J, Leonard H. Predictors of seizure onset in Rett syndrome. *Journal Pediatrics* 2006; 149: 542-547.
6. Jian L, Nagarajan L, de Klerk N, Ravine D, Christodoulou J, Leonard H. Seizures in Rett syndrome: an overview from a one-year calendar study. *European Journal of Paediatric Neurology* 2007; 11: 310-317.
7. Huppke P, Köhler K, Brockmann K, Stettner GM, Gärtner J. Treatment of epilepsy in rett syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology* 2007; 11: 10-16.
8. Stenbom Y, Tonnby B, Hagberg B. Lamotrigine in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study. *European Child & Adolescent Psychiatry* 1998; 7: 49-52.
9. Goyal M, O'Riordan MA, Wiznitzer M. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett syndrome. *Journal of Child Neurology* 2004; 19: 588-51.
10. Haas RH, Rice MA, Trauner DA, Merritt TA. Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *American Journal Medical Genetics Suppl* 1986; 1: 225-246.
11. Wilfong AA, Schultz R. Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006; 48: 683-686.

L'epilessia nella sindrome di Rett

Presentiamo in queste pagine i primi risultati dello studio sull'epilessia introdotto nell'articolo precedente.

MARIA PINTAUDI - ISTITUTO G. GASLINI (UNIVERSITÀ DI GENOVA), ISTITUTO SAN PAOLO (MILANO)

Le crisi epilettiche, la loro imprevedibilità, frequenza e gravità, hanno un impatto importante sulla qualità della vita di tutte le persone con epilessia, ma particolarmente in condizioni come la Sindrome di Rett (SR), dove ci sono anche altre importanti comorbidità.

Nonostante l'epilessia sia presente in circa l'80% delle pazienti con SR, gli studi clinici che indagano le caratteristiche delle crisi (tipologia, età di esordio, evoluzione, correlazione con altri fattori, compresi quelli genetici) e l'uso e l'efficacia dei farmaci anti-epilettici sono scarsi.

Recentemente è stato pubblicato uno studio australiano (Le Jan et al 2006) di 162 pazienti affetti da SR che evidenzia come le crisi tendano ad essere peggiori in soggetti che presentano una compromissione maggiore dello stato clinico generale e che mutazioni come 294X e R255X e delezioni C terminali sembrano essere associate ad una frequenza minore di epilessia.

Per quanto riguarda il trattamento delle crisi sono attualmente disponibili solo pochi dati. Carbamazepina, Valproato di sodio, Sulthiame e Lamotrigina sembrano essere i farmaci anti-epilettici più frequentemente utilizzati. Tuttavia gli studi attualmente a disposizione sono di piccole dimensioni e non ci sono ad oggi lavori che confrontino l'efficacia dei vari farmaci antiepilettici nella Sindrome di Rett. Ne consegue quindi che la scelta di utilizzare un farmaco è attualmente basata sull'esperienza individuale e sulla preferenza del medico che ha in carico il paziente.

Data la carenza di studi, su proposta dell'AIR, Associazione Italiana Sindrome di Rett, è nato quindi un progetto di studio sull'epilessia nella Sindrome di Rett.

Lo scopo è quello di:

- studiare la clinica dell'epilessia nella SR, le correlazioni con l'età, con il genotipo, con le caratteristiche cliniche;
- individuare gli approcci terapeutici più efficaci.

E' stato quindi preparato un questionario per ogni paziente in cui viene chiesto di ricostruire, per quanto possibile, la storia epilettica del soggetto: età di esordio delle crisi, tipo di crisi, reperti EEG, farmaci utilizzati ed eventuale beneficio. Questo questionario viene proposto al medico che ha in carico il paziente.

Lo studio vede attualmente la partecipazione dei seguenti istituti:

- Istituto G. Gaslini (Università di Genova) Centro epilessia e Centro di riferimento regionale SR U.O e cattedra



La dottoressa Pintaudi

di Neuropsichiatria Infantile Responsabile: Prof E. Veneselli. Referente: dott. M. Pintaudi.

- Istituto San Paolo (MI) Centro epilessia e Centro di riferimento regionale SR. Responsabile Prof. M.P. Canevini. Referente: dott. A. Vignoli.
- Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli (MI) Centro epilessia. Neurologia Pediatrica Responsabile e referente: Dott. Antonino Romeo.
- Spedali Civili di Brescia, Neuropsichiatria Infantile. Centro epilessia. Referente: Dott. Giordano.
- Azienda Ospedaliera Senese. Policlinico "Le Scotte". Neuropsichiatria Infantile. Responsabile: Dott. J. Hayek.
- Ospedale Pediatrico Meyer, Università di Firenze. Clinica di Neurologia pediatrica. Responsabile: Prof. R. Guerrini.

Al Convegno Nazionale tenutosi a Rimini il 17 e 18 maggio abbiamo presentato i dati preliminari relativi alla casistica dell'Istituto G. Gaslini (Genova), dell'Istituto San Paolo (Milano) e degli Spedali Civili (Brescia).

In tabella 1 sono riportati i dati clinici generali.

Tabella 1

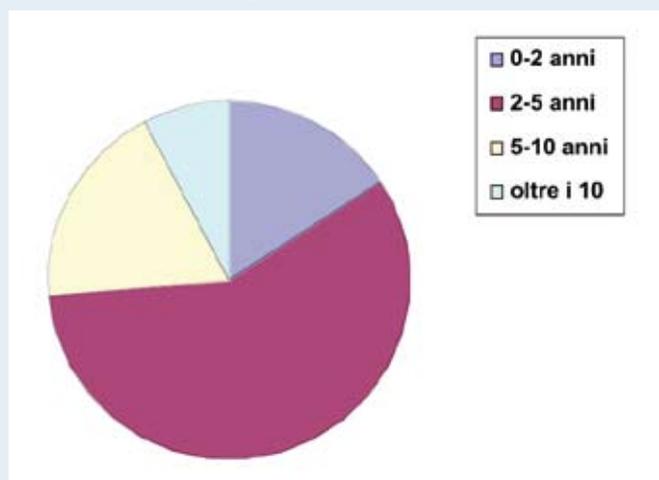
N° pazienti	50
Età	Range: 18 ms-34 anni (media 13 anni)
Forme Classiche	39 (78%)
Forme Varianti	11 (22%) (4 Hanefeld, 3 Preserved Speech, 4 Fruste)
MeCP2 +	38 (76%)
CDKL5 +	3 (6%)
Negative all'indagine genetica	9 (18%)

In tabella 2 sono riportati i dati relativi alla presenza di epilessia nelle pazienti SR.

Tabella 2

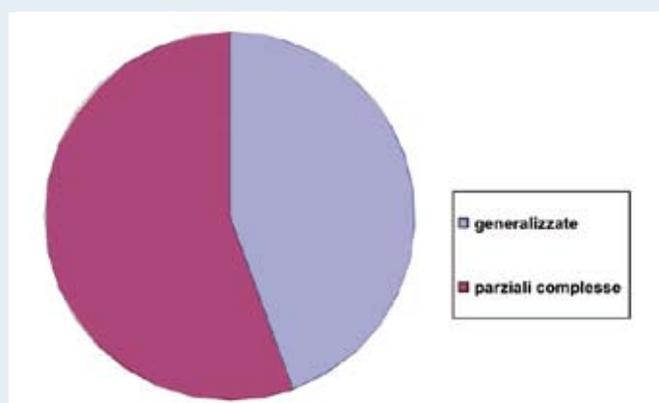
Pz. epilettiche totali	40 (80%)
Pz. epilettiche MecP2 +	33 (87%)
Pz epilettiche CDKL5 +	3 (100%)
Pz epilettiche MecP2 e CDKL5 -	4 (44%)

Età di esordio dell'epilessia



La nostra casistica attuale risulta sovrapponibile a quelle della letteratura per l'età (la maggior parte delle pazienti sono in stadio 3 o 4) e per l'età di esordio dell'epilessia, che corrisponde, in media, a 4.5 anni.

Tipologia di crisi all'esordio



Le crisi all'esordio sono parziali complesse (56%) e generalizzate (44%) di tipo tonico, tonico-clonico, mioclonico, atonico, assenze.

E' in corso l'elaborazione dei dati concernenti l'inquadramento nosologico secondo la Classificazione Internazionale delle Epilessie e delle Sindromi epilettiche e la sua variazione nel tempo.

Terapia utilizzata all'esordio

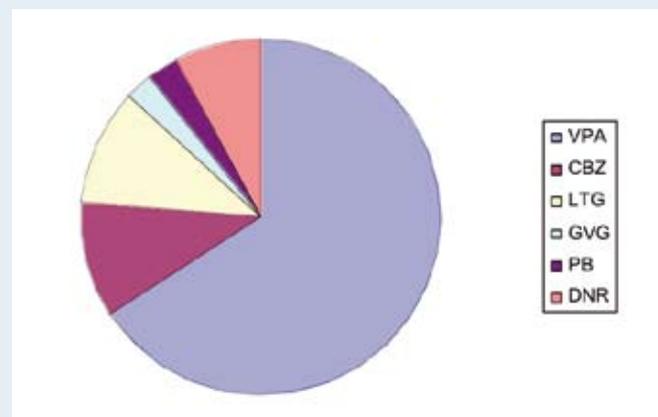
Tutte le pazienti hanno iniziato con una monoterapia (Vedere tabella 2)

Tabella 2

Farmaci utilizzati all'esordio	Casi e %
VPA	25 (66%)
CBZ	4 (11%)
LTG	4 (11%)
GVG	1 (2%)
PB	1 (2%)
DNR	3 (8%)

Legenda

(VPA: valproato di sodio, CBZ: carbamazepina, LTG: lamotrigina, GVG: vigabatrin, PB: fenobaribital, DNR: dato non reperibile)



L'efficacia della terapia all'esordio è descritta nella tabella 3.

Tabella 3

Efficacia	0	1	2	Non nota
VPA	-	12 (48%)	11 (44%)	2 (8%)
CBZ	-	2 (50%)	2 (50%)	-
LTG	-	2 (50%)	2 (50%)	-
GVG	-	1	-	-
PB	-	1	-	-

Legenda

0: nessun effetto

1: riduzione frequenza crisi \geq 50%

2: scomparsa delle crisi per almeno due anni

Nelle nostre pazienti è stato riscontrato un uso e un'efficacia maggiore del valproato come monoterapia rispetto a quanto riportato in letteratura.

I farmaci utilizzati per il follow-up sono indicati in tabella 4. In giallo sono cerchiati i farmaci o le associazioni farmacologiche che hanno portato in alcuni casi alla scomparsa delle crisi per almeno due anni, in rosa quelli a seguito dei quali si è registrata una riduzione significativa della frequenza delle crisi. In verde è segnalata un'associazione farmacologica a cui è seguito un aumento delle crisi epilettiche.

Tabella 4

Farmaci utilizzati al follow-up	
Monoterapia	
CLB	CBZ
GVG	LTG
LEV	TPM
VPA	PB
Politerapia	
VPA + LTG	CLB, CBZ, LEV, TPM, ETS
PB + CBZ	OCB,
PRM + LTG	
CBZ + CLB, LTG, PB, ACETAZ	+ZNS
CLB + LTG	ETS
CBZ + PB	+ACETAZ
VPA + LTG + CLB	
TPM + CLB + PB	
VPA + LTG + CLB	
LEV + VPA + CBZ	
LTG + CBZ + GVG + PR	

Risposta ai farmaci ed effetti collaterali riscontrati:

Farmacoresponsive	18/38 (47%)
Farmacoresistenti	20/38 (53%)

Non abbiamo dati sufficienti per poter valutare l'efficacia nelle nostre pazienti della dieta chetogena o della stimolazione vagale, che vengono segnalati come possibili approcci terapeutici anche nelle pazienti con SR che presentano un'epilessia farmacoresistente.

Gli effetti collaterali che abbiamo riscontrato sono globalmente modesti:

Effetti collaterali	Casi e farmaci
Diminuzione appetito	1 (VPA)
Irrequietezza	4 (PRM, LEV, LTG, TPM)
Tremore alle mani	1 (VPA)
Perdita di capelli	1 (VPA)
Anoressia	1 (TPM)

Si sottolinea come più farmaci hanno provocato irrequietezza con eccitamento psicomotorio ad attestare la bassa soglia di questo fenomeno nelle pazienti con SR.

Dai dati preliminari ottenuti la presenza di epilessia non sembra essere correlata in modo univoco né al fenotipo clinico (classico-variante) né al tipo di mutazione o dominio funzionale coinvolto. Tuttavia si può rilevare una maggior frequenza di epilessia in soggetti associata ad alcune mutazioni (R294X). I dati non sono ancora sufficienti per correlare mutazioni MeCp2 con la frequenza delle crisi.

Nelle pazienti a linguaggio conservato l'epilessia è presente con frequenza minore rispetto alle forme classiche e spesso è lieve.

Le forme con una compromissione clinica maggiore presentano una frequenza maggiore di epilessia.

Considerazioni conclusive e prospettive future:

L'approfondimento della storia naturale dell'epilessia e della risposta ai farmaci nella Sindrome di Rett ha la finalità di condurre a maggiori conoscenze in questo ambito, soprattutto per il rapporto con il genotipo e con la compromissione clinica, unitamente a promuovere un avanzamento nella presa in carico della singola paziente.

I dati preliminari raccolti da tre centri meritano un ampliamento con l'apporto delle casistiche degli altri centri coinvolti: ciò costituisce l'attività di ricerca che il gruppo si è impegnato ad effettuare. ●

BIBLIOGRAFIA

- Huppke P, Köhler K, Brockmann K, Stettner GM, Gärtner J. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007; 11:10-6.
- Jian L, Nagarajan L, de Klerk N, Ravine D, Bower C, Anderson A, Williamson S, Christodoulou J, Leonard H. Predictors of seizure onset in Rett syndrome. *J Pediatr.* 2006; 149: 542-7.
- Goyal M, O'Riordan MA, Wiznitzer M. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett syndrome. *J Child Neurol.* 2004; 19: 588-91.
- Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 34-9.
- Nieto-Barrera M, Nieto-Jiménez M, Díaz F, Campaña C, Sánchez ML, Ruiz del Portal L, Siljeström ML. Clinical course of epileptic seizures in Rett's syndrome. *Rev Neurol.* 1999; 28: 449-53.
- Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998; 106: 79-83.
- Stenbom Y, Tonnby B, Hagberg B. Lamotrigine in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study. *13: Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1998; 7: 49-52.
- Uldall P, Hansen FJ, Tonnby B. Lamotrigine in Rett syndrome. *Neuropediatrics.* 1993; 24: 339-40.



La nostra esperienza sull'applicazione del Theratogs sulle bambine con SR

Un ausilio riabilitativo usato con successo in molte patologie, che può essere un valido strumento anche per le bimbe Rett.

LUCA DOGLIO, ISTITUTO GASLINI - GENOVA

Il Theratogs è un indumento ortesico composto da due strati: uno interno non contenente lattice, traspirante, flessibile, adattabile e confortevole (fabricfoam), ed uno esterno in tessuto velcro-sensibile al quale possono venire applicate fasce a strappo di diverso tipo secondo innumerevoli sistemi che vengono scelti in base alle esigenze individuali. Lo strato più interno di tale tessuto possiede una proprietà elastica (rigida in senso verticale ed estensibile in senso orizzontale) che aiuterebbe il paziente nell'allineamento posturale del tronco e favorirebbe l'abduzione e la stabilizzazione delle anche. E' stato ideato da Beverly Cusick, una fisioterapista americana, che ha dedicato la sua carriera lavorativa, prevalentemente, al trattamento fisioterapico di bambini con lesioni cerebrali.

L'intento della Beverly Cusick era quello di ricercare uno strumento ed una strategia che fossero in grado di prolungare gli effetti benefici delle sedute di riabilitazione.

Il tessuto di cui è costituito risulta confortevole per la sua capacità di adattarsi e aderire perfettamente alla forma del corpo. Permette inoltre un'adeguata traspirazione, fondamentale per evitare l'accumulo di calore e la sudorazione.

Le Fasce a strappo ne condizionano positivamente la stabilità (importante per es. nei disturbi di equilibrio) e agiscono sui tre piani dello spazio, in particolare sul piano orizzontale, favorendo la gestione della traiettoria dei movimenti ed il controllo degli schemi patologici. Inoltre, dalla letteratura internazionale si evince come questo ausilio



Il dottor Doglio durante il suo intervento

agisca favorevolmente sulla sensibilità propriocettiva, aumentando ulteriormente il suo beneficio sui disturbi dell'equilibrio.

In questi due anni di esperienza abbiamo scoperto come questo strumento possa essere utilizzato come coadiuvante nel trattamento riabilitativo dei bambini diplegici e atassici, per migliorarne la stabilità e l'equilibrio.

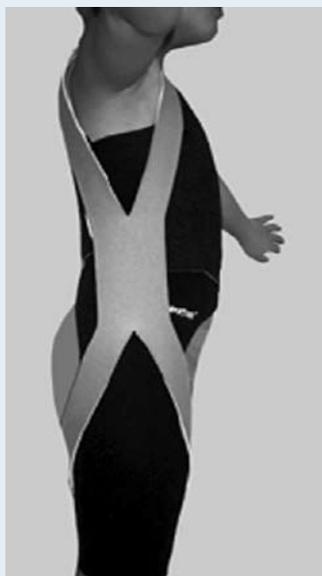
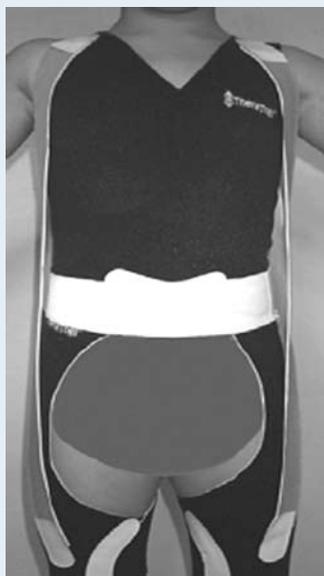
L'indumento viene indossato a casa durante la vita quotidiana, per cui la sua azione può prolungarsi nel tempo, risultando un sistema efficace e ben tollerato dai pazienti.

In quest'ultimo anno abbiamo sperimentato l'applicazione del Theratogs e delle sue fasce su alcune bambine affette da sindrome di Rett alla ricerca di un miglior equilibrio in stazione eretta e un più fisiologico schema del passo. Le pazienti, insieme ai genitori, hanno dimostrato di trarne benefici in quanto permette

loro di essere più "autonomi" e di esplorare meglio lo spazio circostante, avendo una maggior sicurezza e percezione del proprio corpo. Altro vantaggio è l'impostazione più corretta della postura e la facilitazione nel controllo del tronco.

Per il momento sono state esaminate 5 bambine affette da tale sindrome, numero troppo esiguo per rilevarne dati statisticamente significativi per cui è nostra intenzione approfondire e portare avanti studi al fine di ottenere indicazioni di trattamento più specifiche (soprattutto per quel che riguarda le strategie di intervento e le tempistiche di utilizzo).

Inoltre il tempo di trattamento di queste pazienti è troppo breve per poter dare indicazioni sull'effetto a lungo termine. Al momento è in fase di elaborazione un questionario da fornire alle famiglie sulla facilità d'uso e sulla tollerabilità del Theratogs da parte del paziente. ●



Assemblea AIR Rimini, 17 maggio 2008

Riportiamo in queste pagine i contenuti della presentazione
fatta dal Consiglio Direttivo dell'AIR.

La signora Dovigo, nel suo intervento tenutosi durante l'assemblea di Rimini,
ha ricordato ai Soci gli obiettivi dell'associazione ed ha fatto il punto
sull'attività svolta nel 2007-2008, dando ampio spazio ai progetti in corso
nonché a quelli di prossima realizzazione.

PRINCIPALI OBIETTIVI A.I.R.

- Essere un sostegno ed un collegamento per le famiglie con ragazze affette da SR ed informare sulle novità riguardanti la malattia.
- Organizzare convegni, seminari e corsi per aggiornare ed informare famiglie, medici e terapeuti.
- Raccogliere fondi per stimolare e collaborare con l'equipe medico/scientifica allo scopo di sostenere la ricerca genetica, clinica e riabilitativa
- Realizzare centri tendenti alla creazione di una conoscenza professionale di coloro che lavorano nel settore e sono preposti alla cura di pazienti affetti da SR.
- Aggiornare sulle più avanzate tecniche riabilitative, mantenendo i contatti sia con le principali associazioni Rett che con i ricercatori di tutto il mondo.

SOSTEGNO, COLLEGAMENTO, INFORMAZIONE ALLE FAMIGLIE

Il raggiungimento di questi obiettivi avviene tramite:

Rivista ViviRett:

- articoli su ricerca clinica, genetica, riabilitativa, informazione su convegni;
- collegamenti fra genitori.

Nuovo Sito Internet:

- costanti aggiornamenti sulla SR;
- informazioni sulle attività associative, su convegni nazionali ed internazionali;
- sezioni dedicate alle regioni per aggiornamento su iniziative a livello locale, e avere così un collegamento

diretto tra responsabili regionali e associati;

- nuova rubrica "L'esperto risponde" dove medici del Comitato Scientifico AIR risponderanno alle domande nelle diverse specializzazioni; inoltre ci si potrà avvalere della collaborazione dell'avvocato Nocera, un valido aiuto in campo legislativo.

ORGANIZZAZIONE DI CONVEGNI, SEMINARI, CORSI

- Annuale convegno AIR per un costante aggiornamento su novità e studi a livello nazionale ed internazionale riguardanti la SR e un importante momento di incontro fra associati, medici e terapeuti.
- Convegno mondiale - Parigi Ottobre 2008.

- Corsi/monitoraggi potenziamento cognitivo e comunicazione.

SOSTEGNO ALLA RICERCA GENETICA, CLINICA, RIABILITATIVA

Progetti in corso:

- Ricerca genetica:
Borsa di studio ad un ricercatore dell'Istituto Auxologico Italiano di Milano dedicato interamente ad attività di ricerca sulla SR (cfr. Vivirett n. 49)
Progetto Eurorett.
- Ricerca clinica:
Studio sulle crisi epilettiche: questo studio viene effettuato con la collaborazione di più centri per la SR (cfr. articolo su questo numero in "Speciale Convegno");

Il pubblico presente al convegno di Rimini



Progetto Acidi Polinsaturi: effetti del trattamento con acidi polinsaturi a lunga catena su parametri cognitivo-comportamentali e neurofisiologici nella SR (cfr. Vivirett n. 49);

Studio osteoporosi - Prof.ssa Brandi (i primi risultati sull'esito del trattamento sono previsti per ottobre/novembre 2008).

- Ricerca riabilitativa:

Borsa di studio ad una dottoressa dell'Università cattolica per:

- ° Monitoraggi/corsi potenziamento cognitivo e CAA.
- ° Nuovi studi sulla comunicazione nella SR:
- ° Studio per nuove metodologie e ausili.
- ° Aggiornamento banca dati:
- ° Raccolta dati acidi polinsaturi.

- Progetto Versilia.

- Definizione nuovo Comitato Scientifico (cfr. inizio rivista).

PROGETTI DI PROSSIMA REALIZZAZIONE

- Progetto studio del sonno/respiratorio/cardiaco.

- Progetto nuove possibilità comunicative per la SR (eyetracker, etc.).

- Progetto studio sulla scoliosi (theratogs, corsetto, etc.).

- Progetto vacanze:

il progetto intende permettere a ragazze affette da SR di trascorrere un periodo di vacanza (8-10 giorni) supportate da uno staff di medici, educatori e specialisti ma... in assenza della famiglia. Durante tale periodo le ragazze svolgeranno sia le attività ludiche e ricreative di un soggiorno estivo, sia training abilitativi e comunicativi mirati al miglioramento della loro qualità di vita.

- Progetto giornata Rett:

ha l'obiettivo di promuovere una giornata a livello nazionale per far conoscere e sensibilizzare l'opinione pubblica sulla SR.

- Progetto problematiche gastro-intestinali.

- Pubblicazione linee guida per la SR.

- Corso presso l'Università Cattolica

di Milano per aggiornamento nuove metodologie sul potenziamento cognitivo e sulla comunicazione.

COME REPERIRE I FONDI

Il reperimento dei fondi avviene attraverso differenti canali, ed in particolare:

- quote associative;
- manifestazioni: concerti, teatro, eventi sportivi;
- gadgets, biglietti natalizi, vendita libri;
- sponsorizzazione sul sito internet;
- domande di contributo a banche e società a sostegno progetti;
- 5 per mille.

A proposito di quest'ultima voce il ricavato dell'anno 2006 (destinato ma ancora da ricevere) è stato di circa 57.000 euro.

REALIZZAZIONE CENTRI

Centri maggiormente operativi (in ordine di nascita):

- Ospedale Le Scotte - Siena
- Policlinico Università degli Studi Catania

- Ospedale Versilia - Viareggio
- Istituto Giannina Gaslini - Genova
- Polo di riferimento per la SR a Milano: Ospedale San Paolo Milano, Istituto Auxologico, Università Cattolica del Sacro Cuore, Centro Don Calabria.

AGGIORNAMENTO TECNICHE RIABILITATIVE

- Theratogs;
- Eyetracker;
- Articoli sui nuovi studi riabilitativi (cfr. ViviRett).

CONTATTI CON LE PRINCIPALI ASSOCIAZIONI

- L'AIR è membro della RSE, organizzazione che raggruppa le associazioni europee della SR ed ha un suo membro nel Board;
- è coinvolta nell'organizzazione del Convegno Mondiale di Parigi del prossimo ottobre;
- sostiene il progetto europeo Eurorett;
- annovera nel suo Comitato Scientifico oltre a validissimi professionisti nazionali anche medici europei ed americani di fama internazionale.



GIOVANNA

Mutazioni nel gene FOXP1 causano la variante congenita della sindrome di Rett

I geni della sindrome di Rett. La sindrome di Rett è una patologia progressiva dello sviluppo neurologico che colpisce principalmente le bambine ed è caratterizzata da ampia eterogeneità clinica. Oltre alla forma classica infatti sono state descritte 5 varianti: la variante a linguaggio conservato, la variante con convulsioni ad esordio precoce, la variante congenita, la variante a regressione tardiva e le “forme fruste”. Dopo il 1999, anno in cui è stato identificato il gene *MECP2* come causa della forma classica, sono stati fatti numerosi passi avanti anche nella comprensione delle cause delle varianti Rett. Nel 2000 la Genetica Medica di Siena ha dimostrato che anche la variante con conservazione del linguaggio è causata da mutazioni in *MECP2* (1). Più recentemente il nostro gruppo ha contribuito all'identificazione di un secondo gene localizzato sempre sul cromosoma X, *CDKL5*, coinvolto nella variante Rett con convulsioni ad esordio precoce (2)(3). Mi fa piacere comunicare in anteprima ai lettori di questa rivista che nel prossimo numero di luglio della prestigiosa rivista *American Journal of Human Genetics*, pubblicheremo l'identificazione di un terzo gene responsabile della variante congenita della sindrome: il gene *FOXP1* (4). Si tratta di una scoperta tutta italiana che nasce dalla stretta collaborazione scientifica tra l'Unità di Neuropsichiatria

Uno studio tutto italiano dimostra che, in pazienti senza mutazioni nei geni noti, *MECP2* o *CDKL5* la mutazione del gene *FOXP1* è responsabile della SR, e rappresenta un grosso passo avanti nella conoscenza dei meccanismi molecolari che determinano la malattia.

PROF. ALESSANDRA RENIERI, PROFESSORE ORDINARIO DI GENETICA MEDICA PRESSO L'UNIVERSITÀ DI SIENA
DIRETTORE DELLA UOC DI GENETICA MEDICA PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE

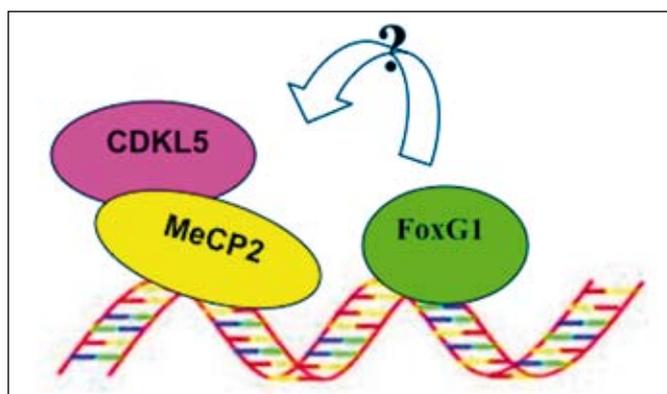


Fig. 1 I tre geni della sindrome di Rett.

La Figura illustra le tre proteine codificate dai tre geni della sindrome di Rett: *MeCP2* (in giallo), *CDKL5* (in rosa) e *FoxG1* (in verde).

Infantile di Siena, attualmente diretta dal Dr. G. Hayek, il gruppo del Dr. V. Broccoli del San Raffaele di Milano e la nostra Unità Operativa di Genetica Medica.

Cosa succede nelle pazienti che non hanno mutazioni né nel gene *MECP2* né nel gene *CDKL5*? Visitando in ambulatorio un numero sempre crescente di pazienti senza mutazioni nei geni noti, *MECP2* o *CDKL5*, mi sono persuasa che ci doveva essere almeno un altro gene responsabile della sindrome di Rett. Lo strumento tecnologico che ha aperto la

strada alla ricerca del nuovo gene è stato l'array-CGH, una tecnologia altamente innovativa presente nel nostro laboratorio da un paio di anni e che permette di rilevare la presenza di delezioni o duplicazioni nel genoma con una risoluzione molto superiore al cariotipo. La dottoressa Eleni Katzaki e la dottoressa Filomena Papa applicando tale tecnologia hanno individuato una delezione sul cromosoma 14 in una bambina di 7 anni con un quadro clinico parzialmente sovrapponibile alla sindrome di Rett (5). La

dottoressa Francesca Ariani, in base a questo risultato ha cominciato ad ipotizzare che un gene contenuto all'interno della regione sul cromosoma 14 potesse essere responsabile dei casi Rett senza mutazioni nei due geni noti. Lo studio del contenuto genico di tale regione ha mostrato che solo 5 geni erano inclusi nella delezione. Tra questi, il gene *FOXP1* è sembrato subito un candidato molto interessante in quanto codifica per un fattore trascrizionale espresso quasi esclusivamente nel cervello. Le dottoresse Rosangela Artuso, Dalila Rondinella, e Arielle Rosseto hanno quindi cominciato ad analizzare tutte le pazienti con sindrome di Rett del nostro ambulatorio, negative per mutazioni in *MECP2* o *CDKL5* (6). In un primo gruppo di 53 pazienti, esse hanno trovato una mutazione del gene *FOXP1* in due bambine entrambe affette dalla variante congenita della sindrome. Tale variante è stata inizialmente descritta dalla Dottoressa Susanna Rolando nel 1985 (7). Diversamente dalle RTT classiche, nella forma congenita il ritardo psicomotorio è evidente sin dai primi mesi di vita.

Quali sono le caratteristiche dei pazienti con variante congenita della sindrome di Rett? Il racconto dei genitori circa la storia clinica delle due pazienti con mutazione in *FOXP1* è molto simile. Si tratta di una

ragazza di 22 anni e di una bambina di 7 anni. In entrambe, già a 3 mesi di vita, è stata notata una ridotta crescita della circonferenza cranica. Le bambine hanno iniziato a manifestare crisi di pianto inconsolabile, a non rispondere e a non sollevare più la testa. A partire da un anno di età, entrambe hanno cominciato a mostrare movimenti stereotipati tipici della sindrome di Rett. Entrambe non hanno mai acquisito né il linguaggio né le capacità motorie. Soffrono di crisi epilettiche, insorte nel primo caso a 14 anni e nell'altro a 2 anni e mezzo. Nelle due pazienti sono inoltre presenti microcefalia, anomalie del respiro, bruxismo, scoliosi ed estremità fredde.

Chi è FOXG1? FOXG1 codifica una proteina che, come MECP2, regola l'espressione di altri geni. E' stato dimostrato che, interagendo con fattori come JARID1B, HDAC1 e proteine della famiglia Groucho, esercita un ruolo fondamentale nelle prime fasi di sviluppo del cervello. Infatti la proteina FoxG1 viene espressa nelle fasi precoci dello sviluppo, cioè durante la vita embrionale. Questo rappresenta una differenza fondamentale rispetto a MeCP2 che invece raggiunge la sua massima espressione dopo la nascita e potrebbe spiegare l'insorgenza precoce dei sintomi rispetto alla forma classica. Dato che mutazioni in MECP2 e FOXG1 causa-



Il gruppo di ricerca sulla sindrome di Rett della Genetica Medica di Siena. Da sinistra: Maria Antonietta Mencarelli, Marzia Pollazzon, Rosangela Artuso, Alessandra Renieri, Francesca Ariani, Filomena Tiziana Papa, Dalila Rondinela e Ilaria Meloni



Il professor Hayek con il suo team

no un quadro clinico simile, rimane da chiarire se e come le due proteine interagiscano a qualche livello. Abbiamo provato a rispondere a questa domanda andando a studiare in dettaglio la loro espressione nel cervello di

topo a livello pre e post-natale. Questi studi sono stati condotti dal gruppo della dottoressa Vania Broccoli, presso l'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano. In effetti è emerso che nella corteccia cerebrale FoxG1

è espressa anche dopo la nascita, seppure a livelli inferiori rispetto alla vita fetale. In questa fase dello sviluppo quindi le due proteine potrebbero "incontrarsi" e interagire in qualche modo. A livello di singola cellula è

stato inoltre dimostrato che anche FoxG1 è localizzata nel nucleo, ma a differenza di MeCP2 non sembra essere associato stabilmente alla eterocromatina. E' anche possibile che un'interazione diretta tra le due proteine non si verifichi e che le due proteine agiscano come fattori di regolazione a diversi stadi di sviluppo nel processo che porta alla completa formazione della corteccia cerebrale, dalle fasi iniziali fino alla determinazione delle connessioni tra neuroni. Il gruppo della dottoressa Broccoli è impegnato nel prossimo futuro a chiarire la connessione tra le funzioni delle due proteine.

FOXG1 è responsabile della sindrome di Rett anche nei maschi. A differenza dei geni *MECP2* o *CDKL5*, il gene *FOXG1* non è localizzato sul cromosoma X. Il gene *FOXG1* è localizzato su un autosoma e precisamente sul braccio lungo del cromosoma 14. Questo significa che la malattia dovuta alla sua alterazione non è esclusiva del sesso femminile e quindi anche pazienti di sesso maschile possono essere

affetti dalla variante congenita della sindrome di Rett. Nell'ambito del network europeo EuroRETT E-RARE coordinato dal dott. Laurent Villard un ampio gruppo di pazienti provenienti da tutta Europa, maschi e femmine, è in corso di analisi. Lo studio di un ampio numero di pazienti permetterà di caratterizzare meglio il quadro clinico dovuto a mutazione nel gene *FOXG1*.

Disponibilità del test per FOXG1. Presso la Genetica Medica di Siena è possibile effettuare il test per il gene *FOXG1* in tutti quei pazienti che siano risultati negativi per i geni *MECP2* o *CDKL5*. I genitori che lo desiderano possono prendere un appuntamento per consulenza genetica al numero 0577 585316. I medici di riferimento sono la professoressa Francesca Mari, la dottoressa Maria Antonietta Mencarelli e la dottoressa Marzia Pollazzon.

La ricerca italiana è competitiva. Questa scoperta rappresenta un grosso passo avanti nella conoscenza dei meccanismi molecolari

che determinano la malattia, aumenta la capacità diagnostica sulle pazienti e in futuro potrebbe rappresentare la base per delineare strategie terapeutiche. Mi fa piacere sottolineare che un gruppo completamente italiano ha dimostrato di essere competitivo a livello internazionale. La scoperta è stata resa possibile grazie alla combinazione di tre elementi chiave: l'intensa attività assistenziale offerta dall'Azienda Ospedaliera

Universitaria Senese attraverso la Neuropsichiatria Infantile (circa 200 pazienti/anno), l'avanzamento tecnologico (piattaforma array-CGH) e l'attività di ricerca della Genetica Medica sostenuta sia dall'Università di Siena che da Telethon. Questo risultato sottolinea quanto è importante convogliare anche a livello nazionale e non solo a livello internazionale le risorse economiche da destinare alla ricerca. ●

Riferimenti bibliografici

- 1) De Bona C, Zappella M, Hayek G, Meloni I, Vitelli F, Bruttini M, Cusano R, Loffredo P, Longo I, Renieri A. Preserved speech variant is allelic of classic Rett syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2000 May;8(5):325-30.
- 2) Scala E., Ariani F., Mari F., Caselli R., Pescucci C., Longo I., Meloni I., Giachino D., Bruttini M., Hayek G., Zappella M., Renieri A. *CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasm.* *J Med Genet* 2005 Feb;42(2):103-7.
- 3) Mari F., Azimonti S., Bertani I., Bolognese F., Colombo E., Caselli R., Scala E., Longo I., Grosso S., Pescucci C., Ariani F., Hayek G., Balestri P., Bergo A., Badaracco G., Zappella M., Broccoli V., Renieri A., Kilstrup-Nielsen C. and Landsberger N. *CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome.* *Hum Mol Genet* 2005 Jul 15;14(14):1935-46.
- 4) Ariani F., Hayek G., Rondinella D., Artuso R., Mencarelli M.A., Rosseto A., Pollazzon M., Buoni S., Spiga O., Ricciardi S, Meloni I., Longo I., Mari F., Broccoli V., Zappella M., Renieri A. *FOXG1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome.* *Am J Hum Genet* in pubblicazione.
- 5) Papa F.T., Mencarelli M.A., Caselli R., Katzaki E., Sampieri K., Meloni I., Ariani F., Longo I., Maggio A., Balestri P., Grosso S., Farnetani M.A., Berardi R., Mari F., Renieri A. *A 3 Mb deletion in 14q12 causes severe mental retardation, mild facial dysmorphisms and Rett-like features.* *Am J Med Genet A.* in pubblicazione.
- 6) Sampieri K, Meloni I, Scala E, Ariani F, Caselli R, Pescucci C, Longo I, Artuso R, Bruttini M, Mencarelli MA, Speciale C, Causarano V, Hayek G, Zappella M, Renieri A, Mari F. *Italian Rett database and biobank.* *Hum Mutat.* 2007 Apr;28(4):329-35.
- 7) Rolando S. *Rett syndrome: report of eight cases.* *Brain Dev.* 1985;7(3):290-6.

SIMONETTA



La tavola rotonda Telethon sulla sindrome di Rett apre una finestra sulla stato dell'arte della ricerca

Telethon con l'iniziativa "Vicino alla ricerca" ha deciso di aprire nella giornata del 7 giugno in contemporanea otto suoi centri di ricerca per mostrare come lavorano gli scienziati e per aggiornare i malati e tutte le persone interessate sullo stato dell'arte della ricerca in campo genetico. In ogni centro è stata trattata una malattia genetica diversa, al CNR di Pisa si è parlato di Sindrome di Rett.

MARIO COSTA¹, MAURIZIO GIUSTETTO³, GIORGIO PINI⁴, TOMMASO PIZZORUSSO^{1,2}

¹ ISTITUTO NEUROSCIENZE CNR DI PISA, ² DIPARTIMENTO DI PSICOLOGIA UNIVERSITÀ DI FIRENZE

³ NATIONAL INSTITUTE FOR NEUROSCIENCE E DIPARTIMENTO DI ANATOMIA, FARMACOLOGIA E MEDICINA LEGALE DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

⁴ UOC DI NEUROPSICHIATRIA INFANTILE ASL12 E CENTRO RETT DI AREA VASTA – TOSCANA NORD OVEST

Sabato 7 giugno 2008 si è tenuto un incontro-tavola rotonda presso l'area della ricerca del CNR di Pisa nell'ambito dell'iniziativa Telethon "Vicini alla ricerca". In questo incontro i familiari di bambine affette, ricercatori, medici ed autorità si sono confrontati su diverse problematiche sanitarie, scientifiche, e sociali relative alla sindrome di Rett. Da questo incontro-tavola rotonda è emerso chiaramente che un approccio di tipo multidisciplinare nei confronti della patologia potrà garantire le maggiori probabilità di successo per lo sviluppo di future terapie in grado di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da questa grave sindrome. A conferma di ciò, i relatori intervenuti all'evento appartengono ad aree di studio diverse e complementari tra loro, che vanno dalla biologia molecolare alla fisiologia fino agli aspetti patologici e clinici della malattia.

Come è noto la sindrome di Rett è una malattia genetica legata al cromosoma X che si presenta con una frequenza di casi di circa 1/10000

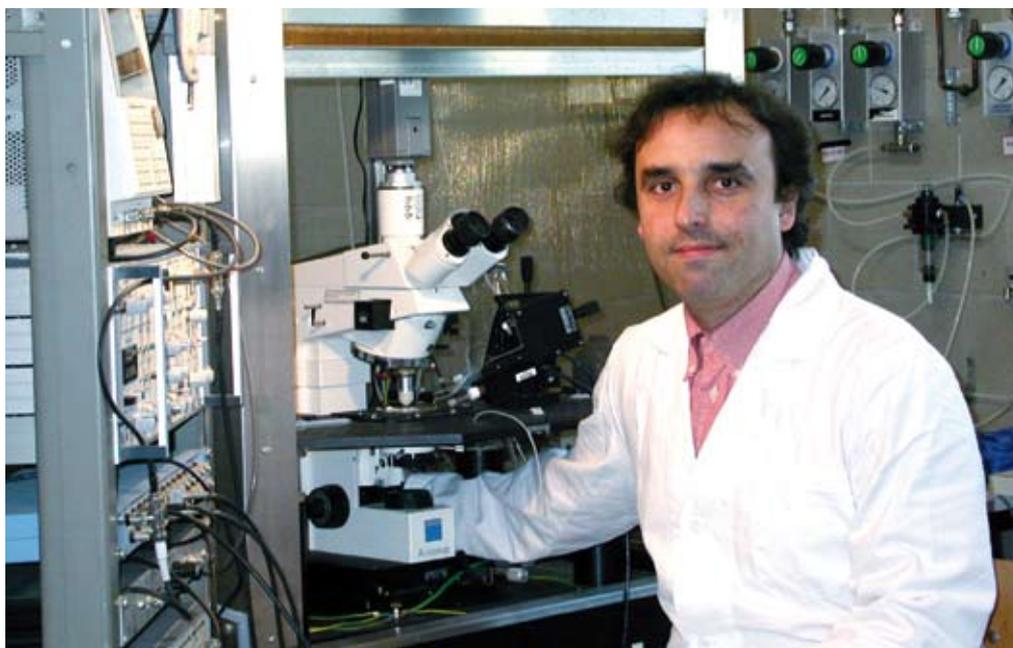
bambine ed è diffusa in tutto il mondo. Ad oggi, non esiste alcun trattamento farmacologico specifico per questa sindrome. Le bambine malate nascono apparentemente sane e il loro sviluppo durante i primi 6-18 mesi di vita non presenta particolari difetti. Nei mesi successivi, lo sviluppo psicomotorio subisce un arresto ed una progressiva regressione segnata da una caratteristica perdita del linguaggio e del-

le capacità manuali, la mancanza di coordinazione nei movimenti, tratti autistici ed un forte ritardo mentale.

La principale causa di questa malattia è stata identificata in vari tipi di mutazioni che alterano la funzionalità della proteina sintetizzata dal gene *mecp2*. MeCP2 è una proteina nucleare con un'alta affinità per la cromatina metilata (una regione del DNA che possiede un gruppo metile, -CH₃).

Benché MeCP2 sia presente in modo ubiquitario in tutto il corpo, l'effetto patologico delle mutazioni riguarda prevalentemente il sistema nervoso centrale. Nell'incontro, sono stati presentati i risultati scientifici recentemente ottenuti dai ricercatori dell'Istituto di Neuroscienze del CNR di Pisa in stretta collaborazione con il gruppo che opera presso il National Institute of Neuroscience e l'Università di

Il dottor Pizzorusso nel suo laboratorio



Torino. Importanti risultati sono stati ottenuti sulla localizzazione spazio temporale di MeCP2, e di alcuni suoi mutanti patologici, nelle cellule mediante avanzate tecniche di imaging molecolare. In particolare, è stato dimostrato che le forme mutate di MeCP2 hanno una diversa capacità di legarsi al DNA rispetto alla proteina normale, un dato che potrebbe spiegare le basi delle alterazioni dell'espressione di nuovi geni causate dalla malformazione della proteina MeCP2. Inoltre, è stata approfondita la funzione delle varie parti (domini) della proteina coinvolte nel riconoscimento e nel legame del DNA, proprietà che vengono in vario modo modificate nelle forme patologiche (Marchi et al. 2007).

Lo studio di questi meccanismi di base è in grado di fornire informazioni sugli effetti delle mutazioni patologiche di MeCP2 che sono di cruciale importanza per progettare futuri interventi terapeutici che potrebbero essere efficaci sia per ristabilire livelli normali della proteina MeCP2 integra. Inoltre, gli esperimenti messi a punto durante questo lavoro potrebbero costituire uno strumento di lavoro prezioso per studiare l'azione di nuovi farmaci diretti a favorire la corretta interazione con il DNA delle forme patologicamente mutate di MeCP2.

Un ulteriore aspetto che viene analizzato nei laboratori di Pisa e di Torino riguarda l'analisi delle basi neuro-



biologiche della patologia in topi con mutazione del gene MeCP2, un modello murino della patologia. Una caratteristica sorprendente della sindrome di Rett è l'assenza di degenerazione neuronale sia nei pazienti che nei topi portatori della mutazione. E' quindi ancora in discussione quale sia la reale alterazione cerebrale responsabile dei sintomi della patologia. I lavori più recenti mostrano che il sito di alterazione è probabilmente localizzato a livello delle sinapsi, e cioè dei punti di contatto tra i neuroni che mediano la trasmissione dei segnali nervosi tra una cellula e l'altra. Vi sono numerose indicazioni che queste strutture siano alterate a livello morfologico, molecolare e funzionale nel modello animale. Inoltre è stato suggerito che la mutazione di MeCP2 colpisca anche la plasticità delle sinapsi e cioè la loro capacità di modificare la loro forma e la loro funzione in risposta a stimoli esterni.

Le attuali conoscenze indicano che la plasticità sinaptica sia alla base della grande adattabilità delle funzioni del nostro cervello e che la sua funzione non sia solo alla base delle nostre capacità cognitive, bensì anche di quelle motorie e percettive. La plasticità sinaptica è particolarmente pronunciata durante lo sviluppo e la sua azione potrebbe essere il meccanismo neurobiologico che fa sì che alterazioni dell'esperienza durante lo sviluppo lascino tracce sulla formazione dei circuiti cerebrali.

Nel modello animale della sindrome di Rett sono presenti difetti di plasticità sinaptica, che sono molto probabilmente coinvolti nella manifestazione dei sintomi. Il lavoro dei gruppi di Pisa e di Torino ha mostrato la presenza di sottili alterazioni anatomiche nelle sinapsi dei topi Rett. In modo interessante, queste anomalie sembrano colpire in modo specifico alcuni tipi neuronali (neuroni corticali pira-

midali). Alla luce di questi studi, trattamenti mirati a migliorare il funzionamento sinaptico potrebbero essere indicati per attenuare i sintomi della patologia nel modello animale. A tal fine, è in corso di sperimentazione un trattamento comportamentale quale l'allevamento in condizioni di stimolazione motoria, cognitiva e sensoriale (ambiente arricchito) degli animali mutanti. I risultati fin qui ottenuti hanno indicato che i topi Rett allevati in ambiente arricchito mostrano deficit neurologici meno gravi e che questo miglioramento è associato ad un aumento del numero delle sinapsi corticali, della plasticità sinaptica e dell'espressione del fattore neurotrofico BDNF.

In conclusione, l'individuazione di meccanismi molecolari importanti ci ha permesso di mettere a punto dei saggi per lo screening in vitro di possibili agenti terapeutici. Inoltre, la caratterizzazione delle precise alterazioni neuronali presenti nel modello animale permetterà di indicare con chiarezza la strategia sperimentale per un'immediata e completa valutazione del trattamento, farmacologico o comportamentale, selezionato. ●

Marchi M, Guarda A, Bergo A, Landsberger N, Kilstrup-Nielsen C, Ratto GM, Costa M
Spatio-temporal dynamics and localization of MeCP2 and pathological mutants in living cells.

Epigenetics. 2007 2:187-97.

Aggiornamenti sul potenziamento cognitivo nella sindrome di Rett

Un'indagine sull'attività continuativa di potenziamento cognitivo e comunicazione aumentativa alternativa (CAA) ne dimostra l'efficacia nelle aree linguistica, affettivo-relazionale e comunicativa.

SAMANTHA GIANNATIEMPO, ROSA ANGELA FABIO

Quest'anno l'AIR ha organizzato come ormai da anni, i monitoraggi sull'attività di potenziamento cognitivo e di Comunicazione Aumentativa Alternativa in alcune regioni d'Italia. Partecipano a questi monitoraggi tutte le bambine della regione che portano avanti in maniera continuativa tale attività ed usufruiscono di tali incontri, che si tengono due o tre volte all'anno, per poter verificare le capacità acquisite, i contenuti appresi ed aggiornare di volta in volta i loro obiettivi insieme alla famiglia, gli insegnanti e gli specialisti da cui sono seguite.

Quest'anno in particolare è stato chiesto a tutte le famiglie, agli insegnanti e ai terapisti che hanno partecipato ai monitoraggi di compilare un questionario anonimo in cui si chiedeva di riportare da quanti anni la



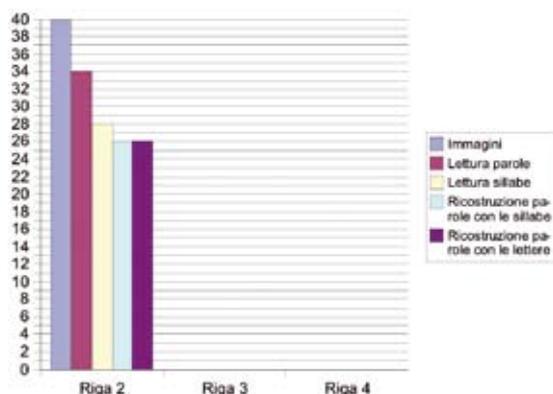
bambina/ragazza svolgeva l'attività di CAA, con quale frequenza e quali erano i risultati ottenuti nelle varie aree: linguistica, affettivo-relazionale e più specificamente comunicativa.

Da tali questionari emerge che le bambine che portano avanti quotidianamente tale attività sono 40 e sono di età compresa fra i 2 e i 30 anni; tutte le bambine hanno dimostrato, compatibilmente

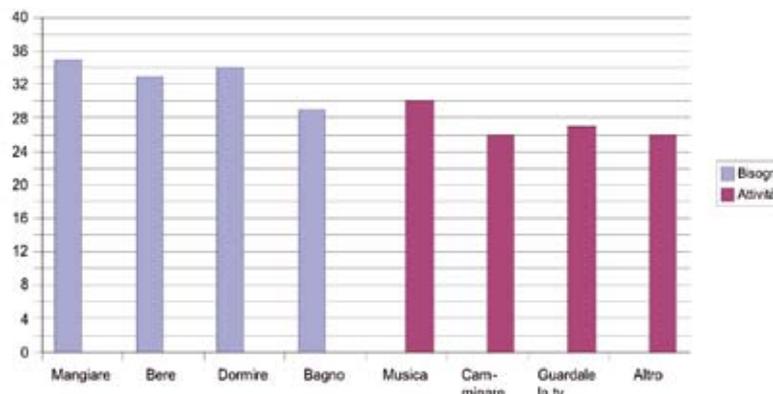
con il loro stato fisico, i loro tempi e le loro caratteristiche, di avere un buon potenziale di apprendimento, di ricordare quanto acquisito e di avere incrementato non solo la loro capacità di prestare attenzione e di utilizzare lo sguardo con maggiore intenzionalità, ma anche di comunicare i loro bisogni e di operare delle scelte.

Entrando nel merito dei risultati, per quanto riguarda l'area linguistica tutte le bambine sono in grado di discriminare fotografie di persone a loro familiari, di oggetti, luoghi, cibi; 34 ragazze hanno già superato la fase dei prerequisiti dell'apprendimento per accedere alla fase della lettura e sono in grado di discriminare in maniera globale da un minimo di 5 ad oltre 10 parole; fra queste 26 sono già arrivate alla fase della discri-

Area linguistica



Comunicazione bisogni e attività



minazione delle sillabe e 25 sono in grado sia di utilizzare tali sillabe che le lettere che le contengono per ricostruire parole a loro note e parole non note.

Per quanto riguarda l'area comunicativa più della metà del campione è in grado di comunicare i propri bisogni primari (mangiare, bere, dormire, andare in bagno) e anche di esprimere le proprie preferenze in merito a ciò che vorrebbero fare.

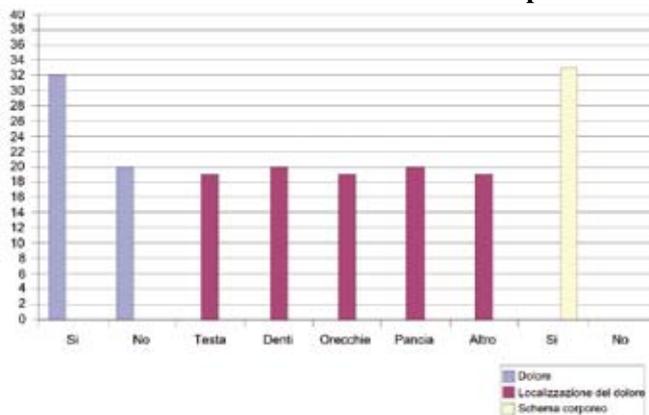
E' inoltre emerso che ben 32 bambine sono in grado di comunicare se hanno dolore e sanno riconoscere le parti del corpo anche se manifestano ancora qualche difficoltà nel localizzarlo in maniera precisa.

Anche per quanto riguarda l'area affettivo relazionale

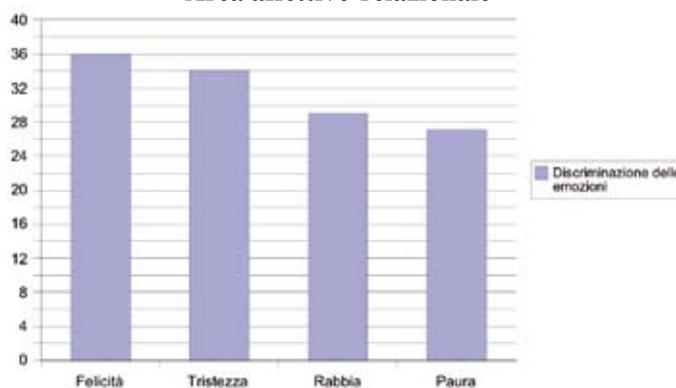
più della metà del campione è in grado di discriminare le emozioni di base, felicità, tristezza, rabbia e paura.

Questi sono i dati emersi dalla raccolta con il questionario... intanto le neuroscienze stanno procedendo nella direzione di corroborare, anche da un punto di vista neurofisiologico, la tesi che la modificabilità cognitiva è supportata dalla neuroplasticità: il cervello ha la capacità di creare nuovi neuroni anche in età avanzata, di riprogrammare le proprie reti neurali, di superare danni provocati da traumi o malattie. Pascual-Leone (2005) e Jeffrey Schwartz (2005) hanno dimostrato che sia nell'età avanzata, sia nel caso di danni cerebrali la neuroplasticità è possibile. ●

Comunicazione del dolore e schema corporeo



Area affettivo-relazionale



Sindrome di Rett: ipermedialità e apprendimento con il computer

Sono trascorsi poco più di due anni da quando "ViviRett" pubblicava un articolo (aprile 2006) su "Il computer a scuola: prime esperienze". Ci sono stati sviluppi e il titolo che meglio rappresenta la nuova situazione è: "Ipermedialità e apprendimento al computer"

L'Istituto comprensivo S. Pertini di Ovada (AL) sarà presente nei giorni 27-28-29 novembre 2008 a Bologna (Palazzo dei Congressi - zona Fiera) con uno stand alla prossima edizione di Handimatica. Sabato 29 novembre alle ore 10,30 saranno presentati dal prof. Pietro Moretti i Quaderni ipermediali realizzati nel Laboratorio della Scuola Pertini in questi due anni di intenso lavoro con una bambina con sindrome di Rett.

Valeria aveva otto anni quando ha iniziato a frequentare il laboratorio del venerdì. Oggi di anni ne ha quattordici e sicuramente ha registrato sensibili progressi sul piano del contatto oculare, dell'attenzione, della durata dell'impegno nell'attività. Il computer visto come interlocutore multimediale ha consentito di realizzare numerosi Quaderni che sono partiti da un'identificazione degli oggetti e delle persone a lei più vicine, per poi passare ad argomenti come i colori, distinzione tra giorno e notte, giochi, la sua cassetta, la scuola. Via via che l'attenzione si è consolidata si sono affrontati argomenti maggiormente riconducibili all'apprendimento di tipo scolastico: l'aria, l'acqua, la terra, il fuoco; la fiaba di Biancaneve; i fiori e la vegetazione.

Chi è interessato ad incontrarci a Bologna può contattare direttamente l'Istituto comprensivo Sandro Pertini di Ovada (AL) 0143-80135 oppure inviare una mail a: vedrai@mediacomm.it.



Una giornata per la vita

Dedichiamo questo spazio all'intervento del nostro associato nonché membro del CD, Claudio Roveroni, in occasione della "Giornata per la vita" che si è tenuta a Vadano in provincia di Mantova, e alla quale hanno partecipato numerose associazioni di volontariato.

Buon giorno, mi chiamo Claudio Roveroni e sono presente a questo incontro con un duplice ruolo.

Prima di tutto sono il papà di una bambina affetta della sindrome di Rett e in secondo luogo rappresento l'AIR, Associazione Italiana Rett, che si occupa di trattare le problematiche di questa malattia. Tra le tante malattie rare, può essere definita come "disturbo generalizzato dello sviluppo psicologico", come "malattia neurologica genetica degenerativa".

Parole pesanti, che sentite risultano poco chiare ai non competenti, ma che danno subito l'idea di qualcosa di piuttosto grave.

Figuratevi quando questa comunicazione è data ad un genitore.

Quando sai che diventerai genitore è come se ti preparassi per un viaggio; il viaggio della tua vita.

Così prepari la valigia per una certa destinazione e ci metti gli indumenti che tu pensi siano giusti, i tuoi sogni, le tue speranze, le tue aspettative.

Poi però ti accorgi che non è così, il tuo viaggio ha subito un cambiamento: la destinazione non è più quella che volevi e al momento non capisci bene dove devi andare, ma sai che devi cambiare la valigia.

Togli il contenuto di prima, e non sai al momento cosa metterci se non l'angoscia e la disperazione... così, per un po', quella valigia resta vuota.

Poi, un po' per volta, torni a riempirla: sai che devi togliere qualcosa, senz'altro i sogni e desideri, ma comunque ci lasci le aspettative e le speranze. Certo sono diverse, più ridimensionate e molto meno pretenziose, ma comunque stanno lì, perché il tuo viaggio continua sì per un'altra strada, ma deve comunque proseguire.

In queste situazioni non puoi tirarti indietro: qui inizia l'esperienza che darà una svolta definitiva alla tua vita, il riconoscimento di quei va-

lori che ci sono stati insegnati, ma che tante volte vengono messi in disparte ed utilizzati solo all'occorrenza.

Laura era una bambina splendida, come lo sono tutti i neonati; la sua crescita psicomotoria però era tardiva rispetto agli altri bambini: per noi genitori subito sono scattate le apprensioni, poi le preoccupazioni e i primi tentativi di capire ciò che ci stava accadendo. Buio totale; gli esperti di medicina contattati brancolavano nel buio... e così ha avuto inizio il calvario degli esami per andare ad escludere le patologie che non riguardavano la nostra piccola.

Intanto dentro il nostro animo si faceva spazio uno

strano silenzio in mezzo ad un mare di suggerimenti che venivano dall'esterno su come fare, da chi andare, etc.

A un certo punto però ci siamo accorti che c'erano tanti altri che come noi avevano la stessa valigia pesante, molto pesante. E ci siamo resi conto che la dovevamo portare, ci dovevamo riuscire.

Abbiamo scoperto poi che queste persone, che stavano percorrendo la nostra stessa strada facevano parte dell'AIR (Associazione Italiana Rett): un gruppo di famiglie come noi, partite prima di noi alla ricerca di una soluzione ancora oggi in parte oscura, pronte a

Laura e i suoi compagni di classe



mettere in gioco la propria esistenza per un percorso tutto in salita, dove i compromessi sono un lusso che difficilmente ci si può concedere. Così abbiamo scoperto la patologia da cui è affetta la nostra Laura. Si tratta della sindrome di Rett, che prende il nome dal medico austriaco che per primo capì che questa malattia era diversa dalle altre alle quali veniva precedentemente associata.

Noi ne abbiamo avuto comunicazione a Siena dal professor Zappella; dopo aver tanto girato per ottenere una diagnosi, lui ci fece quella definitiva: "Sindrome di Rett".

Altri arrivano alla diagnosi per altre vie: medici ospedalieri, amici, parenti che casualmente ne hanno sentito parlare, o tramite altri associati.

Dopo aver capito che si trattava di una malattia genetica grave, la preoccupazione e l'ansia aumentavano, ma lentamente riaffioravano anche quei valori "primitivi" - ma veri - che ci erano stati insegnati: l'accettazione, il donarsi e il mettersi in gioco.

Bisognava fare i conti con noi stessi con i nostri egoismi, con le nostre abitudini e, non per ultimo, con le nostre aspirazioni.

Prima ovviamente abbiamo dovuto un po' metabolizzare quello che ci stava accadendo. Visto che Laura cresceva, in lei si mettevano in evidenza tutte le caratteristiche della sua malattia; ma un po' a sorpresa siamo rimasti meravigliati dal suo sguardo.

Uno sguardo in grado di rubarti il cuore, unica via di comunicazione con il mondo esterno, l'unica strada



Un'esibizione di danza classica, durante la manifestazione di Vadano

che potevamo percorrere per andarle incontro, visto che molte delle autonomie erano compromesse, ad esempio l'uso delle mani, della parola, il movimento assai precario e la difficoltà a comunicare.

Quante battaglie, dentro e fuori la nostra famiglia, per esserle un po' d'aiuto! Ma quel silenzio nello sguardo di Laura era ed è, ancora oggi, molto più di un esame di coscienza, molto più d'un deserto: è uno spogliarsi del proprio io per dedicarsi psicologicamente e fisicamente - con le fatiche quotidiane - a programmare il suo ed il nostro futuro in funzione dei suoi problemi.

Certo è faticoso vivere quotidianamente quest'esperienza, ma il suo sguardo è intenso, profondo e talmente espressivo che appaga pienamente il suo ed il nostro stesso esistere.

Per questo posso dire che il Vero della vita ha preso il sopravvento sulla nostra verità di vita.

Per questo devo dire che per ogni uomo il mistero della vita è in ogni caso un'incognita, una sorpresa oppure un dono, prima, durante o alla fine del proprio cammino.

Questo è ciò che noi genitori viviamo, ma con la loro sensibilità, l'hanno compreso anche i compagni di scuola Laura, di cui voglio riportare alcune testimonianze:

"I tuoi occhi sono profondi, il tuo sorriso luminoso e il tuo sguardo biricchino: per questo sei speciale ed unica per noi!"

Raffaella

"Parlare a queste persone ed aiutarle non è cosa brutta, anzi maturi, poiché sei invitato a riflettere sui loro problemi e le soluzioni che trovi ti aiutano per il futuro."

Naziha

"A volte penso che sia brutto essere come Laura, ma poi mi rendo conto che ha persone accanto che le vogliono bene e questo è essenziale

per andare avanti combattendo la sua malattia.

Per fortuna Laura è forte, sorride, è felice... forse è la persona più felice, forse è lei che illumina la giornata con il suo sorriso, forse è lei il motivo per cui la mattina ci alziamo dal letto e andiamo a scuola, la scuola che ci darà la volontà di aiutare persone come Laura."

Martina

"Lei non sa parlare, usa le mani solo per esercizi specifici fatti dalla sua insegnante.

Comincia a comunicare con lo sguardo osservando le persone negli occhi in modo profondo.

Laura è molto attratta dalle luci e dai disegni colorati che noi le facciamo; tutti i giorni viene nella nostra classe a seguire le lezioni e le piacciono molto la musica ed i colori. Quando ci vede è contenta e ci sorride."

Greta

"Per me il tuo cuore è come una cassaforte che racchiude pensieri ed abilità, che con

l'andare avanti riuscirai ad aprire; mi rendo conto che ciò può essere difficile, ma vi sono pur sempre persone che ti aiutano in questo percorso che è la vita, che tu attraversi in modo diverso, in modo non convenzionale."

Giovanni

A questo punto vorrei tornare a parlarvi dell'associazione, a cui ci siamo rivolti per cercare aiuto.

L'AIR nasce a Siena nel 1990 su iniziativa di alcune famiglie con bambine affette da sindrome di Rett.

Il suo scopo primario è quello di informare, coordinare e sostenere nel difficile cammino della malattia genitori e bambine, di aiutarle a migliorare la qualità della vita ed affrontarne le problematiche connesse.

E queste bambine di problemi ne hanno tanti: comunicazione, deambulazione, utilizzo non finalizzato delle mani, disturbi comportamentali, neurologici, dige-

stivi, intestinali, posturali... dalla testa ai piedi non si fanno mancare nulla, si potrebbe dire che le hanno proprio tutte o, per lo meno, ne hanno tante.

L'AIR, movendosi con questa consapevolezza, combattendo la sfiducia e lo scetticismo, ha voluto essere un riferimento attendibile per diffondere studi e conoscenze in vari ambiti, da quello cognitivo a quello riabilitativo, da quello psicologico a quello genetico.

Così l'associazione porta alle famiglie in primo luogo, ma in generale a chiunque ne voglia sapere di più, il conforto e le esperienze di altre famiglie, le novità della ricerca genetica, medica e terapeutica.

Concretamente, l'AIR:

1) Promuove la ricerca genetica e terapeutica attraverso il finanziamento di progetti mirati, che vanno dallo studio sull'efficacia di un farmaco alle possibilità di una comu-

nicazione alternativa e via via ai vari progetti che di volta in volta ci vengono sottoposti dagli specialisti.

2) Diffonde informazioni e aggiornamenti sulla malattia attraverso:

- Pubblicazioni di testi
- Creazione e arricchimento del sito internet www.airett.it
- Stampa della rivista quadrimestrale "VIVERETT", dove tra l'altro c'è uno spazio specifico per comunicare esperienze e chiedere consigli
- Organizzazione di un convegno annuale tra associati e specialisti
- Organizzazione di corsi di formazione ad insegnanti, operatori, medici, genitori.

3) Partecipa a convegni internazionali ed è inserita in altre associazioni, infatti fa parte del consiglio direttivo Europeo di

"RES" e collabora con l'Associazione "UNIAMO" ed altre, ha contatti con l'"IRSA" (Associazione AIR Americana); partecipa a TELETHON.

4) Si occupa di diffondere informazioni su problemi legislativi che coinvolgono direttamente gli associati (ad esempio diritto ad un sostegno, come e quando ottenerlo, accesso alle terapie, esenzioni, farmaci, etc.).

Dal 1990 ad oggi L'AIR si è ingrandita sempre più nelle sue competenze e conta sempre più associati. Attualmente le famiglie con ragazze Rett iscritte all'associazione sono circa 400.

L'associazione è composta da tante persone, genitori, amici e parenti, ma anche da tanti volti spesso sconosciuti che l'aiutano a volte silenziosamente, la sostengono, la finanziano e contribuiscono moralmente e materialmente a farla crescere sempre più con la speranza, la fiducia e il desiderio di un futuro senza Sindrome di Rett.

Per tutte le sue iniziative e per la sua stessa sopravvivenza, essendo una "ON-LUS", l'associazione organizza iniziative ed eventi volte alla raccolta di fondi, mobilitando i suoi iscritti e chiunque voglia partecipare, oltre naturalmente a recepire una quota associativa.

Dopo anni di impegno si sono ottenuti meritevoli conquiste ed oggi ne sappiamo certamente di più sulla malattia, ed anche se non esiste ancora una cura e la strada è lunga e difficile, noi saremo sempre presenti con il nostro impegno e l'aiuto di quanti vorranno essere con noi. ●

Un'altro momento significativo durante la manifestazione mantovana



Una bella strana serata

GABRIELLA RIBOLDI

Se qualcuno mi avesse predetto che l'Air sarebbe arrivata anche in un pub, non ci avrei creduto.

Parlare in un teatro, in una chiesa, in un convegno, o in una manifestazione sportiva può risultare normale, ma in un pub è, sinceramente, un po' anomalo.

Invece questa occasione così insolita si è proprio verificata sabato 10 maggio al Vox di Vittuone.

Grazie a Marcello e Claudio, i gestori, che hanno messo a nostra disposizione il loro locale, grazie a Mara, una mamma dell'Air, che ha avuto questa originale idea, grazie a Francesco, Umberto, Alessandro e Luca, del complesso "TRIB-U" che hanno cantato e suonato per noi, abbiamo trascorso una piacevole serata a costo zero, e con un buon profitto.

Le perplessità iniziali sull'opportunità di fare discorsi seri tra un ritmo musicale sfrenato e l'altro, si sono piacevolmente smontate.

Quando si sono creati quegli intervalli così silenziosi e rispettosi che hanno visto ragazzi tra i 17 e 27 anni tanto ben disposti ad ascoltare ciò che avevamo loro da dire, sinceramente mi sono commossa.

Ho avuto così la conferma che parlare ai giovani è un investimento per il futuro.

E' bellissimo nell'immaginario collettivo poter sfatare lo stereotipo mentale del giovane indifferente, violento, roccettaro o quant'altro di peggio si possa dire.

Non è così!

Se riesci a coinvolgere i ragazzi nel giusto modo, loro rispondono. E quel-

la serata di sabato 10 maggio è stata un reciproca lezione di vita per loro e per noi.

La presenza poi delle istituzioni locali, nella persona dell'Assessore alle Politiche Giovanili del Comune di Sedriano, dott. Tiberio Paolone, e dei medici del Centro Regionale Epilessia e Pediatria dell'Ospedale San Paolo di Milano, nello specifico

le dott.ssa Vignoli, Frattoni e Labriola, hanno dato una marcia in più al significato della serata.

Anche la stampa locale si è interessata all'evento e riportiamo qui l'articolo del giornale "Magentino".

Grazie, complimenti a tutti e appuntamento alla prossima iniziativa che torneremo a raccontare. ●

SINDROME DI RETT ■ Raccolti 1600 euro per aiutare le bambine malate

Il Vox e i cittadini danno una mano all'Air

VITTUONE (foe) La solidarietà dei gestori del Vox e di tanti ragazzi e famiglie ha permesso all'Air di ricavare circa 1600 euro. Sabato 10 maggio l'associazione, che si occupa della ricerca genetica, clinica e riabilitativa sulla sindrome di Rett, ha organizzato un concerto con la band «Trib-U». Molto buona la partecipazione così come il numero delle offerte. Alla serata hanno partecipato anche Ga-

briella Riboldi, responsabile regionale dell'Air, e Lucia Dovigo, vicepresidente nazionale, che hanno spiegato al pubblico storia, finalità e obiettivi dell'associazione. Il ricavato della serata servirà a finanziare due progetti: l'acquisto di un macchinario da 7mila euro che rileva le anomalie cardio-respiratorie e di un computer particolare che costa 25mila euro e che permette alle bambine affette dal-

la sindrome di Rett di comunicare. I sintomi della malattia (lento regresso psicomotorio, assenza del linguaggio, stereotipia accentuata delle mani), compaiono all'incirca fra il primo e secondo anno di vita e le cause sono ancora sconosciute. Attualmente in Lombardia sono circa sessanta i casi certi diagnosticati. Tutte le modalità per aiutare l'Air sul sito www.airett.it.



Sopra: l'articolo apparso sul giornale "Magentino"

Sotto: il complesso "TRIB-U" e il gruppo che ha organizzato la serata benefica con le dottoresse Frattoni, Vignoli e Labriola

La piccola Chiara, 9 anni, racconta un concerto di beneficenza in favore dell'AIR

INES BIANCHI

Pubblichiamo in questo spazio un testo a piacere scritto a scuola da Chiara, 3^a elementare: la piccola descrive il concerto di Natale - tenutosi al teatro Novelli di Rimini il 23 dicembre 2007 - al quale ha partecipato insieme ai suoi genitori e il cui incasso è stato devoluto all'Associazione Italiana Rett.

Chiara ed i suoi genitori sono amici di Alice, Fausto ed Ines Brunelli.

Quello che più colpisce in questo tema è come una bambina di soli 9 anni, ascoltando molto probabilmente i

discorsi tra i suoi genitori e quelli di Alice, sia così acuta nell'apprendere che cos'è la Sindrome di Rett, che appartiene al gruppo delle malattie rare e che la sua cara amica ne è affetta; nonostante ciò per lei Alice è l'amica preferita e lo dimostra quando passano del tempo assieme.

Per Chiara all'inizio l'evento è stato un po' noioso ma in seguito, con l'ingresso in scena dei cantanti, è diventato molto piacevole: tuttavia tra le righe si coglie che, anche se il concerto fosse continuato solo con la musica,

l'importante era raccogliere fondi per aiutare Alice e tutte le bimbe come lei.

Questo dimostra che, pur essendo a conoscenza delle problematiche di Alice, per Chiara non esiste la "diversità" ma solo il suo affetto per lei e la gioia di averla come amica.

Questo piccolo testo ci fa capire che anche una bambina di 9 anni può dare tanto amore alle bimbe affette da tale patologia e quanto sia importante partecipare alle manifestazioni per la raccolta fondi per aiutare l'Associazione a

finanziare progetti di ricerca che possano aiutare le bimbe dagli occhi belli.

Cogliamo l'occasione per ringraziare anche il padre di Chiara per il servizio fotografico gratuito a favore dell'AIR in occasione del Convegno Nazionale sulla Sindrome di Rett, tenutosi a Rimini il 17-18 maggio 2008.

Un ringraziamento particolare dal Direttivo A.I.R. e da tutti gli Associati a Chiara e ai suoi genitori.

Rimini, 13 luglio 2008

Il 23 dicembre io e i miei genitori siamo andati ad un concerto di musica per beneficenza al Teatro Novelli.

Siamo stati invitati da dei nostri amici perché hanno una bambina con una malattia rara che si chiama "Sindrome di Rett".

Questa bambina si chiama Alice e si è ammalata quando aveva circa tre anni; lei è ormai una ragazza: cammina da sola però non parla, non riesce a muovere le mani e non corre. Lei è una ragazza dagli "occhi belli" perché parla con gli occhi e sorride spesso.

Quando siamo arrivati al teatro ci siamo seduti, hanno spento le luci ed è cominciato il concerto che all'inizio era senza parole (cioè solo musica); poi si sono aggiunti dei cantanti e dei musicisti: la musica era più bella e i cantanti bravissimi.

All'inizio era molto noiosa e a me è venuta la sonnolenza, poi quando sono arrivati i cantanti mi sono rallegrata e alla fine di ogni brano applaudo.

Al termine dell'ultimo brano, le persone sedute hanno cominciato a urlare: "Bis! Bis! Bis!". E così l'orchestra ha fatto il bis. Poi, finito il concerto siamo tornati a casa perché era quasi mezzanotte; mi sono divertita tanto.

Chiara



Seconda edizione del concorso “Le chiavi di scuola” promosso dalla FISH

Il progetto

La FISH – Federazione Italiana per il Superamento dell’Handicap – sostiene e promuove i processi di inclusione sociale e l’affermazione dei diritti di cittadinanza e di pari opportunità di tutte le persone con disabilità.

È in quest’ottica che – dopo il successo dell’edizione 2007 – è stato promosso anche per il 2008 il concorso Le chiavi di scuola: far emergere e conoscere i tanti esempi di buone prassi di inclusione scolastica nel nostro Paese contribuendo così al miglioramento della qualità di tutto il sistema scolastico.

Il concorso è sostenuto da **Enel Cuore Onlus**, e ha ottenuto il patrocinio del Ministero della Pubblica Istruzione. È inoltre stato richiesto il patrocinio al Segretariato sociale RAI.

Chi può partecipare

Al concorso Le chiavi di scuola possono partecipare, sottoscrivendo la propria adesione entro il 30 settembre 2008, i Consigli di Classe che abbiano realizzato, nell’anno scolastico 2007-2008, un progetto di inclusione scolastica, compresi anche quelli con alunni ospedalizzati o a domicilio, ad esclusione delle classi presenti all’interno di istituti o centri di riabilitazione.

Le iniziative in concorso devono coinvolgere un massimo di due alunni con disabi-

lità all’interno di una classe, l’intera classe, tutto il corpo insegnante e almeno un ente pubblico o privato al di fuori della scuola, prevedendo il rispetto della normativa vigente.

I progetti saranno poi esaminati da un comitato tecnico-scientifico promosso dalla FISH, che valuterà l’insieme delle azioni proposte e realizzate, tenendo conto in particolare dell’approccio basato sul rispetto dei diritti umani, sulle pari opportunità e sui principi di inclusione sociale che guidano le scelte della Federazione e delle decine di associazioni che essa rappresenta, tutte composte da persone con disabilità e dai loro familiari.

Un’interessante iniziativa che vuole premiare il mondo della scuola, ed in particolare chi promuove l’inclusione scolastica di ragazzi con disabilità

Come fare

Chi è interessato a partecipare al concorso:

1. Deve leggere con attenzione il **bando di concorso** e in particolare i criteri di ammissibilità e di esclusione.
2. Deve iscriversi entro il 30 settembre 2008, utilizzando esclusivamente il **modulo online**. Vengono richiesti i dati dell’istituzione scolastica partecipante e il titolo del progetto.
3. All’atto dell’iscrizione riceverà una mail di conferma di avvenuta iscrizione al concorso.
4. Successivamente riceverà via mail le istruzioni per la presentazione del progetto e per la trasmissione degli eventuali allegati.

5. Deve inviare progetto e allegati entro il 31/10/2008.

Le premiazioni

Quattro le categorie in concorso (scuola dell’infanzia, scuola primaria, scuola secondaria e scuola secondaria superiore), nell’ambito delle quali i vincitori verranno premiati con materiale pari ad un valore di 2.000 euro ciascuno.

FISH, in accordo con Enel Cuore Onlus, prevede inoltre l’assegnazione di due premi per menzione speciale a progetti che si siano particolarmente distinti nel garantire i diritti fondamentali e le pari opportunità. Il valore dei premi per menzione speciale sarà di 2.500 euro ciascuno.

L’erogazione dei premi sarà vincolata alla presentazione alla FISH della documentazione che verrà richiesta successivamente alla premiazione.

Saranno inoltre premiati con un attestato di merito i secondi ed i terzi classificati per ciascuna categoria di concorso.

I risultati saranno proclamati durante il Convegno nazionale Le chiavi di scuola che si svolgerà entro il 20 dicembre 2008. In quell’occasione saranno contattate anche le famiglie dei bambini e dei ragazzi coinvolti nei progetti vincitori.

Per informazioni:

concorso@lechiavidiscuola.it



BANDO DI CONCORSO

Le chiavi di scuola - Buone prassi a sostegno dell'inclusione scolastica dei bambini e ragazzi con disabilità

Premessa

FISH sostiene e promuove i processi di inclusione sociale e l'affermazione dei diritti di cittadinanza e di pari opportunità di tutte le persone con disabilità.

La lunga e positiva esperienza di inclusione degli alunni con disabilità nella Scuola Italiana rappresenta un esempio e un modello per tutti gli ambiti della comunità sociale, civile e politica italiana.

Art. 1 - Finalità

Il concorso è promosso da FISH - Federazione Italiana Superamento Handicap con il sostegno di Enel Cuore Onlus, il patrocinio del Ministero della Pubblica Istruzione (Prot. AOOUFGAB n° 3582/FR del 8 maggio 2008) e con la richiesta di patrocinio al Segretariato sociale RAI.

La finalità del concorso "Le chiavi di Scuola" è di far emergere e portare all'attenzione e alla conoscenza della società italiana ed europea, i tanti esempi di **Buone prassi di Inclusione** scolastica degli alunni con disabilità che vengono realizzati all'interno delle classi del nostro paese contribuendo così al miglioramento della qualità di tutto il sistema scolastico.

Art. 2 - Modalità di partecipazione

Al Concorso **Le Chiavi di Scuola** possono partecipare i Consigli di classe che hanno realizzato nell' Anno scolastico 2007/2008 un progetto di inclusione scolastica di uno o massimo due alunni con disabilità, ivi compresi gli alunni ospedalizzati e a domicilio, con esclusioni delle classi presenti all'interno di Istituti o Centri di riabilitazione.

L'iscrizione al concorso **dovrà essere presentata entro il 30 settembre 2008** compilando il modulo disponibile sul sito www.lechiavidiscuola.it.

Successivamente all'iscrizione verrà inviata via mail conferma dell'avvenuta registrazione e le modalità di presentazione del progetto e dei relativi allegati che dovranno pervenire entro il 31 ottobre 2008.

Art 3 - Criteri di ammissibilità e di esclusione

Al concorso potranno essere presentati progetti di inclusione scolastica che prevedano:

1. preferibilmente un alunno con disabilità per una classe di 25 o massimo due alunni con disabilità per una classe di 20.
2. il coinvolgimento del Consiglio di Classe e l'effettiva partecipazione degli insegnanti alle varie fasi del progetto.
3. Il coinvolgimento dell'intera classe e non del solo alunno con disabilità
4. Il rispetto della normativa in vigore che prevede l'utilizzo della Diagnosi Funzionale, l'adozione del PEI firmato dalla famiglia dell'alunno e ove necessari una serie di servizi garantiti a titolo gratuito (Trasporto, Assistente Educativo e della Comunicazione, Assistenza personale a cura dei collaboratori scolastici).
5. ogni classe non potrà presentare più di un progetto ed ogni scuola non potrà presentare più di cinque progetti.

Non saranno ammessi i progetti che:

1. perverranno oltre i termini previsti dall'articolo 2 del presente Bando;
2. non invieranno la documentazione così come richiesta successivamente alla procedura di iscrizione;
3. non risponderanno ai criteri richiesti all'articolo 3 del presente Bando;
4. non perverranno secondo le modalità indicate all'articolo 2;

Art 4 - Criteri di valutazione dei progetti

I progetti dichiarati ammissibili ai sensi del precedente articolo 3 saranno esaminati dal Comitato Scientifico e dal Comitato Tecnico di valutazione formato da esperti di livello nazionale.

In particolare sarà dato rilievo e riconoscimento a progetti che:

- hanno previsto la partecipazione di insegnanti curricolari a momenti formativi dedicati alla qualità dell'integrazione scolastica degli alunni con disabilità;
- hanno previsto un progetto individuale ex art. 14 L. 328/00 che abbia compreso i percorsi dell'istruzione scolastica ed extra-scolastica supportato da una rete di servizi nell'ambito di un piano di zona ex art. 19 L. 328/00;
- nella stesura della Diagnosi Funzionale hanno utilizzato la nuova classificazione ICF.
- hanno coinvolto adeguatamente il gruppo classe anche nelle attività di supporto alla partecipazione dell'alunno con disabilità alle attività didattiche;
- hanno previsto e garantito la partecipazione dell'alunno con disabilità anche all'ora di Educazione Fisica;
- hanno previsto e garantito la partecipazione dell'alunno con disabilità ai viaggi di istruzione e agli stage;
- hanno previsto e realizzato almeno un viaggio di istruzione che valorizzi il progetto di inclusione scolastica;
- hanno posto al centro della propria attenzione quanto previsto dal PEI comprendendo attività orientate al potenziamento cognitivo, allo sviluppo dell'apprendimento, della comunicazione, socializzazione e scambio relazionale
- hanno previsto quando necessario progetti di continuità tra scuola e scuola e scuole e lavoro
- hanno previsto attività di rete tra scuole
- si sono svolti in territori svantaggiati sotto il profilo economico e sociale
- hanno coinvolto alunni con stati di salute e funzionamento gravi e complessi

Il giudizio del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico di valutazione è inappellabile.

Art 5 - Assegnazione dei Premi

Il Comitato Scientifico ed il Comitato Tecnico di Valutazione assegneranno un premio al miglior progetto per le categorie:

- Scuola dell'Infanzia
- Scuola Primaria
- Scuola Secondaria di 1° grado
- Scuola Secondaria di 2° grado

Il valore dei premi di € 2.000,00 ciascuno.

FISH in accordo con Enel Cuore Onlus prevede inoltre l'assegnazione di due premi per menzione speciale a progetti che si siano particolarmente distinti nel garantire i diritti fondamentali e le pari opportunità.

Il valore dei premi per menzione speciale sarà di € 2.500,00 ciascuno.

L'erogazione dei premi sarà vincolata alla presentazione alla FISH della documentazione che verrà richiesta successivamente alla premiazione.

Saranno inoltre premiati con un attestato di merito i secondi ed i terzi classificati per ciascun ordine di scuola.

I risultati del concorso saranno proclamati nel corso del **Convegno nazionale Le chiavi di scuola** che si svolgerà entro il **20 dicembre 2008**. Al momento della proclamazione dei vincitori saranno contattate le famiglie dei bambini e dei ragazzi coinvolti.

Per informazioni e chiarimenti contattare via mail l'indirizzo: concorso@lechiavidiscuola.it.

Cara redazione,

mi chiamo Maddalena, mamma di Asja.
Sono una nuova associata e vi scrivo per condividere i miei sentimenti con voi.
Purtroppo per anni mi sono sentita "sola in mezzo a tanta gente"... che sensazione di smarrimento!
Grazie a voi dell'associazione non ho più questa sensazione finalmente mi sento compresa, e scusate se è poco...
In tanti momenti della giornata mi fermo a pensare tra me e me, e così ho deciso di condividere le mie riflessioni con voi dell'associazione, con voi genitori.

DEDICATO A MIA FIGLIA

*"Ciao mia dolce principessa...
Sei come l'ossigeno. Per me vederti sorridere è una gioia immensa...
In alcuni momenti ripenso a quando sei nata, a quanto ti ho desiderata: eri la mia prima figlia...
Ora sei circondata dai tuoi fratelli che ti adorano.*

Ripenso ai momenti bui che ho passato, alle lacrime che ho versato. Fino a 14 mesi eri come le altre bimbe, tranquilla e contemporaneamente vivace. Poi sei cambiata. Eri diventata chiusa, non sorridevi più come prima. Stavi da sola e non volevi nessun contatto, soprattutto quando eri tanto disperata ed io non sapevo perché. Verso i 2 anni mi hanno detto che potevi avere la sindrome di Rett: io non sapevo neanche che cosa fosse, non ne avevo mai sentito parlare. Così mi sono informata e ... disperazione ... malattia degenerativa... rifiutavo che tu potessi averla.

Mi ricordo l'angoscia e la paura per il tuo futuro; ero entrata in crisi, mi dicevo: "No! La mia bambina non soffre di questa malattia!". L'ho rifiutata per anni, anche perché dall'esame molecolare eri risultata negativa ed io ne ero contenta. Ma i sintomi andavano avanti....

In quel periodo non riuscivo più a pregare e me la sono presa anche con Dio, non ho risparmiato nessuno. Così sono andata avanti per anni: avevo chiuso gli occhi, ma guardavo la mia piccola principessa e mi rendevo conto che qualcosa non andava...

Finché sono andata a Siena con la mia piccola principessa e il mio secondo bambino di 2 anni....

E ancora mi hanno parlato di Sindrome di Rett. Abbiamo rifatto l'esame e il risultato era di nuovo negativo, e ovviamente io ne ero contenta... Intanto ho avuto il terzo figlio.



Sono passati due anni ed io andavo avanti, nell'incertezza. Intanto cercavo di riprendermi dopo la disperazione, lo smarrimento, il rancore. Solo con il tempo sono arrivata a credere in mia figlia. Avevo cominciato ad accettare che i miei sogni, i miei desideri non fossero i tuoi.

Ho imparato insieme a te quanto è difficile non riuscire a parlare, camminare come le altre bimbe, giocare come loro. Ma la mia principessa nonostante la costituzione molto esile ... è forte!

La tua forza l'hai trasmessa a me. Sei tu che mi hai insegnato, io ho imparato da te.

E poi è arrivato il momento di andare alla scuola elementare... quanta angoscia avevo!

Un giorno a scuola hai avuto un episodio che mi ha riportato indietro nel tempo... iperventilavi in maniera esagerata, ti eri irrigidita, sembravi non rispondere agli stimoli verbali. E' stato quell'episodio che mi ha fatto aprire gli occhi... e ho incominciato a informarmi su questa malattia, la Sindrome di Rett.

La mia principessa non ha la mutazione: è una variante.

In tutti questi anni ti ho stimolata, mi sono "rimboccata le maniche" e i risultati li ho visti...

La mia principessa migliora, piano piano.

Insieme abbiamo imparato a volare, il nostro cuore ha imparato a volare, e non permetteremo mai a nessuno di lasciarci senza ali... insieme le curemo, le guariremo, e ritorneremo a volare... sempre insieme.

TI VOGLIO BENE PRINCIPESSA.

La tua mamma, che crede sempre in te... SEMPRE!!

Cara redazione,

sono la nonna di una bimba dagli occhi belli "Rett".

Tempo fa ho scritto per lei dei miei pensieri, che voi gentilmente avete pubblicato nel nostro giornale insieme alla sua foto: si chiama Simona De Luca ed è figlia di mia figlia.

Adesso vi scrivo per pregarvi di pubblicare ancora un pensiero per la mia adorata nipotina, che ha compiuto 16 anni il 5 giugno scorso. Vorrei ancora una volta tramite voi farle gli auguri di Buon compleanno, ho scritto due righe per lei...

Vi ringrazio anticipatamente e saluto tutti con un caloroso abbraccio.

PER SIMONA

*Auguri mia piccola e adorata Simona
a Te che sei la luce che illumina il mio cammino,
a Te che sei un angelo meraviglioso
gli auguri più belli da tutta la tua famiglia che ti ama tanto.
Da Piero, da tutti gli zii, dalla tua mamma e dal tuo papà,
da me in particolare con tutto il mio amore.*

Nonna Pina, Ragusa 15.5.2008

Cari genitori,

come tutti voi anch'io ho una principessa da amare, si chiama Maria Rosa e come in tutte le favole lei è stupenda, dolcissima e le basta un sorriso per farmi emozionare.

Mi sono accorta che mia figlia aveva la sindrome di Rett quando aveva un anno di vita, penso che non dimenticherò mai quel giorno!!

Con il passare del tempo ho conosciuto una persona che faceva parte dell'AIR. Una mamma che sapeva bene quello che stavo passando.

Mi sentivo sola e nessuno della mia famiglia poteva capire il mio dolore per la mia regina.

Grazie all'associazione ho conosciuto altri angioletti come la mia Maria Rosa: così indifesi, così cuccioli ma con dei sorrisi meravigliosi.

Ho imparato a lottare per mia figlia tenendola per mano e andando avanti a testa alta.

Viviamo giorno per giorno e penso che così si viva meglio.

Lei non ha mai camminato da sola, non ha mai parlato e non ha mai usato le sue stupende manine.

Se vi dico questo, non è per dispiacervi ma per farvi capire



che non è stato facile, ma grazie all'associazione, che mi ha sempre sorretto nei momenti più critici, riusciamo a lottare contro il mondo intero.

Non so e non voglio sapere quello che mi aspetta domani. Il sapere che Maria Rosa mi sta vicino ed apprezza quello che io cerco di fare mi fa stare più serena.

Quindi mamme cerchiamo di stare vicine tra noi raccontando le nostre esperienze ... non ci sentiremo più sole!

Rosetta Bonomo

Giò, grazie di esistere!

“Sua figlia avrà sempre bisogno di assistenza, non sarà mai autonoma, è affetta dalla Sindrome di Rett”.

Questo è quanto mi hanno detto della mia piccola Giovanna, quando aveva circa un anno, e come un fulmine a ciel sereno mi è crollato il mondo addosso. Non sapevo di cosa si trattasse, ma sicuramente nulla di buono. Pian piano mi sono documentata iscrivendomi all'AIR e mi sono recata a Siena. Intanto mia figlia iniziava il percorso regressivo, non diceva più mamma e papà, non batteva più le mani e altro ancora.

Abbiamo poi iniziato il percorso riabilitativo e fortunatamente il centro “La Nostra Famiglia” a Cava dei Tirreni, dove abitiamo, fa tanto per aiutare sia la piccola che noi genitori nell'affrontare un problema più grande di noi, ragazzi alla prima esperienza da genitori.

Le terapisti stanno cercando di farla stare in piedi da sola, di recuperare tanto e non solo sul piano motorio ma anche su quello cognitivo.

Giò - è così che la chiamano tutti quelli che le vogliono bene, e non sono pochi, perché la piccola sa farsi voler bene da tutti - è una bimba di 3 anni, allegra e gioiosa, molto socievole, coccolona, con tanto bisogno di affetto, tanto quanto io ho bisogno del suo.

Mi parla con gli occhi, il suo sguardo è penetrante, è molto furba e birichina, ogni qualvolta mi sorride mi riempie il cuore e mi passa, tra virgolette, il dolore che non passerà mai. Tutto questo mi ha rafforzato, mi ha fatto capire ciò che conta e cosa ho nella vita.

Per questo voglio dirle “Giò, grazie di esistere. La tua mamma”.

Rosaria De Sio, Cava dei Tirreni (Si)



In ricordo di Martina

E' mancata all'affetto dei suoi cari Martina Guastella.

Tutta l'associazione partecipa all'immenso dolore della famiglia e porge le più sentite condoglianze.

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

■ PIEMONTE:

Pesce Mario
Via Che Guevara 11, 10072 Caselle Torinese (TO)
Cell. 3336688685

■ LOMBARDIA:

Gabriella Riboldi,
Via Messa 8, 20052 Monza (MI),
Tel. 039.2021215, Cell. 333.3466001
gagriva@libero.it

■ FRIULI:

Gian Piero Basso Moro
Via Sarpi, 33081 Giais di Aviano (PN),
Tel. 0434.656681, basso.moro@libero.it

■ VENETO:

Stefano Padrin,
Via F. De Sanctis, 36100 Vicenza,
Tel. 0444.922494 Cell. 346.6237620 (Stefano)
Cell. 347.3136600 (Donatella),
stefano.padrin@alice.it

■ TRENTO:

Erido Moratti
Via Leonardi, 38019 Tuenno (TN),
Tel. 0463.451020, grandi.marisa@hotmail.it

■ LIGURIA:

■ EMILIA ROMAGNA:

Giovanni Ampollini,
Via Caprera, 43100 Parma,
Tel. 0521.969212, giovanniampollini@alice.it

■ TOSCANA:

Mauro Ricci,
Via delle Mimmole, 50100 Caldine (FI),
Tel. 055-540695, mau-ric@libero.it

■ LAZIO:

Aurelio Guastella
Via di Grotta Perfetta 566/C, 00142 Roma
Tel. 065041924 (dopo ore 20.30)
Cell. 328.0878371, e-mail aureliog@tiscali.it
Domenico Mastrangeli
Via Domenico Purificato 14, 00125 Roma
Tel. 06-52355683, Cell. 349-5509015
domaster@alice.it

■ MARCHE:

Gianfranco e Anna Maria Bertozzi,
Via S.Marco 33, Lucrezia di Cartoceto (PU)
Tel. 0721.897048, Cell. 339.6893294
anna.gianfri@alice.it

■ UMBRIA:

Patricia Turilli
Viale Trento 44, 05100 Terni
Tel. 0744.274178, Cell. 349.4909295,
Fax studio 0744.471255, patricia.turilli@poste.it

■ ABRUZZO:

Sabina Mastronardi,
Via Ugo Foscolo 7, 66050 San Salvo (CH),
Tel. 0873.547746, Cell. 338.2547071, fax 0873.547746
sabinefrieda.mastronardi@istruzione.it

■ MOLISE:

Tucci Simona,
C.sao Umberto, 86090 Vinchiaturo (CB),
Tel. 0874.348423, Cell. 347.8554454
simona.tucci_1974@libero.it

■ CAMPANIA:

Francesca Armandi
Via Domitiana 119/22, 80014 Giugliano in Campania (NA)
Tel. casa 081 804 30 66, Cell. 3280997344 (ore
pomeridiane), farmandi@libero.it

■ PUGLIA:

Mariella Di Pinto,
Via G.Bovio, 74100 Taranto - Tel. 080.3980301
annamaria.francese@istruzione.it

■ CALABRIA:

Anna Brunetti
Via Voza 4, 74020 Lama (Talzano) (TA)
Tel. 099.7713145

■ BASILICATA:

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

■ CALABRIA:

■ 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,
marrapod@unipa.it

■ SARDEGNA:

Francesco Mattana
Via Cavellera 10, 09010 Gonnese (CA),
Tel. 0781.45703, francesco_mattana@libero.it
La Padula Cristina
Via Pirandello 18, 09170 Oristano
Tel. 0783.299032, Cell. 329.6223348
cristina.camedda@tiscali.it

I responsabili regionali che volessero essere contattati via posta elettronica sono pregati di comunicarlo all'indirizzo ines.villamaria@infinito.it. L'incaricata provvederà ad inserire l'indirizzo e-mail in corrispondenza al loro nominativo. Grazie

ATTENZIONE!

Se risiedete nelle regioni CALABRIA e LIGURIA che attualmente non hanno più un responsabile e siete interessati a ricoprire questo incarico, siete pregati di contattare la signora ines Bianchi al n. 0541 385974 o di scrivere all'indirizzo e-mail ines.villamaria@infinito.it

Il contatto giusto... la risposta giusta

Durante l'assemblea di Rimini del 17 maggio 2008 è stato eletto il nuovo Consiglio Direttivo della nostra associazione. In attesa di stabilire gli incarichi per il nuovo mandato, e quindi i responsabili delle varie attività dell'associazione, pubblichiamo i recapiti dei genitori eletti dall'assemblea dei soci.

Ci scusiamo per l'impossibilità di indirizzarvi con precisione alla persona più adatta a rispondere alle vostre domande, lo faremo sicuramente sul prossimo numero.

Consiglio Direttivo:		
	e-mail	n° telefonico
Lucia Dell'Oro - Presidente A.I.R.	oliviero.delloro@fastwebnet.it	339.83.36.978 - 0459.23.04.93
Nicola Sini - Vicepresidente	nicolasini@tiscali.it	328.91.29.069 - 031.52.42.59
Ines Bianchi - Consigliere	ines.villamaria@infinito.it	338.56.27.453 - 0541.38.59.74
Mauro Ricci - Consigliere	mau-ric@libero.it	349.46.34.829 - 055.54.06.95
Aldo Garzia - Consigliere	milano72.cucchiari@afmspanet.it	339.22.136.93 - 02.31.39.86
Claudio Roveroni - Consigliere	claudio@idrocr.it	348.79.80.313 - 037.54.25.02
Michele Marrapodi - Consigliere	marrapod@unipa.it	340.56.73.778 - 091.65.60.393

Collegio Revisori dei Conti		
	e-mail	n° telefonico
Giovanni Ampollini - Revisore	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
Giovanni Riva - Revisore	gagriva@libero.it	333.34.66.001 - 039.20.21.215

Sin d'ora possiamo però invitarvi ad inviare il **materiale per la pubblicazione su questa rivista** (articoli, relazioni, fotografie, lettere alla redazione) al seguente indirizzo di posta elettronica:

redazione@airret.it

oppure all'indirizzo

Redazione Vivirett

c/o Lucia Dovigo, Lungadige Matteotti 13, 37126 Verona

Si informa che a decorrere dal 1 luglio u.s. per effettuare i bonifici bancari a favore dell'AIR presso la Banca Popolare di Novara, filiale di Turbigo, occorrerà indicare il seguente **codice IBAN:**

IT70A056083394000000002000

Da leggere, vedere e conservare: ecco i testi e le videocassette consigliati dall'associazione per interpretare e capire la malattia.



1) Kathy Hunter - SINDROME DI RETT - Una mappa per orientare genitori e operatori sulla quotidianità

Vannini Editrice, Euro 25,50 (pagg. 296)

Questo libro, scritto da Kathy Hunter, che ha fondato la International Rett Syndrome Association (IRSA) ed è madre di una bambina Rett, 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.

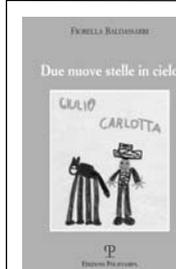
Una "mappa" scritta dai veri esperti, i genitori, con la collaborazione dei principali studiosi del settore, per orientare famiglie e operatori nelle vicissitudini quotidiane e per guardare in modo propositivo alle difficoltà.

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.

2) Giorgio Pini - GLI ALBERI DELLE BIMBE

New Magazine Edizioni, 2000. e 8,00 (pagg. 55) - (Il ricavato della pubblicazione sarà devoluto all'AIR)

Nella stanza di Angela gli tornò alla mente il professor Andreas Rett un vecchio medico viennese che trent'anni prima aveva individuato un gruppo di bambine tutte con gli stessi sintomi, le bambine Rett, come vennero chiamate in seguito. "Bimbe dagli occhi belli" le definiva il professor Rett in quell'italiano a lui non familiare - bimbe che conservano una vivacità dello sguardo, che sembrano parlare con gli occhi, anche quando la malattia progredisce nel tempo".



Fiorella Baldassarri - DUE NUOVE STELLE IN CIELO

Edizioni Polistampa, Euro 8,00

"Due nuove stelle in cielo" non è un libro, è una testimonianza, un messaggio, un racconto nell'impotenza e nella solitudine, un ricordo di quello che mia figlia nella sofferenza ci ha insegnato: la misericordia.

Questo diario dei giorni vissuti accanto a Carlotta, inizialmente era nato per un motivo autoterapico, successivamente avevo un'esigenza psicologica di avere qualcosa che mi aiutasse a non dimenticarla, a mantenere vivo il ricordo di essa e raccontare ciò che nella disperazione si apprende.

Successivamente ho pensato che proprio questo diario poteva essere un mezzo utile sia per diffusione informativa, che per la ricerca. Così l'utile delle copie vendute tramite Associazione sarà devoluto totalmente alla sopra citata. - Fiorella Baldassarri

Nome..... Cognome.....
Via Cap Città..... Prov.
Tel..... Fax E-mail.....

Costo Euro 8,00 + spese postali - Pagamento in contrassegno al ricevimento del libro.

Da ritagliare e spedire via fax al n. 055.8401777

VIDEOCASSETTE E DVD

Convegno Lido di Camaiore 11-12/6/2005

- A) Videocassetta Prima giornata
 - B) Videocassetta Seconda giornata
- Costo € 15,00 cad. + spese postali

Congresso Lido di Camaiore 20-21/5/2006

- C) DVD
- Costo € 20,00 cad. + spese postali

Si, desidero ricevere n. copia/e
del libro 1 2 o della videocassetta A B
o del DVD C
 Pagherò in contrassegno (+ spese postali) al ricevimento dei libri/cassette

Nome.....
Cognome.....
Via Cap
Città..... Prov.
Tel..... Fax
E-mail.....

Da ritagliare e inviare a Vivi Rett, via Trento 7 - 20029 Turbigo (Mi) - fax 02.700505504 - dmmredaz@tin.it

Convegno Milano Pediatria 24 novembre 2006

Costo € 20,00 cad. + spese postali

Per richiedere il DVD rivolgersi a :

GABRIELLA RIBOLDI

Via Messa 8 - 20052 Monza

Gli ordini si possono effettuare sia telefonicamente al n. 039.2021215

sia via e-mail all'indirizzo gagriva@libero.it



Per **CENTRI DI RIFERIMENTO** si intendono tutti gli ospedali dove viene seguita specificatamente la patologia; per **PRESIDI DI RETE ACCREDITATI** si intendono invece tutti gli ospedali o centri ai quali è possibile rivolgersi per ottenere l'esonazione (Cod. 0040) per quasi tutti i farmaci utilizzati per le nostre bambine (Legge 279 del 18/5/2001 sulle malattie rare).

CAMPANIA

Centro di riferimento:

- **Università degli Studi di Napoli-Facoltà di Medicina e Chirurgia Clinica NPI** Padiglione XI (pediatria) - Primario Dott. Antonio Pascotto - Via San Pausini, 5 - 80100 NAPOLI - Tel. 0815666703

EMILIA ROMAGNA

Centro di riferimento per la sola diagnosi molecolare (MeCP2)

- **Università degli Studi di Ferrara, Sezione Genetica Medica** - Via Borsari 46 - 44100 FERRARA - Dott.ssa Alessandra Ferlini - Dott.ssa Stefania Bigoni Tel. 0532 291380

Presidi di rete accreditati:

- **ISTITUTI ORTOPEDICI RIZZOLI Ospedale "Rizzoli"** - Via di Barbiano, 1/10 - 40136 BOLOGNA - Tel. 051 6366111 - <http://www.ior.it/index.html>
- **A.O. Imola Ospedale Nuovo** - Via Montericco, 4 - 40026 IMOLA - Tel. 0542 662111 - <http://www.ausl.imola.bo.it/>
- **A.O. Bologna - Policlinico "S.Orsola-Malpighi"** - Via Massarenti, 9 - 40138 BOLOGNA - 051 6361230/1259/1235/1359 - webmaster@orsola-malpighi.med.unibo.it - [http://santorsola.med.unibo.it/Sigla della struttura](http://santorsola.med.unibo.it/Sigla%20della%20struttura)
- **A.O. Reggio Emilia - Arcispedale S.Maria Nuova** Direttore Ufficio Sviluppo Organizzativo - Viale Risorgimento, 80 - 42100 REGGIO EMILIA - Tel. 0522 296813 - curcio.barbara@asmn.re.it - <http://www.asmn.re.it>
- **A.O. Parma** - Via Gramsci, 14 - 43100 - PARMA - Tel. 0521 703174 - urp@ao.pr.it - <http://www.ao.pr.it>
- **A.O. Modena - Policlinico di Modena** - Via del Pozzo, 71 - 41100 MODENA - Tel. 059 422.2111 - urp@policlinico.mo.it - <http://www.policlinico.mo.it/>
- **A.O. di Bologna - Ospedale Bellaria** - Via Altura, 3 - 40139 BOLOGNA - Tel. 051 6225111 / 051 6225401 - <http://www.ausl.bologna.it>

FRIULI VENEZIA GIULIA

Presidio di rete accreditato:

- **I.R.C.C.S. Burlo Garofalo - Istituto per l'Infanzia U.O. di Neuropsichiatria Infantile** - Via dell'Istria, 65/1 - 34137 - TRIESTE - Tel. 040 3785111 - <http://www.burlo.trieste.it/>

LAZIO

Centro di riferimento e presidio di rete accreditato:

- **POLICLINICO "Umberto I"** - Azienda Policlinico Umberto I Dipartimento di Medicina sperimentale - Servizio di Malattie genetico-metaboliche - Prof. Vincenzo Leuzzi tel. 06 44712227, e-mail: vincenzo.leuzzi@uniroma1.it (contattare preferibilmente per e-mail) Via dei Sabelli, 7 - 00185 ROMA

Presidi di rete accreditati

- **AZIENDA POLICLINICO "Agostino Gemelli"** - Istituto di Neurologia - L.go Agostino Gemelli, 8 - 00168 ROMA - Tel. 06 30151
- **Fondazione "Santa Lucia"** - Centro Abilitazione Infantile - Via Ardeatina, 306 - 00179 ROMA - <http://www.hsantalucia.it> - D.ssa Maria Rosa Pizzamiglio tel. 06 51501488

LIGURIA

Centro di riferimento regionale:

- **U.O. e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Giannina Gaslini, Università di Genova** - Largo G.Gaslini - 16148 GENOVA - Tel. 010 5636432, Tel/Fax 010 381303 - E-mail neurosvi@unige.it - <http://www.gaslini.org/>

LOMBARDIA

Centro di riferimento per la sola diagnosi molecolare (MeCP2)

- **Istituto Auxologico di Milano Laboratorio di Genetica Molecolare** - Viale Montenero, 32 - 20185 MILANO - Dott.ssa Silvia Russo tel. 02619112575 per appuntamenti

Centro di riferimento per la sola diagnosi clinica

- **Centro Regionale per le Epilessie Infantili Az. Ospedaliera Fetebenefratelli ed Oftalmico** - Corso di Porta Nuova 23 - 20123 MILANO - Dott. Maurizio Viri tel. 0263632345

Centro di riferimento per la diagnosi clinica, diagnosi molecolare e valutazione funzionale

- **I.R.C.C.S. Istituto Scientifico Eugenio Medea "La Nostra Famiglia"** - Via Don Luigi Monza, 20 - 23842 BOSISIO PARINI (LC) - Tel. 031877111

Presidi di rete accreditati:

- **A.O. San Gerardo dei Tintori** - Via G. Donizetti, 106 - 20052 MONZA (MILANO) - Tel. 039 2331 - p.tagliabue@hsgerardo.org - <http://www.hsgerardo.org/>
- **Azienda Ospedaliera S. Paolo** - Via A. di Rudini, 8 - 20142 MILANO - Tel. 02 81841 - enrica.riva@unimi.it - <http://users.unimi.it/~sanpaolo/>
- **Azienda Ospedaliera Spedali Civili** - Piazzale Spedali Civili, 1 - 25100 BRESCIA - Tel. 030 39951 - notarang@master.cci.unibs.it - <http://www.spedalicivili.brescia.it/>

- **I.R.C.C.S. Istituto Neurologico C.Mondino** - Via Palestro, 3 - 27100 PAVIA - Tel. 0382 3801 - antonietta.citterio@mondino.it - <http://www.mondino.it/>

PUGLIA

Centro di riferimento:

- **IRCCS- Casa Sollievo della Sofferenza** - Poliambulatorio Giovanni Paolo II, Viale Padre Pio - 70016 SAN GIOVANNI ROTONDO (FG) per la diagnosi- Dott.ssa Ilaria Iussi- Servizio di NPI tel. 0882416210 per il test molecolare Dott. Leopoldo Zelante Servizio di Genetica Medica tel. 0882416288 - fax 0882411616 e-mail l.zelante@operapadrepio.it

Presidi di rete accreditati:

- **Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziale Bari Raggrup. UU. OO. Scienze Neurol.** - Piazza G. Cesare - 70100 BARI - Tel. 080 5591111
- **Ente ecclesiastico Ospedale Regionale "F.Miulli"** - Acqua delle Fonti U.O. di Genetica Medica - Via Maselli Campagna, 106 - 70021 ACQUAVIVA DELLE FONTI (BARI) - Tel. 080 762922

SARDEGNA

Presidi di rete accreditati:

- **P.O. Paolo Merlo - Ospedale Civile "Paolo Merlo"** - Via Amm. Magnaghi - 07024 LAMADDALENA (SASSARI) - Tel. 0789 791200 / 0789 735410
- **P.O. di Sassari** - Via De Nicola, 14 - 7100 SASSARI - Tel. 079 2061000 / 079 212056
- **P.O. S.Martino** - Ospedale San Martino - Via Rockefeller - 09170 ORISTANO - Tel. 0783 3171 / 0783 70727
- **P.O. Crobu** - Ospedale Pediatrico "Fratelli Crobu" - Località Canonica - 09016 IGLESIAS (CAGLIARI) - Tel. 0781 3922400 / 0781 3922538
- **Ospedale "San Giovanni di Dio"** - Via Ospedale, 46 - 09124 CAGLIARI - Tel. 070 6092344 / 070 6092360
- **Ospedale Microcitemico** - Via Jenner - 09121 CAGLIARI - Tel. 070 6095528 / 070 503716

SICILIA

Centro di riferimento:

- **Università degli studi di Catania, Neurologia Pediatrica Azienda Policlinico** Primario Prof. Lorenzo Pavone Via Santa Sofia, 78 - 95123 CATANIA - Dr.ssa Agata Fiumara Tel 095256407-8-9

TOSCANA

Presidio di rete accreditato e centro di riferimento

- **Policlinico "Le Scotte"** - Primario Reparto NPI Prof. Michele Zappella - Viale Bracci, 1 - 53100 SIENA - Dott. Giuseppe Hayek Tel. 0577586543 (tutti i giorni dalle 11,30 alle 12,30)

Centro di riferimento:

- **U.O. Neuropsichiatria Infantile Ospedale Versilia**, azienda Usl 12 Viareggio, via Aurelia 355 Lido di Camaiore - Dott. Giorgio Pini Tel. 0584 6059527 Fax 0584 6059801, e-mail g.pini@usl12.toscana.it

Presidi di rete accreditati:

- **A.O. SIENA - OSPEDALI RIUNITI Siena UO Neuropsichiatria Infantile** - Viale Bracci - Località Scotti - 53100 SIENA - Tel 0577/585111
- **AZIENDA OSPEDALIERA Careggi UO Neuropsichiatria Infantile** - Viale Pieraccini, 17 - 50100 - FIRENZE - Tel. 055/4277111 - <http://www.ao-careggi.toscana.it>
- **A.O. MEYER - AZIENDA OSPEDALIERA Meyer Clinica Pediatrica I** - Via Luca Giordano, 7 M - 50100 FIRENZE - Tel. 055756621 <http://www.ao-meyer.toscana.it>
- **IRCCS STELLA MARIS** - Viale del Tirreno, 331 - Calambrone - 56100 PISA - 050/886111

VENETO

Presidi di rete accreditati:

- **ASL 6 Vicenza Neurologia** - Viale IV Novembre, 46 - 36100 VICENZA - Tel. 0444 993465 / 0444 993266
- **ASSL 8 Castelfranco Neurologia** - Via Forestuzzo, 41 - 31011 ASOLO (TREVISO) - Tel. 0423 55549 / 0423 526308
- **ASL 9 Treviso Neurologia** - Borgo Cavalli, 42 - 31100 TREVISO - Tel. 0422 3221 / 0422 547664
- **ASL 16 Padova Neurologia** - Via E. Degli Scrovegni, 14 - 35131 PADOVA - Tel. 049 8214176 / 049 8214032
- **ASL 18 Rovigo Neurologia** - Via dei Tre Martiri, 89 - 45100 ROVIGO - Tel. 0425 393615 0425 393616
- **A.O. Padova - Azienda Ospedaliera di Padova Patologie Pediatriche** - Via Giustiniani, 2 - 35128 PADOVA - Tel. 049 8211111 - <http://www.sanita.padova.it/>
- **A.O. Verona - Ospedale Civile Maggiore Neurologia** - Borgo Trento - Piazzale A. Stefani, 1 - 4° Piano Geriatrico - Lato Mameli - Palazzina n.26 - 37126 VERONA - Tel. 045 8071111 - info@ospedaliverona.it - <http://www.ospedaliverona.it/>

Per iscriversi all' AIR (Associazione Italiana Rett) Onlus e/o ricevere la rivista ViviRett compilare il seguente modello ed inviarlo **via fax al n. 1782207107**, 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 abbonarmi alla rivista ViviRett versando la somma di €16,00
- Desidero iscrivermi come Socio Genitore all' AIR versando la somma di € 50,00
- Desidero rinnovare l'iscrizione come Socio Genitore all' AIR versando la somma di € 50,00
- Desidero iscrivermi come Socio Sostenitore all' AIR versando la somma di €

I versamenti devono essere effettuati su:

- ☞ C/C postale n. 10976538 intestato a AIR - Viale Bracci, 1 - 53100 Siena che trovate allegato alla rivista
- ☞ C/C bancario n. 2000 intestato all' AIR su Banca Popolare di Novara Ag. Turbigo, codice IBAN IT70A0560833940000000002000

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

I dati vengono trattati nel rispetto del diritto alla privacy secondo la Legge 675/96