

1st European Congress on Rett Syndrome

From research to
new perspectives
in Rett Syndrome
*Dalla ricerca al trattamento:
nuove prospettive nella*

1st European Congress on Rett Syndrome

From research to treatment:
new perspectives
in Rett Syndrome

*Dalla ricerca al trattamento:
nuove prospettive nella Sindrome di Rett*

2009

Milan/Milano
5-6-7 June/Giugno
Aula Magna
Università degli
Studi di Milano
Via Festa del Perdono, 7

Organized by/Organizzato da



With support and contribution of
Con il patrocinio e il contributo di



Sponsored by/Sponsorizzato da



In partnership with
Con il patrocinio di



Istituto
Superiore
di Sanità



■ APPUNTAMENTI
Programma
primo congresso
europeo sulla
Sindrome di Rett
Milano, 5-6-7 giugno 2009

■ RIABILITAZIONE
L'esperienza
del Centro Rett
di Israele

■ PROGETTO DI RICERCA
Protocollo
Sindrome di Rett
per l'adolescenza
ed età adulta

■ GENETICA
Tecnologia
innovativa per
testare strategie
terapeutiche

ViviRett n. 52 maggio 2009

- | | |
|---|--|
| <p>3 INFORETT</p> <p>4 LETTERA DEL PRESIDENTE
Cari associati</p> <p>5 CONGRESSO EUROPEO SULLA SR
Milano, 5-6-7 giugno 2009
1° Congresso europeo sulla Sindrome di Rett</p> <p>9 STUDI GENETICI
Parziale remissione dei sintomi simil-Rett in topi mutati per il gene MeCP2</p> <p>11 Studio delle differenze genetiche tra la forma classica e la variante Zappella della Sindrome di Rett</p> <p>13 Produzione di cellule neuronali da fibroblasti riprogrammati di pazienti con Sindrome di Rett: una tecnologia innovativa per testare strategie terapeutiche</p> <p>16 STUDI CLINICI
Progetto di ricerca: Protocollo Sindrome di Rett per l'adolescenza ed età adulta</p> <p>18 STUDI RIABILITATIVI
Un servizio di alta qualità per le pazienti con Sindrome di Rett: esperienza professionale con Lotan Meir ed il National Evaluation Team di Tel Aviv, Israele</p> <p>20 L'esperienza del Centro Rett di Israele</p> <p>22 CONVEGNO NAZIONALE DI PALERMO - 2/3 APRILE 2009
La Sindrome di Rett: risvolti clinici e sociali.
Convegno a Palermo</p> | <p>30 ASSOCIAZIONE
Una nuova veste grafica per le pubblicazioni AIR</p> <p>31 RICEVIAMO E PUBBLICHIAMO
A teatro con Sofia</p> <p>32 L'UNIONE FA LA FORZA
Iniziative a favore dell'AIR in Lombardia</p> <p>34 L'ANGOLO DELLA POSTA
Vittoria, un grande dono per mamma Milena
I genitori di Matilde in RAI, per condividere la propria esperienza</p> <p>36 ASSOCIAZIONE
Nome per nome tutti i responsabili regionali dell'Associazione a cui rivolgersi per qualsiasi informazione</p> <p>37 Il contatto giusto... la risposta giusta</p> <p>38 SINDROME DI RETT DA LEGGERE E DA VEDERE
Le pubblicazioni consigliate dall'associazione per interpretare e capire la malattia</p> <p>39 NUMERI UTILI
Presidi di rete e centri di riferimento</p> <p>40 PER ASSOCIARSI ALL'AIR</p> |
|---|--|

Direttore responsabile:

Marinella Piola - Lucia Dovigo

Redazione:

Lungadige Matteotti 13 - 37126 Verona

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:

Tipografia Valsecchi - Erba

VIVIRETT - Periodicità quadrimestrale

Calendario per la ricezione del materiale per la pubblicazione sulla rivista (articoli, relazioni, fotografie, lettere alla redazione):

1° numero: materiali entro il 15/03
(uscita aprile-maggio)

2° numero: materiali entro il 15/06
(uscita luglio-agosto)

3° numero: materiali entro il 15/10
(uscita novembre-dicembre)

• Ricezione materiale in formato digitale:
redazione@airett.it

• Ricezione materiale cartaceo:
Lucia Dovigo - 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 Marrapodi

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 (Neuropsichiatra)

Prof. Cioni (Neuropsichiatra)

Prof. Fabio (Psicologa)

Dott. Fiumara (Pediatria)

Prof. Godall-USA (Fisiatra)

Prof. Guerrini (Neuropsichiatra)

Dott. Hayek (Neuropsichiatra)

Dott. Pini (Neuropsichiatra)

Prof. Portinaro (Chirurgo ortopedico)

Dott. Pizzorusso (Genetista)

Prof. Renieri (Genetista)

Dott. Rodocanachi (Neurologa/fisiatra)

Dott. Russo (Genetista)

Dott. Senez-Francia (Nutrizionista)

Prof. Veneselli (Neuropsichiatra)

Prof. Zappella (Neuropsichiatra).

INFORMAZIONI UTILI

QUOTE ASSOCIATIVE GENITORI:

Validità quota associativa:

dal 01/01 al 31/12 di ogni anno

Rinnovo quota associativa:

come da Statuto entro il 28 febbraio

di ogni anno. Il pagamento della

quota associativa compete al genitore

associato che ha diritto a:

- Ricevere con cadenza quadrimestrale la rivista ViviRett;
- Partecipare ai corsi promossi dall'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 IT 70 A 05608 33940 0000 0000 2000 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; seriate, strofinate, portate alla bocca
7. aprassia della deambulazione e aprassia - atassia della postura tra i dodici mesi e i quattro anni
8. la diagnosi rimane dubbia tra i due e i cinque anni

GLI STADI CLINICI DELLA SINDROME DI RETT:

Fase 1

Tra i 6 e i 18 mesi. Durata: mesi

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

Fase 2

Da 1 ai 3 anni. Durata: settimane, mesi

Rapida regressione dello sviluppo, perdita delle capacità acquisite, irritabilità, insonnia, disturbo dell'andatura. Compagno manifestazioni di tipo autistico, perdita del

linguaggio espressivo e dell'uso funzionale delle mani accompagnata dai movimenti stereotipati, comportamenti autolesivi. La regressione può essere improvvisa o lenta e graduale.

Fase 3

Stadio pseudo stazionario. Durata: mesi, anni

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

Fase 4

All'incirca dopo i 10 anni. Durata: anni

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

L' 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.

Cari associati,



da subito il mio pensiero e saluto va ai nostri associati dell'Abruzzo; le notizie ricevute mi confortano, in quanto nessuna famiglia tra quelle associate è stata seriamente colpita da questa tragedia. Tuttavia la paura di altre scosse permane, come ci riferisce un nostro associato di Avezza-

no che rivolge una richiesta di aiuto per poter disporre di una roulotte: raccogliamo il suo appello inserendolo in questo numero di ViviRett.

A tutti gli amici abruzzesi va comunque il nostro grosso augurio per una pronta ripresa.

Ultimamente ho colto la preoccupazione di alcuni genitori sul fatto che l'AIR non fosse informata sulle novità che emergono in campo di ricerca e studi a livello internazionale... Vorrei tranquillizzare tutti: i contatti che AIR da tempo ha attivato, sia a livello nazionale che internazionale, non ultima la stretta collaborazione con RSE Rett Syndrome Europe, nostro partner nell'organizzazione del prossimo Congresso di Milano, ci permette di essere costantemente aggiornati sulle novità che emergono nel campo della ricerca per la SR, ma coscientemente riteniamo che sia fondamentale la cautela e l'approfondimento.

In relazione alle notizie provenienti dagli USA relative a studi sull'efficacia, per il momento solo sui topi mutati con gene MECP2, della somministrazione del farmaco IGF1, sarà presente al nostro Congresso di giugno la dottoressa Tropea del MIT (Massachusetts Institute of Technology) centro che ha pubblicato l'interessante studio: ci è sembrato il modo migliore per avere tutte le notizie ed informazioni in merito a questa ricerca.

Da parte nostra, nell'eventualità si dimostri nelle ragazze lo stesso positivo riscontro che si è avuto nei topi, dal momento che il farmaco già esiste e viene usato in Italia, stiamo lavorando perché presso alcuni dei centri a noi collegati si possa partire con la somministrazione dello stesso per chi fosse interessato.

Credo che questo sia il modo migliore per essere al vostro fianco e soprattutto dimostrare di avere come unico obiettivo il bene delle nostre ragazze.

Passando ai contenuti della rivista, oltre alla relazione sulla sperimentazione di quanto sopra esposto, la parte "da leone" in questo numero di certo la fa l'imminente congresso che l'AIR sta organizzando per il prossimo 5-7 giugno 2009 presso l'Aula Magna dell'Università degli Studi di Milano.

All'interno del numero troverete il programma con tutte le informazioni per l'iscrizione.

Desidero riprendere l'invito a partecipare che vi ho già rivolto nella lettera che dovrebbe essere arrivata nelle vostre case con il programma e le locandine: il congresso è sicuramente un momento importante per la nostra Associazione, per le nostre ragazze e per tutti noi.

Nei tre giorni della manifestazione verranno trattati gli argomenti più importanti della patologia; si farà il punto sulla situazione attuale non solo per quanto riguarda la ricerca genetica, ma anche gli approcci terapeutici, farmacologici e riabilitativi.

L'invito che faccio a tutti voi è di partecipare numerosi; quale migliore occasione potremmo avere di trovare riuniti un così nutrito numero di ricercatori e clinici che ci aggiorneranno su quanto si sta facendo e quale futuro si prospetta per le nostre ragazze? Oltre che per questi più che validi motivi, è fondamentale la partecipazione numerosa al congresso, perché la nostra presenza sarà di supporto e di stimolo a medici e ricercatori.

Altro momento fondamentale ed importante come stimolo sarà la nostra partecipazione alla domenica mattina, quando verranno trattate le problematiche relative alle "malattie rare", presenti i Rappresentanti delle istituzioni a livello nazionale ed internazionale; se vogliamo ricevere considerazione, ed ottenere sensibilizzazione ed aiuto anche per la Sindrome che ci riguarda dobbiamo essere presenti numerosi per far sentire con forza la nostra "voce".

Ritornando al contenuto della nostra rivista troverete le relazioni dei progetti attualmente finanziati dall'AIR, e in particolare richiamo la vostra attenzione sul nuovo progetto di ricerca "Produzione di cellule neuronali per arrivare a testare strategie terapeutiche".

Troviamo poi la relazione sul convegno di Palermo, le iniziative di raccolta fondi e le sempre importanti lettere e testimonianze di mamme nonne delle nostre bambine/ragazze.

Come avrete visto la nostra rivista si è rinnovata, per questo desidero ringraziare Marina dello Studio 55, che da anni collabora con alta professionalità e competenza con l'AIR per la redazione di ViviRett, all'interno troverete in anteprima anche la nuova brochure dell'AIR. La mia speranza è che i cambiamenti apportati trovino il vostro apprezzamento.

Vi aspetto numerosi a Milano, certa che tutti assieme potremo fare molto e dare un grosso stimolo a tutti i ricercatori.

Lucia Dovigo

MILANO, 5-6-7 GIUGNO 2009

1° Congresso europeo sulla Sindrome di Rett

Dalla ricerca al trattamento:
nuove prospettive nella Sindrome di Rett.

Comitato Scientifico - Prof. Edvige Veneselli

L'A.I.R. Associazione Italiana Rett e la RSE Rett Syndrome Europe organizzano il I Congresso Europeo sulla Sindrome di Rett, in un'ampia visione che si estende dalla ricerca al trattamento, con focus sulle nuove prospettive in questo ambito.

La prima giornata è dedicata ai medici e ricercatori che lavorano sulla Sindrome di Rett; si apre con una over-view storica e sviluppa successivamente i contributi della genetica alla diagnosi e studi sulle correlazioni tra i genotipi e fenotipi ad oggi noti; alle 18 è previsto uno spazio per i genitori, in cui, dopo una sintesi dei lavori, gli esperti sono a disposizione per dare risposte dirette alle loro domande.

I genetisti propongono un update della ricerca sulla peculiare complessità di questa affezione, che include il coinvolgimento ad oggi di tre differenti geni, con molteplici modalità.

Unitamente ai clinici, esaminano come, mentre il nucleo della sintomatologia clinica risulta costante e specifico, il pattern di espressività e di gravità possa variare sensibilmente, da una rilevante compromissione congenita e globale ad un iniziale sviluppo adeguato con successiva regressione psichica e motoria, da disturbi motori moderati a situazioni altamente invalidanti, da assenza di ogni comunicazione a preservazione del linguaggio, da totale assenza di manifestazioni comiziali ad epilessie farmacoresistenti.

Riferiscono le novità sul difficile rapporto tra riscontri genetici e manifestazioni cliniche, evoluzione e prognosi, e sullo stato di avanza-

mento delle sperimentazioni sugli animali, che hanno aperto a significative speranze terapeutiche.

Scienze di base e ricerche traslazionali concorrono infatti all'avanzamento delle conoscenze in questo complesso contesto, in una sfida aperta nel prossimo futuro.

La seconda giornata ha lo scopo di migliorare decisamente la presa in carico delle nostre "bambine dagli occhi belli".

Sono stati privilegiati pertanto quegli ambiti in cui alcuni professionisti dedicati, sulla base della loro esperienza e delle loro ricerche a ricaduta assistenziale, ci comunicano lo stato dell'arte sull'epilessia, sui trattamenti farmacologici, sulla presa in carico dei disturbi del comportamento, sull'apporto attuale della comunicazione aumentativa, sulla gestione dei disturbi nutrizionali, dell'osteoporosi e delle scoliosi.

Vari Centri esperti infatti hanno maturato conoscenze tali da contenere e talora anche da prevenire molte delle complicanze che con l'età possono comparire e risultare determinanti nell'evoluzione delle singole condizioni.

Il loro lavoro è di sostegno a tutti gli operatori e alle famiglie e promuove una differente attitudine operativa, in una ulteriore sfida verso il futuro.

Come per la prima giornata alle 18 è riservato uno spazio per la sintesi dei lavori e gli esperti sono a disposizione per dare risposte dirette alle domande dei genitori.

La terza giornata si apre in un'ottica di ampia visione. In una prima parte, che colloca la Sindrome di Rett nell'ambito delle Malattie Rare, vie-



ne focalizzato quanto ad oggi si sta organizzando in Europa ed in Italia per una migliore strutturazione delle pratiche sanitarie nel contesto delle Malattie Rare.

Ne sono portavoce professionisti altamente impegnati e con elevate responsabilità in questo settore. Essi presentano interessanti informazioni sui principi di base e sulle azioni in corso per lo sviluppo tanto di ricerche quanto di modalità assistenziali rivolte a tutte le affezioni, che per la loro bassa incidenza, richiedono attenzioni peculiari degli Stati e dell'Organizzazione Mondiale della Salute.

Successivamente, alcuni membri del Comitato Scientifico Europeo presentano interessanti proposte innovative, mirate prevalentemente alla costituzione di un Database europeo ed al rafforzamento del Coordinamento scientifico europeo.

Riservare uno spazio specifico alla progettazione della RSE costituirà la costruttiva conclusione del Congresso.

Dopo di ciò, si terrà l'Assemblea dell'AIR per il bilancio e la riprogrammazione delle attività di competenza.

A commento di sintesi, il Congresso si pone come un'importante occasione per una divulgazione delle ricerche traslazionali e assistenziali e per l'avanzamento delle modalità operative, proiettate verso una presa in carico moderna, efficace ed aperta al futuro delle nostre bambine.

Programma del congresso

VENERDÌ 5 GIUGNO 2009

Ore 8.45-9.00	Apertura AIR (Associazione Italiana Rett) e RSE (Rett Syndrome Europe)	L. Dovigo (Presidente AIR), G. Nguyen (Presidente RSE) GP. Landi di Chiavenna (Assessore alla Salute del Comune di Milano)
Ore 9.00-18.00	Sessione scientifica	
Ore 9.00-11.00	MODERATORI: B. Ben Zeev (Israel), S. Budden (USA)	
Ore 9.00-9.30	Panoramica storica	M. Zappella (Italy)
Ore 9.30-10.00	Sindrome di Rett classica e varianti	M. Pineda (Spain)
Ore 10.00-11.00	Coffee break e visione posters	
Ore 11.00-11.30	CDKL5 aspetti clinici e genetici	H. Archer (UK)
Ore 11.30-12.00	"FOXG1 aspetti clinici e genetici	F. Mari (Italy)
Ore 12.00-12.30	Fenotipo nei maschi	H. Van Esch (Belgium)
Ore 12.30-13.00	Discussione	
Ore 13.00-14.00	Pranzo e visione posters	
Ore 14.00-15.30	Comunicazioni orali MODERATORI: L. Villard (France), A. Renieri (Italy) Comunicazioni selezionate dagli abstracts	
Ore 15.30-17.30	MODERATORI: S. Russo (Italy), C. Cardoso (Germany)	
Ore 15.30-16.00	Nuove intuizioni sul meccanismo patologico delle malattie correlate alla Sindrome di Rett	V. Kalscheuer (Germany)
Ore 16.00-16.30	Le bambine della promessa: una malattia del rimodellamento della cromatina	P. MacLeod (Canada)
Ore 16.30-17.00	Le caviglie da laboratorio sono uno strumento importante per lo sviluppo di nuovi trattamenti per la Sindrome di Rett	J. Eubanks (Canada)
Ore 17.00-17.30	Discussione	
Ore 17.30-18.00	Coffee break e visione posters	
Ore 18.00-19.00	Sessione genitori Breve riassunto ai genitori di quanto scientificamente presentato nella giornata. I relatori invitati risponderanno alle domande dei genitori	

SABATO 6 GIUGNO 2009

Ore 9.00-18.00	Sessioni scientifiche (per ricercatori e genitori)	
Ore 9.00-12.30	MODERATORI: H. Archer (UK), MP. Canevini (Italy)	
Ore 9.00-9.30	L'uso dell'epidemiologia per ricostruire il puzzle della Sindrome di Rett	Helen Leonard
Ore 9.30-10.00	Caratteristiche legate all'epilessia e non in pazienti con la Sindrome di Rett	N. Bahi Buisson (France)
Ore 10.00 - 10.30	Intervento farmacologico nella Sindrome di Rett	L. Villard (France)
Ore 10.30-11.00	Prospettive per la terapia sostitutiva nella Sindrome di Rett	F. Laccone (Austria)
Ore 11.00-11.30	Coffee break e visione posters	
Ore 11.30-12.00	Emozione e comportamento	S. Budden (USA)
Ore 12.00-12.30	Potenziamento cognitivo e comunicazione: una proposta multimediale	R.A. Fabio (Italy)
Ore 12.30-13.00	Dall'adolescenza all'età adulta: nuove frontiere	E. Smeets (Netherlands)
Ore 13.00-13.30	Discussione	
Ore 13.30-14.30	Pranzo e visione posters	
Ore 14.30-16.30	Comunicazioni orali* MODERATORI: G. Pini (Italy), J. Hayek (Italy)	
Ore 15.00-16.30	Assemblea Generale Annuale della RSE (su invito)	
Ore 16.30-18.00	MODERATORI: M. Rodocanachi (Italy), M. Pineda (Spain)	

* Intervento della dott.ssa Tropea del M.I.T. (Massachusetts Institute of Technology) sulla sperimentazione del farmaco IGF1

DOMENICA 7 GIUGNO 2009

Ore	9.00-13.00	MODERATORI: E. Veneselli (Italy), A. Vignoli (Italy)	
Ore	9.00-9.30	Le associazioni di genitori nella RSE guardano al futuro: la pietra angolare per la collaborazione nella ricerca internazionale	G. Nguyen (RSE President)
Ore	9.30-10.00	Programma d'azione comunitario sulle malattie rare	Antoni Montserrat (Directorate of Public Health in the European Commission)
Ore	10.00-10.30	EUROPLAN e le azioni italiane per le malattie rare	D. Taruscio (Italy) Direttore Centro Nazionale per le Malattie Rare Istituto Superiore di Sanità
Ore	10.30-10.45	Coffee break e visione posters	S. Russo (Italy), A. Renieri (Italy)
Ore	10.45-11.15	Database europeo sulla Sindrome di Rett	
Ore	11.15-12.15	Una proposta per creare un comitato consultivo a livello europeo per la Sindrome di Rett	L. Villard (France), A. Clarke (UK)
Ore	12.15	Conclusioni/ Assemblea generale AIR	

Accreditamento ECM

Per il congresso è stata inoltrata domanda di accreditamento per la figura del medico e biologo presso la Commissione Nazionale per la Formazione Continua in Medicina e biologia (ECM) del Ministero della Salute per le giornate del 5/6/7 giugno.

Richiesta di accreditamento per le figure dello psicologo, fisioterapista, logopedista e terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva per la giornata del 6 giugno.

Informazioni generali

Sede del Congresso

Aula Magna dell'Università degli Studi di Milano
Via Festa del Perdono 7 - 20122 Milano
Tel +39 02 503111

Segreteria Organizzativa

La Segreteria Organizzativa sarà a disposizione dei partecipanti in sede congressuale durante i seguenti orari:

- Venerdì 5 giugno 2009 07.30 - 19.30
- Sabato 6 giugno 2009 08.30 - 19.30
- Domenica 7 giugno 2009 08.30 - 13.00

Quote iscrizione

La registrazione on line avverrà fino al giorno 25 maggio 2009. Dopo tale data vi preghiamo di contattare direttamente la Segreteria Organizzativa via e-mail:

airett.2009@aimgroup.it

- Medici e biologi con crediti € 130,00
- Terapisti € 70,00
- Studenti* € 35,00
- Associati AIR* (con quota 2009 saldata € 30,00) e RSE
- Associati AIR* (con quota 2009 non saldata € 70,00)
- Accompagnatori € 30,00

* Accludere il Certificato di Studente o il tesserino di appartenenza.

Le iscrizioni dopo il 25 maggio verranno accettate al Desk Registrazioni del Congresso.

- Medici e Biologi € 150,00
- Terapisti € 85,00
- Studenti* € 45,00
- Associati AIR* (con quota 2009 saldata € 40,00) e RSE
- Associati AIR* (con quota 2009 non saldata € 85,00)
- Accompagnatori € 40,00

* Accludere il Certificato di Studente o il tesserino di appartenenza.

Badge

A ciascun partecipante regolarmente iscritto verrà consegnato un badge nominativo che dovrà essere sempre esibito per poter accedere in Aula dove si svolgeranno le sessioni scientifiche.

Attestato Di Partecipazione

L'attestato di partecipazione verrà consegnato a tutti i partecipanti regolarmente iscritti che ne faranno richiesta presso il Desk della Segreteria al termine dei lavori congressuali.

Moderatori e relatori

I moderatori e relatori non potranno conseguire i crediti formativi in qualità di discenti nelle giornate in cui risulteranno accreditati come docenti.

Segreteria Organizzativa

AIM GROUP - AIM CONGRESS
Via G. Ripamonti, 129 - 20141 Milano
Tel.: + 39 02 56601.1 - Fax : +39 02 56609045
E-mail: airett.2009@aimgroup.it
www.aimgroup.eu/2009/airett

Come procedere con la registrazione

Le iscrizioni al Congresso potranno effettuarsi online tramite il sito www.aimgroup.it/2009/airett compilando l'apposito modulo:

Partecipante

La quota di registrazione include l'accesso a tutte le sessioni, esposizione, coffee break, kit congressuale, lunch nei giorni 5 e 6 giugno.

Accompagnatore

La quota di registrazione include l'accesso alle esposizioni, coffee breaks e lunch nei giorni 5 e 6 giugno.

Pagamento

Il pagamento dovrà essere effettuato mediante:

- Carta di credito
Tutte le principali carte di credito sono accettate (American Express, VISA, Eurocard/Mastercard, Diners). Il pagamento verrà processato in modalità sicura "VeriSign" e "SSB". Procedere inserendo il numero della carta di credito, il codice di sicurezza e la data di scadenza negli appositi spazi indicati nel modulo d'iscrizione sul sito web.
- Con assegno bancario/circolare (solo per residenti in Italia)
*Dovranno essere intestati a: AIR Associazione Italiana Rett Onlus.
Da spedire a: AIR c/o Lucia Dovigo - Lungadige Matteotti 13 - 37126 Verona*
- Bonifico bancario
*intestato a: AIR Onlus - Banca Popolare di Novara ag. Turbigio
IBAN: IT70A0560833940000000002000
SWIFT: NVRBIT21462
Per favore indicare AIRETT/9AC027 e il nome/cognome del partecipante o dei partecipanti a cui si riferisce il bonifico*

Attenzione: Tutti i diritti di registrazione devono essere prepagati dal trasmittente. Assegni personali, aziendali o Euro cheques non saranno accettati.

Conferma di avvenuta registrazione

A conferma dell'avvenuta registrazione, la Segreteria Organizzativa emetterà la relativa ricevuta.

Importante

L'ultimo giorno utile per l'iscrizione è il 25 maggio 2009.

A partire dal 25 maggio 2009, registrazioni e cambi saranno possibili soltanto in sede congressuale.

NON SARANNO ACCETTATE LE ISCRIZIONI GIORNALIERE.

Politica di cancellazione

La notifica di cancellazione deve essere inviata ad AIM Group - AIM Congress. Le cancellazioni saranno accettate fino all'11 maggio 2009 con rimborso di tutte le quote prepagate, ad eccezione di un 30% relativo alle tasse di gestione pratica.

Nessun rimborso sarà invece effettuato dopo la suddetta data.

Tutti i rimborsi approvati saranno processati ed emessi entro 60 giorni dal termine del congresso.

Prenotazione alberghiera

Una lista di hotel consigliati nei pressi della sede congressuale è disponibile sul sito www.aimgroup.it/2009/airett.

Come raggiungere l'Università degli Studi di Milano, Via Festa del Perdono 7

IN AEREO

- Aereoporto Linate
Prendete l'autobus n° 73 nella zona "Uscita Arrivi Nazionali", scendete alla fermata "Larga-Verziere" e percorrete a piedi 300 metri.
- Aereoporto Malpensa
Il servizio ferroviario "MALPENSA EXPRESS" collega direttamente in 40 minuti l'Aeroporto al centro città con arrivo alla stazione delle Ferrovie Nord "Cadorna".
Qui prendete il tram n° 27, scendete alla fermata "Albricci-Larga" e percorrete a piedi 300 metri.
A Cadorna potete prendere anche la linea 1 rossa della metropolitana, scendete in Duomo e percorrete 5 minuti a piedi.
- Aereoporto Orio al Serio
Il servizio autobus "AUTOSTRADE" o "AIR PULLMAN" collega direttamente in 60 minuti l'Aeroporto alla città con arrivo in Stazione Centrale: prendete la metropolitana Linea 3 Gialla (direzione San Donato) e scendete a "Missori".
Uscite dalla stazione metropolitana e percorrete 450 metri a piedi.

IN TRENO

- Stazione Centrale
Prendete la metropolitana Linea 3 Gialla (direzione San Donato) e scendete a "Missori".
Uscite dalla stazione metropolitana e percorrete 450 metri a piedi.
- Stazione Cadorna
Da qui prendete il tram n° 27, scendete alla fermata "Albricci-Larga" e percorrete a piedi 300 metri.

IN AUTO

Dalle tangenziali che circondano la città seguire la segnaletica che indirizza a Forlanini - Centro città. Per entrare nel centro storico è necessario pagare la tassa ECOPASS - è possibile farlo direttamente on line sul sito

<http://www.comune.milano.it/dseserver/ecopass/servizi.html>

Cliccando su "Calcola il valore Ecopass del tuo veicolo" potrete sapere se e quanto dovete pagare. Potete parcheggiare la macchina nei parcheggi a pagamento intorno all'Università:

- Parcheggio Sillav (Via Chiaravalle)
- Parcheggio Velasca (Via Pantano).

TRASPORTI URBANI

- Mezzi di superficie
 - Autobus n° 73 - Fermata "Larga-Verziere"
 - Tram n° 27 - Fermata "Albricci-Larga"
- Metropolitana
 - Linea 3 Gialla - (Direzione San Donato) Fermata "Missori"
 - Linea 1 Rossa - (Direzione Sesto San Giovanni) fermata "Duomo".

Parziale remissione dei sintomi simil-Rett in topi mutati per il gene MeCP2

Uno studio americano mette in luce come, in topi che presentano sintomi simili a quelli della SR, con la somministrazione del farmaco IGF1 migliorano aspettativa di vita, attività motoria, attività respiratoria, battito cardiaco, peso cerebrale, concentrazione di proteine di densità post-sinaptiche nella corteccia motoria, densità delle spine dendritiche nei neuroni della corteccia motoria e plasticità dei circuiti neurali.

Prof. Edvige Veneselli - U.O di Neuropsichiatria Infantile Istituto G. Gaslini Genova
Dottorresse Sara Janis, Maria Pintaudi, Elena Parodi, Francesca Aiello

Un gruppo di ricercatori (D. Tropea e al.) del Massachusetts Institute of Technology (Picower institute for learning and memory; Department of Brain and Cognitive science; Departement of Biology) e dell'istituto Whitehead per la ricerca biomedicale recentemente ha pubblicato su Proceedings of National Accademy of Sciences un'interessante ricerca sulla parziale reversibilità di sintomi simili a quelli della SR in topi con mutazione del gene MeCP2.

È noto che nell'85% dei pazienti con SR il quadro patologico causato da mutazioni del gene MeCP2, modulatore generale della trascrizione fortemente espresso nel sistema nervoso centrale al momento della maturazione neuronale e della sinaptogenesi. Nei topi mutati la delezione specifica di MeCP2 è sufficiente per causare sintomi simil-Rett, mentre l'attivazione della proteina MeCP2 anche in uno stadio tardivo della patologia può migliorare la sintomatologia. Infatti, in questi topi, il cervello resta ad uno stadio di immaturità, di conseguenza inducendo la maturazione si potrebbe riparare alle conseguenze della sindrome. È stato evidenziato, inoltre, come i circuiti corticali ed ippocampali, in questi topi, siano

caratterizzati da una riduzione del drive delle sinapsi eccitatorie e del numero delle sinapsi.

Risulta, pertanto, fondamentale capire come indurre una regolazione di MeCP2. BDNF, generalmente conosciuto come trigger per la maturazione neuronale e sinaptica, è stato identificato come regolatore di MeCP2. La sovrespressione di questo nei topi mutati per MeCP2 migliora sia l'attività motoria che respiratoria, ma sfortunatamente non è utilizzabile in terapia dato che non è in grado di passare la barriera emato-encefalica.

Un altro fattore pleiotropico è IGF-1, fortemente espresso nel cervello durante lo sviluppo, è in grado di promuovere la sopravvivenza neuronale e la maturazione sinaptica e facilita la maturazione della plasticità funzionale nella corteccia in via di sviluppo. L'azione biologica di questo fattore è regolata da IGF-binding protein, forse importanti nella SR ed in altre patologie: si sa che l'IGF-binding protein 3 ha un sito di legame per la proteina MeCP2 ed i topi con delezione di questo gene e i pazienti con SR esprimono in maniera aberrante alti livelli di IGFBP3, che potrebbero essere responsa-

bili dell'inibizione della via di segnale di IGF-1, la cui diminuzione sembra implicata nei disturbi dello spettro autistico.

L'IGF-1 passa la barriera emato-encefalica, soprattutto nella forma tripeptidica (1-3)IGF-1, ed ha azione neurotrofica. Nello studio è stato pertanto somministrato sistematicamente (1-3)IGF-1 in topi mutati ed è stato riscontrato rispetto ai controlli:

1. Rispetto a parametri clinici:
 - aumento dell'aspettativa di vita del 50%;
 - miglioramento dell'attività motoria;
 - miglioramento dell'attività respiratoria;
 - miglioramento dell'attività cardiaca, con aumento del battito, diminuzione della variabilità e diminuzione del tono vagale cardiaco.
2. Rispetto all'anatomia cerebrale:
 - contenimento della riduzione del peso cerebrale;
 - all'analisi immunoistochimica della corteccia motoria, miglioramento dei valori di espressione di PSD-95, proteina chiave dell'impalcatura postsinaptica delle sinapsi eccitatorie;



Chiara

- nell'ippocampo aumento del numero delle sinapsi eccitatorie;
 - nella corteccia motoria un aumento della densità delle spine dendritiche nei neuroni piramidali del 5° stato.
3. Rispetto alla trasmissione sinaptica:
- nell'ippocampo aumento di ampiezza delle correnti eccitatorie post-sinaptiche evocate in vitro;
 - nella corteccia motoria aumento dell'ampiezza delle correnti eccitatorie post-sinaptiche evocate e parziale aumento del numero di sinapsi eccitatorie;
 - non variazione degli intervalli tra le diverse correnti;
 - alla stimolazione elettrica intracellulare la frequenza dei potenziali eccitatori non differisce nella corteccia, ma si modifica nell'ippocampo.
4. Rispetto alla plasticità corticale:
- sostanziali differenze nel mantenimento della plasticità di dominanza oculare, direttamente proporzionale all'imaturità cerebrale, tra topi controllo e topi femmine eterozigoti per la delezione MeCP2 trattati e non. Importante riduzione della plasticità di dominanza oculare nei topi trattati.

Gli Autori rilevano, quindi, che nei topi con mutazione del gene MeCP2 sono presenti sintomi sovrapponibili a SR, con gravità dipendente dal tipo di mutazione. Pertanto nei topi presi in considerazione in questo studio (con delezione in-frame dell'esone 3) il trattamento con IGF-1 ha migliorato: aspettativa di vita, attività motoria, attività respiratoria, battito cardiaco, peso cerebrale, concentrazione di proteine di densità post-sinaptiche nella corteccia motoria, densità delle spine dendritiche nei neuroni della corteccia motoria e plasticità dei circuiti neuronal.

Gli stessi autori sottolineano, poi, come la perdita di MeCP2 sia correlata ad inabilità delle sinapsi e ad immaturità dei circuiti, almeno in specifiche aree corticali e come il trattamento con (1-3)IGF-1 porti ad una reversibilità parziale dei disturbi, anche se il valore di IGF-1 nel liquor non è significativamente ridotto. Forniscono, quindi, un ulteriore contributo alla comprensione dei meccanismi con cui si realizzano i disturbi nella SR.

Affermano, peraltro, che i topi mutati trattati con IGF-1, pur avendo presentato un miglioramento dei sintomi, vanno comunque incontro a tutti i sintomi tipici di SR e muoiono precocemente.

Inoltre, non possono escludere la presenza di effetti collaterali di tipo nocivo al trattamento, in

quanto l'IGF-1 può aumentare la densità vascolare e l'utilizzazione di glucosio a livello cerebrale, o potrebbe avere ulteriori effetti sui tessuti periferici.

Concludono, quindi che la somministrazione di (1-3)IGF-1 può migliorare parzialmente e transitoriamente i sintomi di SR attraverso la stimolazione della maturazione sinaptica funzionale ed organizzativa, e che sono necessari ulteriori studi per verificare il meccanismo d'azione di (1-3)IGF-1 e la sua effettiva utilità.

Commento

Il lavoro analizzato costituisce un innovativo contributo alla conoscenza della fisiopatologia dei meccanismi alla base delle manifestazioni sintomatiche simil-Rett evidenziate nei topi con una specifica delezione di MeCP2.

Con IGF-1 è stata ottenuta nei topi una remissione parziale e transitoria, che non ha arrestato il decorso della malattia né ha contenuto la morte prematura dei soggetti.

Il gruppo di lavoro statunitense è in contatto con un gruppo clinico per verificare l'efficacia e la tollerabilità e la sicurezza dell'uso dell'IGF-1 nei pazienti con SR.

Ciò attesta l'impegno dei ricercatori di base e clinici nella sfida continua verso la cura o, perlomeno, il controllo dei disturbi di questa patologia così complessa. ■

Studio delle differenze genetiche tra la forma classica e la variante Zappella della Sindrome di Rett

Delineare strategie terapeutiche volte ad attenuare la sintomatologia: è questo lo scopo di uno studio sui fattori genetici che determinano le differenze tra la forma classica e la variante a linguaggio conservato della malattia.

Maria Antonietta Mencarelli - Alessandra Renieri,
Genetica Medica, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena

La variante a linguaggio conservato della Sindrome di Rett, recentemente rinominata variante Zappella (Z-RTT), è caratterizzata da un decorso clinico più favorevole rispetto alla forma classica (Zappella 1992; Renieri et al. 2009). Durante il terzo stadio, le pazienti Z-RTT recuperano alcune abilità precedentemente perdute: iniziano a comunicare con brevi frasi solitamente in terza persona e si osserva un miglioramento nell'uso delle mani. La loro capacità motoria migliora a tal punto che alcune bambine sono in grado di salire e scendere le scale autonomamente. Le Z-RTT, diversamente dalle RTT classiche, presentano in genere una circonferenza cranica normale, un peso ed una statura nella norma ed una cifoscoliosi più lieve (Zappella et al. 2001; Renieri et al. 2009). Sia la forma classica che la variante Zappella sono causate da mutazioni nel gene *MECP2* (De Bona et al. 2000, Zappella et al. 2003). Il tipo di mutazione è spesso simile, in alcuni casi identico nei due quadri clinici (Scala et al. 2007). Dal 1999 ad oggi presso l'U.O.C. Genetica Medica del Policlinico Santa Maria alle Scotte di Siena, in collaborazione con il reparto di Neuropsichiatria Infantile, sono state valutate numerose bambine e ragazze con mutazione del gene *MECP2*. I dati clinici ed il materiale biologico sono stati rac-



colti nella biobanca della Sindrome di Rett che al momento attuale include 131 RTT classiche e 21 Z-RTT (<http://www.biobank.unisi.it>) (Sampieri et al. 2007). Sono inoltre presenti due rari casi familiari con due coppie di sorelle RTT, in cui una sorella è affetta dalla forma classica e l'altra dalla variante Zappella. In ciascuna coppia di sorelle è presente la stessa mutazione in *MECP2* e inattivazione del cromosoma X bilanciata. Questi dati chiaramente suggeriscono che fattori come il tipo di mutazione in *MECP2* e/o lo stato di inattivazione del cromosoma X non sono sufficienti a spiegare la variabilità clinica che si osserva nelle pazienti RTT e che altri fattori genetici devono essere coinvolti.

Il progetto attualmente in corso presso l'U.O.C. Genetica Medica del Policlinico Santa Maria alle Scotte di Siena prevede l'applicazione di due strategie al fine di individuare i fattori alla base di tale variabilità clinica, attraverso il riconoscimento dei quali potrà essere possibile delineare strategie terapeutiche volte ad un miglioramento della sintomatologia. Entrambi gli approcci sono volti all'identificazione di fattori che possano modulare la sintomatologia clinica in presenza della mutazione nel gene *MECP2*.

Il primo approccio è basato sulla ricerca di differenze significative nelle frequenze di polimorfismi che coinvolgono un singolo nucle-

otide (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) in geni candidati quali *CDKL5* e *BDNF*. Gli SNPs, sono variazioni di singoli nucleotidi nella sequenza dei geni che si riscontrano comunemente nella popolazione generale. È noto che gli SNPs possono influenzare lo sviluppo di patologie o la risposta a infezioni e a farmaci. I nostri risultati preliminari hanno messo in evidenza una possibile correlazione del polimorfismo p.Q791P in *CDKL5* con il grado di epilessia, suggerendo che la variante P abbia un effetto protettivo sulla gravità dell'epilessia rispetto alla variante Q, che è quella maggiormente diffusa nella popolazione generale. Analogamente è emerso che nelle bambine che presentano il polimorfismo p.V66M del gene *BDNF* sia sulla copia di origine materna che in quella di origine paterna le alterazioni del sistema nervoso autonomo risultano essere di più lieve entità. Ci proponiamo quindi di effettuare ulteriori indagini di correlazione tra gravità del quadro clinico, valutata sulla base di uno score recentemente validato (Renieri et al. 2009), e la presenza di SNPs in geni candidati o in quanto associati ad un fenotipo simile, come nel caso del gene *CDKL5*, o in quanto target noti di MeCP2, come per *BDNF* (Martinowich et al., 2003; Chen et al., 2003; Scala et al., 2007).

L'altro approccio attualmente in atto prevede l'analisi di differenze nel dosaggio genico (Copy Number Variations, CNVs) in coppie di pazienti classiche e Z-RTT con la stessa mutazione nel gene *MECP2*. L'indagine prevede l'impiego della tecnica di array-CGH, che permette di rilevare delezioni o duplicazioni cromosomiche anche di piccole dimensioni. È di recente acquisizione infatti il concetto che differenze genetiche tra un individuo ed un altro possono essere dovute, oltre che a varianti

che coinvolgono un singolo o pochi nucleotidi, anche a variazioni del numero di copie di un segmento genico (delezioni, duplicazioni o amplificazioni). È noto inoltre che le varianti possono influenzare il quadro clinico, non determinando una condizione di malattia di per sé, ma conferendo protezione o suscettibilità ad una data condizione.

L'analisi array-CGH eseguita sulla prima coppia di sorelle con quadro clinico discordante, una RTT classica e l'altra Z-RTT, ha mostrato la presenza di 9 riarrangiamenti diversi, tra cui una duplicazione del braccio corto del cromosoma 16, che risulta presente nella sorella RTT classica e nel padre, mentre è assente nella sorella Z-RTT e nella madre. La duplicazione comprende alcuni geni tra cui uno in particolare sembra essere un buon candidato come modulatore del fenotipo neuromuscolare. Inoltre alcuni dei geni inclusi nella duplicazione sembrano rappresentare potenziali target di MeCP2. Ulteriori indagini sul contenuto genico di questa regione sono attualmente in corso per la validazione di tali risultati.

Visti i dati promettenti ottenuti nella fase preliminare di questo progetto stiamo attualmente estendendo l'indagine all'altra coppia di sorelle e a 20 coppie di pazienti non imparentate con identica mutazione in *MECP2* e con fenotipo RTT a diversa gravità, classico e Z-RTT (<http://www.biobank.unisi.it>).

Il nostro auspicio e la nostra speranza è che la comprensione dei fattori genetici che determinano la differenza tra la forma classica e il fenotipo più lieve delle pazienti Z-RTT possa aprire la strada allo sviluppo di strategie terapeutiche volte ad attenuare la sintomatologia RTT. Infatti agendo su tali fattori, le pazienti potrebbero migliorare le proprie capacità cognitive, linguistiche e motorie. ■

Bibliografia

- Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meisner A, West AE, Griffith EC, Jaenisch R, Greenberg ME (2003) Depression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Science* 302:885-889.
- De Bona C, Zappella M, Hayek G, Meloni I, Vitelli F, Bruttini M, Cusano R, Loffredo P, Longo I and Renieri A (2000). Preserved speech variant is allelic of classic Rett syndrome. *Eur J Hum Genet* 8:325-330.
- Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y, Fan G, Sun YE (2003) DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science* 302:890-893.
- Renieri A, Mari F, Mencarelli MA, Scala E, Ariani F, Longo I, Meloni I, Cevenini G, Pini G, Hayek G and Zappella M (2009). Diagnostic criteria for the Zappella variant of Rett syndrome (the preserved speech variant). *Brain Dev.* 31:208-16.
- 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 and Mari F (2007). Italian Rett database and biobank. *Hum Mutat* 28(4):329-35.
- Scala E, Longo I, Ottimo F, Speciale C, Sampieri K, Katzaki E, Artuso R, Mencarelli MA, D'Ambrogio T, Vonella G, Zappella M, Hayek G, Battaglia A, Mari F, Renieri A and Ariani F (2007). MECP2 deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome. *Am J Med Genet A* 143(23):2775-84.
- Zappella M (1992). The Rett girls with preserved speech. *Brain Dev* 14:98-101.
- Zappella M, Meloni I, Longo I, Canitano R, Hayek G, Rosaia L, Mari F and Renieri A (2003). Study of MECP2 gene in Rett syndrome variants and autistic girls. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 119B(1):102-107.
- Zappella M, Meloni I, Longo I, Hayek G and Renieri A (2001). Preserved Speech Variants of the Rett Syndrome: Molecular and Clinical analysis. *Am J Med Genet* 104(1):14-22.



Matilde

Produzione di cellule neuronali da fibroblasti riprogrammati di pazienti con Sindrome di Rett: una tecnologia innovativa per testare strategie terapeutiche

Un nuovo rivoluzionario procedimento permette di generare neuroni umani che presentano le specifiche mutazioni riscontrate nelle pazienti con SR, consentendo di valutare in tempi più brevi l'efficacia e i possibili effetti tossici di potenziali trattamenti farmacologici.

Alessandra Renieri,

Professore ordinario di Genetica Medica presso l'Università di Siena, Direttore della UOC di Genetica Medica presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

La Sindrome di Rett è caratterizzata da ampia eterogeneità clinica e, oltre alla forma classica, sono state descritte almeno 5 varianti (Hagberg BA, 1994). Queste includono: i) la variante a linguaggio conservato, recentemente denominata variante Zappella, caratterizzata da un decorso clinico più favorevole in cui le bambine recuperano la capacità di esprimersi con frasi brevi e, parzialmente, l'uso delle mani; ii) la variante con convulsioni ad esordio precoce,

caratterizzata dalla comparsa di crisi convulsive nei primi 5 mesi di vita; iii) la "forme fruste" in cui i segni clinici caratteristici sono più sfumati; iv) la variante congenita in cui il ritardo psicomotorio è evidente sin dai primi mesi di vita; v) la variante a regressione tardiva, di rarissima osservazione.

Dal 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

genetiche delle varianti Rett (Amir RE, 1999). Nel 2000, abbiamo dimostrato che anche la variante Zappella è causata da mutazioni nel gene *MECP2* (De Bona C, 2000). In seguito, abbiamo contribuito all'identificazione di un secondo gene localizzato sempre sul cromosoma X, coinvolto nella variante Rett con convulsioni ad esordio precoce: il gene *CDKL5* (Tao J, 2004; Scala E, 2005). Si tratta di un gene che codifica per un fattore nucleare ad attivi-



Noemi con il fratello

tà serina-treonina chinasi la cui espressione durante lo sviluppo cerebrale murino presenta ampie zone di sovrapposizione con il profilo di espressione di MeCP2 (Mari F, 2005). Recentemente il nostro gruppo ha identificato un terzo gene coinvolto della variante congenita della Sindrome di Rett: il gene *FOXG1* (Ariani F, 2008). Si tratta di un gene che codifica per una proteina che, come MeCP2, agisce da regolatore trascrizionale, ma che esercita un ruolo fondamentale nelle prime fasi di sviluppo del cervello (Yao J, 2001, Tan K, 2003). Infatti la proteina FoxG1 viene espressa nelle fasi precoci dello sviluppo, cioè durante la vita embrionale, a differenza di quanto avviene per MeCP2 che invece raggiunge la sua massima espressione dopo la nascita e questo potrebbe spiegare l'insorgenza precoce dei sintomi rispetto alla forma classica (Tao W, 1992). Dato che mutazioni in *MECP2* e *FOXG1* causano un quadro clinico simile, abbiamo iniziato a studiare se le due proteine possano interagire a qualche livello. In collaborazione con il gruppo del Dr. Vania Broccoli, presso l'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano, abbiamo quindi studiato in dettaglio la loro espressione nel cervello di topo a livello pre e post-natale. Da questi studi è emerso che, nella cortec-

cia cerebrale, *FOXG1* è espresso anche dopo la nascita, seppure a livelli inferiori rispetto alla vita fetale (Ariani F, 2008). Inoltre, a livello di singola cellula, è stato dimostrato che anche la proteina FoxG1 è localizzata nel nucleo ma, a differenza di MeCP2, non sembra essere associata stabilmente alla eterocromatina (Ariani F, 2008). Questi dati, seppur ancora preliminari, sembrano indicare che le vie di segnalazione delle due proteine potrebbero essere in qualche modo interconnesse. È però anche possibile che tale connessione 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.

Nonostante l'intenso sforzo scientifico dedicato dai ricercatori di tutto il mondo allo studio dei meccanismi molecolari alla base della Rett, le ovvie limitazioni dovute al fatto che il difetto primario della malattia riguarda il cervello hanno impedito fino ad oggi lo sviluppo di un buon modello sulle cellule che rappresentano i bersagli primari della patologia: i neuroni. Questo ha complicato molto la definizione e lo studio dei processi alterati dal difetto genetico a livello cellulare.

Ciò ha inoltre reso più difficile la programmazione di studi *in vitro* su larga scala tesi a identificare e testare potenziali farmaci.

Un nuovo rivoluzionario procedimento, chiamato riprogrammazione genetica, ha recentemente permesso di ottenere cellule staminali pluripotenti, dette iPS (induced Pluripotent Stem cells) direttamente da fibroblasti umani adulti. Le cellule iPS hanno potenzialità paragonabili alle cellule staminali embrionali primitive e come quest'ultime, possono essere cresciute *in vitro* per lungo tempo, dare origine ad un numero illimitato di cellule e differenziare in qualsiasi tipo cellulare maturo tra cui neuroni, astrociti, cardiomiociti, fibre muscolari e osteociti (Takahashi K, 2007; Yu J, 2007; Park IH, 2008; Lowry WE, 2008). Le cellule iPS offrono l'importante opportunità di creare un modello innovativo ed unico *in vitro* delle malattie genetiche (Park IH, 2008; Dimos JT, 2008; Ebert AD, 2008). In particolare per le patologie neurologiche, è possibile ottenere le iPS dal paziente e differenziare quest'ultime in neuroni maturi generando, così, cellule umane "malate". Questo protocollo permette per la prima volta di generare neuroni umani "malati" in grande quantità ed accessibili per qualsiasi tipo di studio. La derivazione di queste cellule dai pazienti promette di accelerare le scoperte sui meccanismi eziopatologici e sviluppa un modello cellulare umano particolarmente adatto a screening farmacologici per l'identificazione di molecole terapeutiche.

Al fine di creare un modello cellulare che permetta di studiare gli effetti di alterazioni molecolari a carico di *MECP2*, *CDKL5* o *FOXG1* direttamente su cellule neuronali umane, proponiamo di utilizzare la tecnologia della riprogrammazione genetica in collaborazione con il gruppo del San

Raffaele di Milano. A partire dal 1998, la Genetica Medica di Siena ha raccolto un'ampia casistica di pazienti Rett, sia classiche che varianti, e ha creato una biobanca di campioni di DNA e linee cellulari. Dal 2003, tale risorsa è stata messa a disposizione della comunità scientifica inserendo i dati, resi anonimi tramite l'attribuzione di codici, in un apposito sito web disponibile all'indirizzo <http://www.biobank.unisi.it> (Sampieri K, 2007). Tra le pazienti incluse nella biobanca, 196 presentano una mutazione in *MECP2*, 9 in *CDKL5* e 2 nel gene recentemente identificato *FOXP1*. Questa biobanca sarà di notevole aiuto poiché permetterà di reclutare velocemente le famiglie disponibili a partecipare allo studio di riprogrammazione e di disporre già di informazioni preziose dal punto vista clinico e molecolare. Questo progetto ci consentirà di partire dai fibroblasti cutanei di pazienti con mutazione in *MECP2*, *CDKL5* e *FOXP1* e di controlli sani per ottenere delle cellule immortali che possono essere conservate e indotte a differenziare in neuroni. I fibroblasti potranno essere facilmente ottenuti tramite biopsia cutanea, una procedura medica ben standardizzata che comporta stress e rischi minimi per le pazienti. Il prelievo verrà effettuato infatti con la tecnica standard del Punch-biopsy in anestesia locale a livello della regione dell'avambraccio o della coscia. La riprogrammazione di queste cellule in cellule staminali pluripotenti ci consentirà di avere a disposizione una fonte pressoché illimitata di cellule che verranno indotte a differenziare in neuroni. Sarà in questo modo possibile studiare lo sviluppo e la funzionalità neuronale direttamente su neuroni umani che presentano le specifiche mutazioni riscontrate nelle pazienti. Il confronto delle cellule ottenute da controlli sani con quelle isolate dalle pazienti

ci permetterà di valutare se nella Rett siano presenti alterazioni del differenziamento cellulare. Inoltre, queste cellule ci permetteranno di stabilire se siano presenti alterazioni più generali del processo di maturazione dei neuroni. Tramite la tecnologia dei microarray sarà possibile studiare gli effetti delle mutazioni in *MECP2*, *CDKL5*, *FOXP1* sull'espressione genica. Questa risorsa sarà inoltre fondamentale per lo studio di eventuali approcci terapeutici: la disponibilità di neuroni umani originati da cellule delle pazienti, e quindi con

le mutazioni e il background genetico delle pazienti, consentirà di valutare in modo accurato e diretto sia l'efficacia che i possibili effetti tossici di potenziali trattamenti farmacologici. Ciò consentirà l'analisi di un numero molto maggiore di potenziali farmaci in tempi molto più brevi rispetto all'uso di modelli murini permettendo di selezionare un numero limitato di farmaci promettenti da testare su modelli più complessi (modelli murini) e da inserire eventualmente in studi clinici. ■

Bibliografia

- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U., Zoghbi HY: Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-188.
- Ariani F, Hayek G, Rondinella D et al: *FOXP1* is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 89-93.
- Chahrour M, Zoghbi HY: The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron* 2007; 56: 422-437.
- De Bona C, Zappella M, Hayek G et al: Preserved speech variant is allelic of classic Rett syndrome. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 325-330.
- Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK et al: Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science* 2008; 321: 1218-1221.
- Ebert AD, Yu J, Rose FF, Jr. et al: Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature* 2008.
- Hagberg BA, Skjeldal OH: Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 5-11.
- Lowry WE, Richter L, Yachechko R et al: Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2883-2888.
- Mari F, Azimonti S, Bertani I et al: *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; 14: 1935-1946.
- Park IH, Arora N, Huo H et al: Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell* 2008; 134: 877-886.
- Sampieri K, Meloni I, Scala E et al: Italian Rett database and biobank. *Hum Mutat* 2007; 28: 329-335.
- Scala E, Ariani F, Mari F et al: *CDKL5/STK9* is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet* 2005; 42 (2): 103-107.
- Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat Protoc* 2007; 2: 3081-3089.
- Tan K, Shaw AL, Madsen B, Jensen K, Taylor-Papadimitriou J, Freemont PS: Human PLU-1 Has transcriptional repression properties and interacts with the developmental transcription factors BF-1 and PAX9. *J Biol Chem* 2003; 278: 20507-20513.
- Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greiwe M et al: Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (*CDKL5/STK9*) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1149-1154.
- Tao W, Lai E: Telencephalon-restricted expression of BF-1, a new member of the HNF-3/fork head gene family, in the developing rat brain. *Neuron* 1992; 8: 957-966.
- Yao J, Lai E, Stifani S: The winged-helix protein brain factor 1 interacts with groucho and hes proteins to repress transcription. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 1962-1972.
- Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K et al: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318: 1917-1920.

PROGETTO DI RICERCA

Protocollo Sindrome di Rett per l'adolescenza ed età adulta

Un gruppo di ricerca milanese ha approntato un protocollo di studio per la conoscenza e la prevenzione delle problematiche fisiche, comportamentali e psichiche del processo di invecchiamento delle pazienti Rett, con lo scopo di migliorarne le condizioni di salute e la qualità della vita.

Dr.ssa Francesca La Briola - Ospedale San Paolo, Milano

con il supporto scientifico-operativo del Centro Regionale per l'Epilessia dell'A.O. San Paolo, Università degli Studi di Milano

PREMESSA

Le persone affette da ritardo mentale vivono oggi più a lungo e in migliori condizioni di salute rispetto a qualche anno fa; questo gruppo di persone, che si sta progressivamente ampliando, presenta con più frequenza e più precocemente, rispetto alla popolazione senza ritardo mentale, alcuni aspetti tipici del processo di invecchiamento. Una buona conoscenza delle problematiche mediche, tipiche dell'età adulta in queste persone, e la possibilità di prevenzione delle stesse, sono aspetti fondamentali per la "presa in carico" dei pazienti e delle loro famiglie. Tuttavia, la conoscenza in ambito medico delle condizioni psico-fisiche delle persone con sindromi genetiche e, in particolare, con Sindrome di Rett in età adulta è ancora molto scarsa.

La recente letteratura (Halbach *et al.* 2008; Smeets EJ, 2009), a tale proposito, riporta che le condizioni generali di salute delle donne affette da Sindrome di Rett vengono percepite dai familiari come buone, sebbene siano sempre rilevanti problemi neurologici, respiratori e comportamentali; questo dato potrebbe essere correlato al fatto che probabilmente sopravvivono più a lungo le pazienti con fenotipo "lieve".

A partire dall'adolescenza si osserva un progressivo deterioramento delle capacità motorie a fronte di capacità comunicative non verbali (soprattutto con lo sguardo) maggiormente preservate. Con l'avanzare dell'età le disfunzioni autonome (disturbi del sonno, disturbi respiratori, disturbi comportamentali, problemi cutanei) tenderebbero a ridursi, in particolare le apnee; diventano più frequenti la cifosi e la scoliosi, quest'ultima è presente nel 90% dei casi, si evidenzia in età infantile ma tende a peggiorare a partire dall'adolescenza. Non si modifica, invece, la prevalenza dell'epilessia.

Sebbene vi siano ancora pochi dati relativi alle pazienti adulte, è riportato che le stereotipie, uno dei fondamentali elementi diagnostici, persistono e con l'invecchiamento si accentuano sintomi extrapiramidali, quali parkinsonismo e distonie (Roze E. *et al.* 2007).

Un altro dato importante, connesso alla povertà di informazioni relative a questa sindrome in età adulta, è che la prevalenza in questa fascia di età risulta sottostimata perché molte pazienti non vengono correttamente diagnosticate.

Le conoscenze mediche attuali, in questo ambito, risultano parziali e



Federica

non sempre è facile che si verifichi una continuità di cura e "presa in carico" dall'età pediatrica a quella adulta, appare pertanto necessario prevedere controlli periodici adeguati, proseguire con la raccolta di una documentazione clinica aggiornata, e soprattutto fornire una visione integrata delle problematiche fisiche e comportamentali comuni a queste persone in età adulta.

Per migliorare le condizioni di salute, e parallelamente la qualità di vita, delle persone con Sindrome di Rett e delle loro famiglie, appare quindi necessario che le persone vengano seguite con controlli periodici da una équipe di personale sanitario adeguatamente preparato ad affrontare le problematiche che compaiono in questa sindrome in età adulta, tenendo conto del fatto che le disabilità presentate sono spesso complesse.

SCOPO DELLO STUDIO

Secondo recenti studi internazionali (Halbach et al. 2008; Hagberg et al. 2001), le donne con Sindrome di Rett possono vivere a lungo e in condizioni di salute relativamente soddisfacenti; nella letteratura che descrive casistiche di pazienti adulte l'età media varia tra i 27 e i 33 anni e l'età massima supera i 50 anni (53, 58 anni).

Lo scopo del presente studio è di descrivere le condizioni generali di salute, riguardanti aspetti fisici, comportamentali e psichici delle donne con Sindrome di Rett a partire dai 14 anni; ci proponiamo inoltre di chiarire quali condizioni siano età-correlate e di mettere a fuoco eventuali punti di debolezza psico-fisica nella Sindrome di Rett in età adulta.

MODALITA' DI ESECUZIONE DELLO STUDIO

Alle famiglie delle ragazze con Sindrome di Rett con un'età > 14 anni verrà somministrato un questionario in cui verranno richiesti dati demografici, peso, altezza, mutazione genetica (se nota), ma soprattutto verranno indagate le problematiche mediche (fisiche, psichiche e comportamentali) insorte negli anni; per ogni aspetto patologico verrà richiesta la modalità di intervento e risoluzione. Verranno registrati trattamenti farmacologici, riabilitativi e accesso ai servizi ospedalieri (per eventuali ricoveri diagnostici e/o interventi chirurgici). Vi sarà una parte del questionario dedicata alle abilità delle ragazze e donne affette da RTT (ad esempio: comunicazione, abilità motorie, comportamento alimentare). Sarà richiesto inoltre al parente di esprimere un giudizio (nessun cambiamento, miglioramento e declino) rispetto all'evoluzione degli aspetti medici patologici e delle abilità acquisite.

Il questionario verrà somministrato durante visite ambulatoriali, ove

possibile, oppure spedito a mezzo posta e restituito al Centro Epilessia dell' A.O. San Paolo di Milano con la stessa modalità; in questo caso, qualora sorgano dei dubbi di interpretazione, le famiglie verranno contattate telefonicamente dal medico per chiarimenti e viceversa.

I dati ottenuti dai questionari verranno inseriti in un database ed elaborati per ottenere risultati significativi.

Le pazienti verranno reclutate grazie alla collaborazione con l'AIR (Associazione Italiana per la Sindrome di Rett).

Verrà richiesto inoltre, alle famiglie disponibili, di inviare una documentazione video domiciliare che evidenzia le competenze motorie e relazionali delle pazienti.

RISULTATI ATTESI E RICADUTE ASSISTENZIALI

I dati ottenuti da questo studio dovrebbero permettere di descrivere le caratteristiche cliniche (fisiche, comportamentali e psichiche) di una popolazione italiana di adolescenti e donne adulte con Sindrome di Rett; l'utilizzo del questionario, ormai inserito in molteplici studi internazionali, dovrebbe garantire il reclutamento di numerose pazienti e rendere il campione statisticamente significativo ai fini di eventuali elaborazioni scientifiche. Questa ricerca risulta di notevole importanza perché in letteratura vi sono ancora poche informazioni in merito alle caratteristiche cliniche e all'evoluzione del quadro sindromico della S. di Rett in età adulta. Acquisire nuove e più dettagliate conoscenze in questo ambito avrà sicuramente delle ricadute positive in ambito assistenziale perché permetterà ai clinici di migliorare e finalizzare maggiormente gli interventi, nell'ambito della cura e prevenzione delle complicanze. Le informazioni ottenute permet-

teranno di formulare un protocollo di cura con controlli periodici atti a seguire efficacemente a lungo termine le donne con Sindrome di Rett, ottimizzando i controlli secondo le reali necessità delle pazienti. È inoltre importante ottenere informazioni relative alla morbilità e accesso ai servizi per valutare quanto e per quali motivi le pazienti con Sindrome di Rett si rivolgono al servizio sanitario, sia a livello ambulatoriale che ospedaliero; questo può far emergere delle problematiche che i genitori potrebbero imparare a gestire a domicilio oppure evidenziare la necessità di maggiori strutture e servizi dedicati a questa patologia e alla disabilità più in generale.

Un altro obiettivo sarà quello di correlare i dati clinici con quelli genetici (correlazione genotipo-fenotipo). ■

Bibliografia

- Prater CD, Zylstra RG. Medical care of adults with mental retardation. *Am Fam Physician* 2006; 73: 2175-2184.
- Halbach NSJ, Smeets EEJ, Schrandt-Stumplel CTRM, van Schroyensteen Lantman de Valk HHJ, Maaskant MA, Curfs LMG. Aging in people with specific genetic syndromes: Rett syndrome. *Am J Medical Genet Part A* 2008; 146A: 1925-1932.
- Smeets EJ, Chenault M, Curfs LMG et al. Rett Syndrome and Long Term Disorder Profile. *Am J Med Genet*, 2009; Part A 149A: 199-205.
- Roze E, Cochen V, Sangla S, et al. Rett Syndrome: an overlooked diagnosis in women with stereotypic hand movements, psychomotor retardation, parkinsonism and dystonia? *Movement Disorder*, 2007; 3: 387-388.
- Hagberg B, Berg M, Steffenburg U. Three decades of sociomedical experiences from West Swedish Rett females 4-60 years of age. *Brain & Develop* 2001;23: S28-S31.

Un servizio di alta qualità per le pazienti con Sindrome di Rett: esperienza professionale con Lotan Meir ed il National Evaluation Team di Tel Aviv, Israele

L'esperienza di due terapisti italiane con il team del professor Lotan Meir: un approccio dettato dalle particolari condizioni di lavoro in Israele, ma oltremodo interessante perchè coinvolge in un'osservazione unica, multidisciplinare ed integrata, i diversi professionisti e la famiglia delle pazienti Rett.

Cozzi Francesca,
TNPEE c/o Istituto Don Calabria, Milano

A seguito delle giornate d'incontro e valutazione tenutesi a Gennaio 2009, l'Istituto Don Calabria, in collaborazione con AIRett e l'associazione Rett di Israele, ha sostenuto un progetto di formazione professionale sulla Sindrome di Rett per due delle sue terapisti (una TNPEE dell'Istituto Don Calabria di Milano e una FKT del Centro Medico S. Marco - Don Calabria di Verona).

Le due terapisti si sono recate a Tel-Aviv (Israele) per affiancare per una settimana (23-30 Marzo 2009) Lotan Meir ed il suo team di lavoro impegnato nella valutazione funzionale di nuovi casi di Sindrome di Rett (segnalati, sospetti o diagnosticati) e nella supervisione delle bambine/ragazze già note al servizio.

Abbiamo seguito Lotan durante numerose sedute di fisioterapia individuale domiciliare, con particolare attenzione ai problemi posturali e di monitoraggio/contenimento della scoliosi.

Nel corso della settimana abbiamo visitato 2 scuole per seguire la prima visita di 5 nuovi casi (4 femmine ed 1 maschio). Si trattava di un "kinder garden", una specie



Una seduta di terapia del dottor Meir Lotan

di nido speciale dove vengono accolti bimbi disabili di età compresa tra 0-3 anni, e una scuola materna speciale. Nel Paese il servizio scolastico "classico" non è aperto ai bimbi disabili. Per loro l'inserimento è possibile solo in istituti speciali, di ogni ordine e grado dal nido alla secondaria superiore (0-21aa), che accolgono qualsiasi tipo di disabilità. I bimbi sono suddivisi in classi omogenee per competenze e ricevono istruzione, terapie e supporto educativo all'interno della scuola stessa, con orario di lezione diurno. Abbiamo inoltre visita-

to un asilo strutturato secondo il modello educativo Peto (3 bimbe Rett con programma individuale), una scuola I-II (2 casi) e una comunità per adulti (>20 anni con 3 ospiti Rett).

Il "National Evaluation Team" è un gruppo di lavoro, studio e ricerca sulla Sindrome di Rett nato dalla collaborazione fra professionisti e l'Associazione Rett di Israele. E' composto da cinque elementi "itineranti": il prof Lotan fisioterapista, una musicoterapista e una logopedista specializzate in CAA, una psicopedagogista, una terapeuta occupazionale.

Gli operatori, una volta al mese, dedicano una settimana a valutazioni specialistiche su richiesta, attraversando il paese per recarsi là dove le bimbe vivono e vanno a scuola, per portare la loro esperienza professionale alle famiglie ed agli insegnanti in aiuto e sostegno al difficile compito di gestire la bimba nel quotidiano, al di là di ogni barriera culturale e religiosa, recandosi sia nello Stato di Israele sia nei Territori Palestinesi e in zone di conflitto aperto.

Alla valutazione può partecipare chiunque si occupi della piccola: familiari, insegnanti, educatori, terapisti, medico di riferimento, baby sitter...

La seduta si svolge a scuola secondo il concetto del play-based assessment: il team lavora in un ambiente il più vicino possibile a quello di vita della bambina per evocare in lei le massime potenzialità motorie, operative, comunicative, relazionali attraverso il gioco guidato.

L'osservazione è condivisa e condotta dai vari professionisti. Per quanto riguarda la parte motoria, il fisioterapista manipola e mobilita la bimba durante tutta la seduta, ne valuta tono ed articolarietà, osserva le posture ed i passaggi,

prova la reattività alle stimolazioni e ricerca il miglior posizionamento da suggerire per prevenire retrazioni e deformità.

Contemporaneamente la musicoterapista cattura l'attenzione della bimba attraverso il suono ed il canto, accompagnando e sincronizzandosi al ritmo dei movimenti, proponendo la scelta fra differenti canzoni utilizzando le strategie della CAA. Qui si inserisce la logopedista che, a seconda dell'età e delle capacità, propone semplici scelte fra due o tre immagini, oppure ricorre ai dispositivi VOCA o aiuta la pedagoga nell'illustrare la storia che viene letta (costruendo al momento il libro per immagini). La terapeuta occupazionale interviene invece con ragazze grandi e si occupa di suggerire strategie di vita quotidiana.

Ne risulta un'osservazione completa, unica e multidisciplinare: la bambina è valutata da differenti punti di vista contemporaneamente, è possibile interagire con i colleghi istantaneamente, le diverse professionalità si integrano e si supportano.

Questo tipo d'incontro richiede un'ora o più di tempo dedicato solo alla piccola. A ciò segue un'altra ora di discussione in cui

vengono accolte le domande della famiglia e della scuola, si cerca di dare loro una risposta, si dà un rimando immediato sulla bimba, con suggerimenti operativi (motori, comunicativi) e proposte di lavoro da svolgere a casa e a scuola nel breve periodo, da verificare poi il mese successivo.

Il team produce in breve tempo un report cartaceo e resta a disposizione per successive supervisioni dal vivo se necessario, o comunque sempre reperibile via telefono per qualsiasi necessità.

Per quanto riguarda la parte medica specialistica (NPI, genetista, epilettologo, nutrizionista, ortopedico, ...), il servizio ha un distaccamento stabile presso il Safra Children's Medical Centre del "Tel Hashomer Hospital" di Tel Aviv. La famiglia può rivolgersi al dipartimento e richiedere una valutazione medica della bambina in regime di day-hospital: in una giornata può usufruire di tutte le cure necessarie per giungere ad un inquadramento clinico diagnostico il più accurato possibile.

L'organizzazione di un servizio così complesso e completo è sicuramente molto impegnativo, ma a fronte dei costi (sostenuti con finanziamento dall'associazione Rett di Israele) si ha un ritorno molto importante per le famiglie: l'esperto viene a vedere la mia bimba, mi dice cosa fare e allo stesso tempo mi mostra come stare bene con lei, come trasformare ogni momento della giornata in una occasione di crescita, come rendere accessibile il quotidiano anche alla bambina con difficoltà.

La famiglia è protagonista, coinvolta in un lavoro di gruppo nell'ottica della "family-centered care"; esce sicuramente arricchita e più serena, sa di avere un riferimento forte e costante nel tempo, ritorna a casa con la propria bimba, non una serie di frammenti da dover ricomporre da soli. ■



L'esperienza del Centro Rett di Israele

Incontro con Meir Lotan del National Evaluation Team di Tel Aviv - Israele, presso l'Istituto Don Calabria di Milano.

Marina Rodocanachi,
medico neurologo e fisiatra, Istituto Don Calabria – Milano

Nei giorni 23 - 24 e 25 gennaio 2009, presso l'Istituto Don Calabria di Milano si è tenuto un incontro con una delle figure che più aveva colpito le famiglie per professionalità e competenza tra i relatori del Convegno Mondiale di Parigi lo scorso ottobre: Meir Lotan.

Meir Lotan è fisioterapista specializzato, Ph.D. presso l'Università di Bergen – Norvegia, Master al Dipartimento di fisioterapia dell'Università di Tel Aviv. Lavora in Israele nell'équipe nazionale di valutazione della Sindrome di Rett del suo Paese.

Esperto di fisioterapia in persone con disabilità multipla, ha sviluppato ed approfondito in modo particolare un modello di intervento riabilitativo nella Sindrome di Rett.

Ha pubblicato libri ed articoli sugli aspetti clinici della sindrome ed ha ricevuto nel 2000 un'onorificenza da parte dell'IRSA (Associazione Internazionale Sindrome Rett) per il suo contributo innovativo all'approccio riabilitativo nella Sindrome, in particolare agli aspetti connessi al disturbo del movimento ed allo sviluppo della scoliosi, gravissima complicanza che si manifesta con estrema frequenza nelle bambine.

L'incontro, promosso da AIRett in collaborazione con l'Istituto Don Calabria e sponsorizzato dall'Assessorato alla salute del Comune di Milano, si è articolato in una mattinata teorica, aperta a famiglie e professionisti, seguito da una parte pratica nel corso della

quale sono state valutate 16 bambine residenti nella zona di Milano in presenza delle loro famiglie, dei terapisti di riferimento e di professionisti dell'équipe riabilitativa del Don Calabria.

Durante la mattinata teorica Lotan ha esposto l'esperienza ormai pluridecennale del National Evaluation Team di Israele con particolare riguardo all'intervento sulle competenze motorie e sulla gestione non chirurgica delle deformità ortopediche.

Interessante l'approccio rivolto sempre in primis alle potenzialità, per valutare come promuoverle, rispetto ad un'ottica comune che generalmente valuta le persone a partire dal deficit e dalle deformità. Importante la riflessione sul "momento giusto" per svolgere un percorso riabilitativo motorio: vi

sono fasi dello sviluppo delle bambine nel corso delle quali è possibile perdere competenze ed abilità. Periodo spesso critico è quello del passaggio dall'adolescenza alla vita adulta. In questi periodi spesso vengono progressivamente perse delle capacità, la deambulazione ad esempio, sia per l'aggravarsi delle deformità (scoliosi, anomalie muscoloscheletriche agli arti...), che per la diminuzione dell'attività fisica e della voglia di muoversi, ma anche per la progressiva stanchezza e sfiducia dell'ambiente nei confronti della persona e della persona in se stessa.

Anche l'intervento riabilitativo generalmente in questi momenti della vita è meno incisivo, spesso viene sospeso oppure ridotto e protratto come puro mantenimento, senza alcun investimento né obiettivi chiari e raggiungibili.

È in queste fasi, ci insegna Lotan, che la valutazione deve essere molto attenta e l'intervento riabilitativo particolarmente mirato. Non esiste una regola generale, ogni situazione deve essere valutata individualmente. Spesso non è l'intensività del trattamento, ma la sua qualità e la distribuzione nell'arco della vita quotidiana che determinano il risultato.



Il dottor Meir Lotan con una paziente

Durante la mattinata teorica sono stati mostrati, attraverso video e diapositive, alcuni accorgimenti posturali interessanti ed innovativi per contrastare la scoliosi e favorire il reclutamento e l'allungamento della muscolatura paravertebrale deficitaria ed accorciata a causa delle rotazioni vertebrali.

Diversi gli interventi utilizzati in Israele oltre alla fisioterapia, tra questi l'idroterapia e l'ippoterapia.

Ma l'approccio riabilitativo del team israeliano appare essenzialmente di tipo olistico, in cui ogni persona affetta da Sindrome di Rett viene valutata globalmente in tutte le sue competenze e in tutti i suoi bisogni, ivi compresi quelli comunicativi, cognitivi, educativi ed emotivo - relazionali. Grande importanza viene data alla musicoterapia ed alla comunicazione aumentativa alternativa.

Peculiare l'esperienza della stanza multisensoriale secondo l'ap-

proccio Snoezelen, stanza allestita per poter fornire stimoli dosati multisensoriali in un ambiente atto a favorire una regolazione dell'emotività ed un'armonizzazione percettiva, importante in tutte quelle situazioni in cui le componenti emozionali rendono complessa e difficile l'interazione con le persone e quindi l'acquisizione di nuove competenze.

Dopo la mattinata teorica si sono susseguite le valutazioni delle bambine da parte del terapeuta.

L'inquadramento è stato individualizzato e personalizzato, ricco di proposte e di suggerimenti riabilitativi utili per quella specifica bambina e per la sua famiglia, preziosi per l'équipe di riferimento e formativi per noi professionisti dell'Istituto Don Calabria.

Punto di partenza e grande valore della valutazione è stata la capacità di Lotan di centrare il punto cruciale del bisogno di ogni bam-

bina, a partire non soltanto dagli aspetti tecnici e posturali, ma anche dai bisogni della famiglia e della paziente stessa.

Le valutazioni sono state un'esperienza preziosa di apprendimento e confronto per tutti i professionisti presenti, utilissime sotto il profilo formativo e passo importante per poter sviluppare in futuro un polo di esperienza sull'approccio riabilitativo nella Sindrome di Rett.

Un ringraziamento grandissimo va a Meir Lotan, non soltanto per la sua professionalità e per la disponibilità ad insegnare, a confrontarsi, a rispondere a tutte le domande che familiari e professionisti gli ponevano, ma soprattutto per l'umanità, l'affetto, la dedizione e la generosità con la quale ha saputo affrontare le valutazioni di ogni singola bambina, mettendosi a disposizione della famiglia, incurante della fatica e dell'orario, per tre giornate piene e intense di lavoro. ■

AIR E MILLE GENIUS CLUB

Informiamo tutti gli associati che L'AIR è stata inserita nel catalogo premi di "Mille Genius Club", il nuovo programma a punti riservato ai correntisti delle banche del gruppo Unicredit.

Gli iscritti al predetto programma avranno la possibilità ora di trasformare i punti accumulati in donazioni in favore della nostra associazione (2500 punti = 10,00 euro).

Contiamo in una divulgazione del predetto accordo per incentivare il più possibile le donazioni in favore AIR.

Nella foto: Isabella



Informazioni utili



La Sindrome di Rett: risvolti clinici e sociali. Convegno a Palermo

Si è recentemente svolto nel capoluogo siciliano un interessante convegno che ha approfondito in particolare gli aspetti clinico-diagnostici e quelli di carattere terapeutico-riabilitativo della SR, senza dimenticare gli aspetti sociali, relazionali ed educativi.

Relazione di Michele Marrapodi,
responsabile regionale AIR e membro del Direttivo

Il 2 e 3 aprile si è svolto a Palermo un convegno nazionale di studi sulla RTT dal titolo "La Sindrome di Rett: risvolti clinici e sociali". La manifestazione, promossa da **Michele Marrapodi**, docente dell'Università di Palermo e membro del Direttivo AIR, e **Michele Roccella**, professore associato di Neuropsichiatria infantile, ha avuto il Patrocinio della Regione Siciliana e il contributo del Consiglio di Amministrazione dell'Università, del Dipartimento DILCE della Facoltà di Lettere e Filosofia, del Dipartimento ETHOS della Facoltà di Scienze della Formazione e

del Presidente della Provincia Regionale di Palermo.

Articolato in due giornate, il Convegno ha voluto approfondire i due principali campi di studi e di intervento che caratterizzano le problematiche della Sindrome di Rett: gli aspetti clinico-diagnostici e quelli di carattere terapeutico e riabilitativo, insieme alle ripercussioni sociali, relazionali ed educative che investono le famiglie, i docenti di sostegno e i terapeuti del linguaggio e dell'abilitazione psicomotoria i quali possono avvalersi della comunicazione alternativa per favorire

l'integrazione sociale e scolastica delle bambine.

Su invito del comitato scientifico e organizzatore, è intervenuta alla manifestazione la Presidente dell'AIR, **Lucia Dovigo**, che ha illustrato i compiti e le finalità principali dell'Associazione, sottolineando la fondamentale partecipazione delle famiglie e la crescente attenzione del mondo medico-scientifico a cui l'AIR destina parte delle sue risorse finanziarie per validi progetti di ricerca.

Fra i relatori della prima sessione, **Giorgio Pini**, Direttore dell'UOC di Neuropsichiatria infantile, Ospedale Versilia, ha aperto i lavori su "La Sindrome di Rett: fenotipi, terapie, prospettive" con cui ha offerto un'ampia disamina delle caratteristiche della malattia. Nella sua articolata esposizione viene illustrata la storia della sindrome, scoperta da Andreas Rett nel 1966 e divulgata da Bengt Hagberg nel 1983, e si sottolinea come questa patologia sia rimasta confusa in passato con le disabilità mentali, nonostante una sintomatologia eclatante, dalla fase subdola del suo esordio alla rapidità della regressione con comparsa di stereotipie manuali caratteristiche e

patognomoniche. La RTT è la dimostrazione che l'uomo riesce a vedere solo ciò che già conosce. Ma quello che stupisce ancora oggi è che gli operatori sanitari generici e perfino molti specialisti non riconoscono manifestazioni cliniche assolutamente caratteristiche. A rendere il riconoscimento della malattia più complesso sono i segni più sfumati che accompagnano le forme atipiche, e tra queste la Rett parlante. Tutti questi motivi fanno della RTT la patologia talvolta più erroneamente diagnosticata dei nostri tempi. Pini illustra poi la casistica raccolta consecutivamente negli ultimi 36 mesi all'Ospedale Versilia (Lido di Camaiore, ASL 12, Viareggio). I 96 nuovi casi esaminati sono stati così classificati: forme classiche 53%; forme fruste 15,62%; stessa percentuale per le parlanti; Hanefeld 7,29% (7 casi di cui 5 con mutazione del *CDKL5* e 2 negative sia per questo gene che per il *MECP2*), congenita di Rolando 5,2% ed, infine, la variante tardiva e quella maschile, rispettivamente 2,08% ed 1,04%. Il fenotipo cardio-respiratorio è costituito per una minoranza da quello apneustico (3,61%), dal flebile nel 46,98% e dal forzato nel 49,39%. Non si ha alcuna correlazione tra forma clinica e fenotipo cardio-respiratorio, eccetto che per la variante di Hanefeld con mutazione del *CDKL5*, dove il fenotipo cardio-respiratorio forzato è preponderante (4 casi su 5: quest'ultima paziente è molto piccola e si sa che la sintomatologia respiratoria si sviluppa spesso in epoca successiva). La relazione prende anche in esame i singoli disturbi associati alla malattia: dalla scoliosi all'insonnia, dai disturbi del comportamento a quelli del sistema nervoso autonomo, e raccomanda una valutazione delle disautonomie con l'esame neuroscopico. Nella storia della medici-



Università degli Studi di Palermo

Facoltà di Lettere e Filosofia
Facoltà di Scienze della Formazione
Dipartimento DILCE
Dipartimento ETHOS



Associazioni
Rett
Sindrome
Europea



Regione Siciliana



Università degli Studi di Palermo
Ufficio Cultura

“La Sindrome di Rett: risvolti clinici e sociali” Convegno Nazionale

 Giovedì 2 aprile ore 15.30 Sala Magna, Palazzo Steri Iscrizione al Convegno Apertura dei lavori, saluti del Prof. Roberto Lagella Magistrato Rettore dell'Università degli Studi di Palermo Ing. Giovanni Avanti Presidente della Provincia Regionale di Palermo Prof. Vincenzo Guarnati Presidente della Facoltà di Lettere e Filosofia Prof. Michele Conata Presidente della Facoltà di Scienze della Formazione Lucia Donvigo Dell'Orto Presidente AIR Presidente Piero Di Giovanni Direttore del Dipartimento (ETHOS, Università di Palermo) Giorgio Pini Chimica Versilia, Lido di Camaiore, Luniol “La Sindrome di Rett: fenotipi, terapie, prospettive” Giuseppe Hayek Chimica Versilia, Lido di Camaiore, Luniol “L'esperienza di Siena sulla Sindrome di Rett e le varianti” Claudio De Felice Chimica Versilia, Lido di Camaiore, Luniol “Musica e Sindrome di Rett: Un approccio scientifico” Agata Fumara Università di Catania “Natura e ricerca genetica nella Sindrome di Rett” Giovanna Gambino Auto Matera, Palermo “La presa in carico della Persona con RTT e le risorse del territorio” Discussione Ore 21.00 Cena Sociale Ristorante Peppino, Piazza Cassarhuovo	Venerdì 3 aprile ore 9.00 Sala Magna, Palazzo Steri Presidente Michela Marrapodi Università di Palermo e Direzione Nazionale AIR Michela D'Arlesio - Antonio Sanfilippo Università di Palermo “Prevenzione, terapia e cura della scoliosi” Giuseppe Verde Ex docente all'Università “Abilitazione motoria nel soggetto Rett” Rosa Angela Fabio Università di Messina “La comunicazione nella Sindrome di Rett: aspetti teorici e metodologici” Ore 10.45 Coffee Break Rosa Angela Fabio Università di Messina “La comunicazione nella Sindrome di Rett: comunicazione documentativa alternativa e eye-tracker” Eva Germanò Università di Messina “Valutazione psicologica e scale di osservazione nel soggetto con Sindrome di Rett” Michela Roccolla Università di Palermo “Aspetti del quadro clinico e sociale della RTT: Conclusioni” Discussione Ore 13.30 Pranzo Ristorante “Al Cuccagna” Piazza Pione
---	--

**Palazzo Steri, Sala Magna, Piazza Marina
Università degli Studi di Palermo
2-3 aprile 2009**

Segreteria del Convegno e Attestati di Partecipazione
Dr. Maurizio Farina Tel. e Fax: 091-6560311 Email: lusarevicio@ncomedia.it marrapodi@unipa.it

na nessuna altra malattia ha avuto un'evoluzione di conoscenze così rapida, portando al ribaltamento di idee e concezioni che aprono la strada all'individuazione di metodi di intervento farmacologici, assolutamente insperati fino a dieci anni fa.

Sullo stesso versante clinico-diagnostico si è mossa la relazione di **Jouseff Hayek**, Direttore dell'UOC di Neuropsichiatria infantile dell'Ospedale di Siena, che ha anche esposto i risultati di alcune esperienze acquisite dalla sua équipe di Siena. Dopo una

breve introduzione sulle caratteristiche della malattia e sulle sue varianti, l'analisi si concentra sulla valutazione clinica di 158 pazienti con mutazione in *MECP2*, prendendo in considerazione 22 segni clinici distintivi ed assegnando ad ognuno di essi uno score da 0 a 2. Tali segni clinici sono stati correlati con il tipo di mutazione in *MECP2* e con il genotipo di due polimorfismi in geni candidati come modificatori del fenotipo RTT: *BDNF* e *CDKL5*. Le mutazioni in *MECP2* sono state classificate in 4 gruppi: A) delezioni e troncanti preco-



ci; B) nissenso nel dominio MBD; C) nissenso nel dominio TRD; D) troncanti tardive. L'analisi statistica ha rivelato che mutazioni troncanti precoci e grandi delezioni sono associate a fenotipo più grave, mentre mutazioni troncanti tardive sono associate a fenotipi più lievi. Le mutazioni nissenso, invece, sono riconducibili a fenotipi di media gravità. Un altro dato interessante è emerso dalla correlazione con i singoli segni clinici che è risultata significativa per il "linguaggio". Infatti le mutazioni troncanti tardive sono associate a migliori capacità comunicative. L'analisi del polimorfismo p.Q791P in *CDKL5* ha evidenziato una correlazione significativa con la gravità del fenotipo epilettico. In particolare l'allele P sembra esercitare un'azione protettiva nei confronti dell'epilessia farmacoresistente. L'analisi del polimorfismo p.V66M in *BDNF* ha mostrato una correlazione (effetto protettivo del genotipo MM) con alterazioni del sistema nervoso autonomo, valutate considerando la presenza di estremità fredde.

"Musica e Sindrome di Rett: Un approccio scientifico" è stata la comunicazione presentata da **Claudio De Felice**, dirigente me-

dico di Terapia Intensiva Neonatale presso l'Ospedale di Siena. La consapevolezza istintiva del potere terapeutico della musica e del canto è nata forse insieme alla stessa specie umana. Studi recenti hanno dimostrato in maniera metodologicamente rigorosa il valore terapeutico della musica come terapia supplementare in varie patologie umane. Il valore terapeutico della musica nella RTT è stato finora analizzato da studi osservazionali, basati sulle variazioni del comportamento in seguito ad esposizione a vari brani musicali noti. La pulsossimetria (impropriamente definita "saturimetria") è una metodica non-invasiva ed accurata di valutazione dei parametri vitali in tempo reale che è stata finora principalmente confinata nelle unità di rianimazione e nelle sale operatorie. Un nuovo indice scoperto dal Dr. De Felice consente di valutare lo stato di stress mediante la misura oggettiva del flusso ematico cutaneo. Allo stesso tempo il "Pleth Variability Index" (P.V.I.), un altro indice derivato dal P.I., ha permesso di valutare in tempo reale e non-invasivo le variazioni di pressione intratoracica. Di conseguenza i due nuovi indici pulsossimetrici (P.I. e

P.V.I.), associati ai parametri vitali tradizionali (saturazione dell'ossiemoglobina, SpO₂ e frequenza cardiaca, F.C.), consentono la valutazione oggettiva della risposta fisiologica alla musica e alla voce cantata in soggetti con RTT e nella popolazione sana di controllo. La possibilità di variare alcune caratteristiche musicali (struttura, modo musicale, armonia, velocità, ritmo, spettro di frequenza) in brani strumentali inediti composti *ad hoc* (musica originale di Luca Savazzi) consente per la prima volta di esplorare con una metodologia rigorosa l'impatto biologico della musica in soggetti con RTT. I risultati preliminari indicano la presenza di un miglioramento significativo dello stato di ossigenazione (aumento della SpO₂) ed una risposta di rilassamento (riduzione di P.I. e P.V.I., riduzione della F.C.) con particolari tipi spettrali di voce cantata ("voci violino") o di musica strumentale generalmente con struttura e armonia definita, modo musicale maggiore, velocità intermedia (65-95 BPM) ritmo con accento in battere. Quali sono i meccanismi che consentono al canto e alla musica di produrre un effetto di rilassamento o il miglioramento dell'ossigenazione? Un'ipotesi plausibile sembra risiedere nel coinvolgimento della molecola BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), una proteina che svolge un ruolo chiave nella maturazione e plasticità cerebrale e che è codificata da un gene considerato fra i principali target molecolari del *MECP2* (il gene mutato nel 90% dei casi della forma clinica classica e nel 20-40% delle forme cliniche varianti).

Agata Fiumara, ricercatrice del Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Metaboliche del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Catania, ha relazionato su "Natura e ricerca genetica nel-

la Sindrome di Rett", sottolineando come fin dalle prime descrizioni la RTT ha attratto l'interesse e la curiosità del mondo scientifico sulle cause e gli effetti che determinano la malattia. Nonostante il numero elevato di pubblicazioni scientifiche, sono trascorsi circa quindici anni per giungere all'identificazione del gene *MECP2*. Nel 1999 Amir e Zoghbi hanno pubblicato i risultati delle loro ricerche che individuavano la presenza di mutazioni del gene *MECP2* in una famiglia. Ancora oggi molti aspetti della natura genetica della sindrome restano da chiarire. Coerentemente con quanto era prevedibile sulla base della prevalente, se non esclusiva, manifestazione nei soggetti di sesso femminile, il gene *MECP2* è localizzato sul cromosoma X e, più precisamente, sul braccio lungo (Xq28). È un gene costituito da 4 porzioni denominate esoni che codifica per una proteina denominata *MECP2*. La proteina comprende diverse aree, i cosiddetti domini: uno di questi è il sito di metilazione (MBD, da Methyl Binding Domain) che ha la capacità di legarsi al DNA impedendone la trascrizione. Questa azione viene esercitata grazie al coinvolgimento di altre proteine. Infatti tramite un altro sito, il sito di repressione della trascrizione (TRD, Transcription Repressor Domain) la proteina *MECP2* entra in rapporto con altre proteine tra cui la *SIN3A*, l'istone deacetilasi, l'istone traslocasi e *CDKL5*, che cooperano a bloccare la trascrizione del DNA. Studi recenti hanno dimostrato che *MECP2* può esercitare la propria azione anche agendo sul DNA sia mediante un fattore di inibizione della trascrizione (TFIIB) che direttamente compattando la cromatina. Grazie alla identificazione del gene, è stato possibile testare le pazienti Rett e descrivere numerose mu-

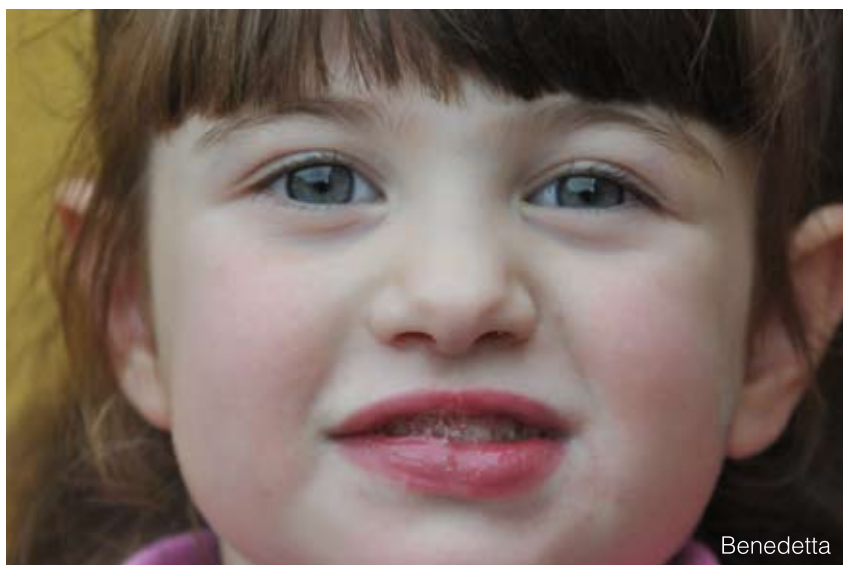
tazioni. In una percentuale di casi l'esame genetico risulta negativo. È stato valutato che circa il 90-95% delle pazienti Rett con la forma classica ha una mutazione, ma anomalie molecolari sono trovate solo nella metà delle pazienti con la variante a linguaggio conservato (Forma di Zappella, PSV) e il 10% di quelle con forma frusta e congenita. Nelle pazienti con la forma con esordio precoce delle convulsioni, è stato dimostrato il coinvolgimento di un altro gene, il *CDKL5*, che codifica per una delle proteine che interagiscono con *MECP2*. Anche il gene *CDKL5* è stato localizzato sul cromosoma X ma sul braccio corto in posizione Xp22. Clinicamente, le bambine affette manifestano un grave ritardo psicomotorio e presentano un esordio molto precoce delle crisi, generalmente prima dei tre mesi. Le crisi sono di vario tipo (tonico-cloniche, parziali complesse, assenze, drop attack, mioclonie) e sono molto resistenti al trattamento farmacologico, anche se possono presentare una buona risposta all'introduzione di un nuovo farmaco. Rimane una percentuale di bambine con una storia ed un aspetto clinico fortemente sugge-

stivi per una diagnosi di RTT nelle quali, però, non è ancora noto un gene coinvolto. Il gruppo della Prof.ssa Renieri a Siena ha di recente identificato un nuovo gene, denominato *FOXG1*, responsabile della forma congenita di RTT, nota anche come forma di Rolando. Il gene *FOXG1* è localizzato sul cromosoma 14 (14q12), ha un ruolo di regolazione della maturazione dei neuroni e della conseguente migrazione negli strati della corteccia cerebrale. Con il CGH array sono stati identificati altri geni interessati come il *BDNF* (Brain Derived Neurotrophic Factor), importante nei meccanismi di maturazione neuronale, nei processi di apprendimento e memoria; il *DLX5*, che ha un ruolo nella genesi neuronale, regola l'inibizione GABAergica, potendo avere effetti sulle manifestazioni cliniche quali l'epilessia e lo sviluppo osseo; l'*SGK1*, che interviene nell'eccitazione neuronale; l'*FKPB5*, che contribuisce al signalling degli steroidi e l'*UBE3A* messo in relazione con il fenotipo Angelman.

L'aspetto terapeutico-diagnostico e la responsabilità dei centri ospedalieri e delle AUSL di appartenenza è stato trattato da



Benedetta con mamma e papà



Giovanna Gambino, Dirigente del Centro Autismo AUSL6 di Palermo, nella relazione "La presa in carico della persona affetta da RTT e le risorse del territorio". La presa in carico della paziente affetta da RTT è fondata su un approccio multidisciplinare che utilizza una visione biopsicosociale della malattia cronica. Essa è soprattutto sintomatica a partire dalla attuale letteratura scientifica e dai risvolti derivanti dalle recenti individuazioni genetiche. Ha come obiettivi prioritari l'ottimizzazione delle abilità del paziente e il miglioramento della qualità di vita. Le problematiche più frequentemente affrontate riguardano gli aspetti gastroenterici, neuro-epilettologici, ortopedici, oltre a quelli psicologici per le figure genitoriali, con impegno di diversi operatori professionali: dietologi, fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti, ecc. Fra le complicità nel susseguirsi della malattia, sono meritevoli di particolare attenzione la scoliosi, lo sviluppo della spasticità e la realizzazione di strategie comunicative efficaci. È essenziale per la famiglia non solo un sostegno psicosociale, ma anche un coinvolgimento attivo affinché acquisisca una "competenza" ri-

spetto allo stile comunicativo, alle strumentalità comunicative ed alla gestione degli aspetti clinico-evolutivi nel quotidiano. L'intervento farmacologico permette di migliorare i disturbi del sonno, della respirazione, delle crisi epilettiche, dei movimenti stereotipati delle mani e dello stato di salute generale. L'approccio multidisciplinare deve prevedere un idoneo coordinamento tra le figure del team all'interno del Sistema Curante rispetto ai bisogni individuati per il bambino e la sua famiglia. In atto, le risorse sul territorio sono molto carenti rispetto ai bisogni individuati dalle famiglie che vivono questo enorme disagio.

La seconda sessione, dopo la trattazione dei coinvolgimenti ortopedici per la frequente insorgenza della scoliosi, si muove su un terreno prevalentemente terapeutico e riabilitativo, di approfondimento delle tecniche della comunicazione aumentativa e della valutazione clinico-psicologica riguardante le bambine e il loro mondo affettivo-relazionale. **Antonio Sanfilippo**, docente presso il Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Anatomiche ed Oncologiche dell'Università di Palermo, ha esposto una chiara analisi della complessa

tematica "Prevenzione, terapia e cura della scoliosi". La scoliosi, ossia la deviazione permanente del rachide di tipo laterale e rotatoria, è una patologia spesso associata alla RTT, con una incidenza che può giungere, all'età di venti anni, fino all'80%. Fra le sue caratteristiche quella principale è la sua rapida progressività che la rende particolarmente grave per la compromissione delle funzionalità cardio-respiratorie; inoltre, si annoverano il determinismo di ampie curve rigide, a forma di C, la obliquità pelvica e la frequente associazione con deformità sul piano sagittale quali la ipercifosi e la iperlordosi. La scoliosi nella RTT può rendere scomoda la posizione seduta, può alterare la distribuzione dei carichi e facilitare l'insorgenza di piaghe da decubito: in definitiva ridurre la qualità di vita. Il suo trattamento ortopedico richiede l'impiego di busti o di trattamenti chirurgici: i primi facilitano la posizione seduta ma sembrano non avere alcun effetto sull'evoluzione della malattia; i secondi, indicati per le curve assai gravi che coinvolgono problemi respiratori e cardiologici, richiedono l'artrodesi intersomatica e/o l'artrodesi posteriore con successiva stabilizzazione. Particolare attenzione dovrà essere posta ai casi, sia pure iniziali, di osteoporosi tramite opportuni interventi farmacologici.

L'importanza dell'aspetto motorio-riabilitativo è stato sottolineato nell'intervento di **Giuseppe Verde**, ex-docente in Fisioterapia, che ha dibattuto il tema "Abilitazione motoria del soggetto Rett". Nel soggetto Rett si dovrebbe parlare di abilitazione e non di riabilitazione, in quanto il patrimonio motorio non risulta perso a causa di un evento lesivo, ma costituisce un aspetto del neuro-sviluppo che risulta essere bloccato: pertanto, va inse-

gnato o corretto. Il problema del riabilitatore che lavora con bambini RTT è quello di far sperimentare – utilizzando un canale non verbale – capacità motorie a cui la bambina può far ricorso nella vita di ogni giorno. Il soggetto Rett ha spesso un problema relazionale associato a ritardo mentale che richiede al terapeuta di comunicare con una modalità che è insieme motoria e sensoriale. Scopo della fisioterapia è una migliore qualità di vita che si realizza nel controllare e favorire lo sviluppo neuromotorio del soggetto (passaggi posturali, stazione eretta, deambulazione), prevenendo e ritardando la deformità del rachide ed eventuali carenze del tono muscolare (uso del corsetto, terapia motoria riflessa secondo Vojta), oltre all'utilizzo di ortesi ed ausili (scelta della sedia idonea, uso dello stabilizzatore per la bambina che non sta in piedi). Un programma abilitativo, oltre a quanto sopraindicato, può comprendere la idrochinesiterapia (esercizio in acqua), il massaggio profondo (con pressioni tipo shiat-su) che aiuti a far percepire il corpo, esercizi per la modificazione del ritmo e della profondità del respiro. Gli effetti della fisioterapia si traducono nel mantenimento delle funzioni già maturate e favoriscono il tono muscolare, l'equilibrio, la coordinazione, la buona articolarietà, la percezione dell'ambiente e delle persone. Non vi sono ad oggi significative codificazioni di interventi riabilitativi in favore dei soggetti con Sindrome di Rett, data anche la variabilità delle situazioni riscontrabili. La relazione di Giuseppe Verde costituisce una proposta elaborata sulla base di una singola esperienza, seguita periodicamente, in cui il terapeuta ha adottato i passaggi posturali della metodica Bobath e la seconda fase di rotolamento della metodica Vojta per trattare la

curva scoliotica che, nei soggetti ancora molto giovani, risponde positivamente a manovre di allineamento, grazie all'elasticità e mobilità della colonna.

Il tema fondamentale del linguaggio della comunicazione è stato trattato da **Rosa Angela Fabio**, professore associato di Psicologia all'Università di Messina, in due relazioni che hanno investigato gli aspetti teorici e metodologici della comunicazione aumentativa alternativa e il concreto impiego dell'**eye tracking** come metodica idonea a registrare la risposta del soggetto attraverso il puntamento e il movimento dello sguardo. Come ha sottolineato la studiosa, studi recenti sulla Sindrome (Demeter, 2005; Lindberg, 2000) la descrivono come caratterizzata anche da ritardo mentale; in modo particolare si parla di difficoltà di comprensione dello spazio, del tempo, del concetto di causa/effetto, della quantità, della qualità; dal punto di vista piagetiano, le bambine vengono collocate nello stadio senso-motorio (da 0 a 18 mesi) o nel periodo preoperatorio (da 18 mesi a 3 anni). Tuttavia, nuove ricerche sperimentali (Fabio, Giannatiempo *et al.*, 2008; Pizzamiglio *et al.*, 2008; Fabio,

Antonietti *et al.*, 2009) contraddicono queste previsioni, assumendo che i soggetti con RTT possano avvantaggiarsi di programmi di potenziamento specifici. Nei due interventi della Fabio sono analizzati i presupposti teorici della modificabilità e del potenziamento cognitivo delle pazienti affette da RTT. Viene presentata la metodologia di analisi e *assessment* che consente di individuare le aree funzionali compromesse, sia a livello di contenuti sia a livello di processi sottostanti. A livello di processi cognitivi sottostanti i deficit più gravi sono stati individuati nei livelli di *arousal*/iperattivati, nei deficit attentivi, nella coordinazione oculo-motoria. Per quanto riguarda l'intervento riabilitativo, i risultati dei programmi di potenziamento cognitivo che agivano sulla percezione, sulla produzione di risposte volontarie, sulle abilità di discriminazione di base, hanno indicato che le bambine sono in grado di accedere alla comprensione del simbolo, e alcune anche esprimono la capacità di comunicazione attraverso la scrittura e la lettura. In questa direzione l'impiego del nuovo strumento informatico di puntamento dello sguardo (*eye-tracker*) che indica

Alessia con mamma, papà e la sorellina





Alessia

la selezione della risposta può rivelarsi un sussidio fondamentale per consentire lo scambio comunicativo.

La complessa materia della valutazione del deficit neurologico e la sua rilevanza clinica è stata oggetto della relazione "Valutazione psicologica e scale di osservazione nella Sindrome di Rett" di **Eva Germanò**, docente di Neuropsichiatria infantile all'Università di Messina. È questo un argomento di estremo interesse in quanto la valutazione è un punto di partenza essenziale per l'identificazione di mete e obiettivi appropriati, al fine della costruzione di piani d'intervento individualizzati e centrati sui bisogni del paziente. Le bambine affette da RTT evidenziano problemi in molteplici aree dello sviluppo. L'approccio alla valutazione dovrà pertanto essere evolutivo e omnicomprensivo e dovrà prevedere l'analisi di molteplici aree di funzionamento rilevanti per l'adattamento della bambina, considerando gli aspetti evolutivi di ciascuna di queste aree ed esaminando le relazioni esistenti tra i vari campi. I tradizionali test cognitivi non possono essere utilizzati soprattutto in soggetti in età

molto giovane con deficit motori e linguistici. I problemi specifici delle bambine con RTT, come l'ampia latenza delle risposte, la confusione sensoriale, la disprassia, la lentezza e la fluttuazione nella processazione delle informazioni visive e uditive, determinano una scarsa adattabilità dei test classici. Pertanto i test di valutazione vanno adattati alle esigenze delle bambine e integrati con l'osservazione non strutturata e strutturata e con l'intervista con i genitori. Viene in particolare consigliato l'uso di strumenti che coinvolgono i genitori, come la scala Vineland, il "Rett Syndrome Behaviour Questionnaire" e la R.A.R.S. (scala di valutazione per la Sindrome di Rett, predisposta dalla Fabio). Sarebbe inoltre opportuno, come è stato suggerito, modificare le metodologie di valutazione in modo da considerare meno importanti l'uso di oggetti rispetto alle interazioni sociali che sembrano essere più motivanti nel catturare l'attenzione delle bambine.

Michele Roccella, professore associato di Neuropsichiatria infantile nell'Ateneo palermitano, ha concluso il Convegno con la relazione "Aspetto clinico-psicologico

delle bambine con Sindrome di Rett". La RTT è una malattia genetica che interessa prevalentemente il sesso femminile. Dopo uno sviluppo apparentemente normale nel primo/secondo anno di vita, la malattia si manifesta con una graduale perdita del linguaggio e delle abilità manuali, accompagnate da stereotipie delle mani, microcefalia acquisita, rallentamento della crescita, convulsioni, tratti autistici. Accanto alle forme classiche per sintomatologia e decorso, esistono varianti con sintomatologia attenuata, anticipata o differita, oppure con assenza di uno o più sintomi tipici. Nelle bambine affette da RTT sono presenti anche disturbi del comportamento e dell'umore. Gli stati di angoscia si possono manifestare con episodi di agitazione, irritabilità, episodi di iperventilazione, grida, automutilazioni, espressioni di paura o di terrore. I comportamenti autoaggressivi si caratterizzano per morsicatura alle mani, onicofagia, sbattere la testa contro una parete, tricotillomania. Possono essere presenti disturbi del sonno con aumento e durata totale del sonno oppure numerosi risvegli notturni. A volte la ricerca dei disturbi del comportamento rilevano altre patologie o situazioni: disturbi somatici (patologie ginecologiche, dell'apparato nutrizionale, dell'apparato scheletrico, del sistema nervoso), estrema sensibilità ai cambiamenti di abitudine, sentimenti di insoddisfazione. Tutte quelle situazioni che possono a volte sembrare insignificanti, quali un eccessivo rumore, una musica sgradevole, un cambiamento di posto per mangiare oppure dell'ora del bagno possono indurre a disturbi comportamentali. I soggetti con RTT provano frequentemente difficoltà di adattamento nelle diverse situazioni della vita quotidiana



malgrado l'amore delle persone che li circondano. Queste difficoltà possono creare nel tempo un impoverimento sensoriale che avrà come conseguenza una utilizzazione parziale delle loro componenti motrici e la presenza di difficoltà spazio-temporali può instaurare dei comportamenti incomprensibili per accettare un cambiamento di posizione oppure una nuova situazione. La sindrome comporta numerose difficoltà di apprendimento ed una buona

relazione con l'educatore permetterà a queste bambine di sentirsi rilassate e sicure; l'attenzione, la ripetizione ed un linguaggio selettivo procurano loro un benessere emozionale e le aiutano a superare la loro aprassia e il ritardo nel rispondere. Questi soggetti generalmente non parlano e si esprimono attraverso il mezzo indiretto di una comunicazione sensoriale. La voce, la mimica e la postura servono a testimoniare e condividere le emozioni e la tonalità affettiva

che viene portata dal messaggio verbale. Di estrema importanza è il sostegno psicologico e sociale alla famiglia. Si possono delineare differenti livelli d'intervento nel sostegno ai genitori: il fare accettare l'handicap del figlio, fare comprendere il comportamento del bambino, aiutarli nel progettare altre gravidanze, accompagnarli nell'integrazione del loro bambino. In questo momento è fondamentale anche il ruolo delle associazioni familiari attraverso lo scambio delle proprie testimonianze. La presa in carico psicologica della famiglia aiuterà certamente i genitori a sopportare meglio l'handicap del figlio ed a migliorare la qualità di vita dello stesso.

Un ricco e vivace dibattito, sia da parte degli specialisti che dei numerosi genitori presenti, ha seguito entrambe le sessioni, procurando ai relatori e al pubblico la dimostrazione di una manifestazione utile e fortemente sentita. Il volume degli Atti del Convegno sarà presto pubblicato a cura del comitato organizzatore (Michele Roccella e Michele Marrapodi). ■

Fiocco azzurro in casa Ceola

Vogliamo condividere la felicità della piccola Alessia per la nascita del fratellino.

Tanti auguri alla famiglia Ceola da parte di tutta la nostra associazione.



Riceviamo e pubblichiamo

Una veste grafica tutta nuova per le pubblicazioni AIR

ViviRett e la brochure istituzionale della nostra associazione hanno un'immagine rinnovata, più bella e attuale.

Cari lettori, come avrete notato da questo numero ViviRett ha una nuova veste grafica: abbiamo pensato che fosse tempo di rinfrescare il "look" della rivista, rendendola un po' più moderna e attuale.

Il nostro obiettivo principale resta sempre quello di migliorare la qua-

lità dell'informazione che forniamo alle famiglie e agli operatori che lavorano con le nostre bambine e ragazze. Tuttavia riteniamo che anche la grafica, il "vestito" di una pubblicazione, sia un aspetto di fondamentale importanza. Si tratta di una scrittura invisibile, fatta

di segni, di immagini, di gerarchie visive che hanno l'importante funzione di aiutare a leggere, di emozionare e di costruire un senso di appartenenza.

Quella di ViviRett, tuttavia, non è l'unica novità che riguarda la cosiddetta "immagine" della nostra associazione. Recentemente infatti è stata rinnovata graficamente e nei contenuti anche la brochure istituzionale di presentazione dell'AIR, che potete vedere riprodotta nella foto qui sotto.

A questo proposito vogliamo ringraziare calorosamente le famiglie delle bellissime bambine fotografate, che ci hanno concesso di utilizzarne l'immagine a fini divulgativi.



A teatro con Sofia

I compagni di classe di Sofia Moratti, durante la recita natalizia hanno portato in scena un testo interamente scritto da loro ed ispirato alla loro compagna, dimostrando una sensibilità non comune ed un cuore davvero grande.

Thomas, Matilde, Mirko, Stefano, Andrea, Giulia, Nicola, Hicham, Laura, Mariasole, Willi, Camelia, Sofia, Alessia, Giulia, Mara, Marco, Gianluca, Chaimaa, Sara, Luca, Laura

L'idea di realizzare qualche cosa di diverso dal solito racconto, dalla solita fiaba scritta, ci è stata lanciata dalla prof di italiano e noi, è inutile dirlo, l'abbiamo colta al volo! In verità ci è sembrata prima di tutto l'occasione per vivere la scuola in modo più divertente, riuscendo finalmente a "saltare" qualche ora delle solite, e a volte noiose, lezioni. Inoltre questo lavoro ci offriva la possibilità di coinvolgere concretamente Sofia nelle nostre attività scolastiche.

Stavamo studiando la fiaba come genere letterario e quindi dovevamo trovare una traccia che ne rispettasse le caratteristiche. In classe abbiamo delineato un po' i personaggi principali e a grandi linee anche la storia. Poi, per snellire il lavoro, ognuno di noi ha elaborato a casa i dialoghi. Alla prof sono piaciuti e così un po' alla volta il nostro

lavoro prendeva corpo. Per Sofia avevamo preparato dei disegni e all'interno della storia le chiedevamo di scegliere un'immagine tra quelle che le venivano presentate.

Quando la signora Torzi venne a trovarci la nostra classe si trasformò velocemente in luogo di recita e in qualche modo riuscimmo a darle un'idea di ciò che avevamo preparato anche se a dire il vero la cosa non andò proprio alla grande: un po' per l'agitazione, un po' per l'ambiente o chissà che altro!

Tutto questo succedeva un anno fa. Ma ecco che quest'anno per la recita di Natale ci viene chiesto se vogliamo portare il nostro lavoro a teatro. Molti sono stati i dubbi: avrebbero capito i nostri compagni il messaggio che la storia voleva trasmettere? E se Sofia si fosse stancata? E se si fosse sentita poco bene? Inoltre avremmo dovuto sistemare un po' i dialoghi e

creare altri personaggi per dare un ruolo a tutti e il tempo era davvero poco! Una decisione democratica ha messo tutto a posto e così l'avventura ha avuto inizio.

Jack, bulletto che si diverte a fare dispetti al bidello per vincere la noia di tutti i giorni, non crede di poter comunicare con Chiara, compagna che si esprime con il sorriso e con lo sguardo, e tanto meno crede di poter imparare qualcosa da lei. Ma Aurora, che da Chiara ha imparato a vedere oltre le apparenze, gli suggerisce di provare a parlarle, di avvicinarsi a lei, di guardarla negli occhi. Jack scopre così che sono molte le modalità con cui si può comunicare.

La rappresentazione è stata breve, ma davvero efficace. Abbiamo recitato alla grande e Sofia era felicissima! Il pubblico ha capito il messaggio e i nostri compagni ci hanno applauditi e si sono complimentati con noi. Qualche persona in sala si è anche commossa. E noi ci siamo divertiti un sacco, tutti noi, anche Sofia che ha svolto il suo ruolo tranquillamente e che alla fine ha sorriso soddisfatta e si è goduta a pieno gli applausi!

Avere Sofia in classe per noi è molto importante perché ci fa scoprire quanta gioia può dare un sorriso, perché ci fa riflettere sulle nostre diversità. È così bello vederla sorridere e allungare la mano per farci una carezza: vuol dire che anche lei è felice con noi.

Alcuni di noi conoscono Sofia ancora dalla scuola elementare, ma quelli che l'hanno conosciuta per la prima volta alla scuola media, all'inizio non sapevano come comportarsi, si sentivano imbarazzati. Ma poi abbiamo capito: anche se lei non parla comunica ugualmente con noi, quando ci sorride lo fa per ringraziarci o perché è contenta.

Noi siamo orgogliosi di aver realizzato una rappresentazione teatrale con Sofia: è stato un successo, soprattutto per il nostro cuore. ■



Sofia con gli amici della montagna

Iniziative a favore dell'AIR in Lombardia

Molte sono le iniziative che i nostri associati promuovono nel corso dell'anno in favore della nostra associazione. Particolarmente ricco è stato il calendario delle manifestazioni organizzate nella regione lombarda: concerti, spettacoli, mercatini e tanto altro, per sostenere la ricerca e far conoscere la malattia.

È con piacere che segnalo ai lettori di ViviRett le iniziative lombarde di cui sono venuta a conoscenza. Senza dubbio ce ne saranno state delle altre a me ignote.

Non mi resta che ringraziare di cuore tutti quelli che hanno supportato la nostra associazione per la raccolta fondi: mai come in questo periodo ho avvertito con grande soddisfazione questo clima di simpatia e partecipazione che ha avvolto l'AIR, e questo mi rende enormemente felice.

Gabriella Riboldi - Responsabile Lombardia

SPETTACOLO TEATRALE



Una compagnia frizzante e professionale che ha intrattenuto il numeroso, divertito pubblico. Una fortunata esilarante scoperta, un'eccellente interpretazione offerta gratuitamente all'AIR, testimonianza di bravura artistica, abbinate ad una grande generosità umana.

E non mi sembra per nulla cosa da poco!

CONCERTO

Anche quest'anno Alessandro, Francesco, Luca e Umberto hanno voluto offrirci senza alcun compenso la loro grande musica, ormai per noi sono carissimi amici. Giovani, belli, bravi, questi ragazzi e il pubblico li ha giustamente apprezzati ed applauditi.

Grazie a Mara, Luigia, Alessandro e Federica, che hanno organizzato l'iniziativa e al Comune di Sedriano che l'ha finanziata.



LA BANCARELLA

Isabella, Franca Liliana e Manuel hanno allestito una bancarella di oggettistica e magliette presso la Scuola elementare Anna Frank di Sesto San Giovanni.

Un particolare ringraziamento al preside che ci ha concesso il permesso per l'iniziativa.

Grazie anche ai negozianti Sestesi, che nei loro negozi hanno messo in palio cesti di ghiottonerie per le lotterie a sostegno della nostra associazione.

Complimenti agli ideatori del mercatino, sono stati molto convincenti!



BONSAI

Tanti alberelli venduti: apprezzatissimi prodotti di artigianato offertici dal Sig. Bastioni, pensionato volontario AIR.

La sua certissima abilità e il suo instancabile lavoro, sono stati ripagati dal successo della sua opera.

Unico suo compenso, la sua soddisfazione e la nostra riconoscenza.



GARA AZIENDALE

Antonello, papà di Stefania, nell'annuale festa di fine anno della Società "COFACE ASSICURAZIONI", con le colleghe Miriam e Gigliola, ha vinto il primo premio nella sezione "Creativi" con una scenetta musicale di canti natalizi.

L'importo è stato devoluto all'AIR.



LIBRI E BIGLIETTI



Tante copie di "Poly, il polipetto annoiato" vendute nelle scuole materne e nei centri 0/3 anni di "Piccoli e Grandi" e "Mammissime" di Sesto San Giovanni.

Numerose altre vendite da Federica agli amici e colleghi di lavoro.

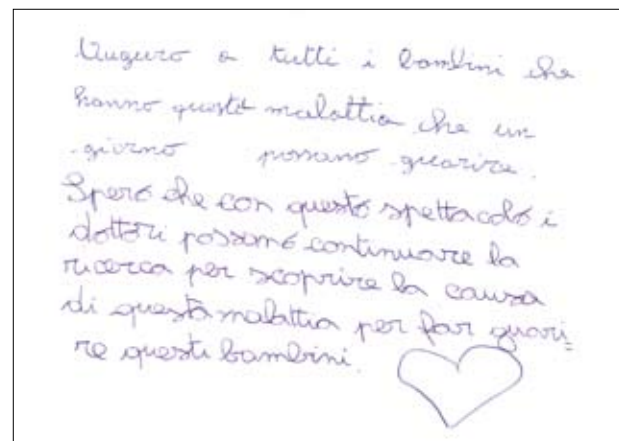
UN'INIZIATIVA SCOLASTICA

Grazie a Milena e Nicola, genitori di Vittoria e Ilaria, anche Remedello, un piccolo paesino della bassa bresciana, si è sensibilizzato ed emozionato per aiutare le nostre bambine dagli occhi belli.

Grazie alla scuola, al Comune, al Parroco, agli instancabili organizzatori e alla presenza di due ottimi gruppi canori, si è riusciti a coinvolgere gli alunni delle scuole elementari e medie, che attenti hanno ascoltato le informazioni sulla malattia, ponendosi di fronte alla diversità con lo spirito dello stare insieme in un contesto umano e solidale.



I bambini dicono:



Vittoria, un grande dono per mamma Milena

Sono la mamma di Vittoria, una bellissima bimba di 7 anni, affetta da Sindrome di Rett.

Ogni giorno con il suo sorriso e "copor-bietto", è lei che ci insegna ad andare avanti, oltre il comune pensiero, oltre la parola... Vittoria non parla ma i suoi grandi occhi, azzurri come il mare, esprimono gioia ed emozioni.

La diagnosi è arrivata il 10/05/2006, in un tiepido pomeriggio, ma ci sono voluti tre anni per riuscire a dire a me stessa e poi "al mondo" che Vittoria era ammalata di una malattia genetica rara: io cercavo di eludere, sperando in un miracolo.

Ma il vero miracolo, l'ho capito in seguito, anche dopo l'esperienza di Lourdes, stava nella magia del donarsi, interamente e senza paura.

La rivelazione non è stata certo gioiosa, ma piena di timori, incertezze, di lacrime amare e di ironia.

Oggi mi sento di dire ad alta voce, con tenerezza profusa e a piene mani, che sono fiera ed orgogliosa del grande dono che Dio ha voluto darmi.

Ho capito che era giunto il momento di dare testimonianza, di mettersi in gioco con coraggio, di uscire dal proprio microcosmo e di amare sino in fondo e senza orpelli. Di un amore che va oltre ogni cosa, oltre la nostalgia di un mondo fatato, oltre il dolore di dirsi e dire che nonostante tutto, pur sapendo di non essere nulla, come granelli di sabbia mossi dal vento, si ha in sé tutti i sogni del mondo; che infelice è colui il cui cuore non ha appreso ad amare ed aver fede nella vita.

Un grazie di cuore a mio marito, Giorgio, che mi ha sempre sostenuto ed incoraggiato.

Un grazie doveroso all'AIR che ci accompagna in questo cammino.



Vittoria

Milena, mamma di Vittoria

In memoria dello zio di Noemi, una donazione in favore della ricerca scientifica

Gentile redazione,

sono la mamma di Noemi Massa, affetta da Sindrome di Rett. Vi scrivo per fare una precisazione in merito alla donazione di Euro 400,00 all'Associazione Italiana Rett.

Tale donazione, fatta il 23/02/09, risulta a nome di Massa Claudio (papà di Noemi), ma in realtà è la somma di un'offerta fatta da tutti i parenti di mia figlia in memoria dello zio Dante Martin, scomparso recentemente.

Le cognate i nipoti di Dante, conoscendo la sua grande sensibilità nei confronti delle sofferenze dei bambini, in sua memoria hanno voluto donare la somma in favore della ricerca scientifica sulla Sindrome di Rett.

Famiglia Massa



Noemi

I genitori di Matilde in RAI, per condividere la propria esperienza

Dopo mesi di buio che hanno seguito il giorno della diagnosi, la nostra vita è stata illuminata come per miracolo da una irrefrenabile voglia di fare il bene non solo della nostra piccola Matilde, ma anche di tutte le altre bimbe Rett.

Ci è stata prospettata l'opportunità di andare in RAI al programma della signora D'Eusanio e proprio da lì abbiamo cominciato ad agire, a parlare alla gente del fatto che esistono certe bimbe che, oltre ad avere gli occhi belli, hanno in comune una malattia che si chiama Sindrome di Rett; una malattia terribile, ma che noi crediamo fermamente possa essere sconfitta aiutando la ricerca scientifica ad andare avanti più velocemente possibile.

Abbiamo potuto far conoscere la malattia a chi non ne aveva mai sentito parlare, cercando semplicemente di trasmettere le nostre emozioni di genitori di un angelo silenzioso di nome Matilde. Si è visto il nostro imbarazzo, ma nessun trucco l'avrebbe mai potuto celare. Non è stato facile mettere a nudo i nostri sentimenti di fronte a due milioni di persone ma è prevalsa la certezza di fare la cosa giusta. Ringraziamo le persone che ci hanno contattato tramite la redazione del programma dopo il termine dello stesso – è stata la conferma che siamo stati ascoltati. Avremmo voluto dar voce a tanti altri pensieri, ma siamo certi che ci saranno un altro luogo e un altro tempo per farlo. Un abbraccio forte forte soprattutto alle nostre bimbe, ragazze, donne.

Jola e Mauro



Tanti auguri a Simona dalla sua nonna Tina

Cara redazione, scusatemi se vi disturbo ancora una volta... sono la nonna di Simona De Luca, una ragazza dagli occhi belli. Vorrei fare attraverso il giornalino gli auguri alla mia adorata nipotina che il 5 giugno compie 17 anni.

Io e la mia famiglia, il fratello, il papà e la mamma, le facciamo gli auguri più belli!

Voglio gridare al mondo intero che l'amo più della mia vita, il mio sogno sarebbe quello di sentirmi chiamare da lei nonna... come mi chiamano gli altri sei nipotini che ho!

Grazie di cuore, vi prego perdonare il mio sfogo, ma il mio è un cuore ferito... come lo sono altri che vivono questa esperienza.

Grazie, un caro saluto a tutti voi.

Nonna Tina



Richiesta di aiuto per una famiglia abruzzese

Un nostro associato - residente ad Avezzano, in provincia dell'Aquila - attraverso il nostro sito e la nostra rivista fa un appello per avere una roulotte, in quanto la famiglia è ancora molto spaventata per il recente terremoto e non si sente tranquilla nella propria casa.

Per eventuali contatti:

Signor Carlo Di Felice Tel. 347.8123450

SOS ASSOCIATI

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

■ **ABRUZZO:**

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

■ **BASILICATA:**

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

■ **CAMPANIA:**

Francesca Armandi
Via Domitiana 119/22, 80014 Giugliano in
Campania (NA) - Tel. casa 081 804 30 66,
Cell. 328.8097060 (ore pomeridiane),
farmandi@libero.it

Annamaria Petrillo
Via De Martino 14, Caserta,
Tel. 347.913633, avevo@live.it

■ **EMILIA ROMAGNA:**

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

■ **FRIULI:**

Gian Piero Basso Moro
Via Sarpi 26, 33081 Giais di Aviano (PN),
Tel. 0434.656681, basso.moro@libero.it

■ **LAZIO:**

Aurelio Guastella
Via di Grotta Perfetta 566/C, 00142 Roma
Tel. 065041924 (dopo ore 20.30)
Cell. 328.0878371, aureliog@tiscali.it

■ **LIGURIA:**

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

■ **LOMBARDIA:**

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

■ **MARCHE:**

Manuela Collina
Via Salaria 438, 63031 Castel di Lama (AP)
Tel. 0736812529, Cell. 329.6038597
ronny333@libero.it

■ **MOLISE:**

Simona Tucci
Viale Emilio Spensieri 12, 86019 Vinchiaturro (CB)
Tel. 0874.348423, Cell. 347.8554454
simona.tucci_1974@libero.it

■ **PIEMONTE e VALLE D'AOSTA:**

Tiziana Centore
Via Tolosano 4/a, 10080 Oianico (TO)
Tel. 346.2451259/333.3090995/012.4470592,
tcentore@alice.it

■ **PUGLIA:**

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

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

■ **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

■ **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

■ **TOSCANA:**

Sbrolli Caludia
Via G. Barzellotti 69 - 53025 Pincastagnaio (Si).
tel.0577786099 cell.339.8835976,
g.di.leone@alice.it

■ **TRENTINO:**

Erido Moratti
Via Leonardi 84, 38019 Tuenno (TN),
Tel. 0463.451020, grandi.marisa@hotmail.it

■ **UMBRIA:**

Patricia Turilli
Via VIII Marzo 10, 05100 Terni
Tel. 0744.274178, Cell. 349.4909295,
Fax studio 0744.471255, patricia.turilli@poste.it

■ **VENETO:**

Stefano Padrin
Via F. De Sanctis 25/A, 36100 Vicenza,
Tel. 0444.922494 Cell. 346.6237620 (Stefano)
Cell. 347.3136600 (Donatella),
stefano.padrin@alice.it

Sul numero 51 di ViviRett erano presenti alcuni errori nelle anagrafiche dei Responsabili regionali. Scusandoci con gli interessati e con i lettori, informiamo che abbiamo provveduto a correggere tali inesattezze.

ATTENZIONE!

Se risiedete nella regione **CALABRIA**, che attualmente non ha 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

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

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

Consiglio Direttivo:		
Responsabile	Attività	Recapiti
Lucia Dell'Oro - Presidente A.I.R. -	Pubbliche relazioni - Gestione patrimonio AIR - Responsabile Rivista ViviRett - Esame coordinamento nuovi progetti - Contatti con medici specialisti nazionali e internazionali - Contatti con Comitato scientifico AIR	oliviero.delloro@fastwebnet.it 339.83.36.978 - 0459.23.04.93
Nicola Sini - Vicepresidente -	Sito internet - Contatti F.I.S.H. - Contatti UNIAMO - Invio rivista ViviRett	nicolasini@tiscali.it 328.91.29.069 - 031.52.42.59
Ines Bianchi - Consigliere -	Biglietti Natale - Iniziative raccolta fondi - Coordinamento responsabili regionali	ines.villamaria@infinito.it 338.56.27.453 - 0541.38.59.74
Michele Marrapodi - Consigliere -	Problematiche di integrazione sociale e scolastica	marrapod@unipa.it 340.56.73.778 - 091.65.60.393
Mauro Ricci - Consigliere -	Consigliere	mau-ric@libero.it 349.46.34.829 - 055.54.06.95
Claudio Roveroni - Consigliere -	Consigliere e Tesoriere	claudio@idrocr.it 348.79.80.313 - 037.54.25.02
Aldo Garzia - Consigliere -	Consigliere e Segretario	milano72.cucchiari@afmspanet.it 339.22.136.93 - 02.31.39.86
Collegio Revisori dei Conti		
		Recapiti
Giovanni Ampollini	Presidente	giovanniampollini@aliceposta.it 334.37.78.737 - 0521.96.92.12
Andrea Vannuccini	Revisore	v.and@tiscali.it 338.22.53.567 - 0564.41.76.96
Giovanni Riva	Revisore	gagriva@libero.it 333.38.58.120 - 039.20.21.215

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

redazione@airett.it

oppure all'indirizzo

Redazione ViviRett

c/o Lucia Dovigo, 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**:

IT 70 A 05608 33940 0000 0000 2000

Le pubblicazioni consigliate 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

Questo libro ha l'obiettivo di fornire ai genitori una risposta a tutti i dubbi e ai quesiti relativi a questa condizione di disabilità, con le informazioni pratiche, le prospettive familiari e le attuali conoscenze sulle strategie di intervento per la gestione della sindrome. Vengono descritte caratteristiche comportamentali, relazionali, cognitive, emotive e sociali, trattamenti farmacologici ed educativi, così come argomenti specifici quali complicazioni ortopediche, attacchi epilettici, disturbi gastrointestinali, gestione dei "comportamenti problema", nutrizione, comunicazione, problemi motori, ecc.

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

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



2) Giorgio Pini - GLI ALBERI DELLE BIMBE - New Magazine Edizioni, 2000 - Euro 8,00 - (Il ricavato della vendita sarà devoluto all'AI.R)

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 con-

servano una vivacità dello sguardo, che sembrano parlare con gli occhi, anche quando la malattia progredisce nel tempo".



3) A. Antonietti, I. Castelli, R.A. Fabio e A. Marchetti - LA SINDROME DI RETT - PROSPETTIVE E STRUMENTI DI INTERVENTO - Edizioni Carocci - Euro 15,20

La prima parte del testo fornisce un'ampia descrizione della sindrome, con la ricostruzione delle tappe della ricerca fino ad oggi, oltre a trattare la valutazione del profilo della patologia ed elencare gli strumenti solitamente utilizzati per

questo, ai quali si aggiungono quelli nuovi messi a punto dagli autori del testo.

La seconda parte si focalizza sulla riabilitazione, nonché le motivazioni per la sua adozione, presentando anche alcuni esempi d'interventi riabilitativi per le bambine affette dalla Sindrome di Rett ed in particolare per il metodo suggerito dagli autori viene anche descritto il caso di una ragazza che ne ha seguito l'intero iter.



Perla Toma - POLI IL POLIPETTO ANNO- DATO - Euro 11,00 + spese di spedizione. (Il ricavato della vendita sarà devoluto alla nostra associazione)

Una bella favola, dedicata dall'autrice alla figlia Isabella e a tutte le bambine Rett. Le illustrazioni sono realizzate da Anita Coccioni utilizzando i "personaggi" marini realizzati con le chine dai bambini della scuola d'infanzia Villa Gaia e dalla

Scuola Elementare di Castelnovo di Sotto (Il ricavato della vendita sarà devoluto alla nostra associazione).

Il libro si può richiedere:

all'indirizzo e-mail segreteria@airett.it

al numero **339.8336978**

o direttamente ai responsabili regionali.

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



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

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

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

Il CD è accompagnato da un opuscolo esplicativo di tali filmati scritto dalla Dott.ssa Fabio che rappresentano la Comunicazione Aumentativa Alternativa (C.A.A.) attraverso l'apprendimento della lettura.

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

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

Presidi di rete e centri di riferimento

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'esenzione (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

- **Istituto Auxologico Italiano, Laboratorio di Genetica Molecolare**

CUSANO MILANINO (MI) - Dott.ssa Silvia Russo
tel. 02 619113038 per appuntamenti

Centro di riferimento per la sola diagnosi clinica

- **Centro Regionale per le Epilessie Infantili Az. Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oltalmico** 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 - 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 lussi - Servizio di NPI
tel. 0882416210

per il test molecolare Dott. Leopoldo Zelante Servizio di Genetica Medica Tel. 0882416288 fax 0882411616 e-mail i.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 LA MADDALENA (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" - Loc. Canonica 09016 IGLESIA (CA) - Tel. 0781 3922400 / 0781 3922538

- **Ospedale "San Giovanni di Dio"**

Via Ospedale, 46 - 09124 CAGLIARI - Tel. 070 6092344 / 070 6092360

- **Ospedale Microcittemico**

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 Dott. Giuseppe Hayek - Viale Bracci, 1 53100 SIENA Tel. 0577 586543 (tutti i giorni dalle 11,30 alle 12,30)

- **Laboratorio di Genetica Medica per la diagnosi molecolare presso Policlinico "Le Scotte"** - Prof. Alessandra Renieri - Tel. 0577 233303

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

Centro di riferimento:

- **Laboratorio Malattie Rare**

Dr. Alessandra Murgia - Tel. 049 8211430

- **Clinica Pediatrica**

Direttore Prof. Giorgio Perilongo - Tel. segr. Neurologica Pediatrica: 049 8218094 - Fax 049 8213509

- **Dipartimento di Pediatria - Università di Padova, via Giustiniani 3 - 35128 PADOVA**

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@ospedaleverona.it <http://www.ospedaleverona.it/>



Per associarsi all' AIR

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

Nome Cognome

Via N°.....

Cap..... Città. Prov.

Tel. e-mail

- ☐ Desidero 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.