



STREPITOSO RISULTATO OTTENUTO DALLA CAMPAGNA SMS SOLIDALE IN FAVORE DI AIRETT

■ CONVEGNO AIRETT
Convegno nazionale
di Genova
11-12 giugno 2011

■ PROGETTI
I nuovi progetti
AIRETT

■ MEETING IRSF
Resoconto
del congresso
americano

3 INFORETT

4 LETTERA DEL PRESIDENTE

Cari associati

5 CONVEGNO NAZIONALE AIRETT

Sintesi degli interventi

11 Comportamento ed epilessia nella RTT in Spagna

12 Problematiche dell'età adulta e approccio allo studio del Sistema Nervoso Autonomo nella RTT

13 Studi recenti, in corso e futuri nella RTT: dal laboratorio all'assistenza clinica

14 Identificazione di pazienti con mutazioni del gene MECP2 ed espressione clinica molto lieve

15 I disturbi gastrointestinali e nutrizionali

17 PROGETTI AIRETT

I nuovi progetti AIRETT

22 STUDI CLINICI

L'impiego delle onde d'urto per la riduzione dell'ipertono spastico

23 STUDI GENETICI

Un ruolo per la glia nella progressione della Sindrome di Rett

26 MEETING IRSF

Le novità dell'ultimo congresso della International Rett Syyndrome Foundation

28 NUOVI CENTRI

Al Policlinico Tor Vergata di Roma dopo l'attivazione dei day hospital si lavora per l'attivazione del servizio riabilitativo

29 INIZIATIVE AIRETT

La campagna SMS solidale

30 RICEVIAMO E PUBBLICHIAMO

Un felice passaggio alla scuola media

31 Rapporti con le ASL

A Celeste

32 "lo ballo", testimonianza di Emanuele, della "Gaslini band band"

33 Ridiamoci su

34 L'UNIONE FA LA FORZA

Iniziativa a favore dell'AIRETT

36 ASSOCIAZIONE

Responsabili regionali

37 IL CONTATTO GIUSTO... LA RISPOSTA GIUSTA

38 SINDROME DI RETT DA LEGGERE E DA VEDERE

39 PRESIDI DI RETE E CENTRI DI RIFERIMENTO

40 PER ASSOCIARSI ALL'AIRETT

Direttore responsabile:

Marinella Piola - Lucia Dovigo

Redazione:

Lungadige Matteotti 13 - 37126 Verona

e-mail: redazione@airett.it

Tel. 339.8336978 - www.airett.it

Editore:

AIRETT (Associazione Italiana Rett) Onlus
V.le Bracci, 1 - Policlinico Le Scotte - Siena

Registrazione presso il Tribunale di Milano
n. 392 del 5 luglio 1997

Tariffa Associazioni senza scopo di lucro:

"Poste Italiane Spa - Spedizione in
abbonamento Postale - D.L. 353/2003
(conv. In L. 27/02/2004 n° 46) art. 1 -
comma 2 - DCB Milano

Stampa:

Tipografia Valsecchi - Erba

VIVIRETT - Periodicità quadrimestrale

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

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

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

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

- Ricezione materiale in formato digitale: redazione@airett.it
- Ricezione materiale cartaceo: Lucia Dovigo - Lungadige Matteotti 13 37126 Verona
- Cell. 339.8336978

CONSIGLIO DIRETTIVO AIRETT

Presidente:
Lucia Dovigo Dell'oro

Vicepresidente:
Nicola Sini

Consiglieri:
Ines Bianchi
Aldo Garzia
Isabella Motisi
Giuseppe Scannella
Cristina Tait

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

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

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

- **BONIFICO BANCARIO:** Banca Popolare di Novara Ag. Turbigo (MI) IBAN IT 70 A 05608 33940 0000 0000 2000 intestato ad "AIRETT (Associazione Italiana Rett) ONLUS"
- **BOLLETTINO DI C/C POSTALE:** C/C n: 10976538 intestato ad "AIRETT Viale Bracci, 1 - 53100 Siena"

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



Che cos'è la Sindrome di Rett?

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

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

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

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

DIAGNOSI DELLA SINDROME DI RETT

Diagnosticare la Sindrome di Rett significa riscontrare queste caratteristiche:

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

GLI STADI CLINICI DELLA SINDROME DI RETT

Fase 1

Tra i 6 e i 18 mesi. Durata: mesi

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

Fase 2

Da 1 ai 3 anni. Durata: settimane, mesi

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

Fase 3

Stadio pseudo stazionario. Durata: mesi, anni

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

Fase 4

All'incirca dopo i 10 anni. Durata: anni

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

L'AIRETT (Associazione Italiana Rett)

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

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

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

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

Cari associati,



L'attività di AIRETT in questi ultimi mesi è stata caratterizzata da importanti eventi.

La campagna Nazionale SMS

Sostenuta dalla grande generosità, disponibilità, e capacità di coinvolgere di Nicola Savino, nostro eccezionale testimonial, è stata un'iniziativa strepitosa soprattutto per una piccola associazione che per la prima volta

si affacciava alla ribalta nazionale: oltre 155.000 contatti tra SMS e telefonate da rete fissa testimoniano che siamo riusciti ad entrare nel cuore degli italiani, suscitando affetto ed attenzione per l'associazione e le nostre bellissime bimbe/ragazze. A tutti va il nostro GRAZIE di cuore.

Il convegno annuale Airett e l'Assemblea dell'Associazione

Non mi voglio dilungare nei dettagli, all'interno della rivista troverete ampi articoli che illustrano i contenuti del simposio, tuttavia voglio fare dei ringraziamenti.

Grazie a tutti coloro che si sono adoperati nell'organizzazione dell'evento:

- alla *Prof. Edvige Veneselli* che con l'usuale grande professionalità e l'aiuto di valide collaboratrici ha saputo organizzare un interessante convegno;
- alla *Gaslini band band* che ha intrattenuto le nostre bimbe con bellissimi giochi;
- ai *volontari dell'Unitalsi* che oltre ad accudire con amore e premura le bambine le hanno assistite anche in bellissime gite;
- alla *scuola di ballo* che ha allietato la serata del sabato con balli e canti;
- al *marito della Prof. Veneselli, Dott. Paolo*, valido supporto in tutta l'organizzazione.

Ma un doveroso ringraziamento va anche a tutti i *relatori* che hanno presentato interessanti lavori di contenuto altamente professionale elemento qualificante per la riuscita del Convegno.

Per quanto riguarda la nostra Assemblea, quest'anno si è aperta con un'ampia esposizione da parte dei ricercatori proponenti i progetti di ricerca risultati vincitori del bando AIRETT 2011, bando che sarà proposto annualmente perchè riteniamo sia il modo più corretto per stimolare e fare avanzare gli studi della RTT, vogliamo dare un chiaro messaggio a medici/ricercatori che a fronte di validi progetti possono trovare sostegno economico e supporto da parte di AIRETT.

Ma l'Assemblea di quest'anno prevedeva anche l'*elezione del nuovo Consiglio Direttivo* e del *Collegio dei Revisori*.

Accolgo con gratitudine i nuovi Consiglieri: Isabella Motisi, Cristina Tait e Giuseppe Scannella che con spirito di generosità hanno deciso di dedicare un po' di tempo e di im-

pegno all'associazione per il bene di tutte le nostre bimbe.

Ai Consiglieri uscenti - Claudio Roveroni, Mauro Ricci, Michele Marrapodi - vanno i ringraziamenti miei e degli altri componenti il Consiglio direttivo per il lavoro svolto in questi anni.

Ringrazio inoltre i Consiglieri Ines Bianchi, Nicola Sini ed Aldo Garzia che, pur consci di quanto impegno richieda l'attività associativa, hanno confermato la loro disponibilità per un altro triennio; all'intero neo eletto Consiglio Direttivo va la mia riconoscenza per la fiducia accordatami rinnovandomi la nomina a Presidente AIRETT.

Grazie anche all'intero Collegio dei Revisori - Giovanni Ampollini, Giovanni Riva e Andrea Vannuccini - per la riconfermata disponibilità.

A tutti gli associati presenti all'Assemblea voglio esprimere un forte ringraziamento per la partecipazione costruttiva che hanno dimostrato: con il loro porsi, il loro ascoltare, forse più di ogni altra volta si è sentita una piena sintonia e coesione tra associati e Direttivo e si è captata quell'unità indispensabile per poter far crescere la nostra associazione.

A nome mio e di tutti gli associati, ma soprattutto delle nostre bimbe, vorrei esprimere un *ringraziamento molto speciale alla DONATRICE* (desidera restare anonima) che, dopo aver partecipato ad una manifestazione organizzata in Liguria dal nostro Responsabile Giancarlo Dughera, ha deciso di devolvere 75.000 euro ad AIRETT per finanziare un progetto di ricerca (maggiori dettagli all'interno della rivista): sono queste manifestazioni di solidarietà e sostegno che ci danno coraggio e forza di continuare nella lotta contro la Sindrome di Rett.

Oltre al già enunciato resoconto del convegno in questo numero troverete:

- un altrettanto importante relazione sul **meeting IRSF** che si è tenuto negli Stati Uniti;
- una **sintesi dei nuovi progetti di ricerca** che AIRETT si presta a finanziare. Colgo l'occasione per anticiparVi che sono allo studio altri progetti, che spero di poter inserire nel prossimo numero di *ViviRett*, volti ad essere un valido punto di riferimento e supporto per la quotidianità delle nostre ragazze.

Inoltre, come sempre, alla fine della rivista vengono riportate varie **iniziative a supporto della nostra attività**: per questo rinnovo come di consueto i ringraziamenti a quei responsabili regionali, genitori, sostenitori sempre pronti a impegnarsi per la *mission* di AIRETT.

Sempre a questo proposito, nell'insero della rivista trovate i **gadget per il prossimo Natale**: invito tutti ad adoperarsi per proporli a parenti, amici, conoscenti.

Nella speranza che *ViviRett* possa essere sempre un valido supporto informativo per tutti Voi, Vi invio i più calorosi saluti.

Lucia Dovigo

Convegno Nazionale AIRETT

Le disabilità complesse: dalla diagnosi alla presa in carico.
Il modello della Sindrome di Rett

Assemblea dell'Associazione Italiana Sindrome di Rett

11-12 giugno 2011 - NOVOTEL GENOVA OVEST

Prof. Edvige Veneselli, con la collaborazione di Maria Pintaudi, Elena Parodi, Deborah Bertorello



Nei giorni 11 e 12 giugno 2011 si è svolto a Genova il Convegno Nazionale sulla Sindrome di Rett, promosso da AIRETT e organizzato dalla nostra Unità operativa, la Neuropsichiatria Infantile dell'Istituto G. Gaslini.

Convinti della rilevanza e opportunità dell'iniziativa abbiamo condiviso e accolto l'invito dell'associazione a sostenere un avanzamento della presa in carico delle bambine affette.

L'obiettivo del convegno è stato quello di offrire al Pediatra di Famiglia, al Medico di Medicina Generale ed al Medico Specialista indicazioni e suggerimenti da parte di Colleghi, italiani e stranieri, che sono di riferimento a livello nazionale ed internazionale per la Sindrome di Rett.

Abbiamo ritenuto importante per la Sindrome di Rett, come anche in generale per ogni Malattia Rara, favorire, con questa iniziativa il raccordo/collegamento fra le figure mediche che intervengono nella cura delle bambine-ragazze al fine di porre le basi per una collaborazione ed un lavoro coordinato sullo specifico individuo, aperto a confronti ed integrazioni.

È con particolare piacere che riportiamo la grande partecipazione di famiglie e di operatori sanitari al Convegno Nazionale dell'Associazione Italiana Sindrome di Rett, sabato 11 e domenica 12 giugno a Genova.

Sabato 11 giugno la nostra *Presidente Nazionale Lucia Dovigo* ha dato un caloroso benvenuto a tutti, con la

cordialità e l'affettività che la contraddistinguono, ed ha sottolineato che il Convegno costituisce un significativo e continuativo impegno dell'AIRETT nel promuovere l'avanzamento della presa in carico delle nostre bambine dagli occhi belli e della ricerca sulla Sindrome di Rett.

Come *organizzatore locale*, ho ringraziato vivamente la Presidente e tutto il Consiglio Direttivo per la fiducia accordata e tutti i relatori per l'attività a favore di questa "intrigante" particolare affezione e per i loro contributi al nostro incontro.

A riconoscimento della rilevanza e della qualità dell'evento, numerose autorità hanno porto i loro saluti e gli auspici di buon lavoro, nell'ottica di una migliore risposta alle necessità delle bambine e delle loro famiglie e dello sviluppo di conoscenze sempre più avanzate su questa condizione. Si sono succeduti in particolare il

Presidente della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Genova, Prof. Giancarlo Torre, l'Assessore Regionale alla Sanità Claudio Montaldo, il Direttore Sanitario dell'Istituto Giannina Gaslini, Dott. Silvio Del Buono - che trasmesso anche i saluti del Direttore Generale Dott. Paolo Petralia, impegnato in altro evento - *il Presidente della Commissione Paritetica dell'Ateneo genovese Prof. Eugenio Bonioli*, personalmente coinvolto nell'avanzamento dell'organizzazione sanitaria a favore delle Disabilità Complesse.

Oltre 250 partecipanti hanno presenziato nell'affollata sala congressi del Novotel Genova Ovest e 30 bambine e ragazze, con i loro fratelli ed altri parenti hanno avuto spazi appositi nelle due sale a loro riservate.

Abbiamo scelto il tema "DALLA DIAGNOSI ALLA PRESA IN CARICO DELLE DISABILITÀ COMPLESSE:



Il tavolo dei moderatori: da sinistra, i prof. Edvige Veneselli, Michele Zappella e Paolo Curatolo

IL MODELLO DELLA SINDROME DI RETT” per indicare la complessità della disabilità connessa alla Sindrome, con le sue problematiche genetiche, motorie, cognitive ed internistiche. Esse connotano il nucleo comune dei disturbi tipici dell’entità clinica, la sua variabilità con l’età, le diverse presentazioni - classiche e varianti -, i differenti genotipi; modulano variamente il momento della diagnosi e la successiva presa in carico.

Il modello della Sindrome di Rett costituisce inoltre un prototipo peculiare di Disabilità Complessa rispetto alle modalità operative sanitarie da attuare, esportabile anche in contesti analoghi.

Abbiamo avuto la possibilità di avere con noi alcuni tra i maggiori esperti internazionali della Sindrome, in quanto abbiamo effettuato un abbinamento con la riunione dell’Advisory Board di un progetto di studio, da noi organizzato nella giornata precedente nella stessa sede, grazie alla Sigma.Tau e alla collaborazione del suo direttore medico Dott.ssa Stefania D’Iddio. Sento il dovere di esprimere la mia personale gratitudine a lei ed alle sue collaboratrici per averci dato questa preziosa opportunità.

Abbiamo perciò potuto ascoltare importanti esperienze cliniche e di ricerca condotte in paesi esteri nella prima sessione, “NOVITA’ DALLA RICERCA E DALL’ASSISTENZA IN EUROPA E NEL MEDITERRANEO”, con la brillante moderazione del Prof. Paolo Curatolo, Past-President dell’International Child Neurology Association (ICNA) e del Prof. Michele Zappella, “padre storico” della Sindrome di Rett in Italia.

La Prof. Mercedes Pineda (Servicios de Neuropediatría, Bioquímica y Endocrinología, Hospital Sant Joan de Deu, Clinic, Barcelona, Spain), ci ha riferito i risultati della sua attività di ricercatore nell’ambito dell’epilettologia nella Sindrome di Rett.



Dott.ssa Mercedes Pineda

Nella sua casistica pediatrica l’epilessia ha un’incidenza del 75%, con un’età di esordio variabile, più elevata tra i 4 ed i 6 anni; ed una prevalenza dello stato di male epilettico del 16%. La relatrice ha evidenziato come si riscontrino in particolare crisi riflesse, che possono essere scatenate da vari stimoli (alcune luci colorate, i rumori improvvisi, l’alimentazione, alcune musiche, il bagno in acqua calda, l’essere toccate o bacciate, ecc.). Dal punto di vista terapeutico, per alcuni soggetti si è ottenuta una buona risposta con valproato, mentre in altri casi si è resa necessaria una politerapia con valproato ed etosuccimide oppure carbamazepina e clobazam. La professoressa ha poi accennato ad alcuni dati preliminari sui suoi studi relativamente alle problematiche comportamentali e al loro trattamento farmacologico, riportando la sua esperienza positiva soprattutto con la venlafaxina (inibitore selettivo del reuptake della serotonina) e con il citalopram (inibitore del reuptake di serotonina e di noradrenalina).

Il Prof. Angus Clarke (Institute of Medical Genetics, University Hospital of Wales, Cardiff, United Kingdom) ci ha fornito un contributo decisamente innovativo sulle condizioni cliniche delle pazienti Rett quando divengono adulte e poi anziane, sui fenomeni correlati al loro invecchiamento, aspetto ancora poco studiato con metodologia scientifica (a fronte di



Dott. Angus Clarke

molte conoscenze sulle bambine piccole). Ci ha sottolineato l’importanza della loro corretta alimentazione e della sorveglianza di una possibile osteoporosi, per poter intervenire in primis sulla prevenzione e quindi sullo specifico trattamento; ci ha esposto anche alcuni suoi dati personali sulla metodologia clinica e laboratoristica utilizzata per diagnosticare e seguire i disturbi autonomici, specie respirato-

ri e cardiologici, che, con l’avanzare dell’età, possono comparire e disturbare la qualità della vita.

La Prof. Bruria Ben Zeev (Pediatric Neurology Unit, Safra Pediatric Hospital, Sheba Medical Center, Ramat-Gan, Israel) ci ha presentato con ricchezza di dati i risultati dei suoi studi clinici e sperimentali concernenti le correlazioni tra il genotipo (le differenti anomalie genetiche) ed il



Dott.ssa Bruria Ben Zeev

fenotipo (le varie condizioni cliniche, le diverse progressività nel tempo, le variabili compromissioni funzionali); ci ha esposto in particolare il possibile ruolo “modulatore” di un fattore di crescita neurale (il BDNF) quale elemento che può giustificare la variabilità clinica presente in soggetti con la stessa anomalia genetica; ci ha illustrato come questi studi potranno in futuro aprire la via a nuove ricerche per l’individuazione di nuovi trattamenti farmacologici.

In altro contesto della rivista potrete trovare le sintesi dei loro interventi.

I colleghi stranieri sono stati poi a disposizione per rispondere alle nostre domande, con grande disponibilità, in un ampio dibattito.

Nella sessione “DALLA DIAGNOSI ALLA PRESA IN CARICO” alcuni membri del nostro Comitato Scientifico hanno trattato le novità oggi a disposizione per seguire in modo ottimale le nostre ragazze tanto rispetto ai problemi medici quanto agli obiettivi riabilitativi, oltre che relativamente agli aspetti organizzativi sanitari. Hanno moderato il Prof. Gianluigi Mancardi (Ordinario di Neurologia, Direttore della Clinica Neurologica e del Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica dell’Università di Genova) e la sottoscritta Edvige Veneselli.

La Dott. Silvia Russo (IRCCS Istituto Auxologico, Milano) ci ha presentato

la flow chart attualmente in uso nei centri più avanzati, come il suo, per la diagnosi genetica di Sindrome di Rett. La prima indagine è quella relativa al gene MECP2 in tutti i casi sospetti ad eccezione di quelli con il fenotipo clinico a tipo Hanefeld, per i quali viene effettuato direttamente lo studio del gene CDKL5. Nei casi sospetti in cui non si riscontrano alterazioni in questi due geni viene effettuata l'indagine sul gene FOXG1.



Dott.ssa Silvia Russo

La Dott.ssa ha anche illustrato ulteriori indagini che vengono effettuate sul materiale delle bambine e dei loro genitori, per pervenire ad una precisa definizione genetica nelle singole famiglie.

La Prof. Alessandra Renieri (Ordinario di Genetica, Università di Siena) ci ha presentato il suo gruppo di lavoro e la loro organizzazione. Ci ha esposto i principi di base della Consulenza genetica, con gli apporti della Genetica molecolare. Ha ben chiarito come viene documentato il carattere generalmente sporadico dell'affezione e le



Prof.ssa Alessandra Renieri

indicazioni all'indagine genetica pre-natale in caso di ulteriori gravidanze. Rispetto agli aspetti organizzativi socio-sanitari, la Prof. Maria Paola Canevini (Direttore del Centro per l'Epilessia, Ospedale San Paolo, Milano), ci ha riferito lo stato dell'arte dei lavori in corso nella Regione Lombardia a proposito del Percorso Diagnostico-

Terapeutico-Assistenziale (PDTA) per la Sindrome di Rett. I tempi dei lavori sono maggiori rispetto a quanto ini-



Prof.ssa Maria Paola Canevini

zialmente previsto, ma il suo gruppo è impegnato vivamente a condurre in porto l'esperienza ed a fornirci presto le modalità più congrue e basate sull'evidenza scientifica, per monitorare al meglio le nostre assistite. Quando il lavoro sarà completato, anche altre regioni italiane potranno adottare il PDTA elaborato, con un sicuro vantaggio nelle cure delle nostre bambine.

Sulla presa in carico in atto presso altre sedi, il Dott. Joussef Hayek (Direttore dell'UO di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Siena) ha parlato su come opera in Toscana, in specifico al Policlinico Le Scotte, con la sua specifica attenzione agli aspetti pediatrici oltre che neuropsichiatrici e con i suoi studi sui disturbi cardiorespiratori e sul ruolo dello stress ossidativo.



Dott. Joussef Hayek

La Dott. Maria Pintaudi (Assegnista di Ricerca dell'UO e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università di Genova) ha esplicitato le modalità di presa in carico da noi attuate all'Istituto Giannina Gaslini, sottolineando l'importanza dell'aggiornamento costante sull'evoluzione della conoscenza della Sindrome. La presa in carico delle bambine, presso il nostro Istituto, è infatti basata sui nuovi criteri diagnostici recentemente pubblicati, sulla conoscenza dell'evoluzione dei disturbi negli anni, sulla chiarezza de-

gli obiettivi clinici e abilitativi differenziati a seconda delle varianti cliniche e dell'età, sulla completezza delle indagini indicate nelle singole situazioni, sulla scelta e utilizzo delle scale di valutazione aggiornate e adeguate a verificare l'efficacia dei trattamenti. La dott. ssa ha inoltre presentato il libretto edito recentemente dall'AIRETT e da noi curato in cui vengono riportate le buone prassi di presa in carico nei centri di cura più avanzati. Tale libretto è stato donato dall'AIRETT a tutti i partecipanti.



Dott.ssa Maria Pintaudi

Il Direttore Sanitario dell'IRCCS Giannina Gaslini Dott. Silvio Del Buono e la signora Michela Bazzari, referente per il Centro Malattie Rare dello stesso Istituto, hanno riportato l'attività del loro gruppo di lavoro ed in particolare l'esperienza dello Sportello Malattie Rare. In tale ambito facilitano e sostengono le famiglie all'interno dell'Istituto e fuori di esso, orientano le famiglie stesse in riferimento alle normative vigenti, ne seguono l'iter di pratiche burocratiche ed il lavoro interdisciplinare, riducono i tempi di attesa per le visite, rispondono alle richieste telefoniche e per e-mail dei pazienti e delle loro famiglie, li ricevono, danno loro ascolto e effettuano interventi di counselling. Si tratta di un modello operativo di grande utilità per le famiglie, soprattutto per il suo carattere di facilitazione all'interazione con il mondo sanitario e sociale, a supporto delle condizioni di Malattie Rare e/o delle Disabilità complesse ad esse associate.

Nel pomeriggio è stato sviluppato il tema: "GLI INTERVENTI SPECIALISTICI: QUALI DISTURBI E COME SEGUIRLI E CURARLI", con la moderazione del Dott. Giorgio Pini (Direttore dell'UO di Neuropsichiatria Infantile, ASL Viareggio) e della Dott.ssa Maja Di Rocco (Responsabile regionale Malattie Rare, UO Pediatria II, Istituto G Gaslini).

Il *Dott. Alessandro Rimini* (Dipartimento Cardiovascolare, IRCCS Giannina Gaslini) ci ha illustrato i disturbi cardiaci che possono verificarsi nella Sindrome di Rett, peraltro infrequenti nell'età pediatrica; ci ha sottolineato la rara incidenza della Sindrome del QT lungo e ha sottolineato l'importanza della sua prevenzione, che include la conoscenza dei farmaci che si devono evitare e di cui ci ha fornito l'elenco, da consegnare al pediatra



di famiglia o al medico di medicina generale. La *Dott. Sabrina Perazzoli* (D.A.M.A., Ospedale San Paolo, Milano) ci ha illustrato la sua modalità di presa in carico dei disturbi gastrointestinali e nutrizionali che più frequentemente affliggono le nostre ragazze, come sospettarli, come approfondirli con un'attenta anamnesi, quali accertamenti eseguire, selezionando gli esami realmente necessari, come orientarsi per il trattamento, sovente difficile, in pazienti che esprimono specificamente il disturbo ed il dolore, in ragione delle loro condizioni. Il *Dott. Enrico Calcagno* (Centro Odontoiatrico per Disabili, IRCCS Giannina Gaslini) ci ha documentato le possibili anomalie odontostomatologiche nelle bambine Rett e quali interventi sono indicati nelle diverse situazioni; ci ha altresì attestato quanto è realizzabile se si è sensibili alle problematiche, se si conoscono bene le stesse, se si mettono a disposizione competenze e tempo. Nel nostro paese egli è da anni un promotore di cure odontoiatriche ai soggetti disabili precipua-



mente organizzate in ambienti idonei, con personale dedicato ed impegnato a fornire prestazioni di qualità, con riduzione delle dilazioni nel tempo e di inutili anestesie generali.

La quarta sessione è stata dedicata a "GLI INTERVENTI ABILITATIVI E TERAPEUTICI E LA QUALITÀ DELLA VITA" per una messa a punto della metodologia clinica e della ricerca in questo rilevante ambito, anch'esso in fase di vivace evoluzione, con la moderazione della *Dott.ssa Susanna Rolando* (già Dirigente UO e Cattedra di Neuropsichiatria infantile, IRCCS Giannina Gaslini), che per prima ha descritto la Variante Congenita (o, appunto, Variante Rolando) e della *Dott.ssa Aglaia Vignoli* (Centro per l'Epilessia, Ospedale San Paolo, Milano), da tempo impegnata per l'AIRETT, anche per la promozione di studi sulla qualità della vita delle nostre bambine e delle loro famiglie.

Molti sono i centri italiani in cui vengono erogate prestazioni riabilitative. Sovente però raccogliamo istanze di insoddisfazione per la carenza di specificità degli interventi attuati rispetto alle esigenze peculiari delle bambine e delle ragazze affette da Sindrome di Rett. Per rispondere a ciò, abbiamo invitato le nostre esperte ad indicarci gli elementi essenziali in ambito motorio e cognitivo per orientare precipuamente gli operatori coinvolti verso per l'appunto la specificità delle azioni da perseguire. Nel settore motorio, la *Dott.ssa Marina Rodocanachi* (Centro Don Calabria, Milano) con la sua elevata competenza, ha chiaramente trattato quanto occorre realizzare per raggiungere obiettivi ben definiti a seconda dell'età e della compromissione clinica delle nostre assistite, ha esplicitato con precisione quanto è basilare e quanto è integrativo ed opzionale nelle differenti fasi della vita; ha illustrato infine le sue ricerche più recenti, volte ad un ulteriore sviluppo delle conoscenze nel settore. In ambito cognitivo e comunicativo la *Prof.ssa Rosa Angela Fabio* (Facoltà di Scienze della Formazione, Università di Messina) ha delineato gli obiettivi e le priorità degli interventi neuropsicologici che debbono essere perseguiti nel lavoro quotidiano, con vero gradimento delle nostre bambine, ben liete di rispondere alle sue stimolazioni e di apprendere con le tecniche del Potenziamento cogni-



tivo; con la sua profonda conoscenza delle loro competenze, si è dedicata con entusiasmo a darci atto delle ultime acquisizioni del suo laboratorio. Il suo contributo si è completato con l'apporto della sua allieva, la *Dott.ssa Samantha Giannatiempo* (Facoltà di Psicologia, Università Cattolica, Milano), che ci ha presentato in anteprima il nuovo software per il potenziamento cognitivo delle nostre bambine: ci ha fatto vedere gli esercizi da loro elaborati e disponibili su CD, con video presentazioni dalla grafica accattivante e decisamente divertente. Si tratta del risultato di un lavoro condotto negli ultimi anni, con grande impegno e con molta dedizione.

L'ultima sessione è stata riservata alle COMUNICAZIONI LIBERE, con la moderazione della *Dott.ssa Maria Pia Baglietto* (Ricercatore, UO e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università di Genova, Rerefente regionale per la Sindrome di Rett) e del *Prof. D'Esposito* (Centro Nazionale di Ricerca, Napoli), scopritore del gene MECP2. Questa sessione è stata da noi voluta per stimolare i giovani ricercatori a presentare alla nostra associazione i loro studi sulla sindrome di Rett, conoscersi tra loro, farsi conoscere o farsi ulteriormente apprezzare dal Comitato Scientifico e dall'associazione. Crediamo infatti che il futuro della ricerca sulla Sindrome di Rett debba aprirsi sempre più ai ricercatori senior e junior e che dobbiamo incentivare nel nostro paese la formazione di un gruppo di lavoro a ciò dedicato, che discuta, interagisca e si proponga propositivamente per ulteriori attività di ricerca a favore delle nostre "bambine dagli occhi belli".

La *Dott.ssa Francesca Cogliati*, collaboratrice preziosa del Dott. Russo, ci ha presentato la casistica dell'Istituto Auxologico sui fenotipi lievi nella Sindrome di Rett: 3 soggetti su 124 pazienti con mutazione in MECP2 presentavano caratteri clinici di rela-

tivo "alto funzionamento", in cui il sospetto diagnostico era pervenuto da esperti che avevano colto rare stereotipie o una disprassia. Ciò apre una prospettiva di lavoro su soggetti con ritardo mentale lieve/moderato, che ad ora possono essere ancora privi di inquadramento eziologico. Implica anche ulteriori studi sul ruolo del gene stesso nel determinare questo spettro di condizioni. La *Dott.ssa M. R. Tedde* (Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università di Bologna, Direttore Prof. Antonia Parmeggiani) ha esposto lo studio delle mutazioni del gene MECP2 in pazienti con Disturbo Pervasivo dello Sviluppo e/o Ritardo Mentale, che ha condotto al riscontro di 4 mutazioni su 99 soggetti, di cui 2 pazienti con Sindrome di Rett e 2 femmine con Ritardo Mentale (una con anche epilessia), ad attestazione ulteriore dell'opportunità di altri studi su questo interessante gene anche in contesti differenti.

Il *Dott. Federico Melani* (Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Meyer, Università di Firenze, Direttore Prof. Renzo Guerrini), a seguito di uno studio policentrico, ha descritto le caratteristiche elettrocliniche nel primo anno di vita dell'Encefalopatia epilettica correlata ad alterazioni del gene CDKL5 in 6 soggetti, 5 femmine ed un maschio, per evidenziare le peculiarità epilettologiche riscontrate, in particolare con la presenza di crisi generalizzate con componente tonica seguita da fase clonico/vibrotoria prolungata e successive mioclonie distali, quale pattern elettroclinico altamente suggestivo dell'affezione, da utilizzarsi per avviare la specifica indagine molecolare.

Il *Dott. Claudio De Felice* (UO Terapia Intensiva Neonatale, A.O.U. Le Scotte, Siena) ha dosato gli F2-dihomo-isoprostani per l'identificazione del danno ossidativo precoce della sostanza bianca cerebrale nella Sindrome di Rett, riscontrando come essi possano essere un biomarker in stadio 1; ciò si inserisce nel filone di ricerca da tempo condotto in collaborazione con il *Dott. Joussef Hayek* sul ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi dell'affezione, con un nuovo positivo riscontro.

Al convegno sono stati inoltre presentati 5 interessanti poster, che meritano di essere segnalati: la ricerca

sugli indici neuropsicologici e neurofisiologici e Potenziamiento cognitivo con l'eye tracker del gruppo di R.A. Fabio, E. Germanò, G. Tortorella, A. Gagliano ed altri collaboratori (Facoltà di Scienze della Formazione, Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università di Messina); la valutazione degli effetti del trattamento con L-Acetilcarnitina in un gruppo di pazienti, di A. Maiorano, A. Pascotto e Coll. (Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università di Napoli); l'assessment neurocognitivo mediante modellamento di strumenti testologici, di C. Galasso, P. Curatolo e coll. (Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università di Roma Tor Vergata); la valutazione del sistema nervoso autonomo e descrizione del fenotipo clinico in 9 bambine Rett italiane con variante Hanefeld e mutazione CDKL5, di M. F. Scisa, S. Bigoni, M. Zappella, G. Pini e coll. (UO di Neuropsichiatria Infantile, ASL Viareggio e al.); le indicazioni di Counselling sugli aspetti emotivo-comportamentali, di E. M. Parodi, M. Pintaudi, E. Veneselli, C. Usai (Cattedra di Neuropsichiatria Infantile e Facoltà di Scienze della Formazione, Università di Genova) con elaborazione delle proposte di "Capire la Sindrome di Rett" di Barbro Lindberg sulla base dell'esperienza dei due gruppi di lavoro.

In ogni sessione le relazioni sono state seguite da vivaci discussioni per numerosi interventi dei sanitari e dei genitori, in un clima scientifico ed amicale; i ricercatori hanno potuto scambiare rievocazioni ed osservazioni, finalizzate alla crescita delle conoscenze sulla Sindrome; i familiari hanno posto quesiti principalmente mirati all'avanzamento delle cure alle nostre bambine, ed hanno fornito ai clinici ed agli studiosi

importanti contributi per focalizzare sempre meglio le loro attività.

La partecipazione è stata elevata per tutta la durata del convegno, con la sala colma, ad attestazione dell'interesse dei temi e della qualità dei relatori.

È con grande soddisfazione infatti che sottolineo il rilevante riscontro positivo del convegno, correlato alla notevole qualificazione di tutti i relatori e, conseguentemente, dei loro contributi.

L'affluenza delle famiglie è stata elevata e la partecipazione degli operatori sanitari è stata decisamente significativa. Ciò ha permesso sia il continuo aggiornamento dei genitori, offerto costantemente dai convegni AIRETT, che la crescita formativa degli operatori che hanno in carico le nostre bambine, con pieno soddisfacimento delle nostre intenzioni di organizzatori.

Nell'Assemblea AIRETT di domenica 12 giugno, la Presidente con il Consiglio Direttivo ha presentato i *Progetti di Ricerca di base, clinica ed abilitativa vincitori del Bando AIRETT 2011* in una sessione ristretta ai soci dell'associazione ed ai gruppi di ricerca. Ogni progetto è stato esposto da uno o più ricercatori ed è stato discusso con i soci, che hanno potuto avere ulteriori delucidazioni dagli studiosi. Il rapporto diretto ha permesso un contatto assai piacevole ed utile per la comprensione delle finalità e delle metodiche proposte.

L'iniziativa del bando è la testimonianza concreta dell'impegno dell'associazione alla promozione della ricerca sulla Sindrome di Rett, che nel nostro paese è effettuata ad elevati livelli e che risente delle difficoltà eco-



Prof.ssa Maria Pia Baglietto, Dott. Federico Milani e Dott. Maurizio D'Esposito

nomiche che coinvolgono attualmente anche le strutture di ricerca. Con particolare sensibilità il bando è stato pensato articolato sui principali settori in cui la problematica è coinvolta: la ricerca di base, per farci comprendere i meccanismi sottostanti l'affezione e che costituisce l'ambito maggiormente sviluppato, la ricerca clinica e quella abilitativa che hanno spazi minori ma che possono offrire più rapidamente vantaggi per le nostre bambine.

Tale progetto si pone come la più attuale e moderna modalità di collaborazione tra associazioni di malattia e mondo sanitario: se il convegno annuale consolida e motiva l'avanzamento dei lavori e la crescita delle esperienze con il rapporto diretto con le famiglie, il sostegno diretto degli studi attraverso un finanziamento con fondi reperiti dall'associazione stessa, permette di avviare ulteriori studi, valutati per la qualità da un pool di esperti qualificati e verificati nei contenuti, nelle finalità e nei risultati dai soci stessi, a garanzia del controllo del processo e a rinforzo del rapporto famiglie-ricercatori.

A nome di tutto il Comitato Scientifico, desidero esprimere l'apprezzamento al Consiglio Direttivo per avere individuato questa modalità di azione e per averla condotta a termine, come solo poche e consolidate associazioni di malattia riescono a realizzare.

A conclusione, desidero ringraziare con profonda riconoscenza la Presidente Lucia Dovigo e tutto il Consiglio Direttivo AIRETT per averci coinvolto in questa esperienza, per averci seguito, consigliato e stimolato in tutta la fase preparatoria, con un grazie particolare a Ines Bianchi per i continui suggerimenti e a Gabriella Riboldi per il supporto alla scelta logistica, il Comitato Scientifico per la collaborazione, gli esperti internazionali per la disponibilità a dedicarci parte del loro prezioso tempo, la Dott.ssa Stefania D'Iddio per avere abbinato l'incontro del suo Advisory Board con il convegno, permettendoci di avere con noi gli amici stranieri.

Un calorosissimo ringraziamento va rivolto ai volontari che ci hanno supportato nell'assistenza delle nostre bimbe e dei loro fratelli e che hanno messo a disposizione il loro tempo, la

loro esperienza e passione per questa non sempre facile attività. Hanno realizzato un intrattenimento, con l'esperienza ai bambini ricoverati al Gaslini, veramente gioioso, piacevole, graditissimo.



Un volontario della Gaslini Band Band con Azzurra

Al termine di questo incontro da loro stessi abbiamo ricevuto noi un "grazie" per le nostre bambine che hanno regalato loro l'esperienza toccante di tentare "di parlare con gli occhi", come ci ha detto Emanuele, responsabile del gruppo Gaslini Band Band (inviato dal Prof. Pierluigi Bruschettoni, loro coordinatore e membro del Comitato Scientifico), che ha condiviso la fatica e l'emozione di queste splendide giornate con Alessia, Stefania, Francesca, Michela e Anna.

Accanto a loro ringraziamo i soci dell'UNITALSI Liguria, la Coordinatrice Franca insieme a Paola, Alessia, Maria Stella, Pino, Federica, Orietta, Franceschina, Sandro e Mario, che ci hanno supportato con la loro umanità ed il loro affetto e che hanno messo a disposizione delle famiglie il pulmino attrezzato e la loro assistenza per l'indimenticabile gita all'acquario. Anche



I volontari dell'Unitalsi

da parte loro restituiamo alle nostre famiglie un ringraziamento sincero, in modo particolare a tutti i genitori per "la grande lezione di vita" impartita.

Un grazie infine all'amico Roberto, che con l'esperienza della sua Scuola di danza, con la sua generosità ed il suo impegno umanitario, ha coin-

volto moglie ed amici ed ha organizzato lo spettacolo "Danzando con le nostre Stelline" alla sera del sabato. Ci ha così trascinato, adulti e bambini, in uno spazio di divertimento e di solidarietà, con il coinvolgimento creato dal ballo liscio e latino-americano.



I ballerini della Scuola di danza



Un momento dell'animazione

Permettetemi infine il mio personale grazie di cuore al gruppo di collaboratrici che mi ha sostenuto e che ha condiviso con me ogni momento, ogni preoccupazione, ogni decisione: Maria Pintaudi, che, pur in maternità, ha lavorato continuamente con telefonate, mail e conference call alla costruzione e alla realizzazione del convegno; Elena Parodi, che ha operato a trecentosessanta gradi, tra conversazioni in inglese per i rapporti internazionali e dopocena con i volontari per la loro preparazione all'intrattenimento delle bambine e dei fratellini; Deborah Bertorello, che ha inserito tra le sue attività di competenza - ospedaliere gasliniane ed universitarie - la segreteria dell'organizzazione congressuale, i rapporti con relatori, partecipanti, famigliari e volontari, tutte operando sugli aspetti tecnici e su quelli umani con un impegno orario senza limiti e con una serenità esemplari. Un ultimo grazie a mio marito Paolo, che mi ha "supportato e sopportato" in questa esperienza, in ogni momento, condividendo ancora una volta l'impegno per la Sindrome di Rett. ■

Comportamento ed epilessia nella RTT in Spagna

Dott.ssa Mercedes Pineda, Servicios de Neuropediatría, Bioquímica y Endocrinología, Hospital Sant Joan de Deu, Clinic, Barcelona, Spain

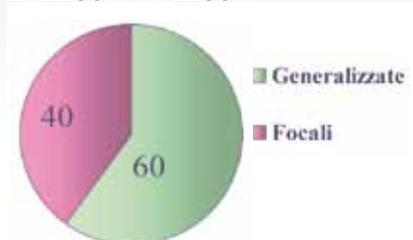
Studio effettuato presso l'Ospedale Sant Joan de Deu di Barcellona, su un campione di 40 pazienti di età compresa tra 19 mesi e 28 anni, con lo scopo di:

- studiare la relazione tra fenotipo e genotipo (MECP2), con particolare riferimento al tipo di crisi epilettica, al pattern video-EEG e alla risposta ai farmaci antiepilettici;
- trovare il farmaco antiepilettico più efficace (in monoterapia o in associazione);
- studiare il fenomeno delle crisi "autoindotte" (la paziente è in grado di provocare crisi riflesse attraverso l'iperventilazione o la pressione ritmica delle mani), che è infrequente nei classici pazienti epilettici;
- valutare l'influenza di un buon controllo dell'epilessia sulla qualità di vita.

TIPI DI EPILESSIA

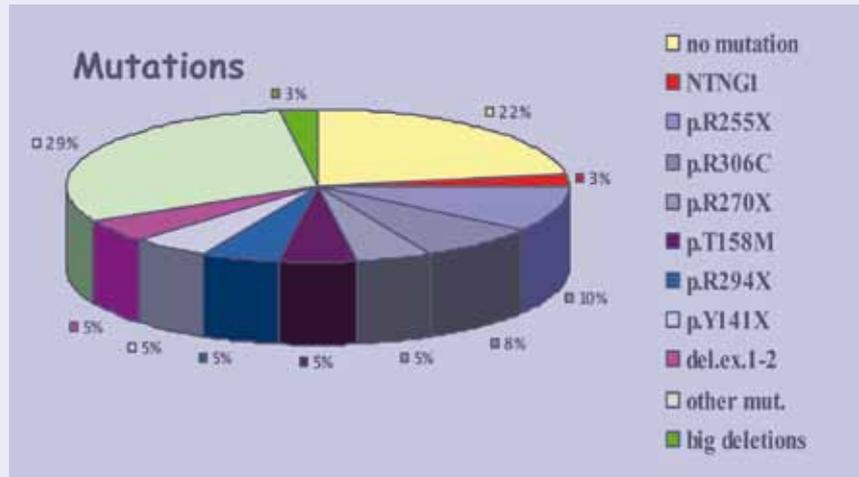
- crisi generalizzate,
- assenze,
- spasmi,
- crisi focali,
- crisi riflesse,
- stato confusionale,
- stato di male epilettico in sonno.

EPILESSIA RIFLESSA



Si tratta di crisi provocate da stimoli precipitanti come stimoli visivi, reazioni di allarme, alimentazione e musica, acqua calda e altri stimoli somatosensitivi e propriocettivi.

Dall'analisi dei risultati ottenuti dal



follow-up è emerso che le crisi sono state maggiormente eterogenee nel gruppo di pazienti in cui non è stata identificata la mutazione genica e nelle forme meno frequenti di mutazione.

La diagnosi genetica fornisce indicazioni sulla probabilità di comparsa di epilessia, sull'età d'esordio delle crisi, ma non sul tipo di crisi e sulla risposta al trattamento.

Nel campione seguito si è dimostrata una prevalenza di epilessia del 75%.

Nel 16% dei pazienti è stato evidenziato uno stato di male epilettico durante il follow-up.

Le forme più comuni osservate sono quelle generalizzate tonico-cloniche, mentre tra le forme focali hanno maggiore incidenza le forme toniche motorie.

I pattern video-EEG predominanti sono i parossismi multifocali, attivati in sonno.

TERAPIA ANTIEPILETTICA

La scelta dei farmaci antiepilettici dipende dal tipo di crisi e dalle alterazioni riscontrate alla registrazione video-EEG. Nella maggior parte dei casi sono utilizzati Valproato e Carbamazepina, farmaci con i quali

sono stati ottenuti i migliori risultati, sia in mono- che in politerapia.

In 3 pazienti è stato possibile sospendere il trattamento antiepilettico, senza la ricomparsa di nuove crisi.

CDKL5 NELLA VARIANTE ATIPICA DELLA SINDROME DI RETT CON EPILESSIA PRECOCE IN PAZIENTI SPAGNOLI

Nella forma classica della Sindrome di Rett si riscontrano mutazioni in MECP2 nell'80% dei casi, mentre nelle varianti tali mutazioni si osservano solo nel 20-40% dei pazienti.

CDKL5 è un gene situato sul cromosoma X (Xp22), che codifica per una proteina chinasi ciclina dipendente che modula l'espressione di MECP2 (con cui condivide vie metaboliche comuni di interregolazione e un fenotipo simile) ed è coinvolta nella maturazione e migrazione neuronale.

Presso l'Ospedale Sant Joan de Deu de Barcelona sono stati esaminati 383 pazienti con Sindrome di Rett e 5 pazienti di sesso maschile con encefalopatia epilettica farmaco-resistente.

In 123 pazienti con Sindrome di Rett è stata esclusa la presenza di mutazioni a carico di MECP2.

28 di questi pazienti presentano epilessia:

- 20 pazienti risultano affetti dalla forma classica di Sindrome di Rett;
- 4 presentano epilessia precoce;
- 2 presentano forma congenita;
- 2 pazienti presentano forma a regressione tardiva.

Questi 28 pazienti e i 5 pazienti maschi con encefalopatia epilettica farmacoresistente sono stati sottoposti a studio genetico per la ricerca di mutazioni a carico del gene CDKL5.

Non sono state identificate mutazioni del gene nei 5 maschi affetti da encefalopatia epilettica farmacoresistente, mentre mutazioni di CDKL5 sono state identificate in 11 pazienti con forma atipica di Rett, nella variante con epilessia farmacoresistente.

TRIAL TERAPEUTICO PER I DISTURBI COMPORTAMENTALI NELLA SINDROME DI RETT

Sono stati studiati due farmaci, utilizzati nel tentativo di migliorare l'umore e il comportamento:

- Venlafaxina (inibitore selettivo del reuptake della Serotonina);
- Citalopram (inibitore selettivo del reuptake di Serotonina e Noradrenalina).

L'ipotesi su cui si basa la scelta di questi farmaci è che alterati livelli di catecolamine a livello cerebrale siano associati ad un'anomala funzione sinaptica, responsabile di cambiamenti dell'umore e del comportamento nelle pazienti affette da Sindrome di Rett.

I comportamenti possono essere quindi modificati con farmaci che

aumentano le concentrazioni di Serotonina e Noradrenalina a livello sinaptico.

Lo studio è stato effettuato su bambine con problemi comportamentali significativi che, per intensità e frequenza, interferiscono con la qualità di vita loro e della famiglia e in bambine che presentano mutazione del gene MECP2.

La valutazione dell'efficacia dei farmaci somministrati è basata sulla valutazione clinica e sull'utilizzo di questionari sulla qualità di vita, associati ad esami specifici come EEG, ECG, esami ematici di routine, dosaggio vit. D e IGF-1.

Dopo l'avvio della terapia, ogni paziente è stata monitorata telefonicamente, ogni settimana nel primo mese, poi con scadenza mensile nei restanti 2 mesi. ■

Problematiche dell'età adulta e approccio allo studio del Sistema Nervoso Autonomico nella RTT

Dott. Angus Clarke, Institute of Medical Genetics, University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff, Wales UK

1) DONNE CON SINDROME DI RETT IN ETÀ ADULTA

Nello studio effettuato sono state valutate 29 donne con forma classica e 1 donna con forma atipica, di cui 23 donne con età compresa tra 40-49 anni, 5 donne tra 50-59 anni e una > 60 anni.

Durante il follow-up sono state monitorate le abilità motorie e relazionali delle pazienti, oltre che le condizioni generali di salute.

Dallo studio sono emerse difficoltà nell'alimentazione (in particolare 9 casi con difficoltà moderata e 9 casi con difficoltà severa, di cui 3 pazienti portatrici di PEG) e problematiche psicologiche con tristezza e reazioni di dispiacere, perdita di peso non specificata e depressione.

STATO NUTRIZIONALE

PESO	BMI	N°
Sottopeso	< 18.5	10
Normale	18.5-24.9	11
Sovrappeso	25-29.9	4
Obeso	30 e oltre	2
Non classificato	Non classificato	3

Si è osservato che le abilità motorie, come mantenere la postura seduta, camminare, utilizzare le mani sono usualmente intaccate durante la crescita e tendono ad essere completamente perse durante l'invecchiamento.

Un declino di tali abilità può coincidere con un abbassamento del tono dell'umore e una perdita di peso. Agire sul tono dell'umore può quindi avere un effetto positivo sulle abilità delle pazienti adulte affette da Sindrome di Rett.

2) MISURE DI OUTCOME

I test che vengono attualmente utilizzati per valutare la S. di Rett permettono principalmente di effettuare una diagnosi e di valutare la severità globale del quadro clinico.

Non esistono scale specifiche per le problematiche presentate dalle pazienti con SR e per la loro risposta alle terapie.

Le indagini neurofisiologiche, misurando l'attività delle cellule neuronali, possono essere utili per una valutazione oggettiva e quantificata della funzionalità del sistema nervoso.

Sono principalmente utilizzate:

- EEG;
- indagini poligrafiche (EEG - frequenza respiratoria - ECG);
- VNC-VCS;
- stimolazione magnetica. ■

Studi recenti, in corso e futuri nella RTT: dal laboratorio all'assistenza clinica

Dott.ssa Bruria Ben-Zeev, The Israeli Rett Center - Pediatric Neurology Unit, Safra Pediatric Hospital, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Ramat-Gan, Israel

Studio effettuato su un campione di:

- 170 pazienti con Sindrome di Rett (RTT);
- 130 mutazione MECP2 positiva (inclusi 2 maschi);
- 7 mutazioni CDKL5;
- 1 mutazione Foxg1;
- 32 diagnosi clinica.

Allo studio ha partecipato un team multidisciplinare medico composto da neurologo, gastroenterologo, ortopedico e dietista e un team di educatori composto da pedagogista, logopedista, musicoterapista e terapeuta occupazionale.

EPILESSIA

In letteratura viene riferito che il 50-90% delle bambine con Sindrome di Rett presenta epilessia e la prevalenza aumenta con l'età. L'età mediana di esordio è di 4 anni.

La maggiore attività epilettica si riscontra all'esordio del 3° stadio della patologia, con successiva diminuzione della frequenza e della severità delle crisi.

Possono presentarsi tutti i tipi di crisi: assenze atipiche, crisi generalizzate tonico-cloniche, crisi focali, crisi toniche e crisi miocloniche. Le forme combinate sono le più frequenti.

Il tipico pattern EEG è caratterizzato da punte centrali, soprattutto in sonno. In meno del 10% dei casi si è osservata una "variante con crisi ad esordio infantile" (spasmi infantili, crisi farmacoresistenti). Risa e pianto improvvisi, fissità dello sguardo e iperventilazione possono essere crisi, per cui la video-EEG ha un ruolo importante nel riconoscimento della loro genesi.

Nell'esperienza del Israeli Rett Ctr è emerso che il 72% delle pazienti affette da Sindrome di Rett presenta epilessia, con un'età media d'esordio

di 4,45 anni (range: 1 mese-15 anni).

Inoltre dall'analisi dei dati ottenuti è stato possibile differenziare le pazienti in 3 gruppi differenziati secondo il tipo, la severità e l'intrattabilità delle crisi:

- variante ad esordio precoce di epilessia (senza mutazione di MECP2);
- epilessia precoce (1-5 anni);
- epilessia tardiva (> 5 anni).

L'epilessia non è risultata influenzata dal tipo di mutazione, dalla severità globale del quadro clinico o da funzioni specifiche deficitarie (come linguaggio, deambulazione, circonferenza cranica).

È però stato identificato il ruolo determinante dell'età di esordio e del polimorfismo di BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor).

Il BDNF è un fattore essenziale per la sopravvivenza neuronale, la differenziazione e lo sviluppo sinaptico. In studi effettuati in topi che presentano mutazione di MECP2 e assenza di BDNF si sono osservate disfunzione locomotoria precoce, riduzione dell'aspettativa di vita e dimensioni cerebrali ridotte (manifestazioni simili a quelle della S. di Rett).

Una iperespressione di BDNF a livello cerebrale invece, sembra prevenire, negli stessi topi, l'atrofia cerebrale e migliorare le manifestazioni cliniche (come deficit motori, alterazioni elettrofisiologiche e del respiro).

Si è osservata inoltre la comparsa di convulsioni febbrili nel 11,6% del campione e un aggravamento delle crisi epilettiche in presenza di febbre.

Le crisi sono state controllate nel 35% per le forme precoci. Il farmaco più utilizzato è stato il Valproato, in ragione della sua efficacia e dell'assenza di effetti negativi sull'evoluzione clinica.



Alice

Nel 21% delle forme precoci e nel 5% di quelle tardive si è osservata evoluzione in ESES (Electrical status epilepticus during sleep), con effetti dell'ESES sul linguaggio e sulla comunicazione.

CRISI RIFLESSE

Sono crisi provocate da stimoli esterni o, più raramente, da processi mentali interni. Sono indotte da una primaria attivazione della corteccia sensitiva (con stimoli visivi, uditivi, somatosensoriali) e sono una possibile espressione di un anomalo circuito chiuso tra aree corticali e sottocorticali somatosensitive e motorie.

Gli eventi elettroclinici possono essere focali o possono generalizzare per diffusione ad altre aree corticali.

STEREOTIPIE MANUALI

Le stereotipie manuali possono essere precedenti, contemporanee o successive alla perdita dell'uso delle mani; interferiscono con l'utilizzo finalizzato delle mani.

Sono continue, ripetitive, compulsive, di solito bilaterali, a tipo battito di mani, sfregamento, mani portate alla bocca, atteggiamento a tipo "hand washing".

Nella maggior parte delle pazienti (97,6%) è presente più di una stereotipia.

I pattern di movimento suggeriscono una programmazione motoria monotona, afinalistica, spesso ritmica. ■

Identificazione di pazienti con mutazioni nel gene MECP2 ed espressione clinica molto lieve

Dott.ssa Francesca Cogliati, Dott.ssa Silvia Russo, Istituto Auxologico Italiano, Milano

La diagnosi di sindrome di Rett prevede l'indagine di tre geni MECP2, CDKL5 e FOXP1 le cui mutazioni identificano quadri clinici abbastanza distinguibili. L'analisi prevede sia il sequenziamento diretto per verificare la presenza di mutazioni puntiformi, sia l'analisi mediante MLPA per identificare la presenza di delezioni/duplicazioni di interi esoni. L'utilizzo di entrambe le metodiche è indispensabile per condurre lo studio in modo completo.

Presso l'Istituto Auxologico attraverso l'applicazione di una flow-chart completa abbiamo studiato 609 bambine e 140 maschi, identificando tra la coorte di femmine 124 pazienti con mutazione nel gene MECP2, 14 con mutazione nel gene CDKL5 e nella coorte di maschi 2 mutazioni e 4 duplicazioni di MECP2.

È interessante notare la presenza di pazienti con quadri clinici molto atipici tuttavia associati a mutazioni nel gene MECP2. Riportiamo a questo proposito la nostra esperienza

Nell'ambito del gruppo di 124 pazienti risultate positive per la mutazione nel gene MECP2 abbiamo osservato l'esistenza di 3 pazienti con fenotipo particolarmente lieve e solo parzialmente inquadrabili dal punto di vista clinico come sindrome di Rett. I nostri dati supportano l'ipotesi di studiare le mutazioni del gene MECP2 in pazienti di sesso femminile con fenotipo 'borderline' riminiscenti della sindrome di Rett, poiché elementi modificatori possono sfumare il fenotipo in un quadro di ritardo mentale non pienamente inquadrabile nella sindrome.

La prima paziente è giunta all'analisi molecolare all'età di 12 anni e 4 mesi, sostanzialmente per la comparsa a



Un momento del convegno

11 anni e 6 mesi, di stereotipie degli arti superiori lungo la linea mediana associate ad arresto dell'apprendimento scolastico e comparsa di disturbi del sonno.

La paziente nel passato non ha avuto regressione, ma ha manifestato sin dalla scuola materna impaccio motorio globale, difficoltà di apprendimento e ritardo grafo motorio, scarsa socializzazione e tendenza ad isolarsi. Presenta scarsi segni di supporto.

La comprensione è molto buona, presenta linguaggio verbale strutturato in frasi senza difetti di pronuncia con vocabolario piuttosto povero e semplificato per l'età, ma in continua espansione. L'analisi molecolare ha mostrato la presenza di una mutazione 'de novo' (p.Arg133Cys), già di per sé associata ad un fenotipo 'mild' della sindrome di Rett e studi successivi su RNA estratto da sangue periferico hanno dimostrato che l'allele prevalentemente espresso è quello non recante la mutazione, giu-

stificando così la lievità della presentazione clinica. Era presente inoltre un polimorfismo di origine materna.

La seconda paziente è giunta all'analisi molecolare all'età di 6 anni e 3 mesi e ha mostrato precocità nelle principali tappe dello sviluppo psicomotorio, in particolare nel linguaggio, sino all'anno, quando la comparsa di tremore prevalente alla testa e al tronco, ha portato alla parziale perdita dell'uso finalizzato delle mani e più tardi rigidità nel camminare, correre, fare le scale (oggi l'andatura è disprassica). La bambina ha manifestato irrequietezza e sbalzi d'umore, con una ridotta attenzione. Non c'è mai stata perdita del linguaggio, ma solo semplificazione del linguaggio concomitante ai disturbi d'attenzione e di comportamento.

Dai 3 anni e 8 mesi la bambina inizia a migliorare: il tremore si riduce, aumenta l'attenzione, si relaziona con le persone, incluse i pari, migliora la iperattività, migliora il coordinamento e attualmente la comprensione è



La Gaslini band band con le nostre bimbe durante il convegno

buona e il linguaggio verbale, strutturato in frasi, è veramente flessibile. Dal punto di vista clinico può essere inquadrata come una Z-variant 'high functioning'. L'analisi molecolare ha mostrato che è portatrice della mutazione 'de novo' c.1164_1207del44 p.P389X, generalmente associata ad un quadro clinico lieve, ma non è stato possibile valutare lo stato di inattivazione del cromosoma X a causa della non informatività del test.

La terza paziente è giunta all'analisi molecolare all'età di 13 anni e presentava ritardo cognitivo sin dai primi anni resosi più evidente con l'inserimento nella scuola primaria e con evidenza più o meno nella stessa epoca di diprassia manuale. Non ha avuto regressione e ha sempre mantenuto la parola. Ad oggi la comprensione è buona, parla in maniera articolata e fluida imparando a memoria interi brani. La camminata è disprassica, ma autonoma. Non ha stereotipie manuali, ma presenta diversi criteri di supporto, quali il tono muscolare anomalo con ipertonie, estremità piccole fredde e bluastre, scoliosi insorta intorno ai 10 anni, ritardo di crescita, epilessia non grave a partire dai 5 anni, ben controllata dalla terapia farmacologica e microcefalia acquisita.

Dal punto di vista molecolare è portatrice della mutazione 'de novo'

c.401C>G p.S134C e della variazione c.932C>T p.T311M, ereditata dalla madre. La mutazione S134C è una mutazione rara nella Sindrome di Rett ed è stata associata sia a fenotipo classico sia, in un unico caso familiare, ad un fenotipo più lieve. Nella nostra paziente l'inattivazione del cromosoma X che è risultata bilanciata non dà indicazioni circa la lievità del fenotipo.

È possibile che la presenza della variazione T311M possa avere un ruolo

modulatorio, sia all'interno della medesima proteina recante la mutazione (in cis) oppure attraverso la proteina codificata dall'altro allele (in trans). Ci proponiamo di valutare se tale variazione si trovi in cis o in trans con la mutazione. Una volta stabilito questo sarebbe interessante poter effettuare studi funzionali di mutagenesi in vitro.

In due delle pazienti sopra riportate si riscontra la presenza concomitante di mutazione nota e polimorfismo più o meno raro che potrebbe avere un ruolo nella modulazione del quadro clinico. A questo proposito è importante ricordare che in letteratura (vedi tabella), sono stati descritti, anche se raramente, casi di pazienti con doppia in mutazione e talvolta la copresenza di mutazioni e delezioni o di doppie delezioni (asterisco giallo) poste in evidenza dall'analisi contemporanea con la metodica del sequenziamento e dell'MLPA. Questo dato ha importanza sia per l'espressione degli aspetti clinici, sia per il rischio di ricorrenza, dato dal fatto che la madre potrebbe essere portatrice sana o anche solo portatrice della mutazione a livello germinale oppure il padre portatore di mosaicismo germinale, per entrambe le mutazioni. ■

Pazienti con doppia mutazione

CASO	MUTAZIONE	LOCALIZZAZIONE	BIBLIOGRAFIA
1	c.763C>T p.R255X c.608C>T p.T203M	cis	Weaving et al. 2003
2	c.1157del41 c.1239del9	cis	Weaving et al. 2003
3	c.1001del43 c.1155del46		Weaving et al. 2003
4	c.502C>T p.R168X c.1134_1140del7	cis	Bunyan et al. 2008
5	c.343C>T p.R115C c.1072_1175del104	non valutato	Bunyan et al. 2008
* 6	del ex3 c.1081_1212del132	non valutato	Bunyan et al. 2008
* 7	dup ex3 e 5'ex4 c.1098_1186del89	non valutato	Bunyan et al. 2008
8	c.535C>T p.P179S c.763C>T p.R255X	non valutato	Fendri-Kriaa et al. 2011

I disturbi gastrointestinali e nutrizionali

Dott. Perazzoli S., Ghelma F., Maioli M., Corona M., Mantovani A.*, U.D. DAMA Azienda Ospedaliera San Paolo, Polo Universitario Milano

* Direttore Scientifico DAMA

Nella nostra esperienza ciò che accomuna le persone affette da grave disabilità intellettiva e neuromotoria (tra le quali le persone affette da S. di Rett) sono i disturbi di tipo funzionale dell'apparato gastroenterico, ossia i problemi relativi alla masticazione ed alla deglutizione, la scialorrea, il reflusso gastroesofageo (GERD o MRGE), la stipsi ed i problemi nutrizionali che spesso sono una conseguenza dei precedenti.

La definizione diagnostica di tali problematiche è molto più spesso di tipo clinico in quanto le procedure strumentali risultano spesso invasive, non sempre affidabili e spesso non praticabili.

L'indicazione agli esami strumentali (che spesso devono essere eseguiti con necessità di sedazione) va adeguatamente valutata sul singolo soggetto per evitare indagini invasive, reiterate e poco utili ai fini terapeutici.

I problemi funzionali dell'apparato digerente necessitano un approccio terapeutico combinato: farmaci lassativi, procinetici, gastroprotettori, inibitori della pompa protonica e consigli nutrizionali.

I farmaci lassativi sono spesso da utilizzare per lunghi periodi, pertanto sono da evitare gli irritanti la mucosa intestinale destinando il loro uso solo in caso di urgenza; sono inoltre sconsigliabili i lassativi ad alto contenuto di fibre poiché necessitano un incremento notevole della quota di liquidi per os; è pertanto consigliabile l'uso di lassativi osmotici. Nella nostra esperienza il problema "funzionale" viene altresì trattato associando i farmaci procinetici (Domperidone, Levosulpiride in rari casi, Clebropride) alla terapia lassativa.

I gastroprotettori sono solitamente ben tollerati ed hanno una buona efficacia, ma spesso si verificano problematiche legate all'incremento



Vittoria e Giovanna

to della stipsi per incremento della consistenza fecium, necessitano una somministrazione plurigiornaliera e la risoluzione della sintomatologia non avviene in tempi rapidi. Per tali motivazioni, in caso di sintomatologia acuta, preferiamo utilizzare gli inibitori della pompa protonica tra i quali meglio utilizzare un farmaco che interagisca poco/nulla sul citocromo P450, per evitare interferenze con la terapia antiepilettica.

La preparazione del cibo in questi soggetti risulta molto difficoltosa, l'attività motoria della lingua è tendenzialmente ridotta, la riduzione del tono muscolare del capo e del collo condizionano una difficoltà alla deglutizione del cibo. La stessa "gestione" della saliva è in queste pazienti difficoltosa e la scialorrea non dipende da iperproduzione, bensì da alterata deglutizione della stessa.

L'alimentazione, eccetto che per intolleranze o per allergie individuali, DEVE essere la più varia possibile. Nei casi di MRGE in fase acuta è importante la corretta compliance dietetica alla dietoterapia impostata (evitare l'assunzione di alimenti acidi-pomodori, agrumi, ecc.- grassi, e/o alimenti che hanno un transito rallentato a livello gastrico).

Le problematiche funzionali dell'apparato gastroenterico possono essere già presenti in età infantile quando, essendo la sintomatologia molto aspecifica e sfumata, tende a farsi sottostimare. Nell'età adulta o giovanile i sintomi possono diventare molto invalidanti e necessitare approcci anche molto complessi, talora anche di tipo chirurgico, a scopo nutrizionale.

Talvolta le pazienti presentano un quadro clinico di disfagia in MRGE severa (purtroppo spesso sottostimata e non in trattamento).

Pertanto, se la paziente è disfagica e senza terapia per MRGE, il primo step è quello di impostare terapia specifica per la GERD, valutare l'alvo ed eventualmente impostare un trattamento, associando un'alimentazione ricca in carboidrati complessi (di più facile digestione) ed una valutazione specialistica logopedica, finalizzata all'ottimizzazione del compenso deglutitorio.

Per contro, se la paziente è già in trattamento massimale per MRGE, occorre valutarne lo stato nutrizionale, per definire il timing per valutare con la famiglia l'eventuale passaggio ad alimentazione enterale (PEG/digiunostomia) che va associata alla terapia per MRGE e per la stipsi. ■

I nuovi progetti AIRETT

Lucia Dovigo - Presidente AIRETT

Di seguito elenchiamo i cinque progetti di studio e ricerca finanziati da AIRETT per un totale di € 275.000.

Come già illustrato nel precedente numero di ViviRett, lo scorso febbraio avevamo proposto un bando per il quale ci sono stati sottoposti numerosi progetti: ce ne compiacciamo e cogliamo l'occasione per ringraziare tutti i ricercatori che hanno aderito.

Quattro di questi progetti sono stati scelti sulla base del miglior punteggio ottenuto grazie alla valutazione scientifica fatta da un comitato di revisori esterno all'associazione e da una valutazione di indirizzo espressa dal Consiglio Direttivo dell'associazione.

Tali progetti sono stati presentati dai proponenti ai nostri associati durante l'assemblea dello scorso giugno a Genova; sempre in quell'occasione si è proceduto inoltre alla firma dei contratti di Finanziamento.

*Grazie alla generosità di una benefattrice, che ha versato alla nostra associazione la somma di 75.000 euro, è stato possibile finanziare un quinto progetto dal titolo "Analisi dei geni HLA per valutare la suscettibilità genetica ai vaccini come componente della patogenesi della sindrome di Rett", di seguito sintetizzato.
A nome mio, di tutti gli associati, ma soprattutto delle nostre ragazze, desidero inviare un sentito ringraziamento alla Signora per la grande generosità e sensibilità dimostrata verso la nostra causa.*

Per concludere, desidero ringraziare il Comitato Revisori per il lavoro svolto nel valutare i progetti, e tutti quanti si sono prodigati nella raccolta fondi per rendere possibile questo bando.



Progetto n. 1

Studio dell'azione moderatrice del complesso ENA/VASP sul difetto sinaptico indotto da mutazioni di MeCP2 in neuroni di topo e ottenuti da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) derivate da pazienti.

PROPONENTE:

Tommaso Pizzorusso
Istituto Neuroscienze CNR, Pisa

GRUPPI PARTECIPANTI:

Alessandra Renieri e Ilaria Meloni
Unità Operativa di Genetica Medica, Dipartimento di Biotecnologie, Università degli Studi di Siena

Maurizio Giustetto e Noemi Morello
National Institute of Neuroscience-Italy e Dipartimento Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università di Torino.

BREVE SINTESI DEL PROGETTO:

L'ipotesi centrale che si tende valutare con questo progetto è che i meccanismi che regolano la polimerizzazione dell'actina dipendono dalle proteine della famiglia



I dottori Pizzorusso e Giustetto al momento della firma del finanziamento AIRETT

ENA/VASP siano in grado di modulare gli effetti della mutazione di MeCP2.

Nel caso di risultati positivi, si potrebbe successivamente indagare se un fenomeno simile avviene anche con la mutazione CDKL5.

Questa ipotesi verrà studiata valutando in primo luogo se la mutazio-

ne di MeCP2 alteri l'espressione e la corretta localizzazione dell'actina e di una batteria di fattori legati alla polimerizzazione dell'actina. Lo studio sarà effettuato in vivo nei topi con delezione di MeCP2, in colture neuronali murine con ridotta espressione di MeCP2 (knockdown), in linfoblasti ottenuti

da banche di tessuti, ed in cellule con mutazione in MECP2 ottenute riprogrammando fibroblasti di pazienti in iPSC da differenziare poi in neuroni. In secondo luogo si valuterà se, come suggerito dagli studi genetici, variazioni dell'espressione della proteina ENA (ortologo murino di ENAH) possano modulare il fenotipo in cellule con mutazioni per MeCP2. In particolare, lo studio verificherà se un aumento o una diminuzione dei livelli di ENA in neuroni in coltura ottenuti da topi con delezione di MeCP2 o iPSC derivanti dai pazienti, possa modulare negativamente o positivamente le alterazioni sinaptiche indotte dalle mutazioni in MeCP2. L'analisi delle sinapsi verrà effettuata sia con tecniche morfologiche (visualizzazione delle spine dendritiche ed imaging della loro motilità, immunocitochimica per marcatori dei terminali pre e postsinaptici), che funzionali (registrazioni elettrofisiologiche delle correnti sinaptiche dai neuroni in coltura).

La molteplicità di approcci necessari per lo svolgimento del progetto è garantita dalla differenziazione dei centri coinvolti. Il laboratorio di Pisa (Prof. Pizzorusso), che fungerà da coordinatore, ha esperienza nello studio elettrofisiologico e di imaging delle spine dendritiche; inoltre ospita una colonia di topi con delezione di MeCP2 (modello Jaenisch). Il laboratorio di Siena (Prof.ssa Renieri) ha identificato la duplicazione del gene ENAH nella bambina con Z-RTT e proseguirà gli studi genetici su questi aspetti; inoltre la Prof.ssa Renieri dirige la biobanca Italiana RTT (www.sienabiobanknetwork.org) a cui verranno richieste le linee cellulari linfoblastoidi e i fibroblasti primari necessari per la produzione delle iPSC. L'unità di Siena valuterà l'espressione dei fattori associati al rimodellamento dell'actina in queste cellule e fornirà le iPSCs alle altre unità del progetto. Il laboratorio di Torino (Prof. Giustetto) ha grande esperienza nello studio dell'organizzazione delle sinapsi mediante

microscopia confocale ed elettronica. Il suo ruolo sarà di valutare mediante analisi immunocitochimiche la localizzazione subcellulare delle proteine del citoscheletro actinico; si occuperà inoltre dell'analisi morfologica e molecolare delle sinapsi in vivo e nei preparati in vitro precedentemente descritti. Tutte e tre le unità hanno un'ampia precedente esperienza in studi sulla sindrome di Rett documentata da pubblicazioni, svolte in parte in collaborazione, di alto impatto su riviste internazionali. La Prof.ssa Renieri ed il Prof. Pizzorusso collaborano con l'AIRETT facendo parte del suo consiglio scientifico.

Se il concetto alla base di questo progetto venisse provato, i risultati ottenuti sarebbero di grande importanza per la RTT in quanto permetterebbero l'identificazione di nuove vie biochimiche alterate a causa della mutazione di MeCP2. I fattori coinvolti in tali alterazioni potrebbero quindi fungere da bersagli molecolari di possibili terapie farmacologiche. Inoltre, l'analisi di alterazioni in questi fattori potrebbe contribuire alla comprensione dei meccanismi genetici capaci di modificare il quadro clinico delle bambine affette. Infine, la riprogrammazione di fibroblasti ottenuti da pazienti in iPSC ed il loro differenziamento in cellule neuronali costituisce un valo-

re aggiunto in quanto lo studio delle alterazioni sinaptiche presenti in tale modello potrebbe validarlo per lo screening di trattamenti mirati al miglioramento di questi difetti indotti dalle mutazioni di MeCP2 in cellule di pazienti.

Progetto n. 2

Alterazione dei meccanismi dello stress ossidativo e loro trattamento in un modello animale della sindrome di Rett

PROPONENTE

Maurizio D'Esposito
*Istituto di Genetica e Biofisica
"A. Buzzati Traverso", CNR, Napoli*

GRUPPI PARTECIPANTI

Giovanni Laviola
Istituto Superiore di Sanità, Roma
Joussef Hayek
*Azienda Ospedaliera Universitaria
Senese, AOUS.*

BREVE SINTESI DEL PROGETTO

Questo progetto prende spunto da una serie di risultati preliminari ottenuti dal gruppo proponente:

1. Si è stabilita una relazione univoca tra mutazioni del gene, severità del fenotipo e i livelli di alcuni marcatori dello SO, quali F2 ed F4 isoprostani e del ferro non legato a proteine (NPBI) nel plasma di pazienti RTT. I livelli di F2



Il Dott. Hayek con Oliviero Dell'Oro e Lucia Dovigo al momento della firma del finanziamento

ed F4 isoprostani e di NPBI sono marcatori della perossidazione lipidica, che a sua volta indica la presenza di SO (Esterbauer et al., 1991; Buonocore et al., 2003; Milne et al., 2008).

2. Il trattamento con acidi grassi a lunga catena, come la miscela di acido docosaesanoico/eicosapentanoico (DHA-EPA) eseguito da uno dei gruppi partecipanti al progetto (Dott. Y. Hayek, Policlinico Le Scotte, Siena) su 21 pazienti RTT per 6 mesi ha rivelato significativi miglioramenti nei parametri clinici, valutati utilizzando le scale di Kerr e Percy.
3. La relazione tra alterazioni patologiche di MECP2 e livello dei marcatori di SO è conservata in due riconosciuti modelli murini per la sindrome di Rett. Nel plasma e nel cervello di topi nulli *Mecp2* ^{-/-} (Guy et al., 2001) e nel cervello del modello portatore di una mutazione troncante *Mecp2*-308/y (Shahbazian et al., 2002) il livello di F2 ed F4 isoprostani e NPBI è significativamente alterato.

Con questo progetto ci si propone di studiare gli effetti, molecolari e comportamentali, della somministrazione della miscela DHA-EPA nel modello murino nullo. Il trattamento delle pazienti con DHA-EPA, che sarà continuato ed eseguito su un numero maggiore di pazienti grazie a finanziamenti specifici già destinati al gruppo del Policlinico di Siena, potrà contribuire solo in parte alla comprensione del meccanismo d'azione di tali acidi grassi sui pathway molecolari e sul comportamento. Ad esempio, poche informazioni possono essere ottenute circa l'effetto di tale trattamento sulla durata di vita del soggetto trattato, oppure sul periodo di insorgenza dei sintomi. Per tale ragione, grazie all'esperienza nel campo dello studio comportamentale di uno dei gruppi proponenti, verificheremo se il trattamento con DHA-EPA può contrastare le alterazioni comportamentali e motorie precedentemente evidenziate nel modello murino (Ricceri et al., 2008; De Filippis et al., 2010).

In parallelo, saranno effettuate una serie di analisi morfologiche e funzionali, quali valutazione del livello plasmatico di leptina, valutazione del livello di BDNF in ippocampo, analisi immunostochimica di neuroni e cellule della glia a livello di diverse aree cerebrali, nonché la risonanza magnetica (MRI) e spettroscopica (MRS), con o senza trattamento con DHA-EPA.

A livello molecolare, saranno valutati i marcatori di SO ed il livello dei ROS in diversi tessuti, quali plasma, cervello e polmone, tessuti facilmente accessibili nel modello murino sopra indicato, con o senza trattamento con DHA-EPA.

Di recente, la sindrome di Rett è stata associata ad una alterazione nel profilo di espressione di microRNA (Urduingio et al., 2010; Wu et al., 2010). Alla luce di tale evidenza, saranno analizzati profili di espressione di microRNA mediante ibridazione di microarray specifici, analogamente a quanto già effettuato dal gruppo proponente, per una differente patologia cromatinica (Gatto et al., 2010). Lo studio sarà effettuato in ippocampo, ipotalamo e cervelletto del modello murino *MeCP2*-^{-/-} con o senza trattamento con DHA-EPA. Tale analisi dovrebbe evidenziare una reversione dei livelli di microRNA in seguito al trattamento con DHA-EPA.

Progetto n. 3

Studio dell'eterogeneità clinica in un'ampia coorte di pazienti con sindrome di Rett mediante un approccio biochimico-molecolare.

PROPONENTI:

Silvia Russo

Laboratorio di Genetica Molecolare Istituto Auxologico Italiano

Edvige Veneselli

U.O. e cattedra Neuropsichiatria Infantile Istituto Gaslini, Università di Genova

COLLABORATORI:

Laura Vergani, Adriana Voci

Università di Genova, Dip di Fisiologia e Biofisica

Aglaia Vignoli, Francesca La Briola
Centro Regionale per l'Epilessia dell'Ospedale San Paolo

BREVE SINTESI DEL PROGETTO:

La Sindrome di Rett (RTT, MIM 312750) è un disturbo progressivo dello sviluppo neurologico che presenta un'incidenza di 1:10000 persone di sesso femminile.

Nonostante l'identificazione di tre geni coinvolti (*MECP2*, *CDKL5* e *FOXG1*), la patogenesi della sindrome non è ad oggi nota.

Lo studio che presentiamo si pre-



La Prof.ssa Veneselli, la Dott.ssa Russo e la signora Dovigo al momento della firma per il finanziamento del progetto da parte di AIRETT

figge di:

- 1) approfondire le attuali conoscenze di base dei meccanismi patogenetici responsabili della sindrome di Rett;
- 2) identificare pathways neurologici e biochimici alterati nella sindrome di Rett;
- 3) identificare fattori modificatori del quadro clinico nei suoi molteplici aspetti al fine di poter indirizzare verso un eventuale trattamento terapeutico della sindrome;
- 4) identificare nuovi difetti genetici causativi della sindrome.

Tale obiettivi verranno raggiunti tramite la valutazione:

1. di geni differenzialmente espressi in modo significativo in una ampia coorte di pazienti Rett, rappresentativa per tipo di mutazione e fenotipo;
2. di regioni differenzialmente metilate in modo significativo nella stessa coorte;
3. della correlazione del:
 - fenotipo nella sua totalità (scala di severità globale) e differenze significative nell'espressione di geni afferenti a pathway specifici regolati da *MECP2*,
 - fenotipo epilettico e differenze significative nell'espressione di geni afferenti a pathway specifici regolati da *MECP2*,
 - fenotipo nella sua totalità e differenze significative nella metilazione di regioni del genoma (variazioni epigenetiche),
 - il fenotipo epilettico e differenze significative nella metilazione di regioni del genoma (variazioni epigenetiche);
4. verifica dello stato di stress ossidativo e di eventuali difetti nei livelli di espressione di metalloproteine (MT) a livello ematico;
5. sequenziamento esteso delle pazienti senza difetto genetico (negativo allo screening di *MECP2*, *CDKL5* e *FOXG1*).

Progetto n. 4

Analisi multifattoriale del movimento e del cammino nella sindrome di Rett

PROPONENTE:

Ioannis Ugo Isaias
Medico Neurologo, Specialista in disturbi del movimento, Laboratorio per l'Analisi del Movimento nel Bambino P. & L. Mariani – L.A.M.B., Dipartimento di Fisiologia Umana, Università degli Studi di Milano

COLLABORATORI PARTECIPANTI:

Paolo Cavallari
Ordinario di Fisiologia Umana, Dipartimento di Fisiologia Umana, Laboratorio per l'Analisi del Movimento nel Bambino P. & L. Mariani – L.A.M.B., Dipartimento di Fisiologia Umana, Università degli Studi di Milano

Carlo Frigo
Associato di Biongegneria Meccanica, Politecnico di Milano

Jianyi Lin
Informatico, Dipartimento di Matematica, Università degli Studi di Milano

Alberto Marzegan
Ingegnere, Laboratorio per l'Analisi del Movimento nel Bambino P. & L. Mariani – L.A.M.B., Dipartimento di Fisiologia Umana, Università degli Studi di Milano

Nardo Nardocci

Medico Neurologo Specialista in Neuropsichiatria Infantile, Divisione di Neuropsichiatria Infantile, I.R.C.C.S. "C. BESTA" Milano

Marina Luisa Rodocanachi Roidi
Medico Neurologo e Fisiatra, Istituto Don Calabria Milano.

BREVE SINTESI DEL PROGETTO:

La sindrome di Rett (RTT) è una malattia rara e complessa per la multiproblematicità dei fattori invalidanti. Uno degli aspetti principali e più gravi è la progressiva perdita del controllo locomotorio e del cammino, spesso inficiato dalla presenza di movimenti involontari, distonia, atassia e spasticità.

Soltanto raramente le strategie di trattamento utilizzabili nelle patologie neuromotorie infantili possono essere causali, orientate cioè alla rimozione della noxa patogena alla base della lesione. Nella grande maggioranza dei casi, esse devono invece mirare alla correzione o al contenimento degli effetti prodotti da una serie di meccanismi fisiopatologici, centrali e periferici, che interferiscono con attività e competenze funzionalmente rilevanti.

Un'analisi approfondita del profilo fisiopatologico sotteso al deficit motorio clinicamente osservabile rappresenta dunque in questi casi un elemento essenziale del piano di lavoro dell'équipe incaricata



La firma per il finanziamento del progetto da parte del dottor Isaias, della dottoressa Rodocanachi e della Presidente AIRETT, signora Dovigo



A Natale scegli un regalo con gli occhi del cuore

Verona, ottobre 2011

Gentile genitore, Gentile associato,

si sta avvicinando il Natale, la festa più importante dell'anno, la festa in cui, per tradizione, ci si scambia un regalo.

Ma, spesso si fatica a trovare il dono "giusto" per le persone a noi care, perdendo tempo in affollati magazzini e rischiando il regalo banale.

Per questo noi dell'AIRETT ti proponiamo un regalo davvero speciale, che sarà sicuramente apprezzato dalle persone sensibili come te.

Cara amica, caro amico, a Natale scegli un regalo con gli occhi del cuore: questo è il momento migliore per far conoscere l'importante missione che AIRETT svolge ogni giorno a favore delle persone con Sindrome di Rett.

Come fare? È semplice. Scegli i doni dell'AIRETT.

Potrai scegliere i nostri colorati biglietti di auguri, il kit per impacchettare i regali, il calendario che ti accompagnerà per tutto l'anno e altro ancora. **Scopri sul retro tutti i nostri prodotti, come fare per ordinarli e riceverli a casa.**

Sono certa che qualsiasi regalo sceglierai, renderà questo Natale una festa molto speciale per te, per la persona a cui destinerai questo dono e per tutte le nostre bimbe dagli occhi belli.

Un grazie di cuore e un caro saluto,

Lucia Dovigo
Presidente AIRETT Onlus

P. S.:

Ti ricordiamo che anche sul nostro sito www.airett.it puoi trovare i nostri prodotti e il modulo per ordinarli via email o via fax. Condividi con i tuoi amici questa iniziativa e aiutaci a diffonderla. Grazie della tua collaborazione!

Avviso per i Responsabili Regionali

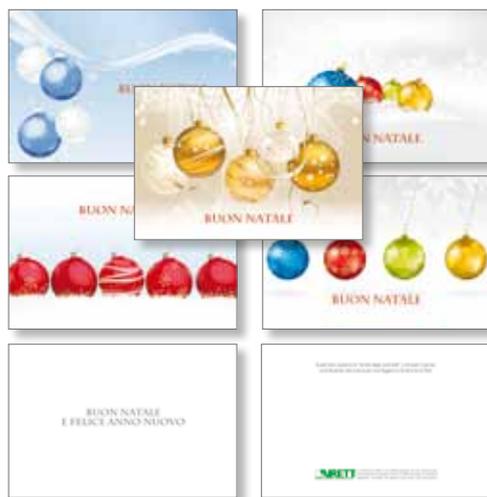
Quest'anno insieme ai prodotti dell'AIRETT da proporre ai vostri amici e conoscenti, riceverete anche un blocchetto di ricevute e un modulo di rendicontazione.

Vi chiediamo di dare la ricevuta della donazione a chi acquisterà uno o più prodotti; questo consentirà a AIRETT di essere trasparente nei confronti di chi dona.

Inoltre vi permetterà di compilare facilmente il modulo di rendicontazione (quando avrete terminato i prodotti) che potrete restituirci alla fine del periodo natalizio, insieme al versamento complessivo.

Grazie per la vostra preziosa collaborazione!

A NATALE REGALA SOLIDARIETÀ CON I DONI DELL'AIRETT



Biglietti di auguri

Confezione da 5 soggetti (buste incluse): 5 €.

Riservato alle aziende!

Se desidera personalizzare i biglietti con il logo della sua azienda, ci contatti al numero: 339 8336978.

Costo personalizzazione:

- 70 € (1 colore)
- 85 € (2 colori)
- gratuita: per ordini oltre 600 pezzi.



Kit carta regalo

Contenente 3 fogli di carta 100x70 cm, 2 buste metallizzate 25x40 cm, 2 buste metallizzate 35x50 cm, 1 matassina di nastro da 10 m, 10 segnapacchi. 8 €.



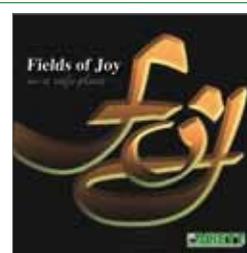
Sciarpa

In pile per Bambini: 7 € cad.
In misto lana/viscosa per Adulti: 10 € cad.



Calendario 2012 "Che tempo farà?"

Un anno in compagnia di allegre filastrocche illustrate, da leggere ai vostri bimbi o da regalare a grandi e piccini. 6 € - ordine minimo 5 pezzi.



CD "Fields of joy in a safe place"

CD musicale di canti Gospel appositamente inciso per AIRETT Onlus. €10.

Compila il seguente modulo, ti aiuterà a calcolare il totale dei prodotti scelti. Invia a regali@airett.it oppure via fax al 045 9239904 e utilizza il bollettino qui accanto per effettuare il versamento. Ti ricordiamo che le spese di spedizione sono a carico del destinatario.

Nome: _____ Cognome: _____

Indirizzo: _____ CAP: _____

Città: _____ Provincia _____

E-mail: _____ Telefono: _____

Indica la quantità e il valore in corrispondenza dell'articolo scelto:

articolo	quantità	contributo cad (€)	contributo totale (€)
Biglietti auguri			
Calendario 2012			
Kit carta regalo			
CD "Fields of joy in a safe place"			
Sciarpa bambini			
Sciarpa adulti			
TOTALE* in €			

* Le spese di spedizione sono a carico del destinatario (al momento della consegna dei prodotti riceverà un bollettino per il pagamento).

Per informazioni o per ordini particolari telefona al: 339 8336978.



10976538 di Euro

10976538

di Euro

ASSOCIAZIONE ITALIANA RETT - ONLUS
VIALE BRACCI, 1 - LE SCOTTE - 53100 SIENA

ASSOCIAZIONE ITALIANA RETT - ONLUS
VIALE BRACCI, 1 - LE SCOTTE - 53100 SIENA

ESEGUITO DA:

CAUSALE

BOLO DELL'UFF. POSTALE

ESEGUITO DA:
RESIDENTE IN VIA - PIAZZA:
CAP:
LOCALITA':
IMPORTANTE: NON SCRIVERE NELLA ZONA SOTTOSTANTE numero conto

10976538 < 451 >



10976538 di Euro

10976538

di Euro

ASSOCIAZIONE ITALIANA RETT - ONLUS
VIALE BRACCI, 1 - LE SCOTTE - 53100 SIENA

ASSOCIAZIONE ITALIANA RETT - ONLUS
VIALE BRACCI, 1 - LE SCOTTE - 53100 SIENA

ESEGUITO DA:

CAUSALE

BOLO DELL'UFF. POSTALE

ESEGUITO DA:
RESIDENTE IN VIA - PIAZZA:
CAP:
LOCALITA':
IMPORTANTE: NON SCRIVERE NELLA ZONA SOTTOSTANTE numero conto

10976538 < 451 >

Aut. n. DB/SSIC/E7816 del 21.03.2002

Aut. n. DB/SSIC/E7816 del 21.03.2002

AVVERTENZE

- Il bollettino deve essere compilato in ogni sua parte (con inchiostro nero o blu) e non deve recare abrasioni, correzioni o cancellature.
- La causale del versamento è obbligatoria per i pagamenti a favore di pubbliche amministrazioni.
- Le informazioni richieste vanno riportate in modo identico in ciascuna delle parti in cui si compone il bollettino.

AVVERTENZE

- Il bollettino deve essere compilato in ogni sua parte (con inchiostro nero o blu) e non deve recare abrasioni, correzioni o cancellature.
- La causale del versamento è obbligatoria per i pagamenti a favore di pubbliche amministrazioni.
- Le informazioni richieste vanno riportate in modo identico in ciascuna delle parti in cui si compone il bollettino.

della pianificazione terapeutica. Ad oggi, non sono disponibili in letteratura studi che descrivono in modo preciso le alterazioni del cammino e della postura in bambine con RTT.

In questo contesto, lo studio sperimentale proposto dal Laboratorio per l'Analisi del Movimento nel Bambino P. & L. Mariani – L.A.M.B. (Dipartimento di Fisiologia Umana, Università degli Studi di Milano), si propone di esaminare il pattern locomotorio e la presenza di eventuali fenomeni spastici durante la deambulazione con tecniche cliniche e strumentali non invasive e quantitative, al fine (i) di descrivere le caratteristiche fisiopatologiche della postura e del movimento in bambine con RTT; (ii) di indagare la possibile interferenza di fenomeni spastici durante l'esecuzione di un compito motorio naturale; (iii) di definire l'entità di tale interferenza in termini di severità delle anomalie di reclutamento muscolare e di relativo effetto meccanico; (iv) di caratterizzare la topografia della spasticità dinamica in termini di distribuzione su gruppi muscolari rappresentativi distali degli arti inferiori; (v) di trarre dalle informazioni sopracitate una serie di indicazioni essenziali per la definizione di linee di intervento riabilitativo razionali.

A seconda delle capacità motorie della bambina, la misurazione di parametri cinematici, dinamici ed EMG sarà eseguita nel corso di compiti di tipo posturale (i.e. mantenimento della stazione eretta) e di compiti locomotori (i.e. cammino ed inizio del cammino). La cinematica del movimento sarà analizzata per mezzo di un sistema optoelettronico, il quale consente il calcolo delle coordinate 3D di marcatori riflettenti posti su punti di repere anatomici del corpo. Le bambine dovranno mantenere la postura eretta su una pedana dinamometrica (inserita nel pavimento) e quindi camminare liberamente, se possibile. L'attività elettrica muscolare (EMG) di superficie sarà acquisita per mezzo di un elettromiografo multicanale telemetrico. Non sa-

ranno utilizzate procedure invasive (e.g. EMG ad ago). Per l'elaborazione dei dati saranno indispensabili programmi dedicati, alcuni dei quali proprietari ed altri realizzati ad hoc presso il L.A.M.B..

Progetto n. 5

Analisi dei geni HLA per valutare la suscettibilità genetica ai vaccini come componente della patogenesi della sindrome di Rett.

PROPONENTE:

Alessandra Renieri

Professore ordinario di Genetica Medica, Università degli Studi di Siena e Primario UOC Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

COLLABORATORI:

Antonio Amoroso

Professore ordinario di Genetica Medica, Università degli Studi di Torino e Primario SC Immunologia dei Trapianti, Azienda Ospedale S Giovanni di Torino

BREVE SINTESI DEL PROGETTO:

La fase di regressione acuta (6-12 mesi) della sindrome di Rett coincide con il periodo delle vaccinazioni infantili. Dati che provengono sia dalla nostra esperienza che dalla letteratura indicano che diverse bambine RTT sono state inizialmente classificate come affette da encefalopatia per danno da vaccino (Moeschler JB, et al 1988) (Fiumara A. et al 2002) (A. Renieri, dati non pubblicati). Questi dati sembrano suggerire che la sindrome di Rett sia causata, oltre che dalla mutazione in *MECP2*, da altri fattori. Portano cioè all'ipotesi che la mutazione in *MECP2* sia condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo della malattia. In accordo con questa ipotesi, è stato recentemente dimostrato che mutazioni patogenetiche in *MECP2* sono state identificate in una percentuale di neonati (circa 3,5%) molto più alta della prevalenza della malattia (inferiore a 1/10.000) (J. Yu, ASHG meeting 2010). Abbiamo quindi ipotizzato che la sindrome di Rett possa svilupparsi solo nei soggetti che presen-

tano la mutazione in *MECP2* combinata con la presenza di particolari alleli del sistema HLA. Tale assetto potrebbe indurre una disfunzione del sistema immunitario che potrebbe portare ad un'abnorme risposta nel caso di vaccinazione. In effetti diversi studi in letteratura hanno portato ad attribuire a *MECP2* importanti funzioni anche nello sviluppo e nella regolazione del sistema immunitario (Balmer D et al. 2002) (Tong Y et al. 2005) (Lal G et al. 2009) (Webb R et al. 2009) (Plioplys AV et al. 1994) (Fiumara A et al. 1999) (Szabo SJ et al. 2000) (Tanioka T et al. 2005) (Delgado IJ et al. 2006) (Lintas C et al. 2011). L'insieme di questi risultati ha portato ad ipotizzare un'origine immunitaria per la Rett e ad indicare il sistema immunitario come possibile target terapeutico (Derecki NC et al 2010). Ci proponiamo quindi di effettuare la tipizzazione di alcuni geni HLA in un'ampia casistica di pazienti Rett (233 pazienti con mutazione in *MECP2*) e verificare se la frequenza genica possa deviare significativamente dalla frequenza caratterizzata nella popolazione italiana al fine di stabilire se alcuni geni del sistema HLA possano determinare o influenzare la severità del fenotipo RTT.

FINALITÀ DEL PROGETTO:

In questo progetto, proponiamo la caratterizzazione HLA in pazienti mutati in *MECP2* allo scopo di:

- 1) studiare se esista una correlazione con l'insorgenza della sindrome di Rett;
- 2) verificare se esista una correlazione con la gravità della malattia.

RISULTATI ATTESI:

Con questo progetto ci aspettiamo di:

- 1) stabilire se i geni del sistema HLA sono coinvolti nell'insorgenza della sindrome di Rett;
- 2) stabilire se i geni del sistema HLA sono modificatori del fenotipo RTT.

Nel caso in cui una delle due ipotesi sia verificata, ci aspettiamo di poter elaborare potenziali strategie terapeutiche volte a migliorare la sintomatologia RTT tramite intervento mirato sul sistema immunitario. ■

L'impiego delle onde d'urto per la riduzione dell'ipertono spastico

Dott.ssa Cristina D'agostino e Prof. Nicola Portinaro*

* Direttore della Clinica Ortopedica Università degli Studi di Milano, Responsabile UO di Ortopedia e neuro ortopedia pediatrica Istituto clinico humanitas, Rozzano, Milano

Le onde d'urto, introdotte originariamente in campo medico nei primi anni novanta, per la frantumazione dei calcoli renali (litotripsia renale), negli anni immediatamente successivi, hanno visto una sempre più diffusa applicazione anche in ambito ortopedico – fisiatrico e riabilitativo, oltre che, più recentemente, nel campo della rigenerazione tissutale.

Dal punto di vista fisico, trattasi di onde acustiche, caratterizzate da una precisa forma d'onda con un elevato e rapidissimo picco pressorio iniziale, una rapida discesa del medesimo a cui segue una brevissima fase negativa.

Nella pratica medica, le onde d'urto, generate e trasmesse in rapida sequenza, si sono dimostrate in grado di generare una stimolazione meccanica diretta sui tessuti corporei, con la produzione di specifici mediatori e fattori di crescita responsabili degli effetti terapeutici secondo il meccanismo di meccanotrasduzione, ovvero la trasformazione di energia meccanica in reazioni biologiche. I meccanismi d'azione attualmente noti e descritti in letteratura per le onde d'urto sono i seguenti:

- effetto antinfiammatorio;
- effetto antidolorifico ed antiedemigeno;
- incremento della vascolarizzazione locale e dei processi di riparazione tissutale;
- effetto antisettico ed antibatterico;
- riduzione dell'ipertono spastico.

È noto dalla letteratura che la stimolazione con onde d'urto è in grado di indurre la sintesi (enzimatica e non enzimatica) di monossido di azoto (Nitric Oxide, o NO), e che quest'ultimo giocherebbe un ruolo determinante in molte delle azioni terapeutiche osservate: effetto antiflogistico, angiogenetico e trofico sui tessuti.

Il meccanismo d'azione della terapia con onde d'urto nel ridurre l'ipertonia spastica risulta tuttora in cor-

so di studio. Alle prime esperienze riportate in letteratura da parte di autori tedeschi, intorno alla seconda metà degli anni novanta, sono seguite ulteriori conferme e studi anche da parte della Scuola Italiana. Con l'intento di chiarire le modalità stesse di azione terapeutica e capire il motivo per cui l'effetto positivo si potesse mantenere nel tempo anche per molte settimane (a differenza per esempio, in taluni casi, di altre terapie), sono stati condotti studi di tipo neurofisiologico. L'esame elettromiografico (EMG) condotto a livello degli arti superiori di pazienti post-stroke, ad esempio, non avrebbe rilevato nessun tipo di azione sul nervo o sul muscolo, portando alla conclusione che, probabilmente, anche in tal caso, il meccanismo potrebbe essere legato all'inibizione dell'NO a livello della placca neuromuscolare o dei fusi neuromuscolari. Più di recente, gli stessi benefici effetti sono stati riscontrati anche su bambini affetti da spasticità.

Nella sindrome di Rett, la cui espressione clinica nelle fasi tardive è rappresentata da aumento del tono muscolare e da spasticità specialmente agli arti inferiori, l'impiego delle onde d'urto è ancora sperimentale. Lavori preliminari hanno però dimostrato che l'effetto delle onde d'urto è sovrapponibile a quello ottenuto su bambini affetti da altre forme di ipertono, come ad esempio la Paralisi Cerebrale Infantile.

Il trattamento con onde d'urto focali può e deve essere ottimizzato dall'associazione con la fisiokinesiterapia, praticata immediatamente dopo ogni seduta di onde d'urto e possibilmente ripetuta nel tempo.

È stato inoltre ipotizzato che proprio con l'associazione di onde d'urto ed esercizi attivi e passivi di mobilitazione, nel corso delle settimane, si potrebbe ottenere anche un effetto trofico tissutale, legato a fenomeni

di angiogenesi locale, che potrebbe migliorare, nel medio-lungo termine, le proprietà elastiche dei tessuti trattati.

Gli indubbi vantaggi derivanti dalla terapia con onde d'urto per patologie che abbiano come problema principale la spasticità, e quindi anche nella sindrome di Rett, sono rappresentati da:

- non invasività della metodica;
- applicazioni in regime ambulatoriale;
- assenza di effetti collaterali di rilievo;
- assenza di fenomeni di resistenza;
- ripetibilità delle applicazioni;
- possibilità di associare altre metodiche terapeutiche (la stessa inoculazione di tossina botulinica).

In generale, il trattamento con onde d'urto per la riduzione dell'ipertono spastico di varia origine, seppur ancora in corso di studio relativamente ai meccanismi d'azione specifici, si profila come una valida metodica di integrazione (o alternativa, in taluni casi), ai comuni rimedi terapeutici per questo complesso problema neuro-muscolare. ■

Bibliografia

- Ciampa AR, De Prati AC, Amelio E, Cavaliere E, Persichini, Colasanti M, Musci G, Marlinghaus E, Suzuki H, Mariotto S. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves. *Febs Lett.* 2005;19; 579 (30): 6839-45.
- Bosco V, Buselli P. Proprietà fisiche delle onde d'urto. In: *Le onde d'urto nella pratica clinica*. WIP Edizioni ottobre 2010.
- D'Agostino MC, Amelio E, Frairia R. Evoluzione delle onde d'urto- Apporto scientifico dell'Italia - Meccanismi d'azione della terapia. In: *Le onde d'urto nella pratica clinica*. WIP Edizioni ottobre 2010.
- Amelio E, Manganotti P, Corrado B, Iammarone C, Guerra C. Spasticità e trattamento con onde d'urto. In: *Le onde d'urto nella pratica clinica*. WIP Edizioni ottobre 2010.
- Manganotti O, Amelio E. Long-term effect of shock wave therapy on upper limb hypertonia in patients affected by stroke. *Stroke*. 2005 Sep; 36(9): 1967-71.
- Mariotto S, de Prati AC, Cavaliere E, Amelio E, Marlinghaus, Suzuki H. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. *Curr Med Chem.* 2009;16(19):2366-72.
- Amelio E, Manganotti P. Effect of shock wave stimulation on hypertonic plantar flexor muscles in patients with cerebral palsy: a placebo-controlled study. *J Rehabil Med.* 2010 Apr;42(4):339-43.

Un ruolo per la glia nella progressione della Sindrome di Rett

*Da tempo sappiamo che la proteina MeCP2 è espressa nei **neuroni** e che la sua assenza gioca un ruolo nell'insorgenza della Sindrome di Rett. Più recentemente esperimenti in vivo ed in vitro (Ballas 2009, Maezawa 2009) hanno dimostrato che MeCP2 viene espressa **anche in tutti i tipi cellulari della glia** di cervelli sani. Le cellule della glia sono di diversi tipi (astrociti, microglia...) e sono abbondanti nel cervello, hanno una grande importanza per i neuroni, in quanto sono coinvolte nel mantenimento di struttura e funzione del neurone.*

Gli studi riportati qui in dettaglio hanno lo scopo di chiarire il ruolo di questa componente cellulare nella sindrome di Rett. Cellule della glia prive di MeCP2 non consentono a neuroni wild type (che esprimono normalmente MeCP2) di avere una struttura corretta e di funzionare efficientemente.

*Ciò che è interessante è il fatto che **le cellule della glia agiscono sui neuroni producendo sostanze che interagiscono con i neuroni stessi**, un deficit o un eccesso di queste sostanze sembrerebbe avere un ruolo importante nel danneggiare il neurone e nell'evoluzione della malattia.*

Dott.ssa Silvia Russo, Istituto Auxologico, Milano

La sindrome di Rett è una malattia del neurosviluppo causata dalle mutazioni nel gene MECP2, methyl CpG-binding protein 2.

La malattia colpisce quasi esclusivamente le bambine ed i primi sintomi compaiono di norma tra i 6 ed i 18 mesi di vita. A tale età le bambine iniziano una fase di regressione, perdono la parola, il controllo e l'uso funzionale delle mani, che si accompagnano spesso a microcefalia ritardo mentale, autismo, grave stress, epilessia e ad un globale ritardo della crescita.

La funzione più nota della proteina MeCP2 è quella di regolatore trascrizionale, ossia regola il funzionamento di molti altri geni con un ruolo importante nel cervello dove appare presente in maggiore abbondanza, ma sono state inoltre dimostrate anche altre funzioni, tra cui importante quella di regolatore dello splicing. Seppure è chiaro che l'assenza delle complesse funzioni svolte da MeCP2 è causativa della sindrome di Rett, la relazione tra la sintomatologia e le basi biologiche ha ancora molti punti oscuri.

La ricerca si avvale di studi *in vitro*, con colture di cellule ed *in vivo* con modelli di topi, ben rappresentativi del quadro clinico della malattia; nei modelli murini il gene viene rimosso (modelli ko) oppure è mutato corrispondenti a fenotipi clinici diversi. Il gene bersaglio, in questo caso Mecp2, può essere assente in tutte

le cellule del topo ma si creano dei modelli in cui solo in alcuni specifici tessuti o cellule il gene non funziona; a volte è possibile anche controllare il momento dello sviluppo in cui il gene smette di funzionare.

Esperimenti in vivo ed in vitro hanno dimostrato come l'assenza di MeCP2 determini anomalie nella struttura del **neurone**: le arborizzazioni dei dendriti (i dendriti sono delle ramificazioni presenti in ciascun neurone che ne permette la comunicazione con altri neuroni) sono più povere, minore è la densità delle spine, la trasmissione basale sinaptica e la plasticità eccitatoria delle sinapsi, ridotta è l'attività corticale spontanea.

Inizialmente si pensava che la proteina MECP2 fosse espressa prevalentemente nei neuroni, tuttavia successivi esperimenti in vivo ed in vitro (Ballas 2009, Maezawa 2009) dimostrarono per la prima volta che la proteina MeCP2 viene espressa anche in tutti i tipi cellulari della **glia** di cervelli sani e che MeCP2 espresso dalla glia è importante per la normale morfologia del neurone. La glia comprende diversi tipi cellulari, astrociti, oligodendrociti e microglia. In particolare gli **astrociti** rappresentano un'ampia popolazione di cellule non neuronali del cervello (sono la più numerosa componente cellulare del sistema nervoso centrale) ed hanno ruoli funzionali e strutturali importanti

per i neuroni in quanto sono coinvolti nella formazione della sinapsi, nella plasticità neuronale e nella prevenzione della esocitotossicità neuronale, grazie all'attività di rimozione del glutammato in eccesso attraverso i trasportatori del glutammato.

I livelli di proteina MeCP2 presente nei neuroni rispetto agli astrociti sono variabili nei diversi tipi di neuroni: paragonabili nei neuroni dei granuli cerebellari e molto più alti nei neuroni cerebellari e nella glia. Gli esperimenti dimostravano l'espressione di MeCP2 sia nella glia embrionale sia in tutti i tipi cellulari di glia nel cervello adulto.

Ruolo degli astrociti – (Da Ballas et. 2009 Effetto non cellulare delle cellule della glia deficitarie di MeCP2 sulla morfologia dei dendriti dei neuroni).

Ballas nel 2009 ha mostrato che il medium di coltura derivato da colture di astrociti di un topo maschio privo di Mecp2 non erano in grado di supportare la normale crescita in neuroni normali, senza difetto di MeCP2. Allo stesso modo è stato visto che i neuroni che portavano la mutazione di MECP2 nel medium di astrociti normali mostravano una morfologia normale dei dendriti. Ciò suggeriva che nelle pazienti Rett femmine, mosaici naturali per la mutazione (possiedono un gene MECP2 normale ed uno mutato), i neuroni normali potrebbero essere influenzati dalla presenza di

astrociti privi di MECP2. È possibile come accade in alcune malattie neurodegenerative che le cellule della glia mutate siano prive di una molecola essenziale per mantenere la corretta struttura dei neuroni oppure che secernano un fattore solubile che è dannoso per i neuroni. Gli autori suggeriscono che la mancanza di fattori neurotrofici come il fattore neurotrofico derivato dalle linee cellulari della glia, GDNF, che influenza la ramificazione dei dendriti, oppure molecole secrete dalla glia come il fattore tumorale della necrosi alfa TNF- α , il monossido di azoto, NO, possono determinare una struttura aberrante nel neurone e la perdita delle funzioni neuronali. Ricercando candidati che potessero alterare i livelli di queste molecole si è evidenziata la presenza di un'aminotransferasi presente in concentrazione tripla negli astrociti privi di Mecip2 rispetto a quelli normali. L'enzima è coinvolto nella sintesi del glutammato e può modularne la risorsa. In questo caso, l'identificazione di fattori/e secreti in modo aberrante potrebbero suggerire uno strumento per l'intervento farmacologico nella sindrome di Rett.

Ruolo della microglia (da Maezawa et al 2010, la microglia della sindrome di Rett danneggia dendriti e sinapsi mediante un elevato rilascio di glutammato).

Studi pubblicati nel **2010 da Maezawa** evidenziano una potente attività neurotossica nel medium di coltura ottenuto dalle cellule della **microglia** (un componente della glia diverso dagli astrociti) del topo Mecip2 null di Bird. I neuroni cresciuti in queste condizioni mostravano una morfologia anomala dei dendriti, segni della distruzione dei microtubuli e danno dei componenti postsinaptici glutamatergici entro 24 ore. Il fattore tossico identificato da questo gruppo è il glutammato, prodotto in maggiori quantità nelle cellule della microglia Mecip2 null. L'aumento del glutammato deriverebbe in parte da una maggiore produzione di glutamminasi (enzima che trasforma la glutammina in glutammato) e di connessina 32, molecola responsabile del rilascio del glutammato. In via sperimentale si osserva che sia il blocco della sintesi del glutammato mediato da

inibitori della glutamminasi, sia l'uso di antagonisti dei recettori del glutammato bloccavano la neurotossicità di queste cellule. Il fatto che la tossicità non si manifestasse conducendo gli esperimenti in colture pure di neuroni derivati dagli astrociti (e non dalla microglia) suggerirebbe che la microglia influenzi l'insorgenza e la progressione della Rett e che la sintesi del glutammato piuttosto che il suo rilascio potrebbero essere un target terapeutico per la Rett.

Lioy DT et, Nature 2011

In questo studio gli autori dimostrano che in modelli di topo privi in tutte le cellule del gene MeCP2, la riattivazione preferenziale di Mecip2 negli astrociti determina un miglioramento significativo dei livelli di ansietà e movimento, riporta i pattern respiratori alla normalità e prolunga la sopravvivenza. Inoltre, la riattivazione



di Mecip2 nelle cellule mutanti degli astrociti esercita un effetto positivo non dipendente dall'attività cellulare, *in vivo* sui neuroni mutanti, ripristinando la normale morfologia dei dendriti ed aumentando i livelli del trasportatore eccitatorio del glutammato VGLUT1.

Un precedente studio (Guy et al, 2007) ha dimostrato come la riattivazione di Mecip2 in tutte le cellule di un modello murino disegnato *ad hoc* consenta una normale durata della vita, il recupero delle abilità motorie e un generale miglioramento della salute. Poiché era stato osservato che l'espressione di Mecip2 nelle prime fasi dello sviluppo previene la com-

parsa di molti sintomi Rett-like, le cellule neuronali sono probabilmente un componente cruciale del recupero.

Tuttavia, in seguito alle recenti scoperte sul coinvolgimento della glia nella sindrome di Rett, il gruppo di Mandel si è proposto di valutare con esperimenti *in vivo* l'eventuale ruolo svolto dagli astrociti nella remissione della neuropatologia. A questo scopo sono stati incrociati due modelli di topo in modo da ottenere un topo che fosse in grado **riattivare il gene Mecip2** in presenza di **tamoxifene**, **ma solo negli astrociti** e non nei neuroni, *Mecip2^{Stop/y}-hGFAPcreT2* (**VEDERE LA LEGENDA**). Nei neuroni si osservava solo una percentuale molto bassa (<5%) di excisione, che non aumentava con l'età e con una riattivazione di Mecip2 limitata al cervello; non si osservava nessuna espressione in eccesso di Mecip2 negli astrociti riattivati. Per escludere la possibilità che questa piccola quota di neuroni aggiunti al basso livello costitutivo di Mecip2 potesse alterare le variazioni comportamentali che avrebbero dovuto quantificare, hanno opportunamente modificato uno dei ceppi parentali riducendone l'espressione.

Gli autori hanno preso in considerazione i principali aspetti clinici della malattia studiabili nei modelli murini confrontando il modello di Guy dove Mecip2 non viene inizialmente espresso, ma può essere ripristinato in tutte le cellule ed il nuovo modello dove il ripristino avviene solo negli astrociti.

La **durata media di vita** del ceppo *Mecip2^{Stop/y}-hGFAPcreT2* trattato con solo olio (controllo) era di 3 mesi, maggiore rispetto al normale KO probabilmente per un'attività residua dell'allele con la cassetta di STOP. Al contrario 9/11 topi trattati con tamoxifene erano vivi dopo 7 mesi, 7/9 venivano sacrificati per studi ulteriori. Il topino più longevo era stato sacrificato a 15 mesi. I topi avevano anche maggiori dimensioni, circa il 20%. Valutandoli con un punteggio descritto per studi osservazionali, lo **stato generale di salute** dei TAM *Mecip2^{Stop/y}-hGFAPcreT2* (topi trattati con tamoxifene) appariva stabilizza-

to e non peggiorato come appariva nei topi trattati con olio. I topi privi di *Mecp2* sono ipoattivi e mostrano **misure del comportamento** alterate dovute all'ansietà. *Mecp2^{Stop/y}-hGFAPcreT2* trattati con olio percorrevano in gabbia e in spazi aperti il 20% della distanza con il 20% della velocità rispetto al topo parentale *hGFAPcreT2*, mentre il topino trattato con TAM che esprime *Mecp2* negli astrociti si muove al 50%. Analoghi miglioramenti erano stati osservati anche nelle misure dell'ansietà. I risultati erano gli stessi per tutti i genotipi.

Le pazienti Rett ed i modelli murini hanno una **respirazione** alterata. Infatti a partire dalla 12 settimana *Mecp2^{Stop/y}-hGFAPcreT2* mostrava livelli di apnea molto più severi del controllo, ma due mesi dopo il trattamento TAM il pattern respiratorio di 10/12 topi *Mecp2^{Stop/y}-hGFAPcreT2* acquisivano un respiro regolare, in 2 di questi la respirazione rimaneva normale per 5 mesi, in 2/3 i valori erano normali, mentre la frequenza delle apnee nel terzo topino era ridotta ma non ritornata a livello del controllo. Il miglioramento nella respirazione era spiegabile dalla riattivazione di *Mecp2* negli astrociti all'interno del complesso pre-Botzinger, un'area cerebrale implicata nel controllo del ritmo respiratorio e nei difetti respiratori della sindrome di Rett. È importante osservare che il topo *Mecp2^{Stop/y}* quando trattato con TAM non migliorava la respirazione irregolare, né diminuiva le apnee, mentre il topo *Mecp2^{Stop/y}-hGFAPcreT2* (maschi e femmine) sviluppava un numero significativo di apnee a partire da 4-6 mesi, non migliorava se trattato con olio mentre veniva corretto dal trattamento con TAM anche nel topo affetto più severamente.

Gli autori hanno preso in considerazione la **morfologia del neurone** che nei cervelli delle bambine RTT e dei topi modello hanno ridotte dimensioni del corpo neuronale e ridotta complessità dendritica in alcune regioni. A 3,5 mesi nei topi TAM *Mecp2^{Stop/y}-hGFAPcreT2* la dimensione del corpo somatico dei neuroni dell'ippocampo, del cervelletto e della corteccia era ancora più piccola rispetto ai controlli *hGFAPcreT2*

e dopo 7 mesi era ritornata normale solo nelle regioni del cervello che mostravano una riattivazione dell'espressione negli astrociti di *Mecp2*. Considerando la complessità dei dendriti *Mecp2^{Stop/y}* e *Mecp2^{Stop/y}-hGFAPcreT2* trattato con olio avevano il 25% in meno di ramificazioni ma tornavano normali dopo 3,5 mesi nei neuroni di *Mecp2^{Stop/y}-hGFAPcreT2* trattati con TAM. I neuroni privi di *Mecp2* mostravano anche un deficit nelle proteine necessarie alla neurotrasmissione eccitatoria come il trasportatore eccitatorio del glutammato VGLUT1; in questo caso si osservava una riduzione del 20% nei modelli patologici che veniva ripristinata alla normalità nel *c-hGFAPcreT2* a 3-4 mesi dal trattamento TAM.

Nell'insieme questi dati indicano come la re-espressione di *Mecp2* negli astrociti è in grado di influenzare positivamente i vari componenti della neurotrasmissione *in vivo*, con modalità che non dipendono dalla cellula in sé, ma dalla produzione di molecole che interagiscono con i neuroni.

Per validare questi dati era necessario provare a rovesciare la questione verificando le **conseguenze dell'assenza di *Mecp2* nei soli astrociti**. A tale proposito è stato incrociato il modello di topo con *Mecp2* difettivo, *Mecp2^{Flox/y}* con il modello *hGFAPcreT2* per ottenere un modello *Mecp2^{Flox/y} hGFAPcreT2* che produce *Mecp2* nei neuroni, ma non negli astrociti: questo modello condivide con il topino Rett alcune caratteristiche, quali la minore dimensione del corpo neuronale, la posizione degli arti posteriori, la respirazione irregolare, mentre la durata della vita, il movimento, i comportamenti derivanti dall'ansietà erano nella norma. Inoltre il numero di ramificazioni apicali dendritiche nei neuroni dell'ippocampo non era alterata, ad indicare che la perdita di *Mecp2* dal 21° giorno dopo la nascita non determina la distruzione di un circuito neuronale dell'ippocampo correttamente allestito. La presenza di *Mecp2* negli astrociti sembra invece molto importante per il pattern della respirazione. Quindi le interazioni tra glia e neuroni che sottendono respirazione e circuiti dell'ippocampo sono differenti.

Considerazioni finali degli autori

I nostri studi dimostrano il coinvolgimento di neuroni e glia nell'insorgenza della malattia. Nella sclerosi laterale amiotrofica familiare, i neuroni e la glia hanno diversi ruoli nell'andamento della malattia: i primi coinvolti nelle prime fasi e gli astrociti nella progressione. I nostri dati sono compatibili con questo modello, perché rimuovendo solo negli astrociti *Mecp2* dal 21° giorno dopo la nascita si ottiene un fenotipo più lieve e la re-espressione nei soli astrociti stabilizza i sintomi.

Questo studio non chiarisce se entrambi i tipi cellulari, neuroni e glia, privi di MeCP2 siano la causa della malattia oppure altri tipi di cellule della glia potrebbero essere coinvolte nel processo della malattia.

Sebbene il danno neuronale sia alla base del funzionamento deficitario del sistema nervoso nella Rett, la riattivazione di *Mecp2* nella glia può migliorare nei modelli murini 4 importanti aspetti: la morte prematura, la respirazione aberrante, l'ipoattività e la diminuzione della complessità dendritica. Studi futuri volti all'identificazione di molecole chiave che sono rimpiazzate dopo la re-espressione di *Mecp2* nella glia possono fornire indizi circa i meccanismi di recupero indicando nuovi potenziali target per l'intervento terapeutico. ■

Legenda

Mecp2^{Stop/y} indica il topo maschio creato da Bird, in grado di esprimere alla nascita la sindrome di Rett, ma successivamente alla riattivazione del gene recupera molti deficit. In questo topo MeCP2 è assente in tutte le cellule.

hGFAPcreT2 è una linea che consente di indurre una ricombinazione specifica di geni specifici per le cellule della glia e rappresenta un controllo sano che esprime *Mecp2* normalmente.

Mecp2^{Stop/y}-hGFAPcreT2 deriva dall'incrocio dei precedenti, per cui nasce ammalato e recupera la funzionalità di MeCP2 solo nelle cellule della glia, GA-FAP è un marcatore dell'espressione degli astrociti.

Nel lavoro si confrontano a) topi trattati con olio, dove il gene *Mecp2* **non** si riaccende e b) topi trattati con tamoxifene (un antibiotico) **TAM *Mecp2^{Stop/y}-hGFAPcreT2* o TAM *Mecp2^{Stop/y}*** in cui si rimuove il segnale di stop e il gene ricomincia a funzionare.

Le novità dell'ultimo congresso della International Rett Syndrome Foundation

Prof. Maurizio Giustetto, Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale e Istituto Nazionale di Neuroscienze, Università di Torino.

Prof. Tommaso Pizzorusso, Dipartimento di Psicologia dell'Università di Firenze e Istituto di Neuroscienze del CNR di Pisa.

Si è svolto dal 26 al 28 giugno negli Stati Uniti nella città di Leesburg (Virginia), nei pressi di Washington DC negli Stati Uniti, il dodicesimo congresso scientifico "12th Annual Rett Syndrome Symposium" organizzato come di consuetudine dall'International Rett Syndrome Foundation, la Fondazione americana per la Sindrome di Rett. Come ormai da alcuni anni, questo Simposio viene organizzato per permettere a ricercatori provenienti da quasi ogni parte del mondo di illustrare e condividere i più recenti risultati delle loro ricerche allo scopo di ampliare le conoscenze sulle basi biologiche della sindrome di Rett. La preparazione e competenza dimostrata dai circa 130 membri della comunità medico-scientifica è stata di livello eccellente, come dimostrato dalla costante presenza di un altissimo numero di presenze a tutte le sessioni scientifiche, che si sono svolte dal mattino fino a tarda sera. La presidenza del comitato scientifico organizzatore è andata quest'anno a due esperti ricercatori nel campo, la Dott.ssa Yi Eve Sun dell'Università di Los Angeles (USA) ed il dottor James H. Eubanks del Toronto Western Research Institute (Canada) che hanno svolto un ottimo lavoro nel selezionare le presentazioni orali. Inoltre, la sessione serale dei poster scientifici ha garantito a tutti i partecipanti di poter presentare in modo adeguato l'avanzamento dei propri studi. Da notare che nella sessione di poster è stata riportata per la prima volta da parte del gruppo del Dr. Cornelius Gross dell'European Molecular Biology Laboratory di Monterotondo (Roma) lo sviluppo

di un modello animale anche per la mutazione CDKL5. Se la validità di questo modello verrà confermata dai successivi studi, si aprirà la possibilità di investigare meccanismi di genesi della patologia e valutare gli effetti di possibili terapie anche per le mutazioni CDKL5.

Per quanto riguarda le sessioni orali, il Dott. Alan K Percy ha aperto i lavori con una lettura magistrale sulla storia naturale della Sindrome di Rett descrivendo in prospettiva sia i criteri clinici principali per la prognosi della patologia come le possibili varianti, sia le principali e le più rare espressioni fenotipiche.

La prima sessione è stata composta da interventi sugli aspetti molecolari alla base della funzionalità e delle proprietà biofisiche della proteina

MeCP2. Un'importante relazione tra l'espressione MeCP2 e la regolazione dell'espressione di molecole definite microRNA è stata suggerita dalla Dott.ssa Zhao (Madison, USA). I risultati di queste ricerche hanno indicato che attraverso una reciproca relazione regolatrice, queste molecole sono in grado di determinare il corretto sviluppo morfofunzionale delle cellule nervose, un aspetto fondamentale per la comparsa dei sintomi associati alla Rett. In particolare, MeCP2 può determinare i livelli del microRNA 137 una molecola che è a sua volta in grado di indurre il differenziamento delle cellule nervose. In topi modello per la RTT che contengono una totale delezione del gene MeCP2 i livelli del microRNA-137 sono troppo elevati, un'anomalia che determina, attraverso l'azione della molecola Mib 1,



Isabella

alterazioni gravi della morfologia a livello dei compartimenti sinaptici nelle cellule nervose. Sarà quindi da valutare come queste conoscenze possano portare ad elaborare strategie farmacologiche capaci di riportare nella norma le anomalie molecolari osservate.

La sessione successiva, in cui hanno relazionato i Dott. Qiang Chang, Univ. del Wisconsin (USA); Jim Ellis, Univ. di Toronto (Canada); la Prof.ssa Alessandra Renieri, Univ. di Siena (Italia) e la Dott.ssa Yi Eve Sun, è stata incentrata su uno degli argomenti più innovativi ed interessanti che sono stati presentati al simposio, l'utilizzo delle cellule staminali per lo studio e la terapia della sindrome di Rett. Il Dott. Alysson Muotri, dell'Università di San Diego (USA) ha aperto questa sessione presentando interessantissimi risultati derivanti da uno studio in cui sono stati utilizzati neuroni umani derivanti da cellule staminali pluripotenti indotte ricavate da fibroblasti di pazienti Rett. Questo studio ha dimostrato che, utilizzando modernissime tecniche di biologia molecolare, è possibile mantenere in vitro cellule nervose in cui vengono ricapitolate le anomalie indotte dalla patologia umana, come ad esempio difetti nella formazione dei contatti sinaptici e delle risposte elettrofisiologiche. In questo modo l'équipe del Dott. Muotri ha mostrato che i difetti neuronali potrebbero comparire molto presto durante lo sviluppo del cervello dei pazienti, un dato che suggerisce che il successo di eventuali terapie potrebbe dipendere da quanto precocemente durante lo sviluppo queste vengano praticate. Inoltre, la Prof.ssa Renieri dell'Università di Siena ha corroborato questa tematica con dati altrettanto interessanti sull'utilizzo delle cellule staminali pluripotenti indotte per lo studio delle varianti della sindrome di Rett. Nei laboratori della Prof.ssa Renieri si stanno preparando cellule staminali pluripotenti con diverse mutazioni in modo da ampliare la gamma dei possibili modelli anche a mutazioni non a carico di MeCP2.

Indubbiamente, l'insieme di queste comunicazioni ha indicato che questo nuovo modello rappresenta uno strumento cellulare molto potente per studiare l'efficacia di terapie sperimentali, per la diagnosi della malattia e per eventuali trattamenti indirizzati verso le esigenze dei singoli pazienti.

Nella medesima sessione la Dott.ssa Monica Justice del Baylor College of Medicine (USA) ha mostrato l'efficacia della genetica per l'identificazione di molecole, denominati geni soppressori, che possono essere in grado di ridurre o sopprimere completamente gli effetti della mutazione di MeCP2 nei modelli animali della sindrome di Rett. Utilizzando il metodo della mutagenesi indotta con il trattamento con ENU (N-ethyl-N-nitrosourea), la Dott.ssa Justice ha mostrato che è stato possibile identificare 5 geni capaci di moderare i sintomi appartenenti a 2 diverse classi funzionali: 1) regolatori della struttura della cromatina e 2) biosintesi dei lipidi. Inoltre, è stato dimostrato in questa comunicazione che gli animali MeCP2-KO presentano una grave alterazione della biosintesi del colesterolo e degli acidi grassi e del metabolismo del colesterolo. Il colesterolo è una molecola essenziale per le funzioni biologiche dell'organismo. E, infatti, oltre a essere il precursore per la sintesi degli ormoni steroidei, dei sali biliari e della vitamina D, il colesterolo è un componente principale delle membrane cellulari ed è coinvolto nella trasduzione del segnale, nella conduzione degli stimoli elettrici e nella trasmissione sinaptica. In particolare i geni coinvolti nella sintesi e metabolismo del colesterolo ad essere deregolati sono: *sqle*, *Lss* e *Sc4mol*. Il vantaggio di questa scoperta risiede nel fatto che queste vie metaboliche sono dei promettenti bersagli terapeutici per la Rett, infatti sostanze farmacologiche che possono regolare queste vie sono già disponibili.

Per quanto riguarda la sperimentazione di nuove terapie, interessanti novità sono state presentate dal

gruppo del Prof. John Bissonette dell'Oregon Health and Science University (USA), il quale ha mostrato che composti che mimano l'azione della serotonina possono revertire i sintomi a carico della respirazione nel modello animale di mutazione di MeCP2. In particolare è stato studiato il composto F15599 che ha un buon accesso al cervello una volta che è stato iniettato nel circolo sanguigno. Altri studi hanno iniziato a valutare l'efficacia nel modello animale di composti ottenuti da una vasta collezione di diversi composti chimici con potenziale attività terapeutica (la cosiddetta libreria di composti SMART). In particolare il Dott. Alan Kozikowski aveva recentemente mostrato che il composto Tubastatin A corregge i deficit sensori-motori nel modello animale di una neuropatia ereditaria. Questo composto inibisce una proteina chiamata HDAC6 che può influenzare l'espressione di vari geni tra cui MeCP2. Gli studi del Dott. John Christodoulou dell'Università di Sydney, del Dott. James Eubanks del Toronto Western Research Institute e della Dott.ssa Yi Eve Sun hanno portato ulteriore sostegno al possibile ruolo benefico della Tubastatin A nel modello animale di sindrome di Rett. Infatti i topi mutanti per MeCP2 trattati con Tubastatin A mostravano una riduzione delle crisi epilettiche. La IRSF, attraverso i suoi finanziamenti, continua a supportare la ricerca sul F15599, la Tubastatin A ed altri composti della libreria SMART, per cui è ragionevole supporre che a breve avremo informazioni maggiori sugli effetti osservati nei modelli animali e sulla trasferibilità all'uomo di questi approcci. Infine, la Dott.ssa Daniela Tropea ha riportato i primissimi risultati ottenuti in collaborazione con il Dott. Giorgio Pini a Viareggio riguardo al trattamento delle bambine con IGF1. I risultati hanno mostrato che tale trattamento è ben tollerato dalle bambine e non sono stati osservati risultati negativi. Sarà quindi possibile valutare in futuro su numeri di soggetti più grandi se il trattamento ha anche efficacia nel migliorare la sintomatologia. ■

È con piacere che aggiorniamo, soprattutto i genitori del Lazio, sul continuo evolversi delle attività del centro di riferimento per la RTT che sta nascendo presso il policlinico di Tor Vergata. Ringraziamo Jola (referente AIRETT Lazio) e Mauro per il loro importante impegno volto a far conoscere la sindrome di Rett e l'Associazione Italiana Rett nel Lazio e in particolare a Roma: le armi vincenti per questo importante lavoro sono collaborazione e impegno.

Al Policlinico Tor Vergata di Roma dopo l'attivazione dei day hospital si lavora per l'attivazione del servizio riabilitativo

Jolanta M. Saran - Rappresentante AIRETT Lazio

Da febbraio 2011, per iniziativa dell'AIRETT e con la collaborazione del personale medico del Policlinico di Roma Tor Vergata, presso l'UOC di Neuropsichiatria Infantile (NPI) diretta dal Prof. Paolo Curatolo, è stato attivato un progetto di presa in carico, studio e ricerca degli aspetti clinici correlati alla Sindrome di Rett. Le bambine con sospetta Sindrome di Rett o con diagnosi già accertata possono avvalersi di un percorso medico multidisciplinare per la diagnosi e/o il follow up, secondo le indicazioni riportate in letteratura.

Presso il Policlinico Tor Vergata è infatti possibile eseguire:

- **Valutazione obiettiva neuropsichiatrica-neurologica;** diagnosi-management dell'epilessia; EEG sonno/veglia standard o con video-ripresa. Valutazione neuromotoria, comportamentale comunicativa e cognitiva residua mediante modellamento testologico.
- **RMN encefalo e/o midollo:** con e senza mezzo di contrasto, organizzata in 2 giornate di ricovero.
- **Test molecolare:** di conferma della mutazione del gene MECP2; consulenza genetica familiare.
- **Valutazione Ortopedica.**
- **MOC** (Mineralometria ossea computerizzata).
- **Valutazioni specialistiche pediatriche** (allergologica, immunologica, endocrinologica, pneumologia e gastroenterologia).



Successivamente all'attivazione di questo servizio, ci si è resi conto dell'estrema necessità delle famiglie delle bambine affette da Sindrome di Rett, di avere servizi riabilitativi/terapeutici mirati e specifici di riferimento, è per questo che al Policlinico Tor vergata di Roma

si sta lavorando per l'attivazione di questo servizio riabilitativo che permetterà a tutte le bambine di accedere per avere un intervento specializzato e individualizzato per l'inquadramento e il trattamento delle problematiche globali correlate alla sindrome. ■

Per ulteriori informazioni e prenotazioni rivolgersi a:



POLICLINICO TOR VERGATA
UNITÀ OPERATIVA DI NEUROPSICHIATRIA INFANTILE

Responsabile Prof. Paolo Curatolo
Prof.ssa Cinzia Galasso; Dott.ssa Caterina Cerminara
Viale Oxford 81, 00133 Roma
Ambulatori NPI tel: 06/20900249/250
C/O Casa di Cura "S. Alessandro", Via Nomentana n.1362 Roma
Tel.06.41400129 – Fax.:06.41400343

Strepitoso risultato ottenuto dalla prima campagna SMS solidale in favore della nostra associazione

Lucia Dovigo, Presidente AIRETT

Un risultato quasi inaspettato, eppure straordinario. Inaspettato e straordinario.

Solo così si può descrivere con esattezza l'esito della campagna di raccolta fondi con sms solidale che AIRETT ha promosso quest'anno, tra il 16 maggio e il 5 giugno.

Più di 140mila sms inviati, più di 15mila telefonate effettuate da rete fissa, per sostenere la prima campagna sms della nostra associazione.

Il risultato ottenuto testimonia ampiamente la sensibilità e la generosità degli italiani nel sostenere la

ricerca nell'ambito di una malattia ancora poco conosciuta come la Sindrome di Rett.

Con i fondi raccolti, AIRETT potrà continuare a sostenere un progetto di ricerca sulle cellule staminali, che permetterà di generare neuroni umani "malati" direttamente dalle cellule cutanee delle pazienti e di accelerare le scoperte sui meccanismi terapeutici, consentendo l'analisi di un numero molto maggiore di potenziali farmaci e di studiarne lo sviluppo e la funzionalità. Inoltre consentirà di incrementare notevolmente la somma destinata an-

nualmente al bando di ricerca sulla sindrome di rett promosso dall'associazione.

L'obiettivo che ci eravamo prefissati per ora è dunque raggiunto, ma c'è ancora molto da fare!

Ci auguriamo che questo sia solo l'inizio - un ottimo inizio - di un percorso che ci permetterà di coinvolgere e attirare sempre più l'attenzione dell'opinione pubblica e dei media, al fine di conseguire risultati importanti nel campo della ricerca genetica e clinico-riabilitativa per far fronte alla Sindrome di Rett. ■



GRAZIE a Nicola Savino, nostro impareggiabile testimonial

GRAZIE a Linus ed ai ragazzi di radio DeeJay e DeeJay Tv

GRAZIE a MediaFriends, La7 e tutte le televisioni, radio, giornali

sia nazionali che locali che hanno pubblicizzato il nostro invito

GRAZIE a Cento Stazioni e Grandi Stazioni

GRAZIE a Tim, Vodafone, Wind, 3, Coopvoce, Telecom Italia, Infostrada, Fastweb, Teletu, Tiscali che ci hanno affiancato in questa iniziativa

GRAZIE a tutti coloro che hanno collaborato nella riuscita della campagna

Ma soprattutto GRAZIE alle tantissime persone che hanno inviato un SMS o telefonato al 45505

**LE BIMBE DAGLI OCCHI BELLI,
I LORO GENITORI E I SOSTENITORI
AIRETT VI SONO IMMENSAMENTE GRATI**

In occasione della nostra campagna sms, si è deciso di rinnovare l'immagine associativa ridefinendo anche il nuovo logo che riportiamo di seguito



Un felice passaggio alla scuola media

Sono la mamma di Giulia B. e desidero fare un ringraziamento speciale, attraverso il nostro giornale, a tutte le Insegnanti e Alunni della 1^a Media di Baone (PD).

Come penso, tutti noi genitori di bambine Rett, quando finisce un ciclo scolastico e se ne apre uno nuovo abbiamo molti timori e paure, soprattutto riguardo l'inserimento e l'accoglienza. Devo dire invece che quest'anno scolastico appena concluso ci ha riservato tante piacevoli sorprese. Giulia è stata accolta da subito con molto calore e affetto e lei ha risposto a tutte queste sollecitazioni positive interagendo con moltissimi sorrisi sia con i compagni che con tutti gli insegnanti. È sempre stata coinvolta nelle varie attività facendola sentire PARTE di un gruppo e mai un PESO. È proprio questo uno degli aspetti che vanno premiati e sottolineati perché danno un "valore aggiunto" all'opera svolta da ogni insegnante. Credo e sono profondamente convinta, al di là della patologia di mia figlia, che trasmettere i valori del rispetto, dell'accoglienza, della capacità di donare qualcosa di se stessi facciano di ogni insegnante un vero "uomo" e una vera "donna".

Vi allego anche, a dimostrazione di quanto scritto, la lettera che tutte le insegnanti hanno inviato a noi genitori, in occasione del S. Natale, accompagnata da una cartellina ripiena di disegni, pensieri e dediche che i suoi compagni avevano svolto su Giulia! È stato veramente commovente leggere tutto questo e resterà fra i nostri ricordi più cari.

Rosanna

Giulia è arrivata finalmente alla Scuola Secondaria di Primo Grado, una diversa realtà scolastica ricca di tanti stimoli e di amicizie!!!

La nuova classe formata da 23 alunni provenienti in parte dalla stessa scuola elementare frequentata negli anni precedenti da Giulia, si è mostrata sin da subito disponibile ad accoglierla ed interagire con lei.

Attraverso semplici e chiare spiegazioni date dai diversi insegnanti del Consiglio di classe, è stata illustrata loro il tipo di sindrome di cui è affetta Giulia, cercando allo stesso tempo di rassicurarli e mettere in luce come lei sia una GRANDE E PREZIOSA RISORSA non solo per la classe ma per l'INTERO NUCLEO SCOLASTICO.

Così ogni alunno attraverso la propria personalità e il proprio modo di esprimersi, ha utilizzato diverse strategie comunicative per entrare in relazione con lei e farla partecipe degli eventi scolastici. Alcuni compagni, infatti, per mostrare il proprio affetto, quando Giulia passava vicino a loro, la accarezzavano in alcune parti del corpo, come ad esempio la testa, le braccia o le spalle, oppure attiravano la sua attenzione chiamandola e posizionandosi all'altezza del suo viso, in modo che il messaggio verbale o gestuale le giungesse in maniera chiara.

Inoltre, attraverso disegni, frasi e dediche, ogni alunno ha espresso le proprie emozioni e sensazioni, creando all'interno della classe un clima di RISPETTO, AMICIZIA, ASCOLTO E DISPONIBILITÀ.

Grazie Giulia!!!

Le Insegnanti

Giulia con i nuovi compagni di classe



Giulia durante una lezione



RAPPORTI CON LE A.S.L.

Facciamo seguito alla nostra precedente lettera pubblicata sul n. 58 di questa rivista, per comunicare a tutti importanti nuove notizie.

Il muro che esisteva fra le richieste di dispensare i prodotti della N.F.O. per le malattie rare e le A.S.L. sembrava inviolabile; ricordo bene che anche quando di persona siamo stati alla direzione ASL locale, ci è stato risposto in modo perentorio negativamente.

Ebbene, è con piacere che comunichiamo che in quel muro, apparentemente impenetrabile, si è aperta una breccia, una piccola breccia, ma che sarà destinata a diventare una voragine.

Infatti alcune A.S.L., hanno accolto le domande a suo tempo presentate dalle famiglie interessate ed oggi i prodotti della Norwegian Fish Oil sono già in distribuzione gratuita presso queste strutture:

- FARMACIA OSPEDALIERA ASL DI PESCARA
- FARMACIA OSPEDALIERA ASL DI RAVENNA
- FARMACIA TERRITORIALE AFRAGOLA ASL NAPOLI 2 NORD.

Inoltre la A.S.L. di Salerno, ha promesso che entro il prossimo mese si adegnerà anche Lei.

Riteniamo doveroso ringraziare pubblicamente, attraverso queste righe, i Dottori G. Hayek e C. De Felice del Policlinico Le Scotte di Siena, F. Santoleri (PE) la Dott.ssa F. Antonellini (RA), ciascuno dei quali con il loro costante lavoro ed interessamento hanno permesso di ottenere questi promettenti risultati.

Ora sta a tutti voi ottenere gli stessi risultati.

Invitiamo quindi tutte le famiglie che utilizzano i

prodotti della N.F.O. a fare la domanda alla propria A.S.L. di competenza, e alle famiglie che hanno già presentato la domanda, di sollecitare, ricorrendo anche al dirigente locale dell'associazione Rett, ed insistere; infatti non si capisce perchè, se per le A.S.L. su citate, la documentazione presentata è stata ritenuta valida, non lo deve essere anche per tutte le altre A.S.L.

Il S.S.N. è unico ed uguale per tutti.

Da parte nostra restiamo a completa disposizione per eventuali documenti che le A.S.L. vi dovessero richiedere, di regola alcuni codici ministeriali, che sono anche già presenti nel nostro sito: **www.oliodipescenorvegese.info** ma che potranno esserci richiesti con una semplice mail a: **transformitalia@libero.it**.

Non arrendiamoci, la strada è stata aperta, percorriamola assieme con insistenza e determinazione.

Ci fa piacere di portare a conoscenza una notizia che da tanto tempo era attesa un po' da tutti, e che ora finalmente si sta realizzando, procurando quel doveroso alleggerimento finanziario a tutte le famiglie interessate, che potranno, con più serenità, continuare ad usufruire dei benefici effetti dei prodotti della Norwegian Fish Oil.

Ci è gradita l'occasione per porgere a tutte le famiglie i nostri più cordiali saluti e auguri, con la speranza di poter presto comunicare che molte altre ASL hanno seguito l'esempio di quelle su citate.

Settembre 2011

Transforma AS Italia

Ezio Toni



A CELESTE

In una notte silenziosa,
splendente,
dal cielo stellato,
mentre la luna si specchiava
nella polla azzurra
è nata Celeste.

Bella
morbida
indifesa
occhi blu come il mare
capelli fini e biondi
guance screziate di oro.

In lei il compimento di un sogno
la speranza e la letizia
sostegno dei giorni nostri.
Alle prime luci dell'alba
si posa sereno ed intrepido lo sguardo
sul corpo
sull'anima sua che tinnendo,
esulta di gioia.

Volgo lo sguardo ad ostro
esplode in mille guizzi
l'onda leggiera
riversandosi nell'infinito.

*Milena, Giorgio e Vittoria
Remedello, 27 Luglio 2011*

Pubblichiamo in questo spazio la testimonianza inviataci da Emanuele della "Gaslini band band", che ha assistito le nostre bimbe durante le giornate del Convegno Nazionale di Genova e dell'Assemblea associativa.

Carissime,

dopo le grandi emozioni di sabato e domenica, mi sono ritrovato a cercare di ordinarle con le parole.

Volevo dirvi grazie per averci donato questa possibilità, per aver avuto fiducia nella Band!

Ho raccolto le emozioni dei volontari che erano con me, per tutti è stata una emozione forte e bellissima.

Parlare solo con gli occhi.

Siamo cresciuti in questo week end. E ne siamo contenti.

Volevo ringraziarvi, è stato bello stare insieme a voi, insieme ai volontari dell'Unitalsi, insieme alle ragazze che ci hanno donato la possibilità di crescere.

Ecco un mio breve racconto di queste due giornate. Si chiama "lo ballo" perchè quando si balla non si può parlare. E bisogna capirsi in altri modi.

Un caro carissimo saluto,

Emanuele "Math" Micheli

Io ballo

Non ho mai saputo ballare.

Anzi non ho mai saputo ballare in compagnia.

Nella mia stanza, ballo, spesso.

Da solo.

Non è che non ci abbia mai provato a ballare in compagnia, a coordinarmi con gli altri, ad andare al ritmo della musica, come gli altri. Ma mai ci sono riuscito, facendo scappare ragazze che pensavano di trovare qualcuno che le facesse ballare, oppure provando a ballare come se nessuno mi osservasse, ma anche in questo tentativo ho sempre fallito, sentendomi inadeguato.

Osservare gli altri ballare poi, mi ha sempre reso malinconico, un po' di invidia e la solita sensazione di inadeguatezza che solletica il mio spirito, sempre.

Io ballo, e continuerò a ballare. Ma ci sono esperienze che rendono più concreta la mia voglia di ballare.

Sabato e domenica è successo proprio questo.

Ho ballato.

Mi sono sentito inadeguato, come quando in una sala da ballo, sono solo i più bravi o i più incoscienti a scendere in pista, mi sono sentito coinvolto quando ho capito, che ci dovevo stare dentro al ballo, a fidarmi del mio corpo e del mio sguardo. Perché quando si balla non si parla.

E a me che piace parlare, raccontare, rappresentare, sabato all'inizio l'assenza di parole, di feedback spaventava, stimolava la mia inadeguatezza.

E così, subito all'inizio, me ne stavo ai bordi della pista, ad aspettare che dentro di me tutto si convincessesse che si può comunicare senza parlare.

Che si può ballare.

È stata Eleonora la prima a darmi fiducia. Eravamo in tanti, ma io non posso che parlare della mia memoria, della mia storia.

È stata Eleonora a seguire il mio "Squalo vegetariano" danzare di fronte a lei. Perché quando hai paura di ballare, preferisci che lo faccia qualcun altro al tuo posto, una specie di avatar, più semplicemente un burattino.

E così il mio squalo si muoveva, ma non c'era musica a farlo danzare.

La musica era dentro di me, provavo a esprimerla con il movimento.

Eleonora ogni tanto mi osservava.

Poi c'è stata Azzurra.

Ancora non mi ero buttato in pista a ballare.

Ancora con il mio bisogno ossessivo della parola, perchè non c'è niente da fare, se fino a 20 anni ero un timido cronico, poi sono diventato un aspirante narratore, e i narratori spesso credono che la parola sia l'unico strumento per mettere in comune, storie e avventure, esperienze e conoscenze.

Azzurra mi donava piccoli baci volanti, ma io rimanevo a bordo pista, con il ginocchio che iniziava a flettersi, e il piede a battere il tempo. Come sempre il mio piede, batte un ritmo diverso. Ma la voglia di ballare aumentava e anche il coraggio.

Sarà Maria, piccola piccolissima.

Ecco che iniziano i ricordi di sabato e domenica, fusi l'uno con l'altro.

Parlerò al presente, perchè le emozioni mi scuotono ancora adesso.

Sarà Maria, dicevo, la prima con cui mi ritroverò a ballare.

È in piedi tenuta da Maria Stella, mi avvicino e la prendo per mano.

C'è la musica.

E inizio a ballare, senza volerlo.

Senza deciderlo.

Inizio a muovermi insieme a Maria. Inizio a cercare un ritmo che non so se ho trovato.

Cerco un ritmo e questo mi basta, perchè nella musica per comunicare bisogna trovare il ritmo.

Maria non mi dà istruzioni, potrei sembrare solo, ma non lo sono. Maria si poggia sulle mie ginocchia per stare in equilibrio e ha le mie scoordinate mani come punto di riferimento.

Con Maria, la piccolissima Maria, inizia un ballo sfrenato.

A un certo punto arriva "La vasca" di Alex Britti.

Tutta la sala balla, tutti cantiamo, perchè se nel ballo non puoi parlare, puoi cantare.

E le nostre ballerine con noi. A ballare.

Eleonora che ha bisogno di una canzone tutta sua, cantata da Stefania, Benedetta che con me non balla, ma quando arriva Claudia inizia a ridere, e poi anche con me, perchè forse la mia risata ha un ritmo più semplice, più comprensibile.

E poi c'è Alessia, che vuole Michele, e che sta con noi con il suo ritmo e noi alla ricerca di andare in sintonia, perchè ogni volta che vai allo stesso ritmo, sembra possibile dirsi qualcosa.

Poi all'improvviso, silenzio.

È domenica mattina.

Io e Lara, abbiamo ballato felicemente a lungo, due ore filate.

Il Silenzio, è solo mio, perchè la musica continua e tutti continuano i loro balli.

Perchè per ballare non c'è bisogno di alzarsi in piedi, non c'è bisogno di battere le mani, o tenere il tempo, si balla anche solo attraverso lo sguardo.

E allora io mi siedo, saranno stati al massimo 5 minuti.

Mi siedo in silenzio a guardare, a osservare.

Come facevo da ragazzino nelle sale da ballo.

Ma ora sono felice, non è come da ragazzino, in cui mi sentivo fuori posto.

Ora osservo perché certi momenti bisogna guardarli da soli.

Bisogna guardarli nel proprio silenzio.

Ecco quello che ho visto e quello che ho imparato. Marisole, 9 anni, sorride con l'apparecchio, mi chiede se può ballare lei con Lara.

Io lascio fare e mi siedo, e da qui, grazie a Marisole, inizio a guardare. Marisole conduce Lara in un ballo bellissimo, dolcissimo, Lara con lei balla che è un'altra cosa a come faceva con me.

Marisole ha il ritmo giusto.

Io ero a forzare i miei muscoli a cercarli uno per uno, Marisole e Lara ballano come se fosse sempre successo. Avanti e indietro. E non servirebbe neppure la musica. Perché Marisole, 9 anni e gli occhi chiari, guarda Lara e sorride. Comprende la differenza, ma non si spaventa.

Capisce che bisogna ballare in due, e accettare i propri ritmi, diversi. Bisogna ascoltarsi, ma quando si balla non si può parlare.

E così Marisole parla con gli occhi e il sorriso. E Lara la segue.

La mia magia personale continua guardando il nostro Max con Ilaria. Ilaria ogni tanto si alza ed è una festa. Max, non parla e la guarda, sempre. Perché cerca altro, Max sta cercando un appiglio per capire. Anche qui si balla, si danza con gli occhi. E poi c'è Elisa, che fa addormentare la sua piccola, insieme a Valentina, Valeria e Martina.

Ed ecco di nuovo la magia, vedere le sorelline (così le chiamavamo per distinguerle dalle bambine dagli occhi belli, insieme ad Elena quando ci siamo incontrati per preparare la giornata) che ballano senza problemi.

Ballano con chi è diverso e non può comunicare parlando.

Ballano senza porsi il problema della diversità, anzi riconoscendola e ascoltandola.

Perché il ballo è proprio questo, mettere ognuno al proprio ritmo, nella speranza di trovarsi in armonia con qualcuno che ti possa ascoltare. Non serve parlare.

Non serve neppure cantare.

Non serve battere le mani.

Non serve saper tenere il ritmo con il piede.

Serve solo la musica composta dai propri sguardi, dal ritmo del proprio respiro, del proprio battito.

Serve solo il rispetto per chi è diverso, per chi è più fragile, per chi aspetta di ballare con te.

E allora io ballo e ho ricominciato.

Dopo essermi isolato per osservare, torno a ballare.

Con noi, tutte le sorelline che ballano insieme a noi, insieme a chi è più fragile.

Con la consapevolezza che la fragilità va ascoltata e rispettata.

Con la consapevolezza che ci sono dei bambini che hanno già capito tutto e lo fanno già.

Con la speranza, che non se lo dimentichino mai. Di ballare.

Di ballare tutti insieme.

Ognuno al suo ritmo, con la voglia di trovare il ritmo dell'altro.

Ballare.

Con gli occhi e il sorriso.

Ballare.

Ridiamoci su

Siamo due mamme, ci siamo conosciute durante un ricovero a Siena, sotto l'ala protettiva del Dott. Hayek.

Nel tempo che precede il ricovero ci sono tante ansie per la preparazione a tutti gli esami da svolgere e per le tante sperate risposte, ma una volta arrivate abbiamo trovato un clima familiare e tanta disponibilità verso le esigenze non solo cliniche delle bimbe, che hanno reso le loro giornate il più normali possibile, senza tutte le costrizioni che si potrebbero avere in un ricovero.

Tra noi genitori è nata una splendida amicizia, trovando tanti punti in comune nelle nostre vite, accumulati dalla presenza al nostro fianco di due bimbe bellissime e tanto speciali come Vittoria e Giovanna.

Durante il ricovero abbiamo festeggiato il sesto compleanno di Giovanna con un'uscita pomeridiana nel centro di Siena (città bellissima, ricca di storia e tradizioni), con tanto di foto e cenetta nel borgo antico e tante, tante risate; ci siamo davvero divertiti nel passare questa serata insieme.

La cosa che ci ha sorprese è stata che al ritorno, guardandoci in faccia il nostro pensiero è stato lo stesso: era da tanto tempo che non ci si divertiva tanto. Chi poteva mai pensare che un ricovero potesse essere tanto divertente? Così vogliamo ringraziare tutto il reparto per averci dato modo di passare una giornata diversa dal solito... A quando la prossima?



Con affetto, Grazia e Rosaria

Iniziative a favore dell'AIRETT

Ancora tante le iniziative a sostegno dell'associazione e delle sue attività, realizzate nei mesi passati dai nostri soci e simpatizzanti: grazie a tutti!

TRENTINO *Responsabile regionale: Erido Moratti*

Domenica 24 luglio - FONDO (Alta Val di Non)

In occasione della rievocazione storica del "Cammino di Santiago di Compostela" è stato allestito un mercatino. Tra le varie bancarelle c'era anche la "casetta" di AIRETT. In una suggestiva cornice medievale Luigi Erspamer e Domenica Brancazio, genitori della piccola Ida, hanno approntato una ricca bancarella con vari oggetti e indumenti confezionati da AIRETT e da bellissimi e vari e manufatti realizzati appositamente da sorelle, amici e conoscenti di Domenica e Luigi per raccogliere fondi a favore dell'associazione delle "bimbe dagli occhi belli". Grazie al loro impegno e alla capacità di coinvolgere persone solidali, la manifestazione è stata un successo, contribuendo in modo importante a sostenere l'associazione.



Sabato 27 agosto - TUENNO (Val di Non)

Anche quest'anno si è svolta l'ormai storica PEDALATA E PASSEGGIATA DELLA SOLIDARIETÀ. Una pedalata e passeggiata in compagnia per sostenere AIRETT (Associazione Italiana Rett) e ADMO (Associazione Donatori Midollo Osseo). Un grande grazie all'associazione AMICI DELLA BICICLETTA che da ormai più di un decennio organizza la manifestazione impegnandosi per la solidarietà.



9-10-11 settembre - TRENTO

Il presidente dell'Associazione Amici della città di Trento, Stefano Grassi, attraverso l'accogliente e simpatica famiglia Masala, associata ad AIRETT, ci ha fatto partecipi di una bellissima manifestazione: il Palio delle contrade della città di Trento. Un evento che, il 9-10-11 settembre, ha trasformato il centro della città e l'ha fatta rivivere



magicamente in epoca medioevale tra arcieri, giocolieri, mestieri antichi.

Stefano Grassi ha presentato e parlato ampiamente dell'AIRETT sia dal microfono che dalle pagine del fitto libricino che pubblicizzava l'evento, facendo conoscere ampiamente la malattia e l'associazione.

Nella piazza principale è stata messa a disposizione dell'AIRETT un'area nella quale abbiamo potuto allestire un gazebo per raccogliere fondi.

Per l'AIRETT è stata un'opportunità importantissima per la visibilità, la divulgazione e, grazie alla generosità degli avventori, anche per la raccolta fondi stessa, ma anche un'occasione speciale per iniziare una collaborazione con una associazione che si è dimostrata molto sensibile e generosa. Anche da queste pagine rivolgiamo un caloroso ringraziamento agli "Amici della città di Trento" per il loro sostegno.

LOMBARDIA Responsabile regionale: Gabriella Riboldi

Sabato 7 maggio 2011 - CINISELLO BALSAMO (Mi)

In occasione della Festa della mamma si è svolto un mercatino di piantine e lavori artigianali a sostegno dell'AIRETT. Grazie a tutti per il sostegno!



11-12 giugno 2011 - S. FIORANO (Lo)

Barbara e Adriano Verani hanno organizzato presso l'oratorio Don Bosco di S. Fiorano una raccolta fondi in occasione del torneo giovanile di calcio.

Ringraziamo il Parroco ed il Consiglio Pastorale per averci ospitato ed aver integrato la nostra raccolta con un'offerta importante, gli organizzatori del torneo e tutti i bambini e ragazzi che di loro iniziativa hanno venduto il nostro materiale nell'oratorio e nel paese, rendendo la raccolta molto proficua.

AIRETT ringrazia la famiglia Verani e tutti quanti hanno contribuito all'iniziativa.

Domenica 22 maggio 2011 - CREMOSANO (Cr)

Si è svolto presso l'oratorio di Cremosano un incontro per far conoscere la Sindrome di Rett e la nostra associazione: vi hanno partecipato i genitori di insieme alla responsabile regionale AIRETT.

Grazie a tutti coloro che sono intervenuti.

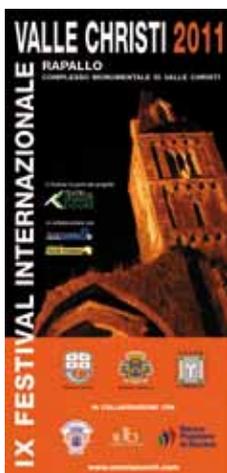


Agosto 2011 - TOIRANO (Sv)

Anche quest'anno durante la "Sagra dei Gumbi" che si svolge la prima settimana di Agosto a Toirano (SV), era presente una bancarella in favore della nostra associazione. Grazie a Alessandro e Federica Panté di Casorezzo (Mi) che l'hanno organizzata, alla loro famiglia e a tutti gli amici che li hanno aiutati e sostenuti.

17-18 settembre - BUSTO ARSIZIO (Va)

"Ti leggo un libro" è il titolo del simpatico spettacolo per grandi e piccini approntato con grande impegno e amore con la finalità di raccolta fondi per la nostra associazione: ottimamente diretto da Borgonovi Maria Lina Perri è stato interpretato da Giulia, mamma di Benedetta, nostra "bimba dagli occhi belli", insieme con altre mamme della scuola dell'infanzia S. Anna di Busto Arsizio. Grazie a tutti e auguri per una nuova carriera!



LIGURIA

Responsabile regionale: Giancarlo Dughera

A Rapallo tra luglio ed agosto, grazie anche al contributo di Giancarlo Dughera della ditta COFI, si è svolto il FESTIVAL INTERNAZIONALE DI VALLE CRISTI con teatro, musica e danza, sotto la direzione artistica di Mariachiara Pipino e l'organizzazione di Luciana Sudano e Cristina Konig della Omnia Service.

Ed è stato proprio grazie a questa iniziativa e alla presentazione della Sindrome di Rett e delle finalità della nostra associazione fatta da Giancarlo Dughera, responsabile ligure di AIRETT, che la signora che ha finanziato un intero progetto di ricerca ci ha conosciuto e ha generosamente deciso di sostenerci.

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
abruzzo@airett.it

■ **BASILICATA:**

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

■ **CAMPANIA:**

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

■ **EMILIA ROMAGNA:**

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

■ **LAZIO:**

Jolanta M. Saran
Via G. Volpe 15, 00133 Roma
Tel./fax 06.72634537, Cell. 335.6410345 e
329.6197263
lazio@airett.it

■ **LIGURIA:**

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

■ **LOMBARDIA, PIEMONTE e VALLE D'AOSTA:**

Gabriella Riboldi
Via Messa 8, 20052 Monza (MB),
Tel. 039.2021215, Cell. 333.3466001
lombardia@airett.it

■ **MARCHE:**

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

■ **MOLISE:**

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

■ **PUGLIA:**

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

■ **SARDEGNA:**

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

■ **SICILIA:**

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

■ **TOSCANA E UMBRIA:**

Sbrolli Claudia
Via G. Barzellotti 69 - 53025 Piancastagnaio (Si)
Tel. 0577786099 cell. 339.8835976 (dopo le 20.30)
toscana@airett.it

■ **TRENTINO:**

Erido Moratti - Marisa Grandi
Via Leonardi 84, 38019 Tuenno (TN),
Tel. 0463.451020
trentinoaltoadige@airett.it

■ **VENETO E FRIULI VENEZIA GIULIA:**

Antonella Faleschini
Via G. Marconi 11, 30030 Salzano (Ve)
Tel. 041.5745851 Cell 333.3232258
veneto@airett.it

ATTENZIONE!

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

Il contatto giusto... la risposta giusta

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

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

Consiglio Direttivo:		
Responsabile	Attività	Recapiti
Lucia Dovigo Dell'Oro - Presidente A.I.R. -	Pubbliche relazioni - Gestione patrimonio AIRETT - Responsabile Rivista ViviRett - Esame coordinamento nuovi progetti - Contatti con medici specialisti nazionali e internazionali - Contatti con Comitato scientifico AIRETT Sito internet	direttivo@airett.it 339.83.36.978 - 045.92.30.493
Nicola Sini - Vicepresidente -	Contatti F.I.S.H. - Contatti UNIAMO - Invio rivista ViviRett e materiale associativo	nicolasini@tiscali.it 328.91.29.069 - 031.52.42.59
Ines Bianchi - Segretaria -	Segreteria - Biglietti Natale Coordinamento responsabili regionali	inesbianchi@villamariarimini.it 338.56.27.453 - 0541.38.59.74
Cristina Tait - Consigliere -	Consigliere In attesa di definizione incarico	cristinatait@alice.it 0461.245378 - 339.3173318
Giuseppe Scanella - Consigliere -	Consigliere In attesa di definizione incarico	giuseppescannella74@gmail.com 0373.274640
Isabella Motisi - Consigliere -	Consigliere In attesa di definizione incarico	isbellamotisi@tiscali.it 328.3872485
Aldo Garzia - Consigliere -	Iniziative raccolta fondi	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 per effettuare i bonifici bancari a favore dell'AIRETT 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



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.



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 ANNODATO - Offerta libera a partire da Euro 11,00 + spese di spedizione (Il ricavato della vendita sarà devoluto all'AIRETT)

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.



Rino il girino - Offerta libera a partire da Euro 10,00 + spese di spedizione (Il ricavato della vendita sarà devoluto all'AIRETT)

Trasformare la difficoltà di avere un figlio diversamente abile in un'occasione per compiere un atto d'amore. Non solo nei suoi confronti, ma anche dei suoi compagni di classe, dando loro la possibilità di conoscere quanto sia bello saper tendere la mano all'altro fin da piccoli. E' questo il sogno che è riuscita a realizzare Isabella Motisi, mamma di Noemi, affetta da sindrome di Rett. Isabella ha deciso di aprirsi al mondo che circondava sua figlia, quello della scuola, per dare a Noemi la possibilità di vivere al meglio questa esperienza coinvolgendo i suoi compagni e gli insegnanti in un concorso a cui hanno partecipato circa quattrocento ragazzi, scrivendo storie e racconti e realizzando disegni che sono poi stati raccolti nel libro.

Il libro si può richiedere:
all'indirizzo e-mail lombardia@airett.it
al numero **039.2021215**



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

In occasione del suo Ventennale, l'AIRETT ha invitato i clinici del Comitato Scientifico a realizzare un libretto informativo sull'affezione, con il contributo anche di alcuni Collaboratori, allo scopo di promuovere un avanzamento della presa in carico delle bambine, ragazze, donne con Sindrome di Rett.

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

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

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



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 Pasco - Via San Pausini, 5 - 80100 NAPOLI - Tel. 0815666703

EMILIA ROMAGNA

Centro di riferimento per la sola diagnosi molecolare (MeCP2)

- **Az. Osp. Univ. di Ferrara, UO Genetica Medica** Via Fossato di Mortara, 74, Ferrara Prof.ssa Alessandra Ferlini, tel. 0532 974404, fla@unife.it per la diagnosi clinica Dott.ssa Stefania Bigoni tel. 0532 237664 bgs@unife.it per il test molecolare Dott.ssa Anna Ravani tel. 0532 974498 rvn@unife.it

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 - 0516361230/1259/1235/1359 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 <http://www.aospa.pra.it>

- **A.O. Modena - Policlinico di Modena**

Via del Pozzo, 71- 41100 MODENA Tel. 059 422.2111 <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 genetiche-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 Fetebenefratelli 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 Iussi - Servizio di NPI tel. 0882416210

per il test molecolare Dott. Leopoldo Zelante Servizio di Genetica Medica Tel. 0882416288 fax 0882411616 e-mail izelante@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. Crobù**

Ospedale Pediatrico "Fratelli Crobù" - Loc. Canonica 09016 IGLESIAS (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 Cavallii, 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@ospedaverona.it <http://www.ospedaverona.it/>



Per associarsi

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

I versamenti devono essere effettuati su:

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

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

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